Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 06-31843

54. **TÍTULO** Proceso para la preparación de compuestos heterocíclicos N-amino sustituidos.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D209/08, 209/86, 401/04, 401/12, 209/401/00, A61K31/404, 31/4439, 31/4427.

71. **SOLICITANTE** Aventis Pharmaceuticals Inc.

DOMICILIO Bridgewater, New Jersey, Estados Unidos

74. **APODERADO** Luis Patiño Leyva

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 31 de marzo de 2006

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06031843 00000000 Folios: 176
Fecha (AMD): 2006-03-31 11:51:01
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL: 03-05-2006

① **SOLICITUD DE :**

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capitulo I. ☒ Capitulo II.

SOLICITANTE (71)	Nombre: **AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.** Dirección: 300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, NJ 08807 Estados Unidos Nacionalidad o Domicilio: Bridgewater, New Jersey, Estados Unidos Lugar de Constitución: Estados Unidos Teléfono: Fax: E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ **REPRESENTANTE O APODERADO**	Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA Dirección Cra. 11ª No. 94-76 – Of. 308 Teléfono: 6161948 Fax: 6163976 E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☒ Cual _____ Número 2.930.616 TP 2698
④ **INVENTOR (ES) (72)**	Nombre: WEIBERTH Franz Dirección: 114 East Becks Boulevard, Nacionalidad o Domicilio: NJ 08551, Estados Unidos	

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/032086 Fecha Octubre 1 de 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/035496 A1 Fecha Abril 21 de 2005

⑥ **Título (54)** **PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS N-AMINO SUSTITUIDOS.**

⑦ **Clasificación Internacional (51)** C07D 209/08, 209/86, 401/04, 401/12, 209/00, 401/00 A61K 31/404, 31/4439, 31/4427

⑧ **PRIORIDAD:**	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Numero de Solicitud
SI ☒ NO ☐	Estados Unidos	Octubre 3 de 2003	60/508,335

⑨ **Comprobante de pago: 06 – 23,447** **Fecha: Marzo 23 de 2006**

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.

ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [x] Documento que acredita existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional 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 deposito 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.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros Reporte de Búsqueda Internacional.

(11) FIGURA CARACTERISTICA

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA:

C.C. 2.930.616 Bogotá T.P. 2698

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.

2

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

Nombre	Dirección	Domicilio
LEE George E.	2 Seville Drive,	Somerville, NJ 08876, Estados Unidos
HANNA Reda G.	1043 Treeline Drive,	Allentown, PA 18103, Estados Unidos
DUBBERKE Silke	Kloberstrasse 9,	65439 Floersheim, Alemania
UTZ Roland	Via Lepetit,	140, I-12075 Garessio, Italia
MUELLER-LEHAR Jurgen	Am Zuckerberg 21b,	55278 Weinolsheim, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia del formato de solicitud de patente internacional.

Copia formulario PCT/IB/308 correspondiente a la notificación informando al solicitante de la comunicación de la solicitud internacional a las oficinas designadas.

Copia formulario PCT/IB/332 correspondiente a la información de notificación de oficinas elegidas.

Copia formulario PCT/IPEA/402 correspondiente a la notificación de recibo de solicitud de examen preliminar internacional.

4
4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06021843 00000000 Folios: 170
Fecha (AMD): 2006-03-31 11:51:01
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 23,447
FECHA : MARZO 23 DE 2006

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	40240240	23/03/2006	926,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

Ref. 57991

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
R. PETER WIDIN

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
COUNTY CLERK

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
COUNTY OF SOMERSET

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY

6. THE 9TH DAY OF APRIL 2002

7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A149012

9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE

GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

G.HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

The undersigned , acting on behalf of and representing of **AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.**, domiciled in 300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, New Jersey, USA, hereby appoint(s) **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO** and/or **LUIS PATIÑO LEYVA**, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia , as our true and legal attorney with the necessary powers:

1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs and models, commercial ensigns and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in East Millstone, NJ on this 1st day of March of 2002.

ROSS J. OEHLER
ASSISTANT SECRETARY

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

Yo (nosotros) , obrando en nombre propio y representación de **AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.**, con domicilio en 300 Sommerset Corporate Boulevard, Bridgewater, New Jersey, Estados Unidos de América, nombro(amos) a **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO** y/o **LUIS PATIÑO LEYVA**, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, Cra 11ª No 94-76, Oficina 308, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en el de de .

El Notario Cuarto del Círculo de Bogotá hace constar que la firma de esta carta coincide con la que aparece en documento que tengo en mi poder.
TRES (3) MAR 2002
GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

NOTARIAL CERTIFICATE (Corporation)

UNITED STATES OF AMERICA)
STATE OF NEW JERSEY) ss.
COUNTY OF SOMERSET)

On this 1st day of **March, 2002**, personally appeared before me, **Ross J. Oehler, Assistant Secretary**, known or identified to me to be the individual described in and who executed the foregoing document, **Power of Attorney**, and acknowledged the same as a free act and deed for uses and purposes therein expressed by authority of the said Corporation incorporated under the laws of the State of Delaware, United States of America.

I further certify that said authority, dated **November 29, 2000**, is based on a **Resolution of the Board of Directors of said Corporation**, which I have seen, appointing the said individual Attorney-in-fact with full power to sign the foregoing document on behalf of the said Corporation and that the purposes for which said document is granted are within the scope of the objects or activities of said Corporation,

SEAL

Nancy J Ingram
Notary Public

Nancy J. Ingram
Notary Public, State of New Jersey
My Commission Expires August 2, 2004

Notary Signature
Print or Type Name
of Notary Expiration

STATE OF NEW JERSEY
COUNTY OF SOMERSET. } ss.:

I, PETER R. WIDIN, Clerk of the County of Somerset and also Deputy Clerk of the Superior Court in and for said County, the same being a Court of Record, Do Hereby Certify, that Nancy J Ingram

whose name is subscribed to the certificate of acknowledgement, proof or affidavit of the annexed instrument, was at the time of taking such aknowledgement, proof or affidavit, a NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

in and for said State, duly appointed, qualified, commissioned and sworn and authorized by law to take affidavits, acknowledgements or proofs of deeds or conveyances for lands, tenements or hereditaments and other instruments in writing in said State of New Jersey. And I further Certify, that I am well acquainted with the handwriting of said official and verily believe the signature to the said certificate of acknowledgement, proof or affidavit is genuine.

In Testimony Whereof, I have hereunto set my hand and affixed the seal of said County on

APR - 5 2002 R. PETER WIDIN ..... Clerk.
by Deborah L. Anderson Special Deputy Clerk.

El Notario Cuarto del Círculo de Bogotá hace constar que la copia anterior es fiel de un documento que se muestra en la misma.
13 [illegible] 2006
GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

TRADUCCION OFICIAL DEL INGLES de las certificaciones y la Apostilla adjuntas al poder que la compañía AVENTIS PHARMACEUTICALS INC domiciliada en Bridgewater, New Jersey, E.U.A., otorga a Gustavo Hollmann Restrepo y/o Luis Patiño Leyva.

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

ESTADO DE NEW JERSEY

CONDADO DE SOMERSET

El día 1° de Marzo del año 2002 ante la suscrita Notaria compareció personalmente Ross J. Oehler, Secretario Suplente, quien yo sé o quien comprobó ante mí que es la persona mencionada en el adjunto poder y quien lo ejecutó, y él reconoció haber ejecutado dicho instrumento como un acto libre y voluntario destinado para los usos y propósitos allí expresados en virtud a la autoridad que le concede la mencionada sociedad, la cual está incorporada de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Certifico además que dicha autoridad, fechada el 29 de Noviembre del 2000, se basa en una resolución de la Junta de Directores de la mencionada sociedad, documento que yo he tenido a la vista, nombrando a la mencionada persona apoderado con todo poder para firmar el instrumento adjunto en nombre de dicha sociedad, y que los propósitos para los cuales se otorga dicho instrumento se encuentran dentro del alcance de los objetivos o actividades de la mencionada corporación.

Nancy J. Ingram

Notaria Pública del Estado de New Jersey

Mi comisión expira Agosto 2 del 2004

(Firma y Sello Oficial)

GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

9

ESTADO DE NEW JERSEY, CONDADO DE SOMERSET

Yo, Peter S. Widin, Secretario del Condado de Somerset y Secretario Suplente de la Corte Superior de dicho Condado, la cual es una Corte de Registro, certifico que Nancy J. Ingram, cuyo nombre aparece suscrito al certificado de reconocimiento, prueba o declaración del instrumento adjunto, era en el momento de tomar tal reconocimiento, prueba o declaración Notaria Pública en y para el Estado de New Jersey, debidamente nombrada, calificada, comisionada y juramentada y autorizada por la ley para tomar declaraciones, reconocimientos o pruebas de escrituras o traspasos de tierras, tenencias o herencias y otros instrumentos escritos en el mencionado Estado. Y certifico además que conozco bien la firma de dicha funcionaria y estoy convencido de que la firma que aparece en el mencionado certificado de reconocimiento, prueba o declaración es genuina.

En testimonio de lo cual coloco mi firma y el sello del Condado el día de hoy 5 de Abril del 2002.

R. Peter Widin, Secretario

Deborah L. Anderson, Secretaria Especial Suplente

(Firma y Sello Oficial)

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. Ha sido firmado por: R. Peter Widin
3. En su calidad de: Secretario del Condado
4. Y lleva el sello: del Condado de Somerset

Confirmado

5. En: Trenton, New Jersey 6. El día: Abril 9/2002
7. Por: John E. McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
8. Bajo el No.: A149012
9. Sello: Secretaría de Estado de New Jersey
10. Firma: (ilegible)

M. Méndez S.

El Notario Cuarto del Círculo de Bogotá hace constar que esta fotocopia coincide con el original de un documento que tuve a la vista

13 MAR 2006

GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

223893
J.H. Mendez
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2002 APR 22 P 12: 19

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

10

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
   TINA M WISBESKI

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
   NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
   TINA M WISBESKI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY

6. THE 8TH DAY OF MARCH 2006

7. BY: Bradley I. Abelow, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A253524

9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE

Bradley Abelow

NOTARIAL TRUE COPY

UNITED STATES OF AMERICA)
STATE OF NEW JERSEY) ss.
COUNTY OF SOMERSET)

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME,

I Do Hereby Certify under the Oath of my Office and Seal that the annexed document(s) are TRUE COPIES of the original document(s) which I have compared.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed the Seal under the Oath of my Office

At Bridgewater, New Jersey, United States of America

this 3rd day of March, 2006.

SEAL

Notary Public

Tina M. Wisbeski
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires August 5, 2009

Notary Signature

Print or Type Name of Notary, Expiration Date, if any, Title or Jurisdiction Area

Docket No. USAV2001/0199 CO

USAV2001/0199 US PSP

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received and intending to be legally bound, I/we, the undersigned joint inventor(s) (Assignor(s)), sell, assign and transfer to **Aventis Pharmaceuticals Inc.** (Assignee), 300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, New Jersey 08807-2854, United States of America, and its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest in and to my/our invention and any improvements thereon for all countries of the world, relating in and to the application for United States Letters Patent therefor, assigned Attorney Docket No. USAV2001/0199/US PSP and (if filed prior to the execution hereof) filed on October 3, 2003, as Serial No. 60/508,335, entitled

PROCESS FOR THE PREPARATION OF N-AMINO SUBSTITUTED HETEROCYCLIC COMPOUNDS

and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, including the right to claim priority based on said United States application, and under any and all Letters Patent which may be granted therefor, and all right, title and interest in and to every patent application filed or to be filed on said invention in any other country or patent organization, including continuations, divisions, renewals, revivals, and any substitute applications of said United States application, and any and all patents which may issue thereon, and any reissues, pipelines and extensions, and governmental exclusivity rights of the same.

I/we authorize and request competent authorities to grant and issue any and all patents on said invention to said assignee or its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as said assignee may designate.

I/we agree that, when requested, I/we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining patents for said invention in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns, legal representatives or nominees.

I/we covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that I/we have full right to convey the same as herein expressed.

Signed at Bridgewater, NJ, USA on this 23rd day of January, 2004.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: Franz WEIBERTH
Residential Address: 114 E. Becks Blvd.
Raritan Township, NJ 08551

Signed at Bridgewater, NJ, USA on this 23rd day of January, 2004.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: George Everett LEE
Residential Address: 2 Seville
Somerville, NJ 08875

Signed at Bridgewater, NJ, USA on this 23rd day of January, 2004.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: Reda G. HANNA
Residential Address: 1043 Treeline Drive
Allentown, PA 18103

Signed at _____ on this _____ day of _____, 2004.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: Juergen MUELLER-LEHAR
Residential Address: Am Zuckerberg 21 b
55278 Weinolsheim, DE

Signed at _____ on this _____ day of _____, 2004.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: George Everett LEE
Residential Address: 2 Seville
Somerville, NJ 08875

Signed at _____ on this _____ day of _____, 2004.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: Reda G. HANNA
Residential Address: 1043 Treeline Drive
Allentown, PA 18103

Signed at Frankfurt, Germany on this 16th day of January, 2004.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: Juergen MUELLER-LEHAR
Residential Address: Am Zuckerberg 21 b
55278 Weinolsheim, DE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office
ASSISTANT SECRETARY AND COMMISSIONER
OF PATENTS AND TRADEMARKS
Washington, D.C. 20231

MARCH 31, 2004

PTAS *700074259A*

AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.
BALARAM GUPTA
ROUTE 202-206 / P.O. BOX 6800
BRIDGEWATER, NJ 08807-0800

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 703-308-9723. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231.

RECORDATION DATE: 03/25/2004 REEL/FRAME: 014461/0022
NUMBER OF PAGES: 5

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

ASSIGNOR:
WEIBERTH, FRANZ DOC DATE: 01/23/2004

ASSIGNOR:
LEE, GEORGE EVERETT DOC DATE: 01/23/2004

ASSIGNOR:
HANNA, REDA G. DOC DATE: 01/23/2004

ASSIGNOR:
MUELLER-LEHAR, JUERGEN DOC DATE: 01/16/2004

ASSIGNEE:
AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.
300 SOMERSET CORPORATE BOULEVARD
BRIDGEWATER, NEW JERSEY 08807

014461/0022 PAGE 2

SERIAL NUMBER: 60508335 FILING DATE: 10/03/2003
PATENT NUMBER: ISSUE DATE:

MARY BENTON, EXAMINER
ASSIGNMENT DIVISION
OFFICE OF PUBLIC RECORDS

17

Assignment Deed

Between:

Aventis Pharma Deutschland GmbH, located at Brüningstr. 50, D-65929 Frankfurt, Germany,
hereunder designated „Aventis Pharma Deutschland GmbH"

And:

Aventis Pharmaceuticals Inc., Route 202-206, Bridgewater, NJ 08807, USA

Whereas:

Aventis Pharma Deutschland GmbH is now the owner of the rights of inventors Silke Dubberke and
Roland Utz of U.S. Appln. No. 60/508,335 filed on October 3, 2003.

and Aventis Pharmaceuticals Inc. - is desirous of obtaining the ownership.

NOW THEREFORE, be it known that, for good and valuable consideration the receipt of which from Aventis Pharmaceuticals Inc. is hereby acknowledged. Aventis Pharma Deutschland GmbH has sold, assigned, transferred, and set over, and does hereby sell assign, transfer, and set over unto Aventis Pharmaceuticals Inc. its lawful successors and assigns, its entire right, title, and interest in the Patents, and all divisions- , and continuations thereof, and all Letters Patent of the United States which may be granted thereon, and all reissues thereof, and hereby authorizes and requests the Commissioner of Patents and Trademarks of the United States to issue all future Letters Patent which may be granted to Aventis Pharmaceuticals Inc. its - successors and assigns, in accordance with the terms of this Assignment.

This assignment will transfer the entire right of the application at the date of execution of this Deed.

Signed in Frankfurt, Germany, on April 21, 2004

Aventis Pharma Deutschland GmbH

ppa i.V.

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office
ASSISTANT SECRETARY AND COMMISSIONER
OF PATENTS AND TRADEMARKS
Washington, D.C. 20231

MAY 06, 2004

PTAS *700081162A*

AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.
BALARUM GUPTA
ROUTE 202-206
P. . BOX 6800
BRIDGEWATER, NJ 08807-0800

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 703-308-9723. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231.

RECORDATION DATE: 04/28/2004 REEL/FRAME: 014575/0547
NUMBER OF PAGES: 2

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

ASSIGNOR:
AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH DOC DATE: 04/21/2004

ASSIGNEE:
AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.
300 SOMERSET CORPORATE BOULEVARD
BRIDGEWATER, NEW JERSEY 08807

SERIAL NUMBER: 60508335 FILING DATE: 10/03/2003
PATENT NUMBER: ISSUE DATE:

THERESA FREDERICK, EXAMINER
ASSIGNMENT DIVISION
OFFICE OF PUBLIC RECORDS

HOE USAV2001/0199 US PSP

ASSIGNMENT

For valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged,

I/we
Silke Dubberke, Kloberstrasse 9, 65439 Flörsheim, Germany
Roland Utz, Via R. Lepetit 140, 12075 Garessio, Italia

The inventors are citizens of Germany

hereby sell, assign, and transfer unto **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH**
a corporation organized under the laws of Germany,
located at 65929 Frankfurt am Main, Germany

the entire right, title and interest in and to my/our application for Letters Patent of the United States , executed concurrently herewith

Ser.-No.: **60/508,335**

filed: **October 3, 2003**

entitled: **Process for the Preparation of N-Amino Substituted Heterocyclic Compounds**

and my/our entire right, title, and interest in and to all my/our inventions disclosed in said application for Letters Patent, and in and to all divisional or continuation applications that may be filed for United States Letters Patent for any of said inventions, and in and to all patents that may be granted on the foregoing applications, and I/we hereby agree, whenever requested, to communicate to said assignee, its successors and assigns, any facts known to me/us respecting said inventions, to testify in any legal proceeding, and to execute all applications or papers necessary to obtain and maintain proper patent protection on said inventions in the United States.

Inventor(s):

Silke Dubberke Date: 11.02.2004
Silke Dubberke

Date: 16.02.2004
Roland Utz

20

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office
ASSISTANT SECRETARY AND COMMISSIONER
OF PATENTS AND TRADEMARKS
Washington, D.C. 20231

MARCH 31, 2004

PTAS

700074301A

AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.
BALARAM GUPTA
ROUTE 202-206 / P.O. BOX 6800
BRIDGEWATER, NJ 08807-0800

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 703-308-9723. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231.

RECORDATION DATE: 03/25/2004 REEL/FRAME: 014461/0207
NUMBER OF PAGES: 2

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

ASSIGNOR:
DUBBERKE, SILKE DOC DATE: 02/11/2004

ASSIGNOR:
UTZ, ROLAND DOC DATE: 02/16/2004

ASSIGNEE:
AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
FRANKFURT AM MAIN, FED REP
GERMANY
65929

SERIAL NUMBER: 60508335 FILING DATE: 10/03/2003
PATENT NUMBER: ISSUE DATE:

21

014461/0207 PAGE 2

MARY BENTON, EXAMINER
ASSIGNMENT DIVISION
OFFICE OF PUBLIC RECORDS

787

22

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
21 April 2005 (21.04.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/035496 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 209/08

(21) International Application Number: PCT/US2004/032086

(22) International Filing Date: 1 October 2004 (01.10.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/508,335 3 October 2003 (03.10.2003) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): AVENTIS PHARMACEUTICALS INC. [US/US]; 300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, NJ 08807-2854 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): WEIBERTH, Franz [US/US]; 114 East Becks Boulevard, Ringoes, NJ 08551 (US). LEE, George, E. [US/US]; 2 Seville Drive, Somerville, NJ 08876 (US). HANNA, Reda, G. [US/US]; 1043 Treeline Drive, Allentown, PA 18103 (US). DUEBERKE, Silke [DE/DE]; Kloberstrasse 9, 65439 Floersheim (DE). UTZ, Roland [DE/IT]; Via Lepetit, 140, I-12075 Garessio (IT). MUELLER-LEHAR, Jurgen [DE/DE]; Am Zuckerberg 21b, 55278 Weinolsheim (DE).

(74) Agents: GUPTA, Balaram et al.; Aventis Pharmaceuticals Inc., Route 202-206, P.O. Box 6800, Bridgewater, NJ 08807-0800 (US).

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

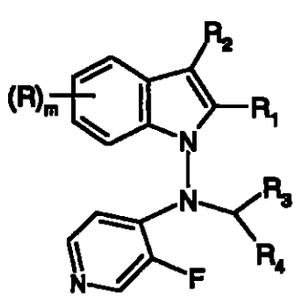
(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:
— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations*
— *of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only*

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

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 N-AMINO SUBSTITUTED HETEROCYCLIC COMPOUNDS



(VI)

(57) Abstract: An improved process for the preparation of N-amino nitrogen heterocyclic compounds is disclosed and claimed. In an embodiment of this invention, a compound of the formula (VI) is prepared starting from the corresponding indole derivative by way of N-amination and subsequently forming an hydrazone by the reaction with a keto compound in a single step. Further reduction of the hydrazone and subsequent coupling with a pyridine compound affords the compound of formula VI or a suitable salt thereof.

WO 2005/035496 A1

PROCESS FOR THE PREPARATION OF N-AMINO SUBSTITUTED HETEROCYCLIC COMPOUNDS

BACKGROUND OF THE INVENTION

Field of the Invention

The present invention relates to a process of N-aminating a series of nitrogen containing heterocyclic compounds. More specifically, the present invention relates to an improved process for the preparation of N-amino-indoles by the N-amination of indoles. This invention also relates to an improved process for the preparation of N-(n-propyl)-N-(3-fluoro-4-pyridinyl)-1H-3-methyl-indol-1-amine and the product derived therefrom.

Description of the Prior Art

Various N-amino substituted nitrogen heterocyclic compounds have been used as intermediates in the manufacture of a variety of organic compounds, which are primarily used in pharmaceutical applications among many other uses. A class of nitrogen heterocyclic compounds of particular importance is N-amino indoles. It has been reported in the literature that the N-amination of indoles and other nitrogen heterocycles, such as carbazoles and pyrroles, can typically be performed by the portionwise addition of hydroxylamine-*O*-sulfonic acid (HOSA) to the indole in the presence of an excess of potassium hydroxide in a solvent such as dimethylformamide (DMF), see for example, Somei, M.; Natsume, M. *Tetrahedron Letters* 1974, 461. A similar N-amination procedure, for example, of indoles is described in U. S. Patent No. 5,459,274, both of these references are incorporated herein by reference in their entirety.

However, the above mentioned method has several limitations and is not advantageous for the preparation of several of the N-aminoindoles especially with respect to the large scale and commercial synthesis of N-aminoindoles. For instance, the portionwise addition of the

hygroscopic HOSA as a solid poses problems and is not practical. Additionally, the reaction has to be carried out under heterogeneous conditions resulting in unacceptably low yields of the product. Actually, the product yields are typically in the low levels of around 40 percent, and are often variable depending upon the surface area and quality of potassium hydroxide employed and the agitation efficiency of the reaction medium. Thus, this process is not suitable for a scale-up operation. Most importantly, generally, a large excess of the base is used thus necessitating undue waste disposal problems after neutralization and work-up of the product, thus rendering this process uneconomical for a commercial operation.

It has also been disclosed in the literature that N-amination of hexamethyleneimine can be carried out using HOSA in the presence of an aqueous solvent and an inorganic base, see for example EP Patent Application No. 0 249 452, incorporated herein by reference in its entirety. The inorganic bases disclosed therein include hydroxides of alkali metals and hydroxides of alkaline earth metals. Specifically, in this process, it is disclosed that N-amination can be carried out by simultaneous feeding of an aqueous solution of HOSA and an aqueous solution of sodium hydroxide to an aqueous solution of hexamethyleneimine. However, this process is similarly ridden with all of the disadvantages discussed hereinabove and in addition this process is specific to hexamethyleneimine, which is a stronger base than various other nitrogen heterocyclic compounds such as indoles, carbazoles, pyrroles, etc. In spite of this, the reported product yields are very low. Accordingly, there is a need for an improved process for the N-amination of nitrogen containing heterocyclic compounds.

As noted above, the N-amino nitrogen heterocyclic compounds so formed serve as useful intermediates for the formation of N-alkylamino nitrogen containing compounds, for example, N-alkylamino indoles. Generally, N-alkylation of the amino group can be carried out using an alkylating agent such as haloalkane in the presence of a base. However, such alkylation reactions often result in considerable amounts of side products resulting from the competing alkylation of the heterocyclic ring, and therefore, are not desirable, see for example U. S. Patent No. 5,459.274. In addition, such alkylation processes also generate undue side products such as alkali halides that need to be disposed of rendering them unsuitable for an industrial scale-up operation.

Thus it is an object of this invention to provide a new homogeneous process for the N-amination of a variety of nitrogen heterocyclic compounds.

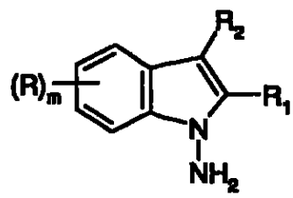
It is further an object of this invention to provide a process for the N-amination of nitrogen heterocyclic compounds involving an organic base whereby the N-amino-heterocyclic compounds are prepared in high yields and in high purity.

It is also an object of this invention to provide a new N-alkylation process which does not result in any side products thus offering high purity N-alkylamino heterocyclic compounds.

Other objects and further scope of the applicability of the present invention will become apparent from the detailed description to follow.

SUMMARY OF THE INVENTION

It has now been found that N-amination of a variety of nitrogen heterocyclic compounds can be carried out in a homogeneous medium using an organic base and an organic solvent, such as an aprotic solvent. Thus, in accordance with one aspect of the present invention, there is provided a process for the preparation of a compound of the formula II:



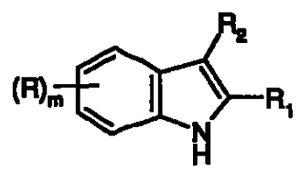
(II)

The process of this aspect of the invention comprises the following steps:

(a) In step (a), a solution of hydroxylamine-O-sulfonic acid (HOSA) is prepared in a suitable organic solvent.

(b) In step (b), a solution of a suitable base is prepared in a suitable organic solvent.

(c) In step (c), a solution of a compound of the formula I is prepared in a suitable organic solvent.



(I);

(d) Finally, in step (d), the solution prepared in step (a) and the solution prepared in step (b) are added simultaneously and proportionally to the solution prepared in step (c), which is taken in a suitable reaction vessel at a suitable reaction temperature to provide the compound of formula (II) in high purity and high yields.

Wherein:.

R is hydrogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, benzyloxy or fluoroalkyl or fluoroalkoxy of the formula $C_nH_xF_y$ or $OC_nH_xF_y$ wherein n is an integer from 1 to 4, x is an integer from 0 to 8, y is an integer from 1 to 9 and sum of x and y is 2n+1;

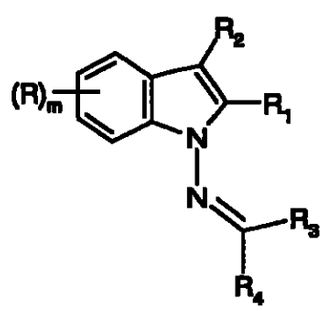
R_1 and R_2 are the same or different and are each independently selected from hydrogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, benzyloxy or fluoroalkyl or fluoroalkoxy of the formula $C_nH_xF_y$ or $OC_nH_xF_y$ wherein n is an integer from 1 to 4, x is an integer from 0 to 8, y is an integer from 1 to 9 and sum of x and y is 2n+1; or

R_1 and R_2 taken together with the carbon atoms to which they are attached form a C_3-C_8cyclic ring; and

m is 1 or 2.

In another aspect of this invention there is also provided another process for the preparation of a compound of the formula II as described herein. The process of this aspect of the invention comprises the following steps. In step (a), a solution of hydroxylamine-O-sulfonic acid and a compound of the formula I as described herein is prepared in a suitable organic solvent. In step (b), a solution of a suitable base is prepared in a suitable organic solvent. In step (c) the solution prepared in step (a) is contacted simultaneously and proportionally with the solution prepared in step (b) at a suitable reaction temperature to provide the compound of formula (II) in high purity and high yields. Wherein R, R_1, R_2, and m are as defined above.

In yet another aspect of this invention there is also provided a process for the preparation of a compound of the formula IV:

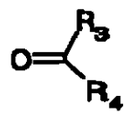


(IV)

In this aspect of the invention, the process involves the following. A solution of hydroxylamine-O-sulfonic acid in a suitable organic solvent and a solution of a suitable base

in a suitable organic solvent are added simultaneously and proportionally to a solution of a compound of the formula I, as described herein, in a suitable organic solvent at a suitable reaction temperature wherein the compound of the formula (I), as described herein, is taken in a suitable reaction vessel. This reaction provides a compound of the formula (II) as described herein.

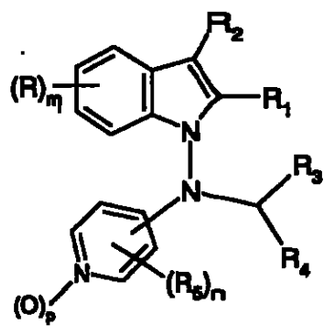
The resulting N-amino-indole compound (II) is then reacted in the same reaction vessel with a compound of the formula (III):



(III)

to provide the compound of formula (IV). Wherein R, R_1, R_2, and m are as defined above, and R_3 and R_4 are the same or different and are each independently selected from hydrogen or C_1-C_4-alkyl.

Finally, in yet another aspect of this invention there is also provided a process for the preparation of a compound of the formula VI:

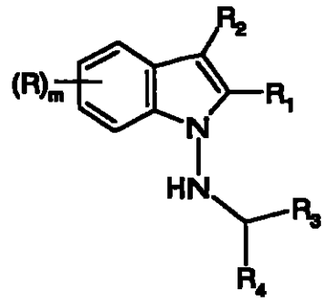


(VI).

In this aspect of the invention, the process involves the following steps:

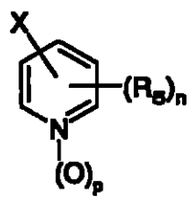
In step (a), the compound of formula (IV) as described herein is first prepared essentially following the procedures of the above mentioned embodiment. That is, a solution of hydroxylamine-O-sulfonic acid in a suitable organic solvent and a solution of a suitable base in a suitable organic solvent is added simultaneously and proportionally to a solution of a compound of the formula I in a suitable organic solvent at a suitable reaction temperature wherein the compound of the formula (I), as described herein, is taken in a suitable reaction vessel. This reaction provides a compound of the formula (II) as described herein. The resulting N-amino-indole compound (II) is then reacted in the same reaction vessel with a compound of the formula (III) to provide a compound of formula (IV).

In step (b) of this process of the invention, the compound of formula (IV) is reacted with a suitable reducing agent to provide a compound of formula (V):



(V).

Finally, in step (c) of this process of the invention, the compound of formula (V) is then reacted with a compound of the formula (VII):



(VII)

in the presence of hydrochloric acid to provide the compound of formula (VI) as its hydrochloride. Wherein R, R_1, R_2, R_3, R_4 and m are as described above. R_5 is hydrogen, nitro, amino, halogen, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkanoylamino, phenyl-C_{1-4}alkanoylamino, phenylcarbonylamino, alkylamino or phenyl-C_{1-4}alkylamino; X is halogen; n is 1 or 2 and p is 0 or 1.

Yet in another aspect of this invention there is also provided a compound of the formula (IV), wherein said substituents are as described herein with the *proviso* that when R and R_3 are hydrogen, R_4 is not hydrogen or methyl.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The terms as used herein have the following meanings:

As used herein, the expression "C_{1-4}-alkyl" includes methyl and ethyl groups, and straight-chained or branched propyl and butyl groups. Particular alkyl groups are methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl and tert-butyl. Derived expression such as "C_{1-4}-alkoxy", "phenyl-C_{1-4}-alkylamino", "amino-C_{1-4}-alkyl", "C_{1-4}-alkylamino", "mono- or di-C_{1-4}-alkylaminoC_{1-4}-alkyl", "diphenyl-C_{1-4}-alkyl", "phenyl-C_{1-4}-alkyl", "phenylcarboyl-C_{1-4}-alkyl" and "phenoxy-C_{1-4}-alkyl" are to be construed accordingly.

As used herein, the expression "C_{1-6}-alkanoyl" shall have the same meaning as "C_{1-6}-acyl", which can also be represented structurally as "R-CO-," where R is a C_{1-5}-alkyl as defined herein. Additionally, "C_{1-5}-alkylcarbonyl" shall mean same as C_{1-6}-acyl. Specifically, "C_{1-6}-acyl" shall mean formyl, acetyl or ethanoyl, propanoyl, n-butanoyl, etc. Derived expressions such as "C_{1-4}-acyloxy", "C_{1-4}-acyloxyalkyl'", "C_{1-6}-alkanoylamino", "phenyl-C_{1-6}-alkanoylamino" are to be construed accordingly.

As used herein, the expression "C_{1-6}-perfluoroalkyl" means that all of the hydrogen atoms in said alkyl group are replaced with fluorine atoms. Illustrative examples include trifluoromethyl and pentafluoroethyl, and straight-chained or branched heptafluoropropyl, nonafluorobutyl, undecafluoropentyl and tridecafluorohexyl groups. Derived expression, "C_{1-6}-perfluoroalkoxy", is to be construed accordingly.

As used herein, the expression "heteroaryl" includes all of the known heteroatom containing aromatic radicals. Representative 5-memebered heteroaryl radicals include furanyl, thienyl or thiophenyl, pyrrolyl, isopyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, and the like. Representative 6-membered heteroaryl radicals include pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, and the like radicals. Representative examples of bicyclic heteroaryl radicals include, benzofuranyl, benzothiofuranyl, indolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, and the like radicals.

As used herein, the expression "heterocycle" includes all of the known heteroatom containing cyclic radicals. Representative 5-memebered heterocycle radicals include tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, pyrrolidinyl, 2-thiazolinyl, tetrahydrothiazolyl, tetrahydrooxazolyl, and the like. Representative 6-membered heterocycle radicals include piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, and the like. Various other heterocycle radicals include, without limitation, aziridinyl, azepanyl, diazepanyl, diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl, and triazocanyl, and the like.

"Halogen" or "halo" means chloro, fluoro, bromo, and iodo.

As used herein, "patient" means a warm blooded animal, such as for example rat, mice, dogs, cats, guinea pigs, and primates such as humans.

The term "pharmaceutically acceptable salts" as used herein means that the salts of the compounds of the present invention can be used in medicinal preparations. Other salts may, however, be useful in the preparation of the compounds according to the invention or of their pharmaceutically acceptable salts. Suitable pharmaceutically acceptable salts of the

compounds of this invention include acid addition salts which may, for example, be formed by mixing a solution of the compound according to the invention with a solution of a pharmaceutically acceptable acid such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, methanesulfonic acid, 2-hydroxyethanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, fumaric acid, maleic acid, hydroxymaleic acid, malic acid, ascorbic acid, succinic acid, glutaric acid, acetic acid, salicylic acid, cinnamic acid, 2-phenoxybenzoic acid, hydroxybenzoic acid, phenylacetic acid, benzoic acid, oxalic acid, citric acid, tartaric acid, glycolic acid, lactic acid, pyruvic acid, malonic acid, carbonic acid or phosphoric acid. The acid metal salts such as sodium monohydrogen orthophosphate and potassium hydrogen sulfate can also be formed. Also, the salts so formed may present either as mono- or di- acid salts and can exist either as hydrated or can be substantially anhydrous. Furthermore, where the compounds of the invention carry an acidic moiety, suitable pharmaceutically acceptable salts thereof may include alkali metal salts, e.g. sodium or potassium salts; alkaline earth metal salts, e.g. calcium or magnesium salts; and salts formed with suitable organic ligands, e.g. quaternary ammonium salts.

The expression "stereoisomers" is a general term used for all isomers of the individual molecules that differ only in the orientation of their atoms in space. Typically it includes mirror image isomers that are usually formed due to at least one asymmetric center, (enantiomers). Where the compounds according to the invention possess two or more asymmetric centers, they may additionally exist as diastereoisomers, also certain individual molecules may exist as geometric isomers (cis/trans). Similarly, certain compounds of this invention may exist in a mixture of two or more structurally distinct forms that are in rapid equilibrium, commonly known as tautomers. Representative examples of tautomers include keto-enol tautomers, phenol-keto tautomers, nitroso-oxime tautomers, imine-enamine tautomers, etc. It is to be understood that all such isomers and mixtures thereof in any proportion are encompassed within the scope of the present invention.

In a broad sense, the term "substituted" is contemplated to include all permissible substituents of organic compounds. In a few of the specific embodiments as disclosed herein, the term "substituted" means substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{1-6}perfluoroalkyl, phenyl, hydroxy, $-CO_2H$, an ester, an amide, C_1-C_6alkoxy, C_1-C_6thioalkyl, C_1-C_6perfluoroalkoxy, $-NH_2$, Cl, Br, I, F, -NH-lower alkyl, and -N(lower alkyl)$_2$. However, any of the other suitable substituents known to one skilled in the art can also be used in these embodiments.

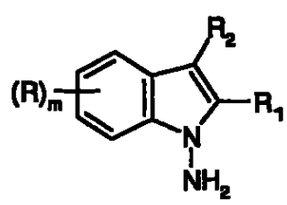
Thus in accordance with the practice of one aspect of this invention there is provided a process for the preparation of a variety of N-amino substituted heterocyclic compounds. Thus in a broad aspect of this invention any nitrogen heterocyclic compound of the formula (IA) can be used to prepare the corresponding N-amino-heterocyclic compounds as shown in Scheme 1.

Scheme 1

(IA) (IIA)

Representative examples of monocyclic nitrogen heterocyclic compounds of formula (IA) that can be employed in the process of this invention include, without any limitation, substituted or unsubstituted pyrrole, pyrazole, imidazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole and the like. Representative examples of bicyclic nitrogen heterocyclic compounds of formula (IA) that can be employed in the process of this invention include, without any limitation, substituted or unsubstituted, indole, 4, 5, 6 or 7-aza-indole, purine, indazole, 4, 5, 6 or 7-aza-indazole, benzimidazole, 4,7-diazaindole and various other isomeric diazaindoles, and the like. Representative examples of tricyclic nitrogen heterocyclic compounds of formula (IA) that can be employed in the process of this invention include, without any limitation, substituted or unsubstituted, carbazole or various known hetero atom substituted carbazoles. As defined hereinabove, any of the possible substituents can be used in the case of above mentioned substituted heterocyclic compounds provided such substituents are not interfered with the process of this invention.

Thus in a specific embodiment of this invention there is provided a process for the preparation of a compound of the formula II:



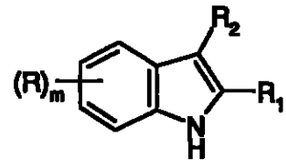
(II)

The process of this aspect of the invention comprises the following steps:

(a) In step (a), a solution of hydroxylamine-O-sulfonic acid (HOSA) is prepared in a suitable organic solvent.

(b) In step (b), a solution of a suitable base is prepared in a suitable organic solvent.

(c) In step (c), a solution of a compound of the formula I is prepared in a suitable organic solvent.



(I);

(d) Finally, in step (d), the solution prepared in step (a) and the solution prepared in step (b) are added simultaneously and proportionally to the solution prepared in step (c), which is taken in a suitable reaction vessel at a suitable reaction temperature to provide the compound of formula (II) in high purity and high yields.

Wherein:

R is hydrogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, benzyloxy or fluoroalkyl or fluoroalkoxy of the formula $C_nH_xF_y$ or $OC_nH_xF_y$ wherein n is an integer from 1 to 4, x is an integer from 0 to 8, y is an integer from 1 to 9 and sum of x and y is 2n+1;

R_1 and R_2 are the same or different and are each independently selected from hydrogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, benzyloxy or fluoroalkyl or fluoroalkoxy of the formula $C_nH_xF_y$ or $OC_nH_xF_y$ wherein n is an integer from 1 to 4, x is an integer from 0 to 8, y is an integer from 1 to 9 and sum of x and y is 2n+1; or

R_1 and R_2 taken together with the carbon atoms to which they are attached form a C_5-C_8cyclic ring; and

m is 1 or 2.

It is to be noted that the compound of formula (II) can be prepared using the steps as described hereinabove, not necessarily in different reaction vessels but may be in the same reaction vessel essentially using these steps. Also, the order in which the reactants are added can be altered if necessary by changing the order of steps.

In one aspect of the process of this invention, any suitable organic solvent known to one skilled in the art can be employed in steps (a) and (b) of the process of this invention. Specific types of organic solvents that may be employed include broadly polar aprotic solvents as well as a variety of non-polar aprotic solvents or mixtures thereof. As used herein, aprotic

organic solvent means that it is neither a proton donor nor a proton acceptor. Generally, aprotic solvents are more suitable in steps (a) and (b) of the process of this invention.

Representative examples of aprotic solvents that are suitable in the process of this invention include, without any limitation, N-methylpyrrolidinone (NMP), N,N-dimethylformamide (DMF), dimethyl acetamide (DMAc), dimethyl sulfoxide (DMSO), hexamethyl phosphoramide (HMPA), and the like. Mixtures of these solvents in any proportions can also be employed. Examples of non-polar organic solvents include without limitation, tetrahydrofuran (THF), n-hexane, n-heptane, petroleum ether, and the like. Various halogenated solvents such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane, and the like can also be employed. Further combination of any polar and non-polar solvents, such as NMP/hexane, NMP/heptane, etc. can also be employed.

As noted, the process of this invention utilizes a base in the step (b) of the process of this invention. Generally, any base that can bring about the required action can be employed in this step of the process of this invention. It is generally advantageous to use an organic base in this step, especially an organic base which is soluble in the solvent employed. Thus, the reaction can be carried out in a homogeneous fashion. In addition, a base which is having a pK_a value at least about the same as that of indole is more suitable in this step of the process of this invention.

Suitable organic base for this step include an alkaline metal alkoxide. Examples of suitable alkaline metal alkoxides, include without limitation, lithium methoxide, lithium ethoxide, lithium isopropoxide, lithium tert-butoxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium isopropoxide, sodium tert-butoxide, potassium methoxide, potassium ethoxide, potassium isopropoxide, potassium tert-butoxide, cesium methoxide, cesium ethoxide, cesium isopropoxide, cesium tert-butoxide, and the like. A mixture of organic bases can also be employed. It has been found that potassium tert-butoxide is particularly suitable alkaline metal alkoxide in the practice of the process of this invention.

In step (c) of the process of this invention, the solvent used is also an aprotic solvent. Any of the aprotic solvents listed above may be used in this step of the process of this invention. The same solvent as that used in steps (a) and (b) may be employed in this step as well. For instance, such aprotic solvents include, without limitation, NMP, DMF, DMAc, and the like, and/or mixtures thereof.

Any of the reaction temperature that will bring about the intended result can be employed in the process of this invention. Generally, suitable reaction temperature may be in the range of sub-ambient to ambient temperatures. For instance, the reaction temperature from about -5°C to about 40°C is suitable to carry out the process of this invention. Even more suitably, the reaction temperature from about 0°C to about 25°C may be employed in the process of this invention. It is generally understood and appreciated by one skilled in the art that higher temperature generally increase the rate of reaction. Thus, in certain instances superambient temperatures, that is, higher than room temperatures up to reflux temperature of the solvent may be employed.

In general, the process of this invention is carried out with an excess amount of the base. For instance, the base may be present in an amount of from about 1 mole to about 10 moles with reference to the compound of formula I. However, the base may be present in an amount of from about 3 mole to about 6 moles with reference to the compound of formula I in order to carry out the process of this invention.

Similarly, HOSA is present in excess amounts when compared with the compound of formula (I). It is generally advantageous to use more than a molar excess of HOSA in the process of this invention. More advantageously, it has now been found that only about two molar excess of HOSA is sufficient to bring about optimum results by the practice of this invention.

The contacting of the reaction solutions prepared in steps (a) and (b) with the reactant solution from step (c) can be carried out by any of the known methods in the art. For instance, without limitation, such contacting in step (d) may be performed in a continuous reactor wherein the reactants are continuously fed, or by means of static mixing, e.g. static mixing with a limited residence time or static mixing combined with a loop system, or by means of a microreactor. For this purpose, various known static mixers, continuous reactors and microreactors can be employed. Continuous reactions may be worked-up in a continuous manner or batch-wise by methods known in the art.

The contacting in step (d) can also be affected in a batch reactor. Any of the known reactors that will bring about the desired result can be employed. For instance, in a batch operation, the reaction solutions from steps (a) and (b) are fed into a reactor such as stirred tank reactor, which contained the reaction solution from step (c). Various modifications

known to one skilled in the art can be used in affecting these additions of reaction solutions in this mode of the operation.

As mentioned hereinabove, various nitrogen heterocyclic compounds can be employed in the process of this invention. For instance, without any limitation, a compound of the formula (I) wherein R and R_1 are hydrogen and R_2 is methyl can be used in the process of this invention. A compound of formula (I) wherein R_1 and R_2 taken together with the carbon atoms to which they are attached form a benzene ring is also preferred. Specific examples of such compounds are as described hereinabove. For instance, substituted or unsubstituted carbazole can be employed.

In another aspect of this invention there is also provided another process for the preparation of a compound of the formula II as described herein. The process of this aspect of the invention comprises the following steps. In step (a), a solution of hydroxylamine-O-sulfonic acid and a compound of the formula I as described herein is prepared in a suitable organic solvent. In step (b), a solution of a suitable base is prepared in a suitable organic solvent. In step (c), the solution prepared in step (a) is contacted simultaneously and proportionally with the solution prepared in step (b) at a suitable reaction temperature to provide the compound of formula (II) in high purity and high yields. Wherein R, R_1, R_2, and m are as defined above.

Again, the above process of the invention can be carried out using any of the reactors known in the art. For instance, without any limitation, a stirred tank reactor, a continuous reactor, a microreactor, or a static mixer can be employed. The above process of the invention is particularly suitable for carrying out the amination reaction in a continuous stirred tank reactor.

In this embodiment of the invention, any of the solvents that are suitable to carry out this reaction can be employed. More suitably, all of the solvents as described hereinabove can also be employed in this embodiment. Generally, aprotic solvents such as NMP, DMF, or DMAc as described herein are more suitable solvents.

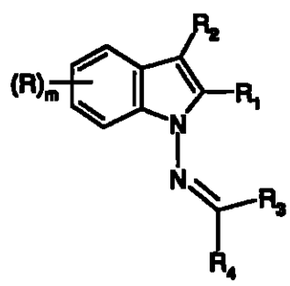
In this embodiment, the base used is the one which will bring about the intended result. Any of the known bases can be employed. However, more suitably, the base such as an organic base as described above can be used in this embodiment of the invention. Generally, it is more suitable to use an organic base which is soluble in the reaction solvent employed as

described hereinabove. Specific examples of organic bases that are suitable in this embodiment include alkali metal alkoxide such as potassium tert-butoxide.

It is also appreciated by one skilled in the art that any of the reaction temperature that will bring about the intended result can be employed in this embodiment of the process of this invention. To reiterate, as described hereinabove, generally subambient to ambient temperatures are suitable to carry out this process of this invention. However, in certain situations superambient temperatures may also be employed.

Furthermore, it is generally advantageous to carry out this process of the invention with excess amounts of base as well as HOSA when compared with the compound of formula (I). More advantageously, as noted above, even in this embodiment, only about two molar excess of HOSA is sufficient to bring about optimum results. Similarly, from about 1 mole to about 10 moles excess of base may be employed, but base may be present in an amount of from about 3 mole to about 6 moles with reference to the compound of formula I as noted hereinabove.

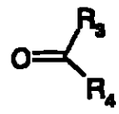
In yet another aspect of this invention there is also provided a process for the preparation of a compound of the formula IV:



(IV)

In this aspect of the invention, the process involves the following. A solution of hydroxylamine-O-sulfonic acid in a suitable organic solvent and a solution of a suitable base in a suitable organic solvent are added simultaneously and proportionally to a solution of a compound of the formula I, as described herein, in a suitable organic solvent at a suitable reaction temperature wherein the compound of the formula (I), as described herein, is taken in a suitable reaction vessel, as described above. This reaction provides a compound of the formula (II) as described herein.

The resulting N-amino-indole compound (II) is then reacted in the same reaction vessel with a compound of the formula (III):



(III)

to provide a compound of the formula (IV). Wherein R, R_1, R_2, and m are as defined above, and R_3 and R_4 are the same or different and are each independently selected from hydrogen or C_1-C_4-alkyl.

In this embodiment of this invention, the amination of the compound of the formula (I) to compound of the formula (II) is carried out using essentially similar procedures as described above in the other two embodiments of this invention. Thus, all of the solvents, bases and reaction vessels described above can be used in this embodiment. Similarly, same reaction conditions as described above can be employed. In general, an aprotic solvent such as NMP, DMF or DMAc and an organic base such as potassium tert-butoxide with HOSA at temperatures in the range of from about –5°C to about 40°C can be employed. The temperature in the range of from about 0°C to about 25°C is particularly preferred.

Furthermore, as noted above, it is generally advantageous to carry out this process of the invention with excess amounts of base as well as HOSA when compared with the compound of formula (I). More advantageously, as noted above, even in this embodiment, only about two molar excess of HOSA is sufficient to bring about optimum results. Similarly, from about 1 mole to about 10 moles excess of base may be employed, but base may be present in an amount of from about 3 mole to about 6 moles with reference to the compound of formula I as noted hereinabove.

Advantageously, it has now been found that the reaction of the compound of formula (II) with a compound of formula (III) can be carried out in the same reaction vessel by the addition of compound of formula (III). Generally, the compound of formula (III) can be added alone after the formation of compound of formula (II). However, it may be advantageous to add some organic or inorganic acids. Suitable organic acids include acetic acid, propanoic acid, n-butyric acid, and the like. It has also been found that use of water with organic acid is beneficial. Suitable inorganic acids include hydrochloric acid, nitric acid, sulfuric acid, and the like. Generally, the acid is added to an amount such that the reaction medium is maintained at a pH of about 4.

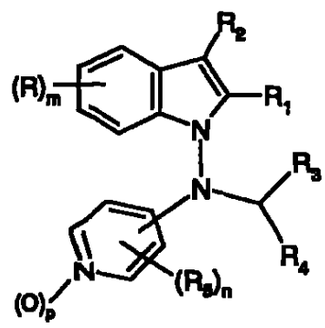
This addition reaction can generally be carried out at ambient temperatures, but subambient to superambient temperatures can also be employed depending upon the type of the compounds of formulae (II) and (III) are employed. Generally, temperatures in the range

of from about 0°C to about 100°C can be employed. Temperatures in the range of from about 5°C to about 30°C are preferred. More particularly ambient temperature around 20°C is preferred.

Various compounds of formula (III) can be employed in this process of the invention. Examples of such compounds include without limitation, various known aldehydes and ketones. Specific examples of aldehydes include, without any limitation, formaldehyde, acetaldehyde, propionaldehyde, n-butyraldehyde, iso-butyraldehyde, benzaldehyde, phenylacetaldehyde, and the like. Suitable ketones for this process include without any limitation, acetone, methyl ethyl ketone, diethyl ketone, acetophenone, benzophenone, and the like. In general, aldehydes are more suitable reactants in this process of the invention, propionaldehyde being most suitable compound of formula (III).

In a further aspect of this invention, an embodiment of this invention includes a product produced in accordance with this process of the invention. Specifically, the product produced in accordance with this process of this invention is having R, R_1, and R_4 are hydrogen, R_2 is methyl and R_3 is ethyl. More specifically, the product produced in accordance with this process of the invention is 3-methyl-N-(propylidene)-1H-indol-1-amine.

Finally, in yet another aspect of this invention there is also provided a process for the preparation of a compound of the formula VI:



(VI).

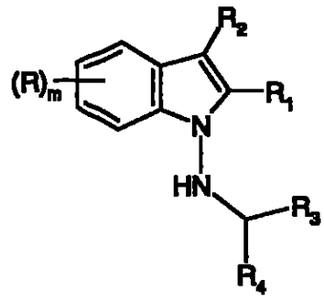
In this aspect of the invention, the process involves the following steps:

In step (a) of this process embodiment of the invention, the compound of formula (IV) as described herein is first prepared essentially following the procedures of the above mentioned embodiment. That is, a solution of hydroxylamine-O-sulfonic acid in a suitable organic solvent and a solution of a suitable base in a suitable organic solvent are added simultaneously and proportionally to a solution of a compound of the formula I in a suitable organic solvent at a suitable reaction temperature wherein the compound of the formula (I), as

described herein, is taken in a suitable reaction vessel. This reaction provides a compound of the formula (II) as described herein.

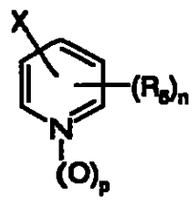
The resulting N-amino-indole compound (II) is then reacted in the same reaction vessel with a compound of the formula (III) to provide a compound of formula (IV).

In step (b) of this process of the invention, the compound of formula (IV) is reacted with a suitable reducing agent to provide a compound of formula (V):



(V).

Finally, in step (c) of this process of the invention, the compound of formula (V) is then reacted with a compound of the formula (VII):



(VII)

in the presence of a suitable base in a suitable organic solvent to provide the compound of formula (VI). The compound of the formula (VI) is optionally treated with an inorganic acid such as hydrochloric acid to provide a salt (such as hydrochloride) of the compound of the formula (VI). Wherein R, R_1, R_2, R_3, R_4 and m are as described above. R_5 is hydrogen, nitro, amino, halogen, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkanoylamino, phenyl-C_{1-4}-alkanoylamino, phenylcarbonylamino, alkylamino or phenyl-C_{1-4}-alkylamino; X is halogen; n is 1 or 2 and p is 0 or 1.

Again, it is to be understood that the steps discussed hereinabove are for illustrative purposes only. The order in which these steps are carried out may be altered and/or one ore more of these steps can be carried out simultaneously and/or concurrently. Thus, various modifications of these steps also form part of this invention. More advantageously, all of these steps can be carried out in the same reaction vessel in a single batch operation or in a continuous reactor.

Thus in accordance with this aspect of the invention, in step (a) of this embodiment, the amination of the compound of formula (I) to form the compound of formula (II) is carried out essentially in the same manner as described above by employing a solvent, preferably an aprotic solvent, a base, preferably an organic base, and HOSA at around subambient to ambient reaction temperatures.

The compound of the formula (II) so formed is then converted to compound of the formula (IV), generally in the same reaction vessel, by reacting it with the compound of formula (III) as described above. The reaction conditions and the suitable compounds of the formula (III) are the same as the one described above.

As noted, the compound of the formula (IV) is then reduced to compound of formula (V). This reduction reaction can be carried out using any of the known procedures in the art. In general, the reduction can be carried out using any of the known C=N reducing agents such as the one used typically for reducing a Schiff base, hydrazone or an imine. Examples of suitable reducing agents include, without limitation, lithium aluminum hydride, sodium borohydride, sodium borohydride and glacial acetic acid, sodium acetoxyborohydride, sodium diacetoxyborohydride, sodium triacetoxyborohydride, sodium cyanoborohydride, sodium-ethanol, hydrogen and a catalyst, and the like.

Other reducing agents such as dibutyl tin hydrochloride (Bu_2SnClH) in HMPA can also be employed. Various boron reagents can also be employed. Specific examples include, diborane, boron-sulfide complex such as boron-dimethyl sulfide or boron-1,4-thioxane complex; a boron etherate such as boron-THF complex; a boron-amine complex such as boron-ammonia, boron-tert-butylamine, boron-N-ethyl-diisopropylamine, boron-N-ethylmorpholine, boron-N-methylmorpholine, boron-morpholine, boron-piperidine, boron-pyridine, boron-triethylamine, and boron-trimethylamine; a boron-phosphine complex such as boron-tributylphosphine or boron-triphenylphosphine; a mixture of borohydrides such as sodium borohydride and tetra-alkylammonium borohydride; a reagent which generates *in situ* borane, for example, a combination of sodium borohydride and iodine, sodium borohydride and BF_3-diethetate, sodium borohydride and chlorotrimethylsilane, tetra-alkylammonium borohydride and an alkyl bromide such as n-butylbromide; etc. It has now been found that sodium borohydride in the presence of glacial acetic acid is generally a more suitable reducing agent in this step of the process of the invention.

The reduction reaction is also carried out in the presence of a suitable organic solvent. Typically an aprotic polar solvent such as the one described herein is more suitable to carry out the reduction step. Specific examples of such organic solvents include, without limitation, NMP, DMF, DMAc, THF, heptane, hexane, toluene, petroleum ether, and the like.

Surprisingly, it has now been found that a mixture of a polar aprotic solvent and a non-polar solvent particularly provides several advantages in carrying out this reduction step. Specific examples of such mixtures of solvents include without limitation, NMP/heptane, NMP/hexane, NMP/petroleum ether, DMF/hexane, DMF/n-heptane, and the like. Particularly, it has now been found that a mixture of NMP and n-heptane provides certain advantages in this process of the invention in that it reduces considerably the foaming of the reagents.

The reduction of compound of the formula (IV) to compound of the formula (V) can generally be carried out at any temperature that would bring about the desired result. Thus, subambient to ambient to superambient temperatures can be employed depending upon the type of compounds and reagents employed. In general, temperature in the range of from about 0°C to about 60°C is suitable. Temperatures in the range of from about 5°C to 40°C are typically employed. A temperature of about 30°C is preferred.

The compound of formula (V) can further be isolated as a suitable salt such as hydrochloride by reacting with suitable acid such as hydrochloric acid. In general, the salts of compounds of formula (V) are crystalline solids and thus provide a method to purify compounds of the formula (V) if needed before converting it to the compound of the formula (VI) in a subsequent reaction with the compound of the formula (VII).

The reaction of the compound of the formula (V) can be carried out with a variety of pyridine derivatives of the formula (VII) to form the compound of the formula (VI), preferably with a compound of the formula (VII) wherein X is Cl and p is 0. Examples of such compounds of the formula (VII) include without limitation, 4-chloropyridine, 4-chloro-3-fluoro-pyridine, 4-chloro-2-fluoro-pyridine and 4-chloro-3,5-difluoro-pyridine.

The reaction is carried out in an aprotic polar solvent as used in the previous process step such as, without limitation, NMP, DMF, DMAc, THF, heptane, hexane, toluene, petroleum ether, and the like, or in a mixture of a polar aprotic solvent and a non-polar solvent such as without limitation, NMP/heptane, NMP/hexane, NMP/petroleum ether, DMF/hexane, DMF/n-heptane, and the like. Various other solvents can also be employed in this step of the

process of this invention. Examples of solvents that are suitable in this step include ethereal solvents such as bis(2-methoxyethyl)ether, diethyl ether, dimethoxy ether, dioxane or THF; polar aprotic solvents as described herein which include DMF, DMAc, HMPA or DMSO; or protic solvents such as methanol, ethanol, isopropanol, and the like. Also, as noted, any combination of mixtures of these solvents can also be employed. Typically, this reaction is carried out using the same solvent such as NMP or a mixture of NMP and heptane.

A suitable organic base for this step includes an alkaline metal alkoxide. Examples of suitable alkaline metal alkoxides, include without limitation, lithium methoxide, lithium ethoxide, lithium isopropoxide, lithium tert-butoxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium isopropoxide, sodium tert-butoxide, potassium methoxide, potassium ethoxide, potassium isopropoxide, potassium tert-butoxide, cesium methoxide, cesium ethoxide, cesium isopropoxide, cesium tert-butoxide, and the like; alkali metal hydrides such as sodium hydride or potassium hydride and the like. A mixture of organic bases can also be employed. It has been found that potassium tert-butoxide is particularly suitable alkaline metal alkoxide in the practice of this step of the process of this invention.

The reaction of compound of the formula (V) with a pyridine derivative (VII) to form compound of the formula (VI) can generally be carried out at any temperature that would bring about the desired result. Thus, subambient to ambient to superambient temperatures can be employed depending upon the type of compounds and reagents employed. In general, temperature in the range of from about 70°C to about 150°C is suitable.

The compound of the formula (VI) can further be reacted with suitable inorganic acid to yield a suitable salt of the compound of the formula (VI). An example of such an inorganic acid is hydrochloric acid, resulting in the hydrochloride of the compound of the formula (VI). In general, the salts of compounds of the formula (VI) are crystalline solids and thus provide a method to purify compounds of the formula (VI) if needed before employing it for example pharmaceutical purposes.

The reaction can be carried out in the same reaction vessel or in a different vessel after isolation of the compound of the formula (V) as noted above. The above process of the invention can be carried out using any of the reactors known in the art. Again, a stirred tank reactor, a continuous reactor, a microreactor or a static mixer may be used. The above process of the invention is particularly suitable for carrying out the coupling reaction in a static mixer

with a loop system or a continuous stirred tank reactor. Advantageously, the reaction is worked-up in a batch-wise manner.

In a further aspect of this invention, an embodiment of this invention includes a product produced in accordance with this process of the invention. Specifically, the product produced is N-(n-propyl)-N-(3-fluoro-4-pyridinyl)-1H-3-methylindol-1-amine hydrochloride.

Yet in another aspect of this invention there is also provided a compound of the formula (IV), wherein said substituents are as described herein with the *proviso* that when R and R_3 are hydrogen, R_4 is not hydrogen or methyl.

As noted, a few of the compounds within the scope of the formula (IV) are known and therefore have been excluded from this invention. For instance, Somei, et al. Tet. Lett. No. 41, pp 3605-3608 (1974), which is incorporated herein by reference in its entirety, describe compounds of the formula (IV) wherein m = 0, R, R_1, R_3 = H, R_2 = methyl, R_4 = methyl.

In a further aspect of this embodiment of the invention, a suitable compound of the formula (IV) is one in which R, R_1 and R_3 are hydrogen and R_2 is methyl. Specific compounds within the scope of this invention include without any limitation the following:

3-methyl-N-(propylidene)-1H-indol-1-amine;

N-(propylidene)-1H-indol-1-amine;

5-benzyloxy-N-(propylidene)-1H-indol-1-amine;

5-methoxy-N-(propylidene)-1H-indol-1-amine; and

N-(propylidene)-1H-carbazol-1-amine.

This invention is further illustrated by the following examples which are provided for illustration purposes and in no way limit the scope of the present invention.

<u>Examples (General)</u>

In the Examples that follow, the following abbreviations are used:

HOSA Hydroxylamine-O-sulfonic Acid

HPLC High Performance Liquid Chromatography

KO*t*Bu Potassium tert-butoxide

NMP N-methylpyrrolidinone

NMR Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy

<u>General Analytical Techniques Used for the Characterization</u>: A variety of analytical techniques were used to characterize compounds prepared in accordance with the practice of this invention, which included the following:

^{1}H, ^{13}C and ^{19}F NMR spectra were recorded using a Varian XL300 or a Gemini 300 spectrophotometer operating at 300, 75, and 282 MHz, respectively. The ^{1}H NMR spectral data is presented as δ in parts per million (ppm) with reference to tetramethylsilane (TMS) as the internal standard and following abbreviations are used in summarizing the data: s = singlet, d = doublet; t = triplet; q = quartet; m = multiplet; dd = doublet of doublets; br = broad. HPLC data were collected on a Perkin-Elmer Integral 4000 liquid chromatograph typically using a 3.9 x 150 mm, Waters Symmetry C_{18} column, 5μ, isocratic mobile phase of acetonitrile/0.1 N ammonium formate, flow of 1.0 mL/min, and UV detection. Mass spectra were obtained on a Finnigan TSQ 700 spectrometer. Elemental analyses were performed by Robertson Microlit, Inc. Further abbreviations used herein include the following: LC = liquid chromatograph; MS = mass spectrograph; EI/MS = electrospray impact/mass spectrograph; RT = retention time; M^{+} = molecular ion.

Example 1

1H-indol-1-amine

A solution of 33.8 kg (32.8 kg corrected for 97% purity) of hydroxylamine-O-sulfonic acid (HOSA) and 15.8 kg (15.6 kg corrected for 99% purity) of indole in 120.2 kg of N-methylpyrrolidinone (NMP), is prepared and chilled to 0 – 5 °C. A second solution is prepared from 67.0 kg (63.7 kg corrected for 95% purity) of potassium *tert*-butoxide and 122.6 kg of NMP. An amination vessel is charged with 47.0 kg of NMP and an initial charge of 2.2 kg of the potassium *tert*-butoxide/NMP solution. The HOSA/indole/NMP solution and the remaining potassium *tert*-butoxide/NMP solution are then simultaneously and proportionally metered using a metering pumping system consisting of a dual head plunger pump together with coriolis mass flow meters into the amination vessel over a period of 185 minutes while maintaining a reaction temperature of 20 – 30 °C to yield a solution containing 15.9 kg (90.2% yield) of 1H-indol-1-amine as determined by external standard HPLC assay.

Example 2

5-Benzyloxy-1H-indol-1-amine

A solution of 5.3 kg (5.2 kg corrected for 97% purity) of hydroxylamine-O-sulfonic acid (HOSA) in 19.1 kg of N-methylpyrrolidinone (NMP), is prepared and chilled to 0 – 5 °C. A second solution is prepared from 10.6 kg (10.0 kg corrected for 95% purity) of potassium *tert*-butoxide and 19.3 kg of NMP. An amination vessel is charged with 5.0 kg (4.7 kg corrected for 94% purity) of 5-benzyloxyindole, 15.5 kg of NMP and an initial charge of 0.4

kg of the potassium *tert*-butoxide/NMP solution. The HOSA/NMP solution and the remaining potassium *tert*-butoxide/NMP solution are then simultaneously and proportionally metered into the amination vessel over a period of 166 minutes while maintaining a reaction temperature of 14-29°C to yield a solution containing 4.3 kg (86.0% yield) of 5-benzyloxy-1H-indol-1-amine as determined by external standard HPLC assay. After adding 105 L water, and cooling to 0 – 5°C, the mixture is filtered. The filtered solid is partitioned with 63 L n-butyl acetate and 8.5 L water, then filtered. The organic phase is concentrated under reduced pressure to give a solid which contains 3.9 kg (77.4% yield) of 5-benzyloxy-1H-indol-1-amine as determined by external standard HPLC assay.

Example 3

5-Methoxy-1H-indol-1-amine

A solution of 10.0 g (9.7 g corrected for 97% purity) of hydroxylamine-O-sulfonic acid (HOSA) in 33.7 g of N-methylpyrrolidinone (NMP) is prepared and chilled to 0 – 5°C. A second solution is prepared from 20.1 g (19.1 g corrected for 95% purity) of potassium *tert*-butoxide and 34.4 g of NMP. An amination vessel is charged with 5.9 g of 5-methoxyindole, 17.8 g of NMP and an initial charge of 0.7 g of the potassium *tert*-butoxide/NMP solution. The HOSA/NMP solution and the remaining potassium *tert*-butoxide/NMP solution are then simultaneously and proportionally metered into the amination vessel over a period of 86 minutes while maintaining a reaction temperature of 15-22°C to yield a solution containing 5.6 g (87% yield) of 5-methoxy-1H-indol-1-amine as determined by internal standard HPLC assay.

Example 4

1H-Carbazol-1-amine

A solution of 10.0 g (9.7 g corrected for 97% purity) of hydroxylamine-O-sulfonic acid (HOSA) in 35.9 g of N-methylpyrrolidinone (NMP) is prepared and chilled to 0 - 5°C. A second solution is prepared from 20.3 g (19.3 g corrected for 95% purity) of potassium *tert*-butoxide and 35.3 g of NMP. An amination vessel is charged with 7.0 g (6.7 g corrected for 99% purity) of carbazole, 21.7 g of NMP and an initial charge of 1.3 g of the potassium *tert*-butoxide/NMP solution. The HOSA/NMP solution and the remaining potassium *tert*-butoxide/NMP solution are then simultaneously and proportionally metered into the amination vessel over a period of 86 minutes while maintaining a reaction temperature of 22-

30°C to yield a solution containing an 85 % yield of 1H-carbazol-1-amine as determined by HPLC.

Example 5

1H-3-methyl-indol-1-amine

A 36.1% (wt/wt) solution of KOtBu/NMP (enough for 2 amination batches) is prepared by charging a 30-gal Hastelloy reactor under nitrogen with 35.6 kg of potassium *tert*-butoxide and 63.1 kg of *N*-methylpyrrolidinone (NMP), and then stirring at 20-25°C for 30 min. A 19.0% (wt/wt) solution of hydroxylamine-*O*-sulfonic acid (HOSA) in NMP (enough for 2 amination batches) is prepared by charging a 30-gal Hastelloy reactor under nitrogen with 75.4 kg of NMP and a total of 17.7 kg of HOSA (in three portions over a period of 45 min), stirring at 30-35°C for 40 min (until dissolution occurred), then cooling to 10°C. An amination vessel is prepared by charging a 30-gal glass-lined reactor under nitrogen with 4.5 kg (34.3 mole) of 3-methylindole, 10.0 L of NMP and 0.4 kg (0.1 equiv.) of potassium *tert*-butoxide. A proportional pumping system consisting of a dual-head plunger pump and a pair of mass flow meters is used to simultaneously pump the HOSA solution at 0.47 kg /min and pump the KO*t*Bu solution at 0.49 kg/min to the amination reactor (through subsurface sparging tubes in the amination vessel). The temperature of the slightly exothermic amination process was controlled at 25 – 35°C by adjusting jacket cooling. The feeds are stopped after 90 min, at which time a total of 43.9 kg of the KO*t*Bu solution (4.1 equiv.) and 42.0 kg of the HOSA solution (2.1 equiv.) had been charged, and a 97% conversion to N-amino-3-methyl-indole is achieved (by HPLC assay). The work up is performed in two portions. Half of the batch is transferred to a quench vessel (30-gal reactor) that contained 60 L of cold water and 12 L of toluene. After stirring for 10 min at 20 – 25°C, the phases are separated. The aqueous phase is extracted with 3 x 12-L portions of toluene. The other half of the batch is worked up similarly. The organic phases from each portion of the work up are combined and concentrated (60°C, < 50 mbar, 50-L rotary evaporator) to give 5.2 kg of *N*-amino-3-methylindole as a pasty solid, corresponding to 4.5 kg of product corrected for solvent as determined by NMR (3.4 wt% toluene and 6.9 wt% NMP), 89.7% yield, 95.9% pure by HPLC assay.

Similarly, a second amination is performed following the same procedure described above using the remaining portions of the HOSA and KOtBu solutions, to obtain 4.6 kg (corrected) of *N*-amino-3-methylindole, 91.1% yield.

Example 6

1H-Indol-1-amine

Step1 - Preparation of HOSA/indole solution: A 50-gal glass lined steel reactor is charged with 120.2 kg (116.3 L) NMP under nitrogen purge and slight exhaust, while the reactor temperature is maintained at 19 - 23°C. With agitation (ca. 130 rpm), charge 33.8 kg (32.8 kg corrected for 97% purity) HOSA in three portions (ca. 15.8 kg, 9.0 kg and 9.0 kg) through the manhole ca. 15-30 min apart. Expect an initial exotherm of 10-15°C temperature rise. Circulate chilled water through the jacket or use gentle jacket heating to maintain a pot temperature of 20-35°C (preferably 30-35°C to facilitate dissolution). Expect dissolution after 1-2 h agitation. Cool the contents of the reactor to a temperature of about 20°C (10-25°C) and charge 15.8 kg (15.6 kg corrected for 99% purity) indole through the manhole. After dissolution (several minutes), cool the contents of the reactor to a temperature of about 0-5°C (-5 to 15°C), reduce agitation to about 50 rpm and then maintain a temperature at around 0-5 °C (-5 to 15°C) for the remainder of the process.

Step 2 - Preparation of the potassium tert-butoxide solution: A 50-gal glass-lined steel reactor equipped with an empty condenser line is charged with 122.6 kg (118.7) NMP under nitrogen purge and slight exhaust, while maintaining the reactor temperature around 17-19°C (15-22°C). Charge 67.0 kg (63.7 kg corrected for 95% purity) potassium *tert*-butoxide (KO*t*Bu) through the manhole at agitation ca. 150 rpm (100-200 rpm). Observe slight exotherm to 20-25°C. Cool if necessary to keep temperature below 25°C. After dissolution is attained (within 15-60 min), stir at about 50 rpm and at a temperature of about 17-25°C for the remainder of the process.

Step 3 - Amination: A 150-gal glass-lined steel reactor is charged with 47.0 kg (45.5 L) NMP under nitrogen purge and slight exhaust, and cool to 10-22°C with agitation at about 180 rpm. Charge an initial amount of about 0.05 equiv of KO*t*Bu solution from step 2 (6.7 mole, total 2.2 kg of the solution). Then simultaneously pump the two solutions prepared above in steps 1 and 2 at the following rates: HOSA/indole solution from step 1 at a rate of 0.8 L/min = 0.9 kg/min for 187.4 min total time; and KO*t*Bu solution from step 2 at a rate of 1.0 L/min = 1.0 kg/min for 187.4 min total time through sparging tubes (3/8-in o.d. 304 SS tubing) inserted in nozzles at opposite sides of the reactor head (about 180 degrees apart) while maintaining good agitation (> 180 rpm) and maintaining the reaction temperature at about 15-30°C, preferably 24-30°C, using chilled water cooling. Monitor the progress of the reaction by withdrawing

samples of the reaction mixture for HPLC assay, as further detailed below, at 0.5 equiv. intervals of HOSA charged (every 43 min, 35 sec during the simultaneous reagent feeds). Continue the simultaneous proportional feed until all of the reagents (133.5 mole scale) have been charged and the amination is judged complete as evidenced by HPLC assay. Rinse both of the reactors from steps 1 and 2 with 5 L NMP each and pump the rinse to the 150-gal reactor in this step. The batch from this step is then used, as is, for the next step in the preparation of *N*-propylidene-1H-indol-1-amine.

The reaction mixture is monitored by a HPLC assay using the following conditions:

Column:	Phenomenex, IB-SIL 5 Phenyl, 150 x 4.6 mm, 5 micron
Mobile Phase:	65:35 0.1 N ammonium formate/acetonitrile
Flow:	1.5 mL/min
Detection:	UV at 275 nm
Sample Prep:	dilute ca. 15 µL of reaction mixture with 2 mL 50:50 mixture of the mobile phase
Injection:	10 µL

Example 7

N-propylidene-1H-indol-1-amine

To the 1H-indol-1-amine solution prepared in accordance with the procedures set forth in Example 6 in a 150-gal steel reactor, under nitrogen purge, slight exhaust, agitation ca. 150 rpm, at 10-25°C (preferably 10-18°C) and with slow jacket cooling, charge approximately 21.6 kg acetic acid to pH 3.9-4.0 (0.1 mL of the reaction mixture in 5 mL water) at a rate of ca. 1 kg/min. Charge incrementally more HOAc if needed to attain the pH level. Rinse pump with ca. 2 L NMP. Charge 10.8 L water (a slight temperature rise of about 3-6°C is expected), essentially in one portion (ca. 1 min addition time). Charge 14.4 kg (13.9 kg corrected for 97% purity) propionaldehyde at ca. 0.8 kg/min (0.5-1.0 kg/min) while maintaining 10-24°C, preferably 10-20°C. A mild exotherm is expected. Depending on the rate of addition and cooling, expect about a 5°C temperature rise. Rinse pump with ca. 3 L NMP. Agitate at 10-24°C, preferably 17-20°C, until the reaction is judged complete as evidenced by the HPLC assay, conditions of which are detailed further below (>99% conversion in 2-3 h). Monitor the progress of the reaction by withdrawing samples of the reaction mixture for HPLC assays. When the reaction is judged complete, prepare for a vacuum distillation directly from the reactor to a suitable receiver. Expect a forerun (ca. 45-50 L) of volatiles including *tert*-butanol and water initially at 50-70°C and ca. 30-40 mm pressure. As the distillation rate slows, gradually increase the pot temperature to 95-100°C and reduce the pressure to 5-25 mm and

begin collecting NMP. Collect a total of about 320 kg distillates (to give a pot weight of 9.5 parts w/w with respect to the initial indole charge), then release the vacuum with nitrogen and cool to 10-25°C. If necessary, or for convenience of scheduling, the distillation can be interrupted at any time, by releasing the vacuum with nitrogen, cooling to < 30°C, storing under nitrogen, and then restarting as required. Work up the reaction by charging 133 L heptane followed by, with chilled water cooling to keep exotherm temperature below 30°C, 234 L water through a reactor charging nozzle (maximum process volume of ca. 450 L is attained). Agitate for > 10 min, then separate the phases. Extract the bottom aqueous phase with 54 L heptane. Combine the organic extracts, and wash with aqueous potassium bicarbonate solution (prepared from 0.6 kg potassium bicarbonate dissolved in 58 L (58-95 L) water) followed by a 58 L water wash. Concentrate the organic phase to obtain crude N-propylidene-1H-indol-1-amine as an oil. Purify by short path distillation, first pass to remove volatiles at ca. 120°C evaporator and ca. 200-800 mbar pressure, and then a second pass at 110°C evaporator and 0.2-0.4 mbar pressure to collect purified product

The reaction mixture is monitored by a HPLC assay using the following conditions:

Column:	*Phenomenex, IB-SIL 5 Phenyl, 150 x 4.6 mm, 5 micron*
Mobile Phase:	65:35 0.1 N ammonium formate/acetonitrile
Flow:	1.5 mL/min
Detection:	UV at 275 nm
Sample Prep:	add 2 drops of the reaction mixture per 1 mL of acetonitrile, inject 10 μL

Example 8

N-(Propylidene)-1H-indol-1-amine

A solution of 86.6 g (771 mmol) of potassium *tert*-butoxide is prepared in 160 mL N-methylpyrrolidone (NMP). Also prepared is a solution of 36.4 g (322 mmol) of hydroxylamine-O-sulfonic acid (HOSA) in 175 mL NMP. Cool the HOSA-solution after a clear solution is obtained to 10°C.

Additionally prepare a solution of 11.9 g (102 mmol) indole in 20 mL NMP, add an initial amount of 0.08 – 0.12 eq. KOtBu-solution to the indole solution. The HOSA and the KOtBu-solution are then added over a period of 60 min simultaneously and proportionally via a dual syringe pump at 20°C to the reaction mixture. After completion of this addition, add 9 mL (500 mmol) water, 12 mL (300 mmol) glacial acetic acid and 15 mL (173 mmol) propionaldehyde to the resulting dark brown suspension. Stir the mixture at 20°C until completion of the reaction. The reaction mixture is then worked-up by adding 500 mL water

and 200 mL n-heptane. The phases are separated. The water phase is again extracted one time with 300 mL n-heptane and again twice with 200 mL toluene. The combined organic phases are washed twice with 100 mL water. The resulting brown heptane-solution is evaporated to dryness. This results in 14 g N-(propylidene)-1H-indol-1-amine (80 %) as a brown liquid.

bp. 130-135°C (1.3-1.4 mbar)

^{1}H-NMR (DMSO- d_6, 300 MHz, TMS) [δ, ppm]: 1.2 (t, 3H, CH_3), 2.5 (m, 2H, CH_2), 6.6 (d, 1H, arom.), 7.1 (t, 1H, arom.), 7.2 (t, 1H, arom.), 7.6 (dd, 2H, arom.), 8.0 (d, 1H, arom.), 8.2 (t, 1H, NCH)

MS (EI+, 70 eV): 172 [M^+], 116 [M^+-NC_3H_6]

Example 9

N-Propyl-1H-indol-1-amine

Prepare a solution of 12.3 g (69.7 mmol) N-(propylidene)-1H-indol-1-amine in 45 mL NMP, and add 1.6 g (41.8 mol) sodium borohydride. Then prepare a solution of 2.5 g (41.8 mmol) glacial acetic acid in 15 mL NMP. Add the acetic acid solution in about 30 min at 30°C to the above reaction mixture. Immediately hydrogen evolution will occur. Stir the reaction mixture at 35°C until completion of the reaction. At the completion of the reaction, the reaction mixture is worked-up by slowly adding 50 mL water at 35°C. Attention is taken during the addition of water so as to minimize foaming that occurs and by allowing enough head space for foaming. The free head space is kept as much as three times the volume of the liquid contents of the reactor so as to control the foaming. Extract the reaction mixture with 50 mL n-heptane, separate the phases and extract the water phase again with 25 mL n-heptane. Evaporate the combined organic phases to dryness. This results in 10.9 g N-propyl-1H-indol-1-amine (90 %) as a brown liquid.

bp. 115-125°C (1.1 mbar)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz, TMS) [δ, ppm]: 0.9 (t, 3H, CH_3), 1.35 (m, 2H, CH_2), 3.0 (m, 2H, NCH_2), 6.35 (d, 1H, arom.), 6.5 (t, 1H, NH), 7.0 (t, 1H, arom.), 7.15 (t, 1H, arom.), 7.4 (m, 1H, arom.), 7.5 (dd, 2H, arom.)

MS (EI+, 70eV): 174 [M^++H], 131 [M^++ H - NHC_3H_7]

Example 10

(3-Fluoropyridin-4-yl)-(indol-1-yl)-propylamine hydrochloride

Prepare a solution of 18.0 g potassium *tert*-butoxide in 53 mL NMP and stir the suspension at 20°C until a clear solution is obtained. Cool the solution to –20°C. Add to the

cooled solution a mixture of 9.3 g (53.4 mmol) N-propyl-1H-indol-1-amine, 7.4 g (53.4 mmol) 4-chloro-3-fluoropyridine and 53 mL NMP while maintaining the internal reaction temperature around. –15°C. After the addition is over, the reaction mixture is stirred for ~30 min at –20°C. The reaction mixture is then added to 100 mL water and 13 mL HCl (37 %). Then, add 50 mL n-heptane (2 x) and separate the phases. Add to the water phase 10 mL NaOH (32 %) and extract the water phase twice with 50 mL n-butyl acetate, wash the combined n-butyl acetate phase with 50 mL water. Add to the resulting n-butyl acetate phase 4.5 mL HCl (37 %). Distill the mixture using Dean-Stark trap to remove completely the water. During the distillation a solid precipitates. The suspension is cooled to 5°C and filtered. After drying at 60-70°C, there remains 10.8 g (3-fluoropyridin-4-yl)-(indol-1-yl)-propylamine hydrochloride (75 %) as a slightly yellow solid.

^{1}H-NMR (DMSO d_6, 300 MHz, TMS) [δ, ppm]: 0.9 (t, 3H, CH_3), 1.65 (m, 2H, CH_2), 4.0 (dm, 2H, NCH_2), 6.35 (t, 1H, arom.), 6.7 (d, 1H, arom.), 7.2 (m, 2H, arom.), 7.4 (d, 1H, arom.), 7.65 (d, 1H, arom.), 7.7 (d, 1H, arom.), 8.25 (d, 1H, arom.), 8.9 (d, 1H, arom.)

MS (CI+): 270 [M^++H, free base]

Example 11

3-Methyl-N-(propylidene)-1H-indol-1-amine

Prepare a solution of 44.7 kg (398 mol) potassium *tert*-butoxide in 80 kg N-methylpyrrolidone (NMP). Additionally prepare a solution of 21.5 kg (190 mol) hydroxylamine-O-sulfonic acid (HOSA) in 98 kg NMP, and cool the HOSA-solution after a clear liquid is obtained to 10°C.

A solution of 10 kg (76.2 mol) 3-methylindole in 50 kg NMP is prepared, and add an initial amount of 0.08 – 0.12 eq. KOtBu-solution to the 3-methylindole solution. The HOSA and the KOtBu solutions are added over a period of 120 min simultaneously and proportionally over mass flow meters at 20°C to the reaction mixture. After the addition is completed, add to the resulting dark brown suspension 6.9 L (381 mol) water, 13.7 kg (228.6 mol) acetic acid (100%) and 7.5 kg (129.2 mol) propionaldehyde. Stir the mixture at 20°C for ~1 h, until completion of the reaction. The reaction mixture is then worked-up by adding 248 L water and 42 kg n-heptane. Unwanted salts precipitate from the reaction mixture. The resulting suspension is filtered and the phases are separated. The water phase is again extracted 3-times with 42 kg n-heptane. The combined organic phases are washed two times with 63 L water. The resulting brown heptane-solution is evaporated to dryness. This results

in 11.6 - 12.5 kg 3-methyl-N-(propylidene)-1H-indol-1-amine (yield 81 – 90%) as a brown liquid.

bp. 121-123°C (1 mbar)

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6, TMS) [δ, ppm]: 1.15 (t, 3H, CH_3), 2.3 (s, 3H, CH_3), 2.45 (m, 2 H, CH_2), 7.05 (t, 1H, arom.), 7.2 (t, 1H, arom.), 7.5 (2 d, 2H, arom.), 7.8 (s, 1H, arom.), 8.05 (t, 1H, NCH).

MS (CI+): 187 [M^++H], 130 [M^+-NC_3H_6]

Example 12

3-Methyl-N-propyl-1H-indol-1-amine

In a 800 L vessel, prepare a solution of 3.0 kg (74.4 mol) sodium borohydride and 26.8 kg (124 mol, 86% purity) 3-methyl-N-(propylidene)-1H-indol-1-amine in 108 kg NMP. Prepare a solution of 4.5 kg (74.4 mol) glacial acetic acid in 27 kg NMP. Add the acetic acid solution over a period of about 30 min at 30°C to the sodium borohydride solution. Immediately hydrogen is evolved. Stir the reaction mixture at 30°C until completion of the reaction (~1 h). Add 6.3 kg ethanol to the reaction mixture, foaming occurs immediately. The reaction mixture is then worked-up by adding additional 80 L water cautiously. Attention is taken during the addition of water such that foaming is controlled, slow addition of water is recommended especially in the beginning to avoid uncontrolled foaming. Care is taken to ensure no or only minimal foaming occurs while the first 1-2 L of water is added. The reaction mixture is allowed to stand over night. Extract the water phase three times with 45 kg n-heptane and wash the combined organic phases with 66 L water. Evaporate the combined organic phases to dryness. This results in 22.4 kg 3-methyl-N-propyl-1H-indol-1-amine (yield 90%, 94% purity) as a brown liquid.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO d_6, TMS) [δ, ppm]: 0.9 (t, 3H, CH_3), 1.4 (m, 2H, CH_2), 2.2 (s, 3H, CH_3), 2.95 (m, 2H, NCH_2), 6.3 (t, 1H, NH), 7.0 (t, 1H, arom.), 7.1 (t, 1H, arom.), 7.15 (s, 1H, arom.), 7.4 (d, 1H, arom.), 7.45 (d, 1H, arom.).

MS (CI+): 189 [M^++H], 130 [M^+-NC_3H_7]

Example 13

3-Methyl-N-propyl-1H-indol-1-amine

Prepare a solution of sodium borohydride (4.54 kg, 120 mol) in 38 kg of NMP. Add to this solution, a solution of 3-methyl-N-(propylidene)-1H-indol-1-amine (38.6 kg, 190 mol) in 78 kg of n-heptane. Prepare a solution of 6.8 kg (120 mol) glacial acetic acid in 32 kg n-

heptane. Add the acetic acid solution over a period of about 30 min at 30°C to the sodium borohydride solution using a pump. Immediately hydrogen evolution occurs. Rinse the pump with 3 kg n-heptane and add the rinse to the reaction mixture. Stir the reaction mixture at 30°C until completion of the reaction (~1 h). The reaction mixture is then worked-up by adding 76 L water. No or only minimal foaming is observed during the addition of water. Stir the mixture over night and separate the phases. Add 2.82 kg HCl (30%) and 4.75 kg water to the n-heptane phase, check the pH, if the pH is above 1, add more HCl. Heat this mixture to 75°C internal temperature for ~2 h. Cool the mixture to 25°C in order to control the evolution of hydrogen. If no more residual hydrogen is evolved, adjust pH level to 7, add additional 30 kg water, separate the phases and wash the n-Heptane phase twice with 37 kg water. Evaporate the n-heptane phase to dryness. This results in 37.5 kg 3-methyl-N-propyl-1H-indol-1-amine (98%) as a brown liquid.

Example 14

(3-Fluoropyridin-4-yl)-(3-methylindol-1-yl)-propylamine hydrochloride

Prepare a solution of 58.8 kg potassium *tert*-butoxide in 135.8 kg NMP, stir the suspension at 20°C until a clear solution is obtained, which is designated as solution A.

Prepare a solution of 36.1 kg (175.6 mol) 3-methyl-N-propyl-1H-indol-1-amine and 24.3 kg (184.4 mol) 4-chloro-3-fluoropyridine in 68.5 kg NMP, which is designated as solution B.

Add both solutions A and B as prepared above simultaneously (~24 kg/h solution A and ~17.2 kg/h solution B) to a reactor, which is pre-filled with 15 kg NMP and 2 kg of solution A, while maintaining the internal temperature at -20°C. The volume of the liquids in the reaction vessel is maintained steady at the same level during the entire addition of solutions A and B by letting the mixed solution to another vessel. The reaction solution thus collected in another vessel is quenched with 19 kg water. After the complete amount of solutions A and B is added, wash the reactor with 20 kg NMP. For further work-up add 275 kg water and extract the basic water phase 4 times with 57 kg n-heptane. Extract the combined n-heptane phases twice with 175 kg water and 13.2 kg HCl (30%), separate the phases and add to the water phase 30.9 kg NaOH-solution (33%). Extract the water phase two times with 155 kg n-butyl acetate and wash the combined n-butyl acetate phase with 176 kg water. A sample of n-butyl acetate extract is taken to assay the free base. Based on the assay, dilute the n-butylacetate phase to contain about ten percent free base (w/w). Strip off the

water under vacuum and add to the resulting n-butyl acetate phase 18.5 kg HCl (30%). Distill the mixture using a Dean-Stark trap to remove completely the water. During the distillation a solid precipitates. The suspension is cooled to 5°C and filtered. Wash the filter cake twice with 76 kg n-butylacetate. After drying at 60-70°C, there remains 43.8 kg (3-fluoropyridin-4-yl)-(3-methylindol-1-yl)-propylamine hydrochloride (77.3%) as a slightly yellow solid.

mp. 219°C (DSC, heating rate 5°C/min, loss of HCl and decomposition)

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6, TMS) [δ, ppm]: 0.9 (t, 3H, CH_3), 1.7 (m, 2H, CH_2), 2.5 (m, 3H, CH_3), 4.0 (dm, 2H, CH_2), 6.3 (m, 1H, arom.), 7.2 (m, 2H, arom.), 7.3 (m, 1H, arom.), 7.4 (d, 1H, arom.), 7.7 (dd, 1H, arom.), 8.2 (d, 1H, arom.), 8.9 (d, 1H, arom.)

MS (EI+, 70eV): 283 [M^+, free base], 240 [M^+-C_3H_7], 130 [3-methylindole fragment], 96 [fluoropyridine fragment]

Example 15

4-Chloro-3-fluoropyridine

A 30-gal Hastelloy reactor under nitrogen is charged with 2.5 kg (25.8 mole) of 3-fluoropyridine, 3.4 kg (29.6 mole, 1.2 equiv.) of tetramethylethylenediamine (TMEDA) and 20 L of methyl tert-butyl ether (MTBE). The solution is cooled to –50°C. A total of 15.5 L (12.6 L, 29.6 mole, 1.15 equiv.) of 1.9 M lithium diisopropylamide (LDA) solution (heptane/THF/ethylbenzene) is added over a period of 24 min while maintaining a temperature of –40 to –48 °C. The light-brown suspension is stirred for 50 min at –44 to –48°C. A solution of 7 kg (29.6 mole, 1.15 equiv.) of hexachloroethane in 20 L of MTBE is added over a period of 48 min while maintaining a temperature of –40 to –46°C. After stirring for 20 min at –40°C, the reaction is warmed to 0°C, then quenched into a reactor that contained 54 L of cold water. After stirring at 20-25°C for 20 min, the mixture is filtered through Celite to break a minor emulsion. The layers are separated. The aqueous layer is extracted with 5 L of MTBE. The organic layers are combined, then extracted with portions (1 x 21 L, 3 x 13 L) of 2 N HCl. The acidic aqueous phases are combined, partitioned with 16 L of MTBE, then basified to pH 6.19 by adding 6.5 kg of 50% NaOH while maintaining a temperature of 15 – 20 °C. The layers are separated. The aqueous phase is extracted with 10 L of MTBE. The combined organic phase is dried over 3.0 kg of sodium sulfate, then filtered and concentrated (56°C, 575 mbar during most of the concentration, 400 mbar for final concentration) to give 3.7 kg of 4-chloro-3-fluoropyridine, as a brown liquid, 2.4 kg corrected for 31.2% solvent by NMR and 95.5% purity by HPLC, 70.2% yield.

Example 16

(3-Fluoropyridin-4-yl)-(3-methylindol-1-yl)-propylamine hydrochloride

Prepare a solution of 510 g (4.5 mol) potassium *tert*-butoxide in 1190 g NMP, stir the suspension at 20°C until a clear solution is obtained (Solution A).

Prepare a solution of 154.1 g (769 mmol, 94 % purity) 3-methyl-N-propyl-1H-indol-1-amine, 112.7 g (846 mmol, 99 % purity) 4-chloro-3-fluoropyridine and 622 g NMP (Solution B).

Fill the loop system with 950 g of solution A, which is connected to a continuous stirred tank reactor (CSTR) and a static mixer with a loop pump. Cool the loop system to -15°C. Start charging solution A into the CSTR and solution B from the static mixer, add both solutions for 53 min under temperature control (-15°C). During the addition hold the volume in the CSTR constant at approx. 360 mL. The reaction mixture is quenched with 247 g water. After the end of the charge drain the loop system and rinse the system with 951 g water. Add to the rinse and the quenched reaction solution additional 1224 g water. Extract the water phase four times with 380 g n-heptane. Extract the resulting n-heptane phase twice with a solution of 771 g water and 45.4 g HCl (37%). Add to the resulting water phase 131 g NaOH (33%) and extract twice with 680 g n-butylacetate. Wash the resulting n-butylacetate phase once with 775 g water. Add 79.6 g HCl (37%) and distill the resulting mixture using a Dean-Stark trap under vacuum, until no more water is removed. As the product begins to crystallize, cool the reaction mixture to 5°C, and filter the product. Dry under vacuum in a tray dryer. This results in 164.4 g 3-fluoropyridin-4-yl-(3-methylindol-1yl)-propylamine hydrochloride (yield 71%).

Example 17

N-(propylidene)-1H-indol-1-amine

Prepare a solution of 26.8 kg (239 mol) potassium *tert*-butoxide (KOtBu) in 50 kg N-methylpyrrolidone (NMP). Additionally prepare a solution of 13.8 kg (120 mol) hydroxylamine-O-sulfonic acid (HOSA) in 71 kg NMP, and cool the HOSA-solution after a clear liquid is obtained to 10°C.

Prepare a solution of 6.4 kg (54.6 mol) indole in 25 kg NMP. Add to this solution the HOSA and the KOtBu solutions as prepared above over a period of 180 min simultaneously and proportionally over mass flow meters and maintain the reaction mixture at 15°C. After the addition is completed, add to the resulting dark brown suspension 4.3 L (239 mol) water,

9.7 kg (161.5 mol) acetic acid (100%) and 5.3 kg (91.3 mol) propionaldehyde. Stir the mixture at 20°C for ~1 h, until completion of the reaction. The reaction mixture is then worked-up by adding 180 L water and 21 kg n-heptane. Unwanted salts precipitate from the reaction mixture. The resulting suspension is filtered and the phases are separated. The water phase is again extracted 4-times with 21 kg n-heptane. The combined organic phases are washed two times with 45 L water. The resulting brown heptane-solution is evaporated to a 15 – 25 % solution. This results in 6.3 – 7.0 kg N-(propylidene)-1H-indol-1-amine (yield 67 – 74%, corrected for 19.7 – 24.1% assay) as a brown liquid.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, TMS) [δ, ppm]: 1.19 (t, 3H, CH_3), 2.48 (m, 2 H, CH_2), 6.60 (d, 1H, arom) 7.08 (t, 1H, arom.), 7.22 (t, 1H, arom.), 7.57 (d, 1H, arom.), 7.61 (d, 1H, arom.), 8.03 (d, 1H, arom), 8.19 (t, 1H, NCH).

MS (ES+): 173 [M^++H], 117 [M^+-NC_3H_6]

Example 18

N-propyl-1H-indol-1-amine

Prepare a solution of 0.83 kg (21.9 mol) sodium borohydride in 16.6 kg NMP. Add 31.9 kg N-(propylidene)-1H-indol-1-amine as a 19.7% solution in n-heptane (36.5 mol) and additional 7.7 kg n-Heptane. Prepare a solution of 1.32 kg (21.9 mol) glacial acetic acid in 2.8 kg n-heptane. Add the acetic acid solution over a period of about 30 min at 30°C to the sodium borohydride solution using a pump. Immediately hydrogen evolution will occur. Rinse the pump with 2 kg n-heptane. Stir the reaction mixture at 30°C until completion of the reaction (~1 h). The reaction mixture is then worked-up by adding 20 L water. No or only minimal foaming is observed during the addition of water. Stir the mixture over night and separate the phases. Add 0.9 kg HCl (30%) and 3.4 kg water to the n-heptane phase, check whether the pH is below 1. Add additional amounts of HCl if necessary to adjust the pH around 1. Heat this mixture to 75°C internal temperature for ~2 h. Cool the mixture to 25°C in order to control the residual hydrogen that is evolved. If no more residual hydrogen is evolved, add additional 20.3 kg water, and adjust pH to a level > 7 with NaOH (33%). Separate the phases and wash the n-heptane phase with 20.3 kg water. Evaporate the n-heptane phase to dryness. This results in 5.84 kg N-propyl-1H-indol-1-amine (82.6%) as a brown liquid.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, TMS) [δ, ppm]: 0.91 (t, 3H, CH_3), 1.35 (m, 2H, CH_2), 3.00 (m, 2H, CH_2), 6.33 (d, 1H, arom), 6.43 (t, 1H, NH) 7.12 (t, 1H, arom.), 6.98 (t, 1H, arom.), 7.35 (d, H, arom.), 7.46 (d, 1H, arom.), 7.50 (d, 1H, arom).

MS (ES+): 175 [M^++H]

Example 19

Indol-1-yl-propyl-pyridin-4-yl-amine hydrochloride

Prepare a solution of 12.4 kg (110.7 mol) potassium *tert*-butoxide in 23.6 kg NMP, stir the suspension at 20°C until a clear solution is obtained (Solution A).

Prepare a second solution of 5.84 kg (27.7 mol, assay 82.6%) N-propyl-1H-indol-1-amine and 4.36 kg (29.1 mol) 4-chloropyridine hydrochloride in 15 kg NMP (Solution B).

Add solution A to solution B while maintaining the temperature at 20 °C. Stir for 1h and check for completion of reaction. The reaction mixture is quenched in 135 kg water. Adjust pH value of the solution to about 2 with HCl (30%) and extract with 20 kg n-heptane twice. Discard organic layer. Adjust pH value of the aqueous layer to12 with NaOH (33%) and extract with 16 kg n-butylacetate twice. Discard aqueous layer. Wash organic layer with 23 kg of water. Add 10.8 kg methanolic HCl (29.9 mol, assay 10.1%) to the organic layer at 20 °C. After crystallization cool the mixture to 5°C, filter the product and wash with n-butylacetate. Dry under vacuum at 80°C in a tray dryer. This will result in 5.8 kg indol-1-yl-propyl-pyridin-4-yl-amine hydrochloride (yield 73%) as a white to beige solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, TMS) [δ, ppm]: 0.94 (t, 3H, CH_3), 1.62 (m, 2H, CH_2), 4.05 (dm, 2H, CH_2), 6.74 (d, 1H, arom.), 7.19 (m, 1H, arom.), 7.28 (m, 1H, arom.), 7.30 (d, 1H, arom.), 5.8-7.6 (s v br, 2H, arom.), 7.63 (d, 1H, arom.), 7.70 (d, 1H, arom.), 8.43 (d br, 2H, arom.), 15.2 (s br, 1H, NH^+).

MS (ES+): 252 [M^++H, free base].

The following example illustrates the N-amination product obtained by following the procedures set forth in EP 0 249 452.

Comparative Example 1

1H-indol-1-amine

A solution of 3.3 g (3.2 g corrected for 97% purity) of hydroxylamine-O-sulfonic acid (HOSA) in 7.7 g of water is prepared and chilled to 0 - 5 °C. An amination vessel is charged with 10.O g indole and 50.0 g of water. The HOSA/water solution and 7.3 mL of 30 NaOH

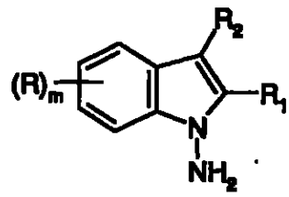
solution are then simultaneously metered into the amination vessel over a period of 120 minutes while maintaining a reaction temperature of 20-25 °C. HPLC analysis shows that no 1H-indol-1-amine is formed.

Although the invention has been illustrated by certain of the preceding examples, it is not to be construed as being limited thereby; but rather, the invention encompasses the generic area as hereinbefore disclosed. Various modifications and embodiments can be made without departing from the spirit and scope thereof.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A process for the preparation of a compound of the formula II:



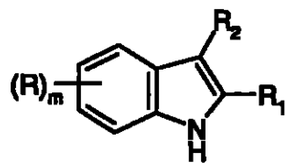
(II)

which comprises the steps of:

(a) preparing a solution of hydroxylamine-O-sulfonic acid in a suitable organic solvent;

(b) preparing a solution of a suitable base in a suitable organic solvent;

(c) preparing a solution of a compound of the formula I in a suitable organic solvent;



(I);

(d) contacting simultaneously and proportionally said solution from said step (a) and said solution from said step (b) with said solution from step (c) taken in a suitable reaction vessel at a suitable reaction temperature to provide said compound of formula (II) in high purity and high yields;

wherein

R is hydrogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, benzyloxy or fluoroalkyl or fluoroalkoxy of the formula $C_nH_xF_y$ or $OC_nH_xF_y$ wherein n is an integer from 1 to 4, x is an integer from 0 to 8, y is an integer from 1 to 9 and sum of x and y is 2n+1;

R_1 and R_2 are the same or different and are each independently selected from hydrogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, benzyloxy or fluoroalkyl or fluoroalkoxy of the formula $C_nH_xF_y$ or $OC_nH_xF_y$ wherein n is an integer from 1 to 4, x is an integer from 0 to 8, y is an integer from 1 to 9 and sum of x and y is 2n+1; or

R_1 and R_2 taken together with the carbon atoms to which they are attached form a C_5-C_8cyclic ring; and

m is 1 or 2.

2. The process according to claim 1 wherein said solvent in said steps (a) and (b) is an aprotic solvent.

3. The process according to claim 2 wherein said aprotic solvent is N-methylpyrrolidinone.

4. The process according to claim 2 wherein said solvent is N,N-dimethylformamide.

5. The process according to claim 2 wherein said solvent is N,N-dimethylacetamide.

6. The process according to claim 1 wherein said base in said step (b) is an organic base.

7. The process according to claim 6 wherein said base is having an pK_a value at least about the same as that of indole.

8. The process according to claim 6 wherein said organic base is an alkaline metal alkoxide.

9. The process according to claim 8 wherein said alkaline metal alkoxide is selected from the group consisting of lithium methoxide, lithium ethoxide, lithium isopropoxide, lithium tert-butoxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium isopropoxide, sodium tert-butoxide, potassium methoxide, potassium ethoxide, potassium isopropoxide, potassium tert-butoxide, cesium methoxide, cesium ethoxide, cesium isopropoxide and cesium tert-butoxide.

10. The process according to claim 8 wherein said alkaline metal alkoxide is potassium tert-butoxide.

11. The process according to claim 1 wherein said solvent in said step (c) is an aprotic solvent.

12. The process according to claim 11 wherein said aprotic solvent is N-methylpyrrolidinone.

13. The process according to claim 11 wherein said aprotic solvent is N,N-dimethylformamide.

14. The process according to claim 11 wherein said aprotic solvent is dimethyl acetamide.

15. The process according to claim 1 wherein said reaction temperature is from about -5°C to about 40°C.

16. The process according to claim 1 wherein said reaction temperature is from about 0°C to about 25°C.

17. The process according to claim 1 wherein said base is present in an amount of from about 1 mole to about 10 moles with reference to said compound of formula I.

18. The process according to claim 1 wherein said base is present in an amount of from about 3 mole to about 6 moles with reference to said compound of formula I.

19. The process according to claim 1 wherein said contacting in said step (d) is affected by means of a static mixing.

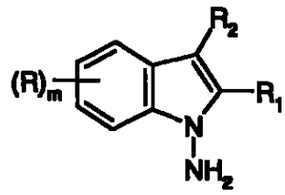
20. The process according to claim 1 wherein said contacting in said step (d) is affected by means of a continuous reactor.

21. The process according to claim 1 wherein said contacting in said step (d) is affected in a batch reactor.

22. The process according to claim 1 wherein R and R_1 are hydrogen and R_2 is methyl.

23. The process according to claim 1 wherein R_1 and R_2 taken together with the carbon atoms to which they are attached form a benzene ring.

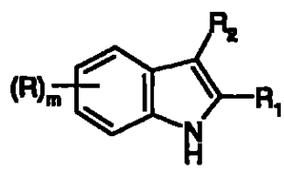
24. A process for the preparation of a compound of the formula II:



(II)

which comprises the step of:

(a) preparing a solution of hydroxylamine-O-sulfonic acid and a compound of the formula I:



(I)

in a suitable organic solvent;

(b) preparing a solution of a suitable base in a suitable organic solvent;

(c) contacting simultaneously and proportionally said solution from said step (a) with said solution from said step (b) at a suitable reaction temperature to provide said compound of formula (II) in high purity and high yields;

wherein

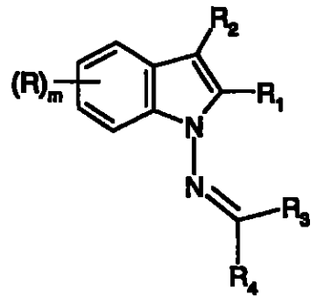
R is hydrogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, benzyloxy or fluoroalkyl or fluoroalkoxy of the formula $C_nH_xF_y$ or $OC_nH_xF_y$ wherein n is an integer from 1 to 4, x is an integer from 0 to 8, y is an integer from 1 to 9 and sum of x and y is 2n+1;

R_1 and R_2 are the same or different and are each independently selected from hydrogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, benzyloxy or fluoroalkyl or fluoroalkoxy of the formula $C_nH_xF_y$ or $OC_nH_xF_y$ wherein n is an integer from 1 to 4, x is an integer from 0 to 8, y is an integer from 1 to 9 and sum of x and y is 2n+1; or

R_1 and R_2 taken together with the carbon atoms to which they are attached form a C_5-C_8cyclic ring; and

m is 1 or 2.

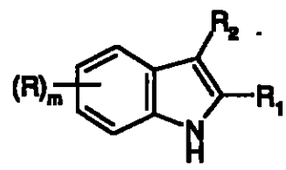
25. A process for the preparation of a compound of the formula IV:



(IV)

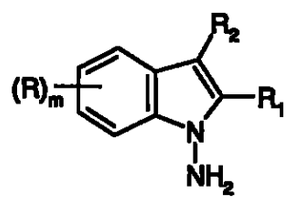
which comprises:

adding simultaneously and proportionally a solution of hydroxylamine-O-sulfonic acid in a suitable organic solvent and a solution of a suitable base in a suitable organic solvent to a solution of a compound of the formula I in a suitable organic solvent at a suitable reaction temperature wherein said compound of the formula (I) is taken in a suitable reaction vessel,



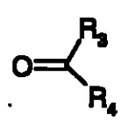
(I)

to provide a compound of the formula (II):



(II)

and reacting said compound of formula (II) in said reaction vessel with a compound of the formula (III):



(III)

to provide the compound of formula (IV):

wherein

R is hydrogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, benzyloxy or fluoroalkyl or fluoroalkoxy of the formula $C_nH_xF_y$ or $OC_nH_xF_y$ wherein n is an integer from 1 to 4, x is an integer from 0 to 8, y is an integer from 1 to 9 and sum of x and y is 2n+1;

R_1 and R_2 are the same or different and are each independently selected from hydrogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, benzyloxy or fluoroalkyl or fluoroalkoxy of the formula $C_nH_xF_y$ or $OC_nH_xF_y$ wherein n is an integer from 1 to 4, x is an integer from 0 to 8, y is an integer from 1 to 9 and sum of x and y is 2n+1;

R_3 and R_4 are the same or different and are each independently selected from hydrogen or C_1-C_4-alkyl; and m is 1 or 2.

26. The process according to claim 25 wherein said solvent is an aprotic solvent.

27. The process according to claim 26 wherein said aprotic solvent is N-methylpyrrolidinone.

28. The process according to claim 26 wherein said aprotic solvent is N,N-dimethylformamide.

29. The process according to claim 26 wherein said aprotic solvent is N,N-dimethylacetamide.

30. The process according to claim 25 wherein said base is an organic base.

31. The process according to claim 30 wherein said organic base is an alkaline metal alkoxide.

32. The process according to claim 31 wherein said alkaline metal alkoxide is selected from the group consisting of lithium methoxide, lithium ethoxide, lithium isopropoxide, lithium tert-butoxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium isopropoxide, sodium tert-butoxide, potassium methoxide, potassium ethoxide,

potassium isopropoxide, potassium tert-butoxide, cesium methoxide, cesium ethoxide, cesium isopropoxide and cesium tert-butoxide.

33. The process according to claim 31 wherein said alkaline metal alkoxide is potassium tert-butoxide.

34. The process according to claim 25 wherein said reaction temperature is from about -5°C to about 40°C.

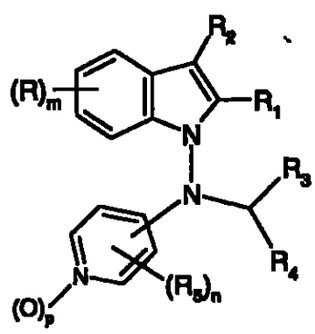
35. The process according to claim 25 wherein said reaction temperature is from about 0°C to about 25°C.

36. The process according to claim 25 wherein said base is present in an amount of from about 1 mole to about 10 moles with reference to said compound of formula I.

37. The process according to claim 25 wherein said base is present an amount of from about 3 mole to about 6 moles with reference to said compound of formula I.

38. The process according to claim 25 wherein R, R_1 and R_4 are hydrogen, R_2 is methyl and R_3 is ethyl.

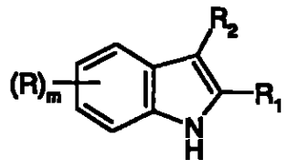
39. A process for the preparation of a compound of the formula VI or a suitable salt thereof:



(VI)

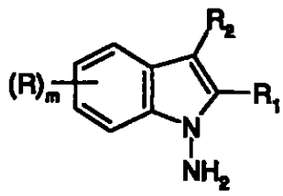
which comprises the steps of:

(a) adding simultaneously and proportionally a solution of hydroxylamine-O-sulfonic acid in a suitable organic solvent and a solution of a suitable base in a suitable organic solvent to a solution of a compound of the formula I in a suitable organic solvent at a suitable reaction temperature wherein said compound of the formula (I) is taken in a suitable reaction vessel,



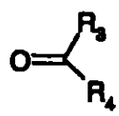
(I)

to provide a compound of the formula (II):



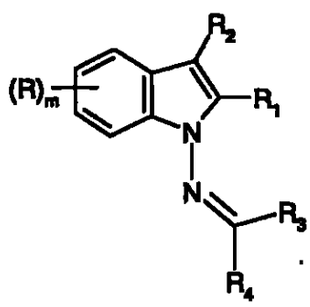
(II)

and reacting said compound of formula (II) in said reaction vessel with a compound of the formula (III):



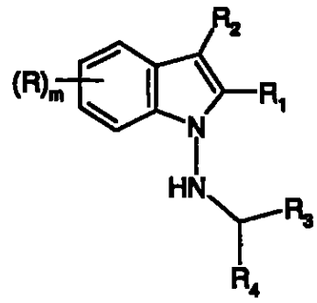
(III)

to provide a compound of formula (IV):



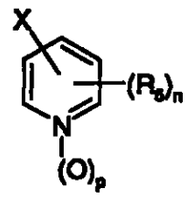
(IV);

(b) reacting said compound of formula (IV) with a suitable reducing agent to provide a compound of formula (V):



(V);

(c) reacting said compound of formula (V) with a compound of the formula (VII):



(VII)

in the presence of a suitable base in a suitable organic solvent to provide the compound of formula (VI), which is optionally reacted with a suitable inorganic acid to provide a salt of the compound of formula (VI);

wherein

R is hydrogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, benzyloxy or fluoroalkyl or fluoroalkoxy of the formula $C_nH_xF_y$ or $OC_nH_xF_y$ wherein n is an integer from 1 to 4, x is an integer from 0 to 8, y is an integer from 1 to 9 and sum of x and y is 2n+1;

R_1 and R_2 are the same or different and are each independently selected from hydrogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, benzyloxy or fluoroalkyl or fluoroalkoxy of the formula $C_nH_xF_y$ or $OC_nH_xF_y$ wherein n is an integer from 1 to 4, x is an integer from 0 to 8, y is an integer from 1 to 9 and sum of x and y is 2n+1; or

R_3 and R_4 are the same or different and are each independently selected from hydrogen or C_1-C_4-alkyl; and m is 1 or 2;

R_5 is hydrogen, nitro, amino, halogen, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkanoylamino, phenyl-C_{1-4}-alkanoylamino, phenylcarbonylamino, alkylamino or phenyl-C_{1-4}-alkylamino;

X is halogen;

m and n are 1 or 2 and p is 0 or 1.

40. The process according to claim 39 wherein said reducing agent in said step (b) is sodium borohydride.

41. The process according to claim 39 wherein said reaction in said step (b) is carried out in a suitable organic solvent.

42. The process according to claim 41 wherein said solvent is an aprotic polar solvent.

43. The process according to claim 41 wherein said solvent is N-methylpyrrolidinone, N,N-dimethylformamide, dimethyl acetamide, tetrahydrofuran, heptane, hexane, toluene, petroleum ether or a mixture thereof.

44. The process according to claim 41 wherein said solvent is N-methylpyrrolidinone or a mixture of N-methylpyrrolidinone and n-heptane.

45. The process according to claim 39 wherein said reaction temperature in said step(a) is in the range of from about –70°C to about 150°C.

46. The process according to claim 39 wherein said reaction temperature in said step(a) is in the range of from about –20°C to about 15°C.

47. The process according to claim 39 wherein said base in said step (c) is potassium tert-butoxide.

48. The process according to claim 39 wherein said step (c) is performed by means of a static mixer.

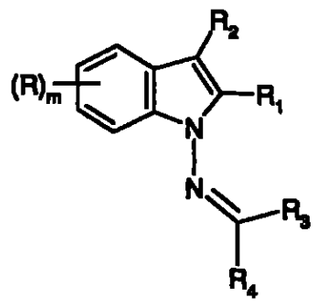
49. The process according to claim 39 wherein said step (c) is performed in a continuous stirred tank reactor.

50 The process according to claim 39 wherein said step (c) is performed in a batch reactor.

51. The process according to claim 39 wherein said step (c) is performed in a micro-reactor.

52. The process according to claim 39 wherein said step (c) is performed in a continuous stirred tank reactor combined with static mixers in a loop system.

53. A compound of the formula (IV):



(IV);

wherein

R is hydrogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, benzyloxy or fluoroalkyl or fluoroalkoxy of the formula $C_nH_xF_y$ or $OC_nH_xF_y$ wherein n is an integer from 1 to 4, x is an integer from 0 to 8, y is an integer from 1 to 9 and sum of x and y is 2n+1;

R_1 and R_2 are the same or different and are each independently selected from hydrogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, benzyloxy or fluoroalkyl or fluoroalkoxy of the formula $C_nH_xF_y$ or $OC_nH_xF_y$ wherein n is an integer from 1 to 4, x is an integer from 0 to 8, y is an integer from 1 to 9 and sum of x and y is 2n+1; or

R_1 and R_2 taken together with the carbon atoms to which they are attached form a C_5-C_8cyclic ring;

R_3 and R_4 are the same or different and are each independently selected from hydrogen or C_1-C_4-alkyl; and m is 1 or 2; or

an enantiomer, a stereoisomer or a mixture thereof, a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, a solvate or a derivative thereof;

with the *proviso* that when R and R_3 are hydrogen, R_4 is not hydrogen or methyl.

54. The compound according to claim 53 wherein R, R_1 and R_3 are hydrogen and R_2 is methyl.

55. The compound according to claim 53 which is selected from the group consisting of:
3-methyl-N-(propylidene)-1H-indol-1-amine;
N-(propylidene)-1H-indol-1-amine;
5-benzyloxy-N-(propylidene)-1H-indol-1-amine;
5-methoxy-N-(propylidene)-1H-indol-1-amine; and
N-(propylidene)-1H-carbazol-1-amine.

7-1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/032086

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D209/08

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)
PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ANDERSEN ET AL.: J. MED. CHEM., vol. 35, no. 26, 1992, pages 4823-4831, XP002314810 * see preparation of compound 13 *	1-24
X	KLEIN ET AL.: J.MED. CHEM., vol. 39, no. 2, 1996, pages 570-581, XP002314811 * see preparation of compounds 2a-g *	1-24

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 January 2005	25/02/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Lauro, P

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/032086

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1976 Database accession no. 1976:164705 XP002314891 abstract & SOMEI ET AL.: "Preparation of N-aminoheterocycles and their reactions" 1975 , PHARM. INST., TOHOKU UNIV., SENDAI, JAPAN 8 * see RN 54917-21-4 and RN 54917-4-7 *	1-38
A	SOMEI; NATSUME: "The chemistry of indoles (1-Aminoindoles)" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 15, no. 41, 1974, pages 3605-3608, XP002314812 the whole document	1-55
X	DATABASE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Foederung der Chemischen Wissenschaften; XP002314814 * see BRN : 136660 (RN = 91565-76-3) * abstract & ARBUSOW; KITAEW: ZH. OBSHCH. KHIM., vol. 27, 1957, pages 2401-2407,	53
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 419 (C-637), 18 September 1989 (1989-09-18) & JP 01 157922 A (CITIZEN WATCH CO LTD), 21 June 1989 (1989-06-21) * see compound (P) *	53
A	EP 0 249 452 A (UBE INDUSTRIES) 16 December 1987 (1987-12-16) cited in the application the whole document	1-24
A	US 5 459 274 A (LEE THOMAS B ET AL) 17 October 1995 (1995-10-17) cited in the application the whole document	1-52
A	SOMEI; NATSUME: "1-Aminoindoles" TETRAHEDRON LETTERS, no. 5, 1974, pages 461-462, XP002314813 cited in the application the whole document	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/032086

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)			Publication date
JP 01157922	A	21-06-1989	NONE			
EP 0249452	A	16-12-1987	JP	1900590	C	27-01-1995
			JP	6029273	B	20-04-1994
			JP	62292759	A	19-12-1987
			CA	1284323	C	21-05-1991
			DE	3766013	D1	13-12-1990
			EP	0249452	A1	16-12-1987
			US	4877874	A	31-10-1989
US 5459274	A	17-10-1995	AT	195120	T	15-08-2000
			AU	697090	B2	24-09-1998
			AU	1799795	A	23-11-1995
			CA	2149286	A1	14-11-1995
			DE	69518192	D1	07-09-2000
			DE	69518192	T2	31-05-2001
			DK	683165	T3	16-10-2000
			EP	0683165	A2	22-11-1995
			ES	2152342	T3	01-02-2001
			GR	3034751	T3	28-02-2001
			JP	7304768	A	21-11-1995
			PT	683165	T	29-12-2000
			US	5644062	A	01-07-1997
			US	6512125	B1	28-01-2003

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI
(43) Fecha de Publicación Internacional
21 de abril de 2005 (21.04.2005)
PCT
(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/035496 A1

---

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 209/08
(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2004/032086
(22) Fecha de Presentación Internacional: 1 octubre 2004 (1.10.2004)
(25) Idioma de Presentación: Inglés
(26) Idioma de Publicación: Inglés
(30) Datos de Prioridad:
60/508,335 3 octubre 2003 (03.10.2003) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto US: **AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.** (US/US); 300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, NJ 08807 (US).

(72) Inventores: y
(75) Inventores/Solicitantes (sólo US): **WEIBERTH Franz** (US/US); 114 East Becks Boulevard, Ringoes, NJ 08551 (US), **LEE George E.** (US/US); 2 Seville Drive, Somerville, NJ 08876 (US), **HANNA Reda G.** (US/US); 1043 Treeline Drive, Allentown, PA 18103 (US), **DUBBERKE Silke** (DE/DE); Kloberstrasse 9, 65439 Floersheim (Alemania), **UTZ Roland** (DE/IT); Via Lepetit, 140, I-12075 Garessio (Italia), **MUELLER-LEHAR Jurgen** (DE/DE); Am Zuckerberg 21b, 55278 Weinolsheim (Alemania).

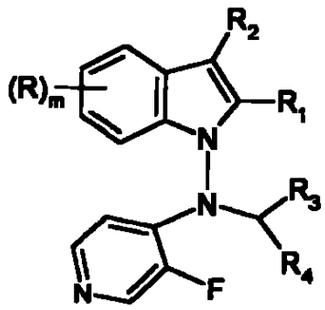
(74) Agentes: **GUPTA Balaram** et al.; Aventis Pharmaceuticals Inc., Route 202-206, P.O. Box 6800, Bridgewater, NJ 08807-0800 (US).

(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

---

(54)Título: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS N-AMINO SUSTITUIDOS.



(VI)

(57 **Resumen:** Se describe y reivindica un proceso mejorado para la preparación de compuestos heterocíclicos nitrogenados N-amino; en una realización de esta invención, se prepara un compuesto de la fórmula (VI) partiendo del derivado indol correspondiente mediante N-aminación y la formación posterior de una hidrazona por reacción con un compuesto ceto en una única etapa; la reducción adicional de la hidrazona y el acoplamiento posterior con un compuesto piridina rinde el compuesto de fórmula VI o una sal adecuada de éste.

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS N-AMINO SUSTITUIDOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un proceso de N-aminación de una serie de compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno. Más específicamente, la presente invención se refiere a un proceso mejorado para la preparación de N-amino-indoles mediante la N-aminación de indoles. Esta invención también se refiere a un proceso mejorado para la preparación de N-(n-propil)-N-(3-fluoro-4-piridinil)-1H-3-metil-indol-1-amina y el producto derivado de éste.

DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA ANTERIOR

Varios compuestos heterocíclicos nitrogenados N-amino sustituidos se han utilizado como intermedios en la fabricación de varios compuestos orgánicos, que se utilizan principalmente en aplicaciones farmacéuticas entre otros muchos usos. Una clase de compuestos heterocíclicos nitrogenados de especial importancia es los N-amino indoles. Se ha publicado en la bibliografía que la N-aminación de indoles y de otros heterociclos nitrogenados, tales como carbazoles y pirroles, puede llevarse a cabo típicamente mediante la adición por partes de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (HOSA) al indol en presencia de un exceso de hidróxido de potasio

en un disolvente tal como dimetilformamida (DMF), véase, por ejemplo, Somei, M.; Natsume, M. *Tetrahedron Letters* **1974**, 461. Un proceso de similar de N-aminación de indoles, por ejemplo, está descrito en la Patente de EEUU No. 5.459.274, estando incorporadas estas dos referencias en la presente memoria por referencia en su totalidad.

Sin embargo, el método mencionado anteriormente tiene muchas limitaciones y no es ventajoso para la preparación de muchos de los N-aminoindoles, especialmente en lo que respecta a la síntesis a gran escala y comercial de N-aminoindoles. Por ejemplo, la adición por partes de HOSA higroscópico como un sólido presenta problemas y no resulta práctico. Adicionalmente, la reacción tiene que llevarse a cabo bajo condiciones heterogéneas lo que resulta en unos rendimientos del producto inaceptablemente bajos. Efectivamente, los rendimientos del producto están típicamente en los niveles bajos de aproximadamente el 40 por ciento, y habitualmente son variables dependiendo del área superficial y de la calidad del hidróxido de potasio utilizado y de la eficacia de la agitación del medio de reacción. Por lo tanto, este proceso no es adecuado para una operación de aumento de escala. Lo más importante es que, generalmente, se utiliza un gran exceso de la base lo que acarrea problemas de desecho de residuos después de la neutralización y procesamiento del producto, lo que hace que este proceso no sea económico para una operación comercial.

También se ha descrito en la bibliografía que la N-aminación de hexametileneimina puede llevarse a cabo utilizando HOSA en presencia de

un disolvente acuoso y una base inorgánica, véase, por ejemplo, la Solicitud de Patente EP No. 0 249 452, incorporada en la presente memoria por referencia en su totalidad. Las bases inorgánicas descritas en esta referencia incluyen hidróxidos de metales alcalinos e hidróxidos de metales alcalinotérreos. Específicamente, en este proceso se describe que la N-aminación puede llevarse a cabo añadiendo simultáneamente una disolución acuosa de HOSA y una disolución acuosa de hidróxido sódico a una disolución acuosa de hexametileneimina. Sin embargo, este proceso presenta todas las desventajas discutidas anteriormente en la presente memoria y, además, este proceso es específico para la hexametileneimina, que es una base más fuerte que muchos otros compuestos heterocíclicos nitrogenados tales como indoles, carbazoles, pirroles, etc. A pesar de esto, los rendimientos descritos del producto son muy bajos. De acuerdo con esto, existe una necesidad de un proceso mejorado para la N-aminación de compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno.

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos heterocíclicos nitrogenados N-amino formados de esta manera sirven como intermedios útiles para la formación de compuestos que contienen nitrógeno N-alquilamino, por ejemplo, N-alquilamino indoles. Generalmente, la N-alquilación del grupo amino puede llevarse a cabo utilizando un agente alquilante tal como un haloalcano en presencia de una base. Sin embargo, dichas reacciones de alquilación resultan a menudo en cantidades considerables de sub-productos que resultan de la alquilación competitiva del

anillo heterocíclico y que, por lo tanto, no son deseables, véase, por ejemplo, la Patente de EEUU No. 5.459.274. Además, dichos procesos de alquilación también generan sub-productos no deseados tales como haluros de alquilo que deben ser desechados lo que les hace inadecuados para una operación de aumento de escala a nivel industrial.

Por lo tanto, un objeto de esta invención es proporcionar un proceso homogéneo nuevo para la N-aminación de distintos compuestos heterocíclicos nitrogenados.

Además, es un objeto de esta invención proporcionar un proceso para la N-aminación de compuestos heterocíclicos nitrogenados que implica una base orgánica mediante el cual los compuestos heterocíclicos N-amino se preparan con rendimientos altos y con gran pureza.

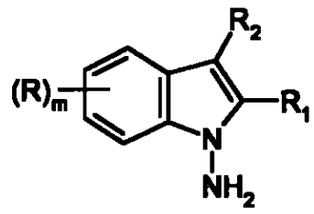
También es un objeto de esta invención proporcionar un proceso de N-alquilación nuevo que no produzca ningún sub-producto rindiendo, por lo tanto, compuestos heterocíclicos N-alquilamino de gran pureza.

Otros objetos y un alcance adicional de la aplicabilidad de la presente invención serán evidentes a partir de la descripción detallada que aparece a continuación.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

Ahora se ha visto que la N-aminación de distintos compuestos heterocíclicos nitrogenados puede llevarse a cabo en un medio homogéneo

utilizando una base orgánica y un disolvente orgánico, tal como un disolvente aprótico. Por lo tanto, según un aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula II:



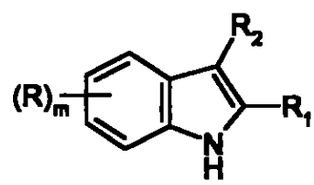
(II)

El proceso de este aspecto de la invención comprende las etapas siguientes:

(a) En la etapa (a), se prepara una disolución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (HOSA) en un disolvente orgánico adecuado.

(b) En la etapa (b), se prepara una disolución de una base adecuada en un disolvente orgánico adecuado.

(c) En la etapa (c), se prepara una disolución de un compuesto de la fórmula I en un disolvente orgánico adecuado.



(I);

(d) Finalmente, en la etapa (d), la disolución preparada en la etapa (a) y la disolución preparada en la etapa (b) se añaden

simultáneamente y proporcionalmente a la disolución preparada en la etapa (c), que está contenida en un recipiente de reacción adecuado a una temperatura de reacción adecuada para proporcionar el compuesto de fórmula (II) con gran pureza y rendimientos altos.

En el que:

R es hidrógeno, alquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula $C_nH_xF_y$ o OC_nHxF_y en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es 2n+1;

R_1 y R_2 son iguales o diferentes y cada uno se selecciona de manera independiente de hidrógeno, alquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula $C_nH_xF_y$ o OC_nHxF_y en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es 2n+1; o

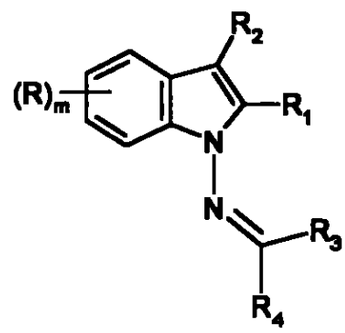
R_1 y R_2 conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cíclico C_5-C_8; y

m es 1 ó 2.

En otro aspecto de esta invención también se proporciona otro proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula II como se ha descrito en la presente memoria. El proceso de este aspecto de la invención comprende las etapas siguientes. En la etapa (a), se prepara una disolución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico y un compuesto de la fórmula I como se ha descrito en la presente memoria en un disolvente orgánico adecuado. En la

etapa (b), se prepara una disolución de una base adecuada en un disolvente orgánico adecuado. En la etapa (c) la disolución preparada en la etapa (a) se pone en contacto simultáneamente y proporcionalmente con la disolución preparada en la etapa (b) a una temperatura de reacción adecuada para proporcionar el compuesto de fórmula (II) con gran pureza y rendimientos altos. En el que R, R_1, R_2, y m son como se ha definido anteriormente.

En otro aspecto más de esta invención también se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula IV:

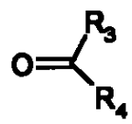


(IV)

En este aspecto de la invención, el proceso implica lo siguiente. Una disolución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico en un disolvente orgánico adecuado y una disolución de una base adecuada en un disolvente orgánico adecuado se añaden simultáneamente y proporcionalmente a una disolución de un compuesto de la fórmula I, como se ha descrito en la presente memoria, en un disolvente orgánico adecuado a una temperatura de reacción adecuada y el compuesto de la fórmula (I), como se ha descrito en la presente memoria, está contenido en un recipiente de reacción adecuado. Esta reacción proporciona un compuesto de la fórmula (II) como se ha

descrito en la presente memoria.

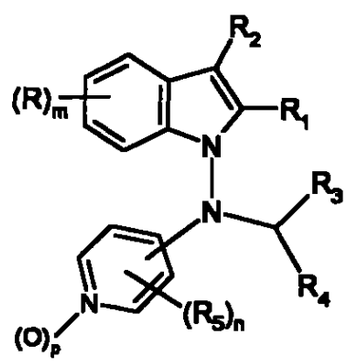
El compuesto N-amino-indol (II) resultante se hace reaccionar en el mismo recipiente de reacción con un compuesto de la fórmula (III):



(III)

para proporcionar el compuesto de fórmula (IV). En el que R, R_1, R_2, y m son como se ha definido anteriormente, y R_3 y R_4 son iguales o diferentes y cada uno se selecciona de manera independiente de hidrógeno o alquilo-C_1-C_4.

Finalmente, en otro aspecto más de esta invención también se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula VI:



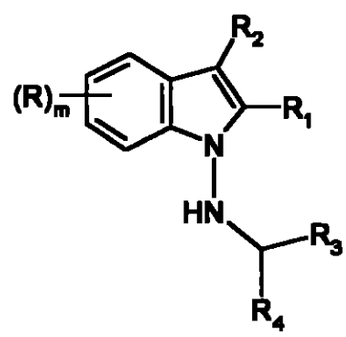
(VI).

En este aspecto de la invención, el proceso implica las etapas siguientes:

En la etapa (a), se prepara en primer lugar el compuesto de fórmula (IV) como se ha descrito en la presente memoria siguiendo

esencialmente los procesos de la realización mencionada anteriormente. Es decir, una disolución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico en un disolvente orgánico adecuado y una disolución de una base adecuada en un disolvente orgánico adecuado se añaden simultáneamente y proporcionalmente a una disolución de un compuesto de la fórmula I en un disolvente orgánico adecuado a una temperatura de reacción adecuada y el compuesto de la fórmula (I), como se ha descrito en la presente memoria, está contenido en un recipiente de reacción adecuado. Esta reacción proporciona un compuesto de la fórmula (II) como se ha descrito en la presente memoria. El compuesto N-amino-indol (II) resultante se hace reaccionar en el mismo recipiente de reacción con un compuesto de la fórmula (III) para proporcionar un compuesto de fórmula (IV).

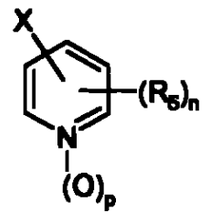
En la etapa (b) de este proceso de la invención, el compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar con un agente reductor adecuado para proporcionar un compuesto de fórmula (V):



(V).

Finalmente, en la etapa (c) de este proceso de la invención, el compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula

(VII):



(VII)

en presencia de ácido clorhídrico para proporcionar el compuesto de fórmula (VI) como su hidrocloruro. En el que R, R_1, R_2, R_3, R_4 y m son como se ha descrito anteriormente. R_5 es hidrógeno, nitro, amino, halógeno, alquilo-C_{1-4}, alcanoilamino-C_{1-4}, fenil-alcanoilamino-C_{1-4}, fenilcarbonilamino, alquilamino o fenil-alquilamino-C_{1-4}; X es halógeno; n es 1 ó 2 y p es 0 ó 1.

En otro aspecto más de esta invención también se proporciona un compuesto de la fórmula (IV), en el que dichos sustituyentes son como se ha descrito en la presente memoria con la condición de que cuando R y R_3 son hidrógeno, R_4 no es hidrógeno ni metilo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los términos, tal y como se utilizan en la presente memoria, tienen los significados siguientes:

Tal y como se utiliza en la presente memoria, la expresión "alquilo-C_{1-4}" incluye grupos metilo y etilo, y grupos propilo y butilo de cadena lineal o ramificada. Los grupos alquilo concretos son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y terc-butilo. Las expresiones derivadas tales como "alcoxi-C_{1-4}", "fenil-alquilamino-C_{1-4}", "amino-alquilo-C_{1-4}", "alquilamino-C_{1-4}", "mono o di-

alquilamino-C_{1-4}-alquilo-C_{1-4}", "difenil-alquilo-C_{1-4}", "fenil-alquilo-C_{1-4}", "fenilcarboil-alquilo-C_{1-4}" y "fenoxi-alquilo-C_{1-4}" deben interpretarse de acuerdo con esto.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, la expresión "alcanoil-C_{1-6}" tendrá el mismo significado que "acilo-C_{1-6}", que también puede representarse estructuralmente como "R-CO-", en el que R es un alquilo-C_{1-5} como se ha definido en la presente memoria. Además, "alquilcarbonilo-C_{1-5}" significará lo mismo que acilo-C_{1-6}. Específicamente, "acilo-C_{1-6}" significará formilo, acetilo o etanoilo, propanoilo, n-butanoilo, etc. Las expresiones derivadas tales como "aciloxi-C_{1-4}", "aciloxialquilo-C_{1-4}", "alcanoilamino-C_{1-6}", "fenil-alcanoilamino-C_{1-6}" deben interpretarse de acuerdo con esto.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, la expresión "perfluoroalquilo-C_{1-6}" significa que todos los átomos de hidrógeno en dicho grupo alquilo están sustituidos por átomos de flúor. Los ejemplos ilustrativos incluyen grupos trifluorometilo y pentafluoroetilo, y heptafluoropropilo, nonafluorobutilo, undecafluoropentilo y tridecafluorohexilo de cadena lineal o ramificada. La expresión derivada, "perfluoroalcoxi-C_{1-6}", debe interpretarse de acuerdo con esto.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, la expresión "heteroarilo" incluye todos los radicales aromáticos que contienen heteroátomos conocidos. Los radicales heteroarilo de 5 miembros representativos incluyen furanilo, tienilo o tiofenilo, pirrolilo, isopirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, y semejantes. Los radicales

heteroarilo de 6 miembros representativos incluyen radicales piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y semejantes. Los ejemplos representativos de radicales heteroarilo bicíclicos incluyen, benzofuranilo, benzotiofuranilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, y radicales semejantes.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, la expresión "heterociclo" incluye todos los radicales cíclicos que contienen heteroátomos conocidos. Los radicales heterociclo de 5 miembros representativos incluyen tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, 2-tiazolinilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidrooxazolilo y semejantes. Los radicales heterociclo de 6 miembros representativos incluyen piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y semejantes. Otros radicales heterociclo diversos incluyen, sin limitación, aziridinilo, azepanilo, diazepanilo, diazabiciclo[2.2.1]hept-2-ilo, y triazocanilo y semejantes.

"Halógeno" o "halo" significa cloro, flúor, bromo y yodo.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, "paciente" significa un animal de sangre caliente, tal como por ejemplo, ratas, ratones, perros, gatos, cobayas, y primates tales como los seres humanos.

El término "sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico", tal y como se utiliza en la presente memoria, significa que las sales de los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en preparaciones medicinales. Sin embargo, pueden resultar útiles otras sales en la preparación de los compuestos según la invención, o de sus sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico. Las sales aceptables desde

un punto de vista farmacéutico de los compuestos de esta invención incluyen sales de adición de ácido que se pueden formar, por ejemplo, mezclando una disolución del compuesto según la invención, con una disolución de un ácido aceptable desde un punto de vista farmacéutico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido acético, ácido salicílico, ácido cinámico, ácido 2-fenoxiacético, ácido hidroxibenzoico, ácido fenilacético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido carbónico o ácido fosfórico. También pueden formarse sales de metales ácidas, como monohidrógeno-ortofosfato de sodio e hidrógeno-sulfato de potasio. Además, las sales así formadas pueden estar presentes como sales de mono o di-ácido y pueden existir en forma hidratada o pueden ser sustancialmente anhidras. Además, cuando los compuestos de la invención tienen un resto ácido, sus sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico adecuadas pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metal alcalinotérreo, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternarias.

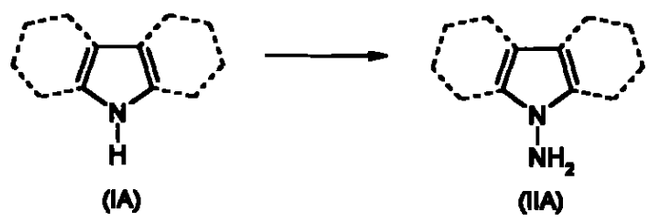
La expresión "estereoisómeros" es un término general utilizado para todos los isómeros de las moléculas individuales que se diferencian sólo en la orientación de sus átomos en el espacio. Típicamente, incluye los

isómeros de imagen especular que normalmente se forman debido al menos a un centro asimétrico (enantiómeros). Cuando los compuestos según la invención tienen dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como diastereoisómeros, y también algunas moléculas individuales pueden existir como isómeros geométricos (cis/trans). De forma similar, determinados compuestos de esta invención pueden existir en una mezcla de dos o más formas estructuralmente diferenciadas que están en equilibrio rápido, que habitualmente se conocen como tautómeros. Los ejemplos representativos de tautómeros incluyen tautómeros de ceto-enol, tautómeros de fenol-ceto, tautómeros de nitroso-oxima, tautómeros de imina-enamina, etc. Debe entenderse que todos estos isómeros y las mezclas de éstos en cualquier proporción están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

En un sentido amplio, se contempla que el término "sustituido" incluye todos los sustituyentes permitidos de los compuestos orgánicos. En algunas de las realizaciones específicas descritas en la presente memoria, el término "sustituido" significa sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, perfluoroalquilo C_{1-6}, fenilo, hidroxi, $-CO_2H$, un éster, una amida, alcoxi C_1-C_6, tioalquilo C_1-C_6, perfluoroalcoxi C_1-C_6, $-NH_2$, Cl, Br, I, F, -NH-(alquilo inferior), y -N(alquilo inferior)$_2$. Sin embargo, en estas realizaciones también pueden utilizarse cualesquiera otros sustituyentes adecuados conocidos por el experto en la técnica.

Por lo tanto, según la práctica de un aspecto de esta invención se proporciona un proceso para la preparación de distintos compuestos heterocíclicos N-amino sustituidos. Por lo tanto, en un aspecto amplio de esta invención cualquier compuesto heterocíclico nitrogenado de la fórmula (IA) puede utilizarse para preparar los compuestos heterocíclicos N-amino correspondientes como se muestra en el Esquema 1.

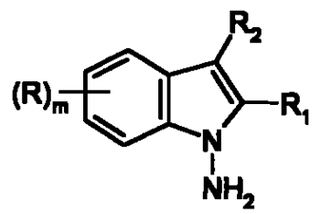
Esquema 1



Los ejemplos representativos de compuestos heterocíclicos monocíclicos nitrogenados de fórmula (IA) que pueden utilizarse en el proceso de esta invención incluyen, sin ninguna limitación, pirrol, pirazol, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol y semejantes sustituidos o sin sustituir. Los ejemplos representativos de compuestos heterocíclicos bicíclicos nitrogenados de fórmula (IA) que pueden utilizarse en el proceso de esta invención incluyen, sin ninguna limitación, indol, 4, 5, 6 ó 7-aza-indol, purina, indazol, 4, 5, 6 ó 7-aza-indazol, bencimidazol, 4,7-diazaindol y otros diazaindoles isoméricos, y semejantes, sustituidos o sin sustituir. Los ejemplos representativos de compuestos heterocíclicos tricíclicos nitrogenados de fórmula (IA) que pueden utilizarse en el proceso de esta invención incluyen, sin ninguna limitación, carbazol o distintos carbazoles

sustituidos con heteroátomos conocidos, sustituidos o sin sustituir. Tal y como se ha definido anteriormente en la presente memoria, puede utilizarse cualquiera de los sustituyentes posibles en el caso de los compuestos heterocíclicos sustituidos mencionados anteriormente siempre que dichos sustituyentes no interfieran con el proceso de esta invención.

Por lo tanto, en una realización específica de esta invención se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula II:



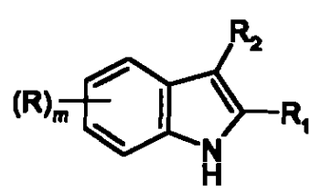
(II)

El proceso de este aspecto de la invención comprende las etapas siguientes:

(a) En la etapa (a), se prepara una disolución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (HOSA) en un disolvente orgánico adecuado.

(b) En la etapa (b), se prepara una disolución de una base adecuada en un disolvente orgánico adecuado.

(c) En la etapa (c), se prepara una disolución de un compuesto de la fórmula I en un disolvente orgánico adecuado.



(I);

(d) Finalmente, en la etapa (d), la disolución preparada en la etapa (a) y la disolución preparada en la etapa (b) se añaden simultáneamente y proporcionalmente a la disolución preparada en la etapa (c), que está contenida en un recipiente de reacción adecuado a una temperatura de reacción adecuada para proporcionar el compuesto de fórmula (II) con gran pureza y rendimientos altos.

En el que:

R es hidrógeno, alquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula $C_nH_xF_y$ o $OC_nH_xF_y$ en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es 2n+1;

R_1 y R_2 son iguales o diferentes y cada uno se selecciona de manera independiente de hidrógeno, alquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula $C_nH_xF_y$ o $OC_nH_xF_y$ en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es 2n+1; o

R_1 y R_2 conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cíclico C_5-C_8; y

m es 1 ó 2.

Debe indicarse que el compuesto de fórmula (II) puede prepararse utilizando las etapas que se han descrito anteriormente en la

presente memoria, no necesariamente en diferentes recipientes de reacción sino que puede ser en el mismo recipiente de reacción utilizando esencialmente estas etapas. Además, si es necesario, puede alterarse el orden en el que se añaden los reactantes cambiando el orden de las etapas.

En un aspecto del proceso de esta invención, puede utilizarse cualquier disolvente orgánico adecuado conocido por el experto en la técnica en las etapas (a) y (b) del proceso de esta invención. Los tipos específicos de disolventes orgánicos que pueden utilizarse incluyen, de manera amplia, disolventes polares apróticos así como distintos disolventes no polares apróticos o mezclas de éstos. Tal y como se utiliza en la presente memoria, disolvente orgánico aprótico significa que no es ni un donante de protones ni un aceptor de protones. Generalmente, los disolventes apróticos son más adecuados en las etapas (a) y (b) del proceso de esta invención.

Los ejemplos representativos de disolventes apróticos que son adecuados en el proceso de esta invención incluyen, sin ninguna limitación, N-metilpirrolidinona (NMP), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetil acetamida (DMAc), dimetil sulfóxido (DMSO), hexametil fosforamida (HMPA), y semejantes. También pueden utilizarse mezclas de estos disolventes en cualquier proporción. Los ejemplos de disolventes orgánicos no polares incluyen, sin limitación, tetrahidrofurano (THF), n-hexano, n-heptano, éter de petróleo, y semejantes. También pueden utilizarse distintos disolventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, y semejantes. También pueden utilizarse combinaciones de cualquier

disolvente polar y no polar, tales como NMP/hexano, NMP/heptano, etc.

Como se ha indicado, el proceso de esta invención utiliza una base en la etapa (b) del proceso de esta invención. En general, en esta etapa del proceso de esta invención puede utilizarse cualquier base que pueda llevar a cabo la acción requerida. Generalmente, es ventajoso utilizar una base orgánica en esta etapa, especialmente una base orgánica que sea soluble en el disolvente utilizado. Por lo tanto, la reacción puede llevarse a cabo de manera homogénea. Además, en esta etapa del proceso de esta invención es más adecuada una base que tenga un valor pK_a al menos aproximadamente igual que el del indol.

La base orgánica adecuada para esta etapa incluye un alcóxido de metal alcalino. Los ejemplos de alcóxidos de metales alcalinos adecuados incluyen, sin limitación, metóxido de litio, etóxido de litio, isopropóxido de litio, terc-butóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, isopropóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, isopropóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, metóxido de cesio, etóxido de cesio, isopropóxido de cesio, terc-butóxido de cesio, y semejantes. También puede utilizarse una mezcla de bases orgánicas. Se ha visto que el terc-butóxido de potasio es un alcóxido de metal alcalino especialmente adecuado en la práctica del proceso de esta invención.

En la etapa (c) del proceso de esta invención, el disolvente utilizado es también un disolvente aprótico. En esta etapa del proceso de esta invención puede utilizarse cualquiera de los disolventes apróticos listados

anteriormente. En esta etapa también puede utilizarse el mismo disolvente que el utilizado en las etapas (a) y (b). Por ejemplo, dichos disolventes apróticos incluyen, sin limitación, NMP, DMF, DMAc, y semejantes, y/o mezclas de éstos.

En el proceso de esta invención puede utilizarse cualquier temperatura de reacción que produzca el resultado pretendido. Generalmente, la temperatura de reacción adecuada puede estar en el intervalo de temperaturas subambientes a ambientes. Por ejemplo, para llevar a cabo el proceso de esta invención es adecuada la temperatura de reacción de aproximadamente -5°C a aproximadamente 40°C. Aún más adecuadamente, en el proceso de esta invención puede utilizarse la temperatura de reacción de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C. De manera general, se entiende y aprecia por el experto en la técnica que una temperatura más alta incrementa generalmente la velocidad de la reacción. Por lo tanto, en determinados casos pueden utilizarse temperaturas supraambientes, es decir, mayores que las temperaturas ambientes hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

En general, el proceso de esta invención se lleva a cabo con una cantidad en exceso de la base. Por ejemplo, la base puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1 mol a aproximadamente 10 moles respecto al compuesto de fórmula I. Sin embargo, la base puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 3 moles a aproximadamente 6 moles respecto al compuesto de fórmula I con el fin de llevar a cabo el

proceso de esta invención.

De manera similar, HOSA esta presente en cantidades en exceso cuando se compara con el compuesto de fórmula (I). Generalmente, es ventajoso utilizar más de un exceso molar de HOSA en el proceso de esta invención. Más ventajosamente, ahora se ha visto que sólo aproximadamente un exceso dos molar de HOSA es suficiente para conseguir resultados óptimos mediante la práctica de esta invención.

El contacto entre las disoluciones de reacción preparadas en las etapas (a) y (b) y la disolución reactante de la etapa (c) puede llevarse a cabo mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, sin limitación, dicho contacto en la etapa (d) puede realizarse en un reactor continuo en el que los reactantes se alimentan continuamente, o mediante un mezclado estático, por ejemplo, mezclado estático con un tiempo de residencia limitado o un mezclado estático combinado con un sistema de bucle, o mediante un microrreactor. Para este propósito, pueden utilizarse diferentes mezcladores estáticos, reactores continuos y microrreactores conocidos. Las reacciones continuas pueden realizarse de manera continua o discontinua mediante métodos conocidos en la técnica.

El contacto en la etapa (d) también puede realizarse en un reactor discontinuo. Puede utilizarse cualquiera de los reactores conocidos que produzca el resultado deseado. Por ejemplo, en una operación discontinua, las disoluciones de reacción de las etapas (a) y (b) se alimentan en un reactor tal como un reactor de tanque agitado, que contiene la

disolución de reacción de la etapa (c). Pueden utilizarse diferentes modificaciones conocidas por el experto en la técnica respecto a estas adiciones de las disoluciones de reacción en este modo de operación.

Como se ha mencionado anteriormente en la presente memoria, en el proceso de esta invención pueden utilizarse diferentes compuestos heterocíclicos nitrogenados. Por ejemplo, sin limitación, en el proceso de esta invención puede utilizarse un compuesto de la fórmula (I) en el que R y R_1 son hidrógeno y R_2 es metilo. También se prefiere un compuesto de fórmula (I) en el que R_1 y R_2 conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo benceno. Los ejemplos específicos de dichos compuestos son como se ha descrito anteriormente en la presente memoria. Por ejemplo, puede utilizarse carbazol sustituido o sin sustituir.

En otro aspecto de esta invención también se proporciona otro proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula II como se ha descrito en la presente memoria. El proceso de este aspecto de la invención comprende las etapas siguientes. En la etapa (a), se prepara una disolución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico y un compuesto de la fórmula I como se ha descrito en la presente memoria en un disolvente orgánico adecuado. En la etapa (b), se prepara una disolución de una base adecuada en un disolvente orgánico adecuado. En la etapa (c), la disolución preparada en la etapa (a) se pone en contacto simultáneamente y proporcionalmente con la disolución preparada en la etapa (b) a una temperatura de reacción adecuada para proporcionar el compuesto de fórmula (II) con gran pureza y rendimientos

altos. En el que R, R_1, R_2, y m son como se ha definido anteriormente.

De nuevo, el proceso anterior de la invención puede llevarse a cabo utilizando cualquiera de los reactores conocidos en la técnica. Por ejemplo, sin ninguna limitación, puede utilizarse un reactor de tanque agitado, un reactor continuo, un microreactor, o un mezclador estático. El proceso anterior de la invención es especialmente adecuado para llevar a cabo la reacción de aminación en un reactor continuo de tanque agitado.

En esta realización de la invención, puede utilizarse cualquiera de los disolventes que son adecuados para llevar a cabo esta reacción. Más adecuadamente, también pueden utilizarse en esta realización todos los disolventes como se ha descrito anteriormente en la presente memoria. Generalmente, los disolventes más adecuados son los disolventes apróticos tales como NMP, DMF, o DMAc como se ha descrito en la presente memoria.

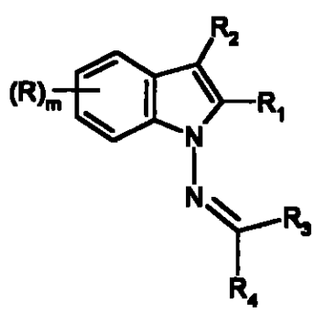
En esta realización, la base utilizada es la que producirá el resultado pretendido. Puede utilizarse cualquiera de las bases conocidas. Sin embargo, más adecuadamente, en esta realización de la invención puede utilizarse la base tal como una base orgánica como se ha descrito anteriormente. Generalmente, es más adecuado utilizar una base orgánica que sea soluble en el disolvente de reacción utilizado como se ha descrito anteriormente en la presente memoria. Los ejemplos específicos de bases orgánicas que son adecuadas en esta realización incluyen alcóxido de metal alcalino tal como terc-butóxido de potasio.

También se aprecia por el experto en la técnica que en esta

realización del proceso de esta invención puede utilizarse cualquiera de las temperaturas de reacción que produzca el resultado pretendido. A modo de reiteración, como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, para llevar a cabo el proceso de esta invención generalmente son adecuadas las temperaturas subambiente a ambiente. Sin embargo, en determinadas situaciones también pueden utilizarse temperaturas supraambiente.

Además, generalmente es ventajoso llevar a cabo este proceso de la invención con cantidades en exceso de base así como de HOSA cuando se comparan con el compuesto de fórmula (I). Más ventajosamente, como se ha indicado anteriormente, incluso en esta realización, sólo un exceso aproximadamente dos molar de HOSA es suficiente para conseguir resultados óptimos. De manera similar, puede utilizarse un exceso de aproximadamente 1 mol a aproximadamente 10 moles de base, aunque la base puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 3 moles a aproximadamente 6 moles respecto al compuesto de fórmula I como se ha indicado anteriormente en la presente memoria.

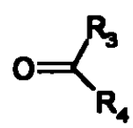
En otro aspecto más de esta invención también se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula IV:



(IV)

En este aspecto de la invención, el proceso implica lo siguiente. Una disolución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico en un disolvente orgánico adecuado y una disolución de una base adecuada en un disolvente orgánico adecuado se añaden simultáneamente y proporcionalmente a una disolución de un compuesto de la fórmula I, como se ha descrito en la presente memoria, en un disolvente orgánico adecuado a una temperatura de reacción adecuada y el compuesto de la fórmula (I), como se ha descrito en la presente memoria, está contenido en un recipiente de reacción adecuado, como se ha descrito anteriormente. Esta reacción proporciona un compuesto de la fórmula (II) como se ha descrito en la presente memoria.

El compuesto N-amino-indol (II) resultante se hace reaccionar en el mismo recipiente de reacción con un compuesto de la fórmula (III):



(III)

para proporcionar un compuesto de la fórmula (IV). En el que R, R_1, R_2, y m son como se ha definido anteriormente, y R_3 y R_4 son iguales o diferentes y cada uno se selecciona de manera independiente de hidrógeno o alquilo-C_1-C_4.

En esta realización de esta invención, la aminación del compuesto de la fórmula (I) para dar el compuesto de la fórmula (II) se lleva a cabo utilizando procesos esencialmente similares a los descritos anteriormente en las otras dos realizaciones de esta invención. Por lo tanto,

en esta realización pueden utilizarse todos los disolventes, bases y recipientes de reacción descritos anteriormente. De manera similar, pueden utilizarse las mismas condiciones de reacción que las descritas anteriormente. En general, puede utilizarse un disolvente aprótico tal como NMP, DMF o DMAc y una base orgánica tal como terc-butóxido de potasio con HOSA a temperaturas en el intervalo de aproximadamente -5°C a aproximadamente 40°C. Es especialmente preferida la temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C.

Además, como se ha indicado anteriormente, generalmente es ventajoso llevar a cabo este proceso de la invención con cantidades en exceso de base así como de HOSA cuando se comparan con el compuesto de fórmula (I). Más ventajosamente, como se ha indicado anteriormente, incluso en esta realización, sólo un exceso aproximadamente dos molar de HOSA es suficiente para conseguir resultados óptimos. De manera similar, puede utilizarse un exceso de aproximadamente 1 mol a aproximadamente 10 moles de base, aunque la base puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 3 moles a aproximadamente 6 moles respecto al compuesto de fórmula I como se ha indicado anteriormente en la presente memoria.

Ventajosamente, ahora se ha visto que la reacción del compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) puede llevarse a cabo en el mismo recipiente de reacción mediante la adición del compuesto de fórmula (III). Generalmente, el compuesto de fórmula (III) puede añadirse

solo después de la formación del compuesto de fórmula (II). Sin embargo, puede resultar ventajoso añadir algunos ácidos orgánicos o inorgánicos. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido acético, ácido propanoico, ácido n-butírico, y semejantes. También se ha visto que es beneficiosa la utilización de agua con el ácido orgánico. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, y semejantes. Generalmente, el ácido se añade en una cantidad tal que el medio de reacción se mantiene a un pH de aproximadamente 4.

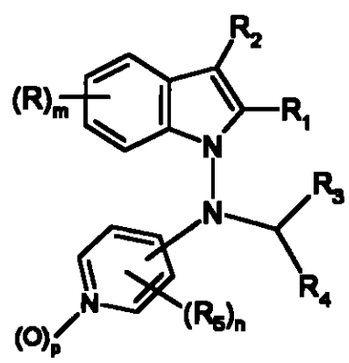
Generalmente, esta reacción de adición puede llevarse a cabo a temperaturas ambiente, aunque también pueden utilizarse temperaturas subambiente a superambiente dependiendo del tipo de compuestos utilizados de fórmulas (II) y (III). Generalmente, pueden utilizarse las temperaturas en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C. Son preferidas las temperaturas en el intervalo de aproximadamente 5°C a aproximadamente 30°C. Más especialmente, se prefiere la temperatura ambiente alrededor de 20°C.

En este proceso de la invención pueden utilizarse diferentes compuestos de fórmula (III). Los ejemplos de dichos compuestos incluyen, sin limitación, diferentes aldehidos y cetonas conocidos. Los ejemplos específicos de aldehidos incluyen, sin ninguna limitación, formaldehido, acetaldehido, propionaldehido, n-butiraldehido, iso-butiraldehido, benzaldehido, fenilacetaldehido, y semejantes. Las cetonas adecuadas para este proceso incluyen, sin ninguna limitación, acetona, metil etil cetona, dietil

cetona, acetofenona, benzofenona, y semejantes. En general, los aldehidos son reactantes más adecuados en este proceso de la invención, siendo el propionaldehido el compuesto de fórmula (III) más adecuado.

En un aspecto adicional de esta invención, una realización de esta invención incluye un producto producido según este proceso de la invención. Específicamente, en el producto producido según este proceso de esta invención R, R_1, y R_4 son hidrógeno, R_2 es metilo y R_3 es etilo. Más específicamente, el producto producido según este proceso de la invención es 3-metil-N-(propiliden)-1H-indol-1-amina.

Finalmente, en otro aspecto más de esta invención también se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula VI:



(VI).

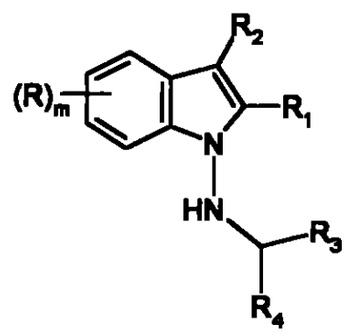
En este aspecto de la invención, el proceso implica las etapas siguientes:

En la etapa (a) de este proceso de la realización de la invención, el compuesto de fórmula (IV), como se ha descrito en la presente memoria, se prepara en primer lugar siguiendo esencialmente los procesos

de la realización mencionada anteriormente. Es decir, una disolución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico en un disolvente orgánico adecuado y una disolución de una base adecuada en un disolvente orgánico adecuado se añaden simultáneamente y proporcionalmente a una disolución de un compuesto de la fórmula I en un disolvente orgánico adecuado a una temperatura de reacción adecuada y el compuesto de la fórmula (I), como se ha descrito en la presente memoria, está contenido en un recipiente de reacción adecuado. Esta reacción proporciona un compuesto de la fórmula (II) como se ha descrito en la presente memoria.

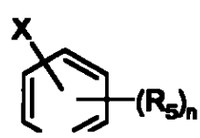
El compuesto N-amino-indol (II) resultante se hace reaccionar en el mismo recipiente de reacción con un compuesto de la fórmula (III) para proporcionar un compuesto de fórmula (IV).

En la etapa (b) de este proceso de la invención, el compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar con un agente reductor adecuado para proporcionar un compuesto de fórmula (V):



(V).

Finalmente, en la etapa (c) de este proceso de la invención, el compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (VII):



(VII)

en presencia de una base adecuada en un disolvente orgánico adecuado para proporcionar el compuesto de fórmula (VI). El compuesto de la fórmula (VI) se trata opcionalmente con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico para proporcionar una sal (tal como hidrocloruro) del compuesto de la fórmula (VI). En la que R, R_1, R_2, R_3, R_4 y m son como se ha descrito anteriormente. R_5 es hidrógeno, nitro, amino, halógeno, alquilo-C_{1-4}, alcanoilamino-C_{1-4}, fenil-alcanoilamino-C_{1-4}, fenilcarbonilamino, alquilamino o fenil-alquilamino-C_{1-4}; X es halógeno; n es 1 ó 2 y p es 0 ó 1.

De nuevo, debe entenderse que las etapas que se han discutido anteriormente en la presente memoria son sólo para fines ilustrativos. El orden en el se llevan a cabo esta etapas puede alterarse y/o una o más de estas etapas pueden llevarse a cabo simultáneamente y/o al mismo tiempo. Por lo tanto, también forman parte de esta invención distintas modificaciones de estas etapas. Más ventajosamente, todas estas etapas pueden llevarse a cabo en el mismo recipiente de reacción en una única operación discontinua o en un reactor continuo.

Por lo tanto, según este aspecto de la invención, en la etapa (a) de esta realización, la aminación del compuesto de fórmula (I) para formar el compuesto de fórmula (II) se lleva a cabo esencialmente de la misma manera que la descrita anteriormente empleando un disolvente, preferiblemente un disolvente aprótico, una base, preferiblemente una base orgánica, y HOSA a

unas temperaturas de reacción aproximadamente subambiente a ambiente.

El compuesto de la fórmula (II) formado de esta manera se convierte en el compuesto de la fórmula (IV), generalmente en el mismo recipiente de reacción, haciéndolo reaccionar con el compuesto de fórmula (III) como se ha descrito anteriormente. Las condiciones de la reacción y los compuestos de la fórmula (III) adecuados son los mismos que los descritos anteriormente.

Como se ha indicado, el compuesto de la fórmula (IV) se reduce entonces para formar el compuesto de fórmula (V). Esta reacción de reducción puede llevarse a cabo utilizando cualquiera de los procesos conocidos en la técnica. En general, la reducción puede llevarse a cabo utilizando cualquiera de los agentes reductores C=N conocidos tal como el que se utiliza típicamente para reducir una base de Schiff, hidrazona o una imina. Los ejemplos de agentes reductores adecuados incluyen, sin limitación, hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, borohidruro de sodio y ácido acético glacial, acetoxiborohidruro de sodio, diacetoxiborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, sodio-etanol, hidrógeno y un catalizador, y semejantes.

También pueden utilizarse otros agentes reductores tal como hidrocloruro de dibutil estaño (Bu_2SnClH) en HMPA. También pueden utilizarse diferentes reactivos de boro. Los ejemplos específicos incluyen, diborano, complejo boro-sulfuro tal como complejo boro-dimetil sulfuro o boro-

1,4-tioxano; un eterato de boro tal como complejo boro-THF; un complejo boro-amina tal como boro-amonio, boro-terc-butilamina, boro-N-etil-diisopropilamina, boro-N-etilmorfolina, boro-N-metilmorfolina, boro-morfolina, boro-piperidina, boro-piridina, boro-trietilamina, y boro-trimetilamina; un complejo boro-fosfina tal como boro-tributilfosfina o boro-trifenilfosfina; una mezcla de borohidruros tal como borohidruro de sodio y borohidruro de tetra-alquilamonio; un reactivo que genera borano *in situ*, por ejemplo, una combinación de borohidruro de sodio y yodo, borohidruro de sodio y BF_3-dieterato, borohidruro de sodio y clorotrimetilsilano, borohidruro de tetra-alquilamonio y un bromuro de alquilo tal como bromuro de n-butilo; etc. Ahora se ha visto que el borohidruro de sodio en presencia de ácido acético glacial es generalmente el agente reductor más adecuado en esta etapa del proceso de la invención.

La reacción de reducción también se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico adecuado. Típicamente, un disolvente aprótico polar tal como el descrito en la presente memoria es el más adecuado para llevar a cabo la etapa de reducción. Los ejemplos específicos de dichos disolventes orgánicos incluyen, sin limitación, NMP, DMF, DMAc, THF, heptano, hexano, tolueno, éter de petróleo, y semejantes.

Sorprendentemente, ahora se ha visto que una mezcla de un disolvente polar aprótico y un disolvente no polar proporciona especialmente muchas ventajas en la realización de esta etapa de reducción. Los ejemplos específicos de dichas mezclas de disolventes incluyen, sin limitación,

NMP/heptano, NMP/hexano, NMP/éter de petróleo, DMF/hexano, DMF/n-heptano, y semejantes. Especialmente, ahora se ha visto que una mezcla de NMP y n-heptano proporciona determinadas ventajas en este proceso de la invención en el sentido de que reduce considerablemente la espumación de los reactivos.

La reducción del compuesto de la fórmula (IV) para formar el compuesto de la fórmula (V) puede llevarse a cabo, generalmente, a cualquier temperatura que produzca el resultado deseado. Por lo tanto, pueden utilizarse temperaturas subambiente a ambiente a supraambiente dependiendo del tipo de compuestos y reactivos utilizados. En general, es adecuada una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C. Típicamente se utilizan temperaturas en el intervalo de aproximadamente 5°C a 40°C. Se prefiere una temperatura de aproximadamente 30°C.

El compuesto de fórmula (V) puede aislarse adicionalmente como una sal adecuada tal como hidrocloruro haciéndolo reaccionar con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico. En general, las sales de los compuestos de fórmula (V) son sólidos cristalinos y, por lo tanto, proporcionan un método para purificar los compuestos de la fórmula (V), si es necesario, antes de convertirlos en el compuesto de la fórmula (VI) en una reacción posterior con el compuesto de la fórmula (VII).

La reacción del compuesto de la fórmula (V) puede llevarse a cabo con diferentes derivados de la piridina de la fórmula (VII) para formar el

compuesto de la fórmula (VI), preferiblemente con un compuesto de la fórmula (VII) en el que X es Cl y p es 0. Los ejemplos de dichos compuestos de la fórmula (VII) incluyen, sin limitación, 4-cloropiridina, 4-cloro-3-fluoro-piridina, 4-cloro-2-fluoro-piridina y 4-cloro-3,5-difluoro-piridina.

La reacción se lleva a cabo en un disolvente polar aprótico como el utilizado en la etapa anterior del proceso tal como, sin limitación, NMP, DMF, DMAc, THF, heptano, hexano, tolueno, éter de petróleo, y semejantes, o en una mezcla de un disolvente polar aprótico y un disolvente no polar tal como, sin limitación, NMP/heptano, NMP/hexano, NMP/éter de petróleo, DMF/hexano, DMF/n-heptano, y semejantes. También pueden utilizarse otros disolventes diferentes en esta etapa del proceso de esta invención. Los ejemplos de disolventes que son adecuados en esta etapa incluyen disolventes etéreos tales como bis(2-metoxietil)éter, dietil éter, dimetoxi éter, dioxano o THF; disolventes apróticos polares como se ha descrito en la presente memoria que incluyen DMF, DMAc, HMPA o DMSO; o disolventes próticos tales como metanol, etanol, isopropanol, y semejantes. Como se ha indicado, también puede utilizarse cualquier combinación de mezclas de estos disolventes. Típicamente, esta reacción se lleva a cabo utilizando el mismo disolvente tal como NMP o una mezcla de NMP y heptano.

Una base orgánica adecuada para esta etapa incluye un alcóxido de metal alcalino. Los ejemplos de alcóxidos de metales alcalinos adecuados incluyen, sin limitación, metóxido de litio, etóxido de litio,

isopropóxido de litio, terc-butóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, isopropóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, isopropóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, metóxido de cesio, etóxido de cesio, isopropóxido de cesio, terc-butóxido de cesio, y semejantes; hidruros de metales alaclinos tales como hidruro de sodio o hidruro de potasio y semejantes. También puede utilizarse una mezcla de bases orgánicas. Se ha visto que el terc-butóxido de potasio es un alcóxido de metal alcalino especialmente adecuado en la práctica de esta etapa del proceso de esta invención.

La reacción del compuesto de la fórmula (V) con un derivado de piridina (VII) para formar el compuesto de la fórmula (VI) puede llevarse a cabo generalmente a cualquier temperatura que produzca el resultado deseado. Por lo tanto, pueden utilizarse temperaturas subambiente a ambiente a supraambiente dependiendo del tipo de compuestos y reactivos utilizados. En general, es adecuada una temperatura en el intervalo de aproximadamente 70°C a aproximadamente 150°C.

El compuesto de la fórmula (VI) puede hacerse reaccionar adicionalmente con un ácido inorgánico adecuado para rendir una sal adecuada del compuesto de la fórmula (VI). Un ejemplo de dicho ácido inorgánico es el ácido clorhídrico, lo que resulta en el hidrocloruro del compuesto de la fórmula (VI). En general, las sales de los compuestos de la fórmula (VI) son sólidos cristalinos y, por lo tanto, proporcionan un método para purificar los compuestos de la fórmula (VI), si es necesario, antes de

utilizarlos, por ejemplo, para fines farmacéuticos.

La reacción puede llevarse a cabo en el mismo recipiente de reacción o en un recipiente diferente después del aislamiento del compuesto de la fórmula (V) como se ha indicado anteriormente. El proceso anterior de la invención puede llevarse a cabo utilizando cualquiera de los reactores conocidos en la técnica. De nuevo, puede utilizarse un reactor de tanque agitado, un reactor continuo, un microrreactor o un mezclador estático. El proceso anterior de la invención es especialmente adecuado para llevar a cabo la reacción de acoplamiento en un mezclador estático con un sistema de bucle o en un reactor continuo de tanque agitado. Ventajosamente, la reacción se realiza de manera discontinua.

En un aspecto adicional de esta invención, una realización de esta invención incluye un producto producido según este proceso de la invención. Específicamente, el producto producido es hidrocloruro de N-(n-propil)-N-(3-fluoro-4-piridinil)-1H-3-metilindol-1-amina.

En otro aspecto más de esta invención también se proporciona un compuesto de la fórmula (IV), en el que dichos sustituyentes son como se ha descrito en la presente memoria con la condición de que cuando R y R_3 son hidrógeno, R_4 no es hidrógeno ni metilo.

Como se ha indicado, se conocen algunos de los compuestos que están en el alcance de la fórmula (IV) y, por lo tanto, han sido excluidos de esta invención. Por ejemplo, Somei, et al. Tet. Lett. No. 41, pp 3605-3608 (1974), que se incorpora en la presente memoria por referencia en su

totalidad, describen compuestos de la fórmula (IV) en los que m = 0, R, R_1, R_3 = H, R_2 = metilo, R_4 = metilo.

En un aspecto adicional de esta realización de la invención, un compuesto de la fórmula (IV) adecuado es uno en el que R, R_1 y R_3 son hidrógeno y R_2 es metilo. Los compuestos específicos dentro del alcance de esta invención incluyen, sin ninguna limitación, los siguientes:

3-metil-N-(propiliden)-1H-indol-1-amina;

N-(propiliden)-1H-indol-1-amina;

5-benciloxi-N-(propiliden)-1H-indol-1-amina;

5-metoxi-N-(propiliden)-1H-indol-1-amina; y

N-(propiliden)-1H-carbazol-1-amina.

Esta invención se ilustra más a fondo mediante los ejemplos siguientes, que se proporcionan con fines ilustrativos y no limitan, de ninguna manera, el alcance de la presente invención.

EJEMPLOS (GENERAL)

En los ejemplos siguientes, se utilizan las abreviaturas siguientes:

HOSA ácido hidroxilamina-O-sulfónico

HPLC Cromatografía Líquida de Alta Resolución

KOtBu Terc-butóxido de potasio

NMP N-metilpirrolidinona

NMR Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear

Técnicas Analíticas Generales Utilizadas para la Caracterización: Se utilizaron distintas técnicas analíticas para caracterizar los compuestos preparados según la práctica de esta invención, que incluyeron las siguientes:

Los espectros de RMN de ^{1}H, ^{13}C y ^{19}F se registraron utilizando un espectrofotómetro Varian XL300 o Gemini 300 operando a 300, 75, y 282 MHz, respectivamente. Los datos espectrales de ^{1}H RMN se presentan como δ en partes por millón (ppm) respecto a tetrametilsilano (TMS) como estándar interno y se utilizan las abreviaturas siguientes para resumir los datos: s = singlete; d = doblete; t = triplete; q = cuadruplete; m = multiplete; dd = doblete de dobletes; br = ancho. Los datos de HPLC se recogieron en un cromatógrafo líquido Perkin-Elmer Integral 4000 utilizando típicamente una columna 3,9 x 150 mm, Waters Symmetry C_{18}, 5μ, fase móvil isocrática de acetonitrilo/0,1 N formato de amonio, flujo de 1,0 mL/min, y detección UV. Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro Finnigan TSQ 700. Los análisis elementales los llevaron a cabo Robertson Microlit, Inc. Las abreviaturas adicionales utilizadas en la presente memoria incluyen las siguientes: LC = cromatografía líquida; MS = espectrografía de masas; EI/MS = impacto por electropulverización/espectrografía de masas; RT = tiempo de retención; M^{+} = ion molecular.

Ejemplo 1

1H-indol-1-amina

Se prepara una disolución de 33,8 kg (32,8 kg corregidos para

una pureza del 97%) de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (HOSA) y 15,8 kg (15,6 kg corregidos para una pureza del 99%) de indol en 120,2 kg de N-metilpirrolidinona (NMP), y se enfría hasta 0 – 5°C. Se prepara una segunda disolución a partir de 67,0 kg (63,7 kg corregidos para una pureza del 95%) de *terc*-butóxido de potasio y 122,6 kg de NMP. Se carga un recipiente de aminación con 47,0 kg de NMP y una carga inicial de 2,2 kg de la disolución de *terc*-butóxido de potasio/NMP. Después, la disolución de HOSA/indol/NMP y la disolución restante de *terc*-butóxido de potasio/NMP se dosifican simultáneamente y proporcionalmente utilizando un sistema de bomba dosificadora que consiste en una bomba de émbolo macizo con cabezal doble junto a medidores de flujo másico de tipo coriolis en el recipiente de aminación durante un periodo de 185 minutos mientras se mantiene una temperatura de reacción de 20 – 30°C para rendir una disolución que contiene 15,9 kg (rendimiento del 90,2%) de 1H-indol-1-amina determinado mediante ensayo de HPLC con estándar externo.

Ejemplo 2

5-Benciloxi-1H-indol-1-amina

Se prepara una disolución de 5,3 kg (5,2 kg corregidos para una pureza del 97%) de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (HOSA) en 19,1 kg de N-metilpirrolidinona (NMP), y se enfría hasta 0 – 5°C. Se prepara una segunda disolución a partir de 10,6 kg (10,0 kg corregidos para una pureza del 95%) de *terc*-butóxido de potasio y 19,3 kg de NMP. Se carga un recipiente de aminación con 5,0 kg (4,7 kg corregidos para una pureza del 94%) de 5-

benciloxiindol, 15,5 kg de NMP y una carga inicial de 0,4 kg de disolución de *terc*-butóxido de potasio/NMP. La disolución de HOSA/NMP y la disolución restante de *terc*-butóxido de potasio/NMP se dosifican simultáneamente y proporcionalmente en el recipiente de aminación durante un periodo de 166 minutos mientras se mantiene una temperatura de reacción de 14-29^{0}C para rendir una disolución que contiene 4,3 kg (rendimiento del 86,0%) de 5-benciloxi-1H-indol-1-amina determinado mediante ensayo de HPLC con estándar externo. Después de añadir 105 L de agua, y enfriar hasta 0 – 5^{0}C, se filtra la mezcla. El sólido filtrado se separa con 63 L de acetato de n-butilo y 8,5 L de agua, y después se filtra. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida para rendir un sólido que contiene 3,9 kg (rendimiento del 77,4%) de 5-benciloxi-1H-indol-1-amina determinado mediante ensayo de HPLC con estándar externo.

Ejemplo 3

5-Metoxi-1H-indol-1-amina

Se prepara una disolución de 10,0 g (9,7 g corregidos para una pureza del 97%) de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (HOSA) en 33,7 g de N-metilpirrolidinona (NMP), y se enfría hasta 0 – 5^{0}C. Se prepara una segunda disolución a partir de 20,1 g (19,1 g corregidos para una pureza del 95%) de *terc*-butóxido de potasio y 34,4 g de NMP. Se carga un recipiente de aminación con 5,9 g de 5-metoxiindol, 17,8 g de NMP y una carga inicial de 0,7 g de la disolución de *terc*-butóxido de potasio/NMP. La disolución de HOSA/NMP y la disolución restante de *terc*-butóxido de potasio/NMP se

dosifican simultáneamente y proporcionalmente en el recipiente de aminación durante un periodo de 86 minutos mientras se mantiene una temperatura de reacción de 15-22°C para rendir una disolución que contiene 5,6 g (rendimiento del 87%) de 5-metoxi-1H-indol-1-amina determinado mediante ensayo de HPLC con estándar interno.

Ejemplo 4

1H-Carbazol-1-amina

Se prepara una disolución de 10,0 g (9,7 g corregidos para una pureza del 97%) de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (HOSA) en 35,9 g de N-metilpirrolidinona (NMP), y se enfría hasta 0 – 5°C. Se prepara una segunda disolución a partir de 20,3 g (19,3 g corregidos para una pureza del 95%) de *terc*-butóxido de potasio y 35,3 g de NMP. Se carga un recipiente de aminación con 7,0 g (6,7 g corregidos para una pureza del 99%) de carbazol, 21,7 g de NMP y una carga inicial de 1,3 g de disolución de *terc*-butóxido de potasio/NMP. La disolución de HOSA/NMP y la disolución restante de *terc*-butóxido de potasio/NMP se dosifican simultáneamente y proporcionalmente en el recipiente de aminación durante un periodo de 86 minutos mientras se mantiene una temperatura de reacción de 22-30°C para rendir una disolución que contiene un rendimiento del 85% de 1H-carbazol-1-amina determinado mediante HPLC.

Ejemplo 5

1H-3-metil-indol-1-amina

Se prepara una disolución al 36,1% (p/p) de KOtBu/NMP

(suficiente para dos lotes de aminación) cargando un reactor Hastelloy de 114 L bajo nitrógeno con 35,6 kg de *terc*-butóxido de potasio y 63,1 kg de *N*-metilpirrolidinona (NMP), y después agitando a 20-25°C durante 30 min. Se prepara una disolución al 19,0% (p/p) de ácido hidroxilamina-*O*-sulfónico (HOSA) en NMP (suficiente para 2 lotes de aminación) cargando un reactor Hastelloy de 114 L bajo nitrógeno con 75,4 kg de NMP y un total de 17,7 kg de HOSA (en tres partes durante un periodo de 45 min), agitando a 30-35°C durante 40 min (hasta que se produce la disolución), y después enfriando hasta 10°C. Se prepara un recipiente de aminación cargando un reactor vitrificado de 114 L bajo nitrógeno con 4,5 kg (34,3 moles) de 3-metilindol, 10,0 L de NMP y 0,4 kg (0,1 equiv.) de *terc*-butóxido de potasio. Se utiliza un sistema de bombeo proporcional que consiste en una bomba de émbolo macizo con cabezal doble y un par de medidores de flujo másico para bombear simultáneamente la disolución de HOSA a 0,47 kg /min y bombear la disolución de KO*t*Bu a 0,49 kg/min en el reactor de aminación (a través de tubos de burbujeo subsuperficiales en el recipiente de aminación). La temperatura del proceso de aminación ligeramente exotérmico se controló a 25 – 35°C ajustando el enfriamiento de la cubierta. Las alimentaciones se detienen después de 90 min, tiempo en el que se había cargado un total de 43,9 kg de la disolución de KO*t*Bu (4,1 equiv.) y 42,0 kg de la disolución de HOSA (2,1 equiv.), y se consigue una conversión del 97% a N-amino-3-metil-indol (mediante ensayo de HPLC). El procesamiento se lleva a cabo en dos partes. La mitad del lote se transfiere a un recipiente de inactivación (reactor

de 114 L) que contiene 60 L de agua fría y 12 L de tolueno. Después de agitar durante 10 min a 20 – 25°C, se separan las fases. La fase acuosa se extrae con 3 x 12-L partes de tolueno. La otra mitad del lote se procesa de manera similar. Las fases orgánicas de cada parte del procesamiento se juntan y se concentran (60°C, < 50 mbares, evaporador giratorio de 50-L) para rendir 5,2 kg de *N*-amino-3-metilindol como un sólido pastoso, que corresponde a 4,5 kg del producto corregido por el disolvente determinado mediante RMN (3,4% en peso de tolueno y 6,9% en peso de NMP), rendimiento del 89,7%, pureza del 95,9% mediante ensayo de HPLC.

De manera similar, se lleva a cabo una segunda aminación siguiendo el mismo proceso que el descrito anteriormente utilizando las partes restantes de las disoluciones de HOSA y KOtBu, para obtener 4,6 kg (corregidos) de *N*-amino-3-metilindol, rendimiento del 91,1%.

Ejemplo 6

1H-indol-1-amina

Etapa 1 - Preparación de la disolución de HOSA/indol: Se carga un reactor de acero inoxidable vitrificado de 190 L con 120,2 kg (116,3 L) de NMP bajo purga de nitrógeno y ligero vacío, mientras que la temperatura del reactor se mantiene a 19 – 23°C. Con agitación (aprox. 130 rpm), se cargan 33,8 kg (32,8 kg corregidos para una pureza del 97%) de HOSA en tres partes (aprox. 15,8 kg, 9,0 kg y 9,0 kg) a través del agujero de hombre con una separación de aprox. 15-30 min. Esperar un exotermo inicial de elevación de la temperatura de 10-15°C. Hacer circular agua fría a través de la cubierta

o utilizar un ligero calentamiento en la cubierta para mantener una temperatura en la cámara de 20-35°C (preferiblemente 30-35°C para facilitar la disolución). Esperar la disolución después de 1-2 h de agitación. Enfriar los contenidos del reactor hasta una temperatura de aproximadamente 20°C (10-25°C) y cargar 15,8 kg (15,6 kg corregidos para una pureza del 99%) de indol a través del agujero de hombre. Después de la disolución (varios minutos), enfriar los contenidos del reactor hasta una temperatura de aproximadamente 0-5°C (-5 a 15°C), reducir la agitación hasta aproximadamente 50 rpm y después mantener una temperatura de aproximadamente 0-5°C (-5 a 15°C) durante el resto del proceso.

Etapa 2 - Preparación de la disolución de terc-butóxido de potasio: Se carga un reactor de acero inoxidable vitrificado de 190 L equipado con una línea de condensado vacía con 122,6 kg (118,7) de NMP bajo purga de nitrógeno y ligero vacío, mientras se mantiene la temperatura del reactor a aproximadamente 17-19°C (15-22°C). Cargar 67,0 kg (63,7 kg corregidos para una pureza del 95%) de terc-butóxido de potasio (KOtBu) a través del agujero de hombre con una agitación de aprox. 150 rpm (100-200 rpm). Obsérvese exotermo ligero a 20-25°C. Si es necesario, enfriar para mantener la temperatura por debajo de 25°C. Después de conseguirse la disolución (en 15-60 min), agitar a aproximadamente 50 rpm y a una temperatura de aproximadamente 17-25°C durante el resto del proceso.

Etapa 3 - Aminación: Se carga un reactor de acero inoxidable vitrificado de 570 L con 47,0 kg (45,5 L) de NMP bajo purga de nitrógeno y

ligero vacío, y se enfría hasta 10-22°C con agitación a aproximadamente 180 rpm. Cargar una cantidad inicial de aproximadamente 0,05 equiv de disolución de KO*t*Bu de la etapa 2 (6,7 moles, total 2,2 kg de la disolución). Después bombear simultáneamente las dos disoluciones preparadas anteriormente en las etapas 1 y 2 a las velocidades siguientes: disolución de HOSA/indol de la etapa 1 a una velocidad de 0,8 L/min = 0,9 kg/min durante un tiempo total de 187,4 min; y disolución de KO*t*Bu de la etapa 2 a una velocidad de 1,0 L/min = 1,0 kg/min durante un tiempo total de 187,4 min a través de tubos de burbujeo (tubos 304 SS de 10 mm o.d.) insertados en toberas en sitios opuestos de la cabeza del reactor (separadas aproximadamente 180 grados) mientras se mantiene una buena agitación (> 180 rpm) y se mantiene la temperatura de reacción a aproximadamente 15-30°C, preferiblemente 24-30°C, utilizando enfriamiento con agua fría. Evaluar el progreso de la reacción tomando muestras de la mezcla de reacción para un ensayo de HPLC, como describe con detalle más adelante, a intervalos de 0,5 equiv. de HOSA cargados (cada 43 min, 35 seg durante las alimentaciones simultáneas de los reactivos). Continuar la alimentación simultánea proporcional hasta que se hayan cargado todos los reactivos (escala de 133,5 moles) y se estime que la aminación ha terminado determinado mediante ensayo de HPLC. Lavar los dos reactores de las etapas 1 y 2 con 5 L de NMP cada uno y bombear el lavado al reactor de 570 L en esta etapa. El lote de esta etapa se utiliza, tal cual, en la etapa siguiente en la preparación de *N*-propiliden-1H-indol-1-amina.

La mezcla de reacción se evalúa mediante un ensayo de HPLC utilizando las condiciones siguientes:

Columna:	Phenomenex, IB-SIL 5 Fenil, 150 x 4,6 mm, 5 micrómetros
Fase móvil:	65:35 0,1 N formato de amonio/acetonitrilo
Flujo:	1,5 mL/min
Detección:	UV a 275 nm
Prep. de la Muestra:	diluir aprox. 15 µL de la mezcla de reacción con 2 mL de mezcla 50:50 de la fase móvil
Inyección:	10µl

Ejemplo 7

N-propilIden-1H-indol-1-amina

A la disolución de 1H-indol-1-amina preparada según los procesos mostrados en el Ejemplo 6 en un reactor de acero inoxidable de 570 L, bajo purga de nitrógeno, ligero vacío, agitación aprox. 150 rpm, a 10-25°C (preferiblemente 10-18°C) y con un ligero enfriamiento de la cubierta, cargar aproximadamente 21,6 kg de ácido acético hasta pH 3,9-4,0 (0,1 mL de la mezcla de reacción en 5 mL de agua) a una velocidad de aprox. 1 kg/min. Cargar de manera creciente más HOAc si es necesario para conseguir el nivel de pH. Lavar la bomba con aprox. 2 L de NMP. Cargar 10,8 L de agua

(es de esperar un ligero incremento de la temperatura de aproximadamente 3-6°C), esencialmente de una vez (tiempo de adición de aprox. 1 min). Cargar 14,4 kg (13,9 kg corregidos para una pureza del 97%) de propionaldehido a aprox. 0,8 kg/min (0,5-1,0 kg/min) mientras se mantiene 10-24°C, preferiblemente 10-20°C. Es de esperar un exotermo ligero. Dependiendo de la velocidad de la adición y enfriamiento, esperar un incremento de la temperatura de aproximadamente 5°C. Lavar la bomba con aprox. 3 L de NMP. Agitar a 10-24°C, preferiblemente 17-20°C, hasta que se considere que la reacción ha terminado mediante el ensayo de HPLC, cuyas condiciones se detallan más adelante (conversión >99% en 2-3 h). Evaluar el progreso de la reacción tomando muestras de la mezcla de reacción para los ensayos de HPLC. Cuando la reacción se considera terminada, preparar para una destilación en vacío directamente desde el reactor a un depósito adecuado. Esperar un primer destilado (aprox. 45-50 L) de volátiles incluyendo *terc*-butanol y agua inicialmente a 50-70°C y aprox. 30-40 mm de presión. A medida que la velocidad de destilación desciende, incrementar gradualmente la temperatura de la cámara hasta 95-100°C y reducir la presión hasta 5-25 mm y empezar a recoger el NMP. Recoger un total de aproximadamente 320 kg de destilados (para rendir un peso en la cámara de 9,5 partes p/p respecto a la carga de indol inicial), después liberar el vacío con nitrógeno y enfriar hasta 10-25°C. Si es necesario, o por conveniencia de la planificación, la destilación puede interrumpirse en cualquier momento, liberando el vacío con nitrógeno, enfriando hasta < 30°C, almacenando bajo nitrógeno, y después

empezando de nuevo según se requiera. Procesar la reacción cargando 133 L de heptano seguido de, con un enfriamiento con agua fría para mantener la temperatura exoterma por debajo de 30°C, 234 L de agua a través de una tobera de carga del reactor (se consigue un volumen máximo del proceso de aprox. 450 L). Agitar durante > 10 min, y separar las fases. Extraer la fase acuosa del fondo con 54 L de heptano. Juntar los extractos orgánicos, y lavar con disolución acuosa de bicarbonato potásico (preparada a partir de 0,6 kg de bicarbonato potásico disueltos en 58 L (58-95 L) de agua) seguido de un lavado con 58 L de agua. Concentrar la fase orgánica para obtener N-propiliden-1H-indol-1-amina cruda como un aceite. Purificar mediante destilación de trayecto corto, en primer lugar pasar para eliminar los volátiles a aprox. 120°C del evaporador y aprox. 200-800 mbares de presión, y después un segundo pase a 110°C del evaporador y 0,2-0,4 mbares de presión para recoger el producto purificado.

La mezcla de reacción se evalúa mediante un ensayo de HPLC utilizando las condiciones siguientes:

Columna:	Phenomenex, IB-SIL 5 Fenil, 150 x 4,6 mm, 5 micrómetros
Fase móvil:	65:35 0,1 N formato de amonio/acetonitrilo
Flujo:	1,5 mL/min
Detección:	UV a 275 nm

Preparación de la Muestra: añadir 2 gotas de la mezcla de

reacción por 1 mL de acetonitrilo,

inyectar 10 µL

Ejemplo 8

N-(Propiliden)-1H-indol-1-amina

Se prepara una disolución de 86,6 g (771 mmoles) de *terc*-butóxido de potasio en 160 mL de N-metilpirrolidona (NMP). También se prepara una disolución de 36,4 g (322 mmoles) de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (HOSA) en 175 mL de NMP. Enfriar la disolución de HOSA hasta 10°C después de que se haya obtenido una disolución transparente.

Además, preparar una disolución de 11,9 g (102 mmoles) de indol en 20 mL de NMP, añadir una cantidad inicial de 0,08 – 0,12 eq. de disolución de KOtBu a la disolución de indol. La disolución de HOSA y la de KOtBu se añaden a la mezcla de reacción durante un periodo de 60 min simultáneamente y proporcionalmente a través de una bomba de jeringa doble a 20°C. Después de terminar esta adición, añadir 9 mL (500 mmoles) de agua, 12 mL (300 mmoles) de ácido acético glacial y 15 mL (173 mmoles) de propionaldehido a la suspensión marrón oscuro resultante. Agitar la mezcla a 20°C hasta que se termine la reacción. Después, la mezcla de reacción se procesa mediante la adición de 500 mL de agua y 200 mL de n-heptano. Se separan las fases. La fase de agua se extrae de nuevo una vez con 300 mL de n-heptano y de nuevo dos veces con 200 mL de tolueno. Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con 100 mL de agua. La disolución marrón de heptano resultante se evapora a sequedad. Esto resulta

en 14 g de N-(propiliden)-1H-indol-1-amina (80%) como un líquido marrón.

pe. 130-135^{0}C (1,3-1,4 mbares)

^{1}H-RMN (DMSO- d_6, 300 MHz, TMS) [δ, ppm]: 1,2 (t, 3H, CH_3), 2,5 (m, 2H, CH_2), 6,6 (d, 1H, arom.), 7,1 (t, 1H, arom.), 7,2 (t, 1H, arom.), 7,6 (dd, 2H, arom.), 8,0 (d, 1H, arom.), 8,2 (t, 1H, NCH)

MS (EI+, 70 eV): 172 [M^+], 116 [M^+-NC_3H_6]

Ejemplo 9

N-Propil-1H-indol-1-amina

Preparar una disolución de 12,3 g (69,7 mmoles) de N-(propiliden)-1H-indol-1-amina en 45 mL de NMP, y añadir 1,6 g (41,8 moles) de borohidruro de sodio. Después, preparar una disolución de 2,5 g (41,8 mmoles) de ácido acético glacial en 15 mL de NMP. Añadir la disolución de ácido acético a la mezcla de reacción anterior en aproximadamente 30 min a 30^{0}C. Inmediatamente se producirá desprendimiento de hidrógeno. Agitar la mezcla de reacción a 35^{0}C hasta que se termine la reacción. Al término de la reacción, la mezcla de reacción se procesa mediante la adición lenta de 50 mL de agua a 35^{0}C. Se debe prestar atención durante la adición del agua para minimizar la espumación que se produce y permitiendo un espacio de cabeza suficiente para la espumación. El espacio de cabeza libre se mantiene tanto como tres veces el volumen de los contenidos del líquido del reactor con el fin de controlar la espumación. Extraer la mezcla de reacción con 50 mL de n-heptano, separar las fases y extraer de nuevo la fase de agua con 25 mL de n-heptano. Evaporar las fases orgánicas combinadas a

sequedad. Esto resulta en 10,9 g de N-propil-1H-indol-1-amina (90%) como un líquido marrón.

pe. 115-125°C (1,1 mbares)

^{1}H-RMN (DMSO- d_6, 300 MHz, TMS) [δ, ppm]: 0,9 (t, 3H, CH_3), 1,35 (m, 2H, CH_2), 3,0 (m, 2H, NCH_2), 6,35 (d, 1H, arom.), 6,5 (t, 1H, NH), 7,0 (t, 1H, arom.), 7,15 (t, 1H, arom.), 7,4 (m, 1H, arom.), 7,5 (dd, 2H, arom.)

MS (EI+, 70 eV): 174 [M^++H], 131 [M^++ H - NHC_3H_7]

Ejemplo 10

Hidrocloruro de (3-fluoropiridin-4-il)-(indol-1-il)-propilamina

Preparar una disolución de 18,0 g de *terc*-butóxido de potasio en 53 mL de NMP y agitar la suspensión a 20°C hasta que se obtenga una disolución transparente. Enfriar la disolución hasta –20°C. Añadir a la disolución enfriada una mezcla de 9,3 g (53,4 mmoles) de N-propil-1H-indol-1-amina, 7,4 g (53,4 mmoles) de 4-cloro-3-fluoropiridina y 53 mL de NMP mientras se mantiene la temperatura interna de la reacción a aproximadamente –15°C. Después de terminar la adición, la mezcla de reacción se agita durante ~30 min a –20°C. Después, la mezcla de reacción se añade a 100 mL de agua y 13 mL de HCl (37%). Después, añadir 50 mL de n-heptano (2 x) y separar las fases. Añadir a la fase acuosa 10 mL de NaOH (32%) y extraer la fase acuosa dos veces con 50 mL de acetato de n-butilo, lavar la fase de acetato de n-butilo combinada con 50 mL de agua. Añadir a la fase de acetato de n-butilo resultante 4,5 mL de HCl (37%). Destilar la mezcla utilizando una trampa Dean-Stark para eliminar

completamente el agua. Durante la destilación precipita un sólido. La suspensión se enfría hasta 5°C y se filtra. Después de secar a 60-70°C, se obtienen 10,8 g de hidrocloruro de (3-fluoropiridin-4-il)-(indol-1-il)-propilamina (75%) como un sólido ligeramente amarillo.

^{1}H-RMN (DMSO d_6, 300 MHz, TMS) [δ, ppm]: 0,9 (t, 3H, CH_3), 1,65 (m, 2H, CH_2), 4,0 (dm, 2H, NCH_2), 6,35 (t, 1H, arom.), 6,7 (d, 1H, arom.), 7,2 (m, 2H, arom.), 7,4 (d, 1H, arom.), 7,65 (d, 1H, arom.), 7,7 (d, 1H, arom.), 8,25 (d, 1H, arom.), 8,9 (d, 1H, arom.)

MS (CI+): 270 [M^++H, base libre]

Ejemplo 11

3-Metil-N-(propiliden)-1H-indol-1-amina

Preparar una disolución de 44,7 kg (398 moles) de *terc*-butóxido de potasio en 80 kg de N-metilpirrolidona (NMP). Además, preparar una disolución de 21,5 kg (190 moles) de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (HOSA) en 98 kg de NMP, y enfriar la disolución de HOSA hasta 10°C después de que se haya obtenido un líquido transparente.

Preparar una disolución de 10 kg (76,2 moles) de 3-metilindol en 50 kg de NMP, y añadir una cantidad inicial de 0,08 – 0,12 eq. de la disolución de KOtBu a la disolución de 3-metilindol. Las disoluciones de HOSA y de KOtBu se añaden a la mezcla de reacción durante un periodo de 120 min simultáneamente y proporcionalmente sobre medidores de flujo másico a 20°C. Después de terminar la adición, añadir a la suspensión marrón oscuro resultante 6,9 L (381 moles) de agua, 13,7 kg (228,6 moles) de

ácido acético (100%) y 7,5 kg (129,2 moles) de propionaldehido. Agitar la mezcla a 20°C durante ~1 h, hasta que se termine la reacción. Después, la mezcla de reacción se procesa mediante la adición de 248 L de agua y 42 kg de n-heptano. Las sales no deseadas precipitan de la mezcla de reacción. La suspensión resultante se filtra y se separan las fases. La fase acuosa se extrae de nuevo 3 veces con 42 kg de n-heptano. Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con 63 L de agua. La disolución marrón de heptano resultante se evapora a sequedad. Esto resulta en 11,6 - 12,5 kg de 3-metil-N-(propiliden)-1H-indol-1-amina (rendimiento del 81 – 90%) como un líquido marrón.

pe. 121-123°C (1 mbar)

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6, TMS) [δ, ppm]: 1,15 (t, 3H, CH_3), 2,3 (s, 3H, CH_3), 2,45 (m, 2 H, CH_2), 7,05 (t, 1H, arom.), 7,2 (t, 1H, arom.), 7,5 (2 d, 2H, arom.), 7,8 (s, 1H, arom.), 8,05 (t, 1H, NCH).

MS (CI+): 187 [M^++H], 130 [M^+-NC_3H_6]

Ejemplo 12

3-Metil-N-propil-1H-indol-1-amina

En un recipiente de 800 L, preparar una disolución de 3,0 kg (74,4 moles) de borohidruro de sodio y 26,8 kg (124 moles, pureza del 86%) de 3-metil-N-(propiliden)-1H-indol-1-amina en 108 kg de NMP. Preparar una disolución de 4,5 kg (74,4 moles) de ácido acético glacial en 27 kg de NMP. Añadir la disolución de ácido acético a la disolución de borohidruro de sodio durante un periodo de aproximadamente 30 min a 30°C. Inmediatamente se

desprende hidrógeno. Agitar la mezcla de reacción a 30°C hasta el término de la reacción (~1 h). Añadir 6,3 kg de etanol a la mezcla de reacción, inmediatamente se produce espumación. Después, la mezcla de reacción se procesa mediante la adición cuidadosa de 80 L adicionales de agua. Debe prestarse atención durante la adición del agua para controlar la espumación, por lo que se recomienda una adición lenta del agua especialmente al principio para evitar una espumación no controlada. Debe tenerse cuidado para asegurar la ausencia de espumación o una producción mínima de espumación mientras se añaden los primeros 1-2 L de agua. La mezcla de reacción se mantiene toda la noche. Extraer la fase acuosa tres veces con 45 kg de n-heptano y lavar las fases orgánicas combinadas con 66 L de agua. Evaporar las fases orgánicas combinadas a sequedad. Esto resulta en 22,4 kg de 3-metil-N-propil-1H-indol-1-amina (rendimiento del 90%, pureza del 94%) como un líquido marrón.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO d_6, TMS) [δ, ppm]: 0,9 (t, 3H, CH_3), 1,4 (m, 2H, CH_2), 2,2 (s, 3H, CH_3), 2,95 (m, 2H, NCH_2), 6,3 (t, 1H, NH), 7,0 (t, 1H, arom.), 7,1 (t, 1H, arom.), 7,15 (s, 1H, arom.), 7,4 (d, 1H, arom.), 7,45 (d, 1H, arom.).

MS (CI+): 189 [M^++H], 130 [M^+-NC_3H_7]

Ejemplo 13

3-Metil-N-propil-1H-indol-1-amina

Preparar una disolución de borohidruro de sodio (4,54 kg, 120 moles) en 38 kg de NMP. Añadir a esta disolución, una disolución de 3-metil-

N-(propiliden)-1H-indol-1-amina (38,6 kg, 190 moles) en 78 kg de n-heptano. Preparar una disolución de 6,8 kg (120 moles) de ácido acético glacial en 32 kg de n-heptano. Añadir la disolución de ácido acético a la disolución de borohidruro de sodio durante un periodo de aproximadamente 30 min a 30°C utilizando una bomba. Inmediatamente se produce desprendimiento de hidrógeno. Lavar la bomba con 3 kg de n-heptano y añadir el lavado a la mezcla de reacción. Agitar la mezcla de reacción a 30°C hasta el término de la reacción (~1 h). Después, la mezcla de reacción se procesa mediante la adición de 76 L de agua. Durante la adición del agua no se observa espumación o una espumación mínima. Agitar la mezcla toda la noche y separar las fases. Añadir 2,82 kg de HCl (30%) y 4,75 kg de agua a la fase de n-heptano, comprobar el pH, y si el pH es mayor que 1, añadir más HCl. Calentar esta mezcla hasta una temperatura interna de 75°C durante ~2 h. Enfriar la mezcla hasta 25°C con el fin de controlar el desprendimiento de hidrógeno. Si no se desprende más hidrógeno residual, ajustar el valor de pH a 7, añadir 30 kg adicionales de agua, separar las fases y lavar la fase de n-heptano dos veces con 37 kg de agua. Evaporar la fase de n-heptano a sequedad. Esto resulta en 37,5 kg de 3-metil-N-propil-1H-indol-1-amina (98%) como un líquido marrón.

Ejemplo 14

Hidrocloruro de (3-fluoropiridin-4-il)-(3-metilindol-1-il)-propilamina

Preparar una disolución de 58,8 kg de *terc*-butóxido de potasio en 135,8 kg de NMP, agitar la suspensión a 20°C hasta que se obtenga una

vacío y añadir a la fase de acetato de n-butilo resultante 18,5 kg de HCl (30%). Destilar la mezcla utilizando una trampa Dean-Stark para eliminar completamente el agua. Durante la destilación precipita un sólido. La suspensión se enfría hasta 5°C y se filtra. Lavar la torta del filtro dos veces con 76 kg de acetato de n-butilo. Después de secar a 60-70°C, se obtienen 43,8 kg de hidrocloruro de (3-fluoropiridin-4-il)-(3-metilindol-1-il)-propilamina (77,3%) como un sólido ligeramente amarillo.

pf. 219°C (DSC, velocidad de calentamiento 5°C/min, pérdida de HCl y descomposición)

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6, TMS) [δ, ppm]: 0,9 (t, 3H, CH_3), 1,7 (m, 2H, CH_2), 2,5 (m, 3H, CH_3), 4,0 (dm, 2H, CH_2), 6,3 (m, 1H, arom.), 7,2 (m, 2H, arom.), 7,3 (m, 1H, arom.), 7,4 (d, 1H, arom.), 7,7 (dd, 1H, arom.), 8,2 (d, 1H, arom.), 8,9 (d, 1H, arom.)

MS (EI+, 70 eV): 283 [M^+, base libre], 240 [M^+-C_3H_7], 130 [fragmento de 3-metilindol], 96 [fragmento de fluoropiridina]

Ejemplo 15

4-Cloro-3-fluoropiridina

Se carga un reactor Hastelloy de 114 L bajo nitrógeno con 2,5 kg (25,8 moles) de 3-fluoropiridina, 3,4 kg (29,6 moles, 1,2 equiv.) de tetrametiletilendiamina (TMEDA) y 20 L de éter metil terc-butílico (MTBE). La disolución se enfría hasta –50°C. Se añade un total de 15,5 L (12,6 L, 29,6 moles, 1,15 equiv.) de una disolución 1,9 M de diisopropilamiduro de litio (LDA) (heptano/THF/etilbenceno) durante un periodo de 24 min mientras se

disolución transparente, que se denomina disolución A.

Preparar una disolución de 36,1 kg (175,6 moles) de 3-metil-N-propil-1H-indol-1-amina y 24,3 kg (184,4 moles) de 4-cloro-3-fluoropiridina en 68,5 kg de NMP, que se denomina disolución B.

Añadir ambas disoluciones A y B, preparadas como se ha indicado anteriormente, simultáneamente (~24 kg/h de disolución A y ~17.2 kg/h de disolución B) a un reactor, en el que se han introducido previamente 15 kg de NMP y 2 kg de la disolución A, mientras se mantiene la temperatura interna a -20°C. El volumen de los líquidos en el recipiente de reacción se mantiene constante al mismo nivel durante la adición completa de las disoluciones A y B sacando la disolución de las mezclas a otro recipiente. La disolución de reacción recogida de esta manera en otro recipiente se inactiva con 19 kg de agua. Después de que se haya añadido la cantidad total de las disoluciones A y B, lavar el reactor con 20 kg de NMP. Para un procesamiento adicional añadir 275 kg de agua y extraer la fase acuosa básica 4 veces con 57 kg de n-heptano. Extraer las fases combinadas de n-heptano dos veces con 175 kg de agua y 13,2 kg de HCl (30%), separar las fases y añadir a la fase acuosa 30,9 kg de disolución de NaOH (33%). Extraer la fase acuosa dos veces con 155 kg de acetato de n-butilo y lavar la fase de acetato de n-butilo combinada con 176 kg de agua. Se toma una muestra del extracto de acetato de n-butilo para ensayar la base libre. Tomando el ensayo como base, diluir la fase de acetato de n-butilo para que contenga aproximadamente el diez por ciento de base libre (p/p). Eliminar el agua bajo

mantiene una temperatura de –40 a –48°C. La suspensión marrón claro se agita durante 50 min a –44 a –48°C. Se añade una disolución de 7 kg (29,6 moles, 1,15 equiv.) de hexacloroetano en 20 L de MTBE durante un periodo de 48 min mientras se mantiene una temperatura de –40 a –46°C. Después de agitar durante 20 min a –40°C, la reacción se calienta hasta 0°C, después se inactiva en un reactor que contiene 54 L de agua fría. Después de agitar a 20-25°C durante 20 min, la mezcla se filtra a través de Celite para romper una pequeña emulsión. Se separan las capas. La capa acuosa se extrae con 5 L de MTBE. Las capas orgánicas se juntan, y se extraen con fracciones (1 x 21 L, 3 x 13 L) de 2 N HCl. Las fases acuosas ácidas se juntan, se separan con 16 L de MTBE, se basifican hasta pH 6,19 mediante la adición de 6,5 kg de NaOH al 50% mientras se mantiene una temperatura de 15 – 20°C. Se separan las capas. La fase acuosa se extrae con 10 L de MTBE. La fase orgánica combinada se seca sobre 3,0 kg de sulfato de sodio, se filtra y se concentra (56°C, 575 mbares durante la mayor parte de la concentración, 400 mbares para la concentración final) para rendir 3,7 kg de 4-cloro-3-fluoropiridina, como un líquido marrón, 2,4 kg corregidos por 31,2% de disolvente por RMN y pureza del 95,5% por HPLC, rendimiento del 70,2%.

Ejemplo 16

Hidrocloruro de (3-fluoropiridin-4-il)-(3-metilindol-1-il)-propilamina

Preparar una disolución de 510 g (4,5 moles) de *terc*-butóxido de potasio en 1.190 g de NMP, y agitar la suspensión a 20°C hasta que se obtenga una disolución transparente (Disolución A).

Preparar una disolución de 154,1 g (769 mmoles, pureza del 94%) de 3-metil-N-propil-1H-indol-1-amina, 112,7 g (846 mmoles, pureza del 99%) de 4-cloro-3-fluoropiridina y 622 g de NMP (Disolución B).

Rellenar el sistema de bucle con 950 g de la disolución A, que está conectado a un reactor continuo de tanque agitado (CSTR) y un mezclador estático con una bomba de circuito cerrado. Enfriar el sistema de bucle hasta -15°C. Empezar a cargar la disolución A en el CSTR y la disolución B desde el mezclador estático, añadir ambas disoluciones durante 53 min bajo control de la temperatura (-15°C). Durante la adición mantener el volumen en el CSTR constante a aprox. 360 mL. La mezcla de reacción se inactiva con 247 g de agua. Después del término de la carga drenar el sistema de bucle y lavar el sistema con 951 g de agua. Añadir al lavado y a la disolución de reacción inactivada 1.224 g adicionales de agua. Extraer la fase acuosa tres veces con 380 g de n-heptano. Extraer la fase de n-heptano resultante dos veces con una disolución de 771 g de agua y 45,4 g de HCl (37%). Añadir a la fase acuosa resultante 131 g de NaOH (33%) y extraer dos veces con 680 g de acetato de n-butilo. Lavar la fase de acetato de n-butilo resultante una vez con 775 g de agua. Añadir 79,6 g de HCl (37%) y destilar la mezcla resultante utilizando una trampa Dean-Stark bajo vacío, hasta que no se elimine más agua. Cuando el producto empiece a cristalizar, enfriar la mezcla de reacción hasta 5°C, y filtrar el producto. Secar bajo vacío en una secadora de bandeja. Esto resulta en 164,4 g de hidrocloruro de 3-fluoropiridin-4-il-(3-metilindol-1il)-propilamina (rendimiento del 71%).

Ejemplo 17

N-(Propiliden)-1H-indol-1-amina

Preparar una disolución de 26,8 kg (239 moles) de *terc*-butóxido (KOtBu) en 50 kg de N-metilpirrolidona (NMP). Además, preparar una disolución de 13,8 kg (120 moles) de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (HOSA) en 71 kg de NMP, y enfriar la disolución de HOSA hasta 10°C después de que se haya obtenido un líquido transparente.

Preparar una disolución de 6,4 kg (54,6 moles) de indol en 25 kg de NMP. Añadir a esta disolución las disoluciones de HOSA y de KOtBu, preparadas como se ha indicado anteriormente, durante un periodo de 180 min simultáneamente y proporcionalmente sobre medidores de flujo másico y mantener la mezcla de reacción a 15°C. Después de terminar la adición, añadir a la suspensión marrón oscuro resultante 4,3 L (239 moles) de agua, 9,7 kg (161,5 moles) de ácido acético (100%) y 5,3 kg (91,3 moles) de propionaldehido. Agitar la mezcla a 20°C durante ~1 h, hasta que se termine la reacción. Después, la mezcla de reacción se procesa mediante la adición de 180 L de agua y 21 kg de n-heptano. Las sales no deseadas precipitan de la mezcla de reacción. La suspensión resultante se filtra y se separan las fases. La fase acuosa se extrae de nuevo 4 veces con 21 kg de n-heptano. Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con 45 L de agua. La disolución marrón de heptano resultante se evapora hasta una disolución al 15 – 25%. Esto resulta en 6,3 – 7,0 kg de N-(propiliden)-1H-indol-1-amina (rendimiento del 67 – 74%, corregido para 19,7 – 24,1% ensayo) como un

líquido marrón.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, TMS) [δ, ppm]: 1,19 (t, 3H, CH_3), 2,48 (m, 2 H, CH_2), 6,60 (d, 1H, arom) 7,08 (t, 1H, arom.), 7,22 (t, 1H, arom.), 7,57 (d, 1H, arom.), 7,61 (d, 1H, arom.), 8,03 (d, 1H, arom), 8,19 (t, 1H, NCH).

MS (ES+): 173 [M^++H], 117 [M^+-NC_3H_6]

Ejemplo 18

N-Propil-1H-indol-1-amina

Preparar una disolución de 0,83 kg (21,9 moles) de borohidruro de sodio en 16,6 kg de NMP. Añadir 31,9 kg de N-(propiliden)-1H-indol-1-amina como una disolución al 19,7% en n-heptano (36,5 moles) y 7,7 kg adicionales de n-heptano. Preparar una disolución de 1,32 kg (21,9 moles) de ácido acético glacial en 2,8 kg de n-heptano. Añadir la disolución de ácido acético a la disolución de borohidruro de sodio durante un periodo de aproximadamente 30 min a 30°C utilizando una bomba. Inmediatamente se producirá desprendimiento de hidrógeno. Lavar la bomba con 2 kg de n-heptano. Agitar la mezcla de reacción a 30°C hasta el término de la reacción (~1 h). Después, la mezcla de reacción se procesa mediante la adición de 20 L de agua. Durante la adición del agua no se observa espumación o sólo una espumación mínima. Agitar la mezcla toda la noche y separar las fases. Añadir 0,9 kg de HCl (30%) y 3,4 kg de agua a la fase de n-heptano, comprobar si el pH es menor que 1. Añadir cantidades adicionales de HCl si es necesario para ajustar el pH alrededor de 1. Calentar esta mezcla hasta una temperatura interna de 75°C durante ~2 h. Enfriar la mezcla hasta 25°C

con el fin de controlar el hidrógeno residual que se desprende. Si no se desprende más hidrógeno residual, añadir 20,3 kg adicionales de agua y ajustar el pH hasta un valor > 7 con NaOH (33%). Separar las fases y lavar la fase de n-heptano con 20,3 kg de agua. Evaporar la fase de n-heptano a sequedad. Esto resulta en 5,84 kg de N-propil-1H-indol-1-amina (82,6%) como un líquido marrón.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, TMS) [δ, ppm]: 0,91 (t, 3H, CH_3), 1,35 (m, 2H, CH_2), 3,00 (m, 2H, CH_2), 6,33 (d, 1H, arom), 6,43 (t, 1H, NH) 7,12 (t, 1H, arom.), 6,98 (t, 1H, arom.), 7,35 (d, H, arom.), 7,46 (d, 1H, arom.), 7,50 (d, 1H, arom).

MS (ES+): 175 [M^++H]

Ejemplo 19

Hidrocloruro de indol-1-il-propil-piridin-4-il-amina

Preparar una disolución de 12,4 kg (110,7 moles) de *terc*-butóxido de potasio en 23,6 kg de NMP, y agitar la suspensión a 20°C hasta que se obtenga una disolución transparente (Disolución A).

Preparar una segunda disolución de 5,84 kg (27,7 moles, ensayo 82,6%) de N-propil-1H-indol-1-amina y 4,36 kg (29,1 moles) de hidrocloruro de 4-cloropiridina en 15 kg de NMP (Disolución B).

Añadir la disolución A a la disolución B mientras se mantiene la temperatura a 20 °C. Agitar durante 1h y comprobar cuando termina la reacción. La mezcla de reacción se inactiva en 135 kg de agua. Ajustar el valor de pH de la disolución a aproximadamente 2 con HCl (30%) y extraer

dos veces con 20 kg de n-heptano. Desechar la capa orgánica. Ajustar el valor de pH de la capa acuosa hasta 12 con NaOH (33%) y extraer dos veces con 16 kg de acetato de n-butilo. Desechar la capa acuosa. Lavar la capa orgánica con 23 kg de agua. Añadir 10,8 kg de HCl metanólico (29,9 moles, ensayo 10,1%) a la capa orgánica a 20°C. Después de la cristalización, enfriar la mezcla hasta 5°C, filtrar el producto y lavar con acetato de n-butilo. Secar bajo vacío a 80°C en una secadora de bandeja. Esto resultará en 5,8 kg de hidrocloruro de indol-1-il-propil-piridin-4-il-amina (rendimiento del 73%) como un sólido blanco a beige.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, TMS) [δ, ppm]: 0,94 (t, 3H, CH_3), 1,62 (m, 2H, CH_2), 4,05 (dm, 2H, CH_2), 6,74 (d, 1H, arom.), 7,19 (m, 1H, arom.), 7,28 (m, 1H, arom.), 7,30 (d, 1H, arom.), 5,8-7,6 (s v br, 2H, arom.), 7,63 (d, 1H, arom.), 7,70 (d, 1H, arom.), 8,43 (d br, 2H, arom.), 15,2 (s br, 1H, NH+).

MS (ES+): 252 [M^++H, base libre].

El ejemplo siguiente ilustra el producto de la N-aminación obtenido siguiendo los procesos que aparecen en EP 0 249 452.

Ejemplo Comparativo 1

1H-indol-1-amina

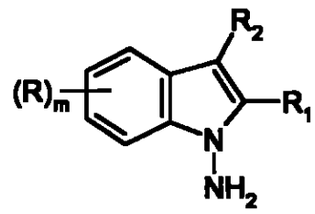
Se prepara una disolución de 3,3 g (3,2 g corregidos para una pureza del 97%) de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (HOSA) en 7,7 g de agua y se enfría hasta 0 - 5°C. Se carga un recipiente de aminación con 10,0 g de indol y 50,0 g de agua. La disolución de HOSA/agua y 7,3 mL de una

disolución de NaOH al 30% se dosifican simultáneamente en el recipiente de aminación durante un periodo de 120 minutos mientras se mantiene una temperatura de reacción de 20-25°C. El análisis por HPLC muestra que no se forma 1H-indol-1-amina.

Aunque la invención se ha ilustrado mediante algunos de los ejemplos precedentes, no debe considerarse que está limitada por éstos, sino que la invención incluye el área genérica, como se ha descrito anteriormente en la presente memoria. Pueden realizarse diversas modificaciones y realizaciones sin apartarse del espíritu y alcance de ésta.

REIVINDICACIONES

1.- Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula II:



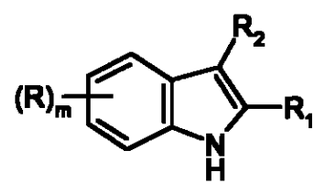
(II)

que comprende las etapas de:

(a) preparar una disolución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico en un disolvente orgánico adecuado;

(b) preparar una disolución de una base adecuada en un disolvente orgánico adecuado;

(c) preparar una disolución de un compuesto de la fórmula I en un disolvente orgánico adecuado;



(I);

(d) poner en contacto simultáneamente y proporcionalmente dicha disolución de dicha etapa (a) y dicha disolución de dicha etapa (b) con dicha disolución de la etapa (c) contenida en un recipiente de reacción adecuado a una temperatura de reacción adecuada para proporcionar dicho compuesto de fórmula (II) con gran pureza y rendimientos altos;

en el que

R es hidrógeno, alquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula $C_nH_xF_y$ o $OC_nH_xF_y$ en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es 2n+1;

R_1 y R_2 son iguales o diferentes y cada uno se selecciona de manera independiente de hidrógeno, alquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula $C_nH_xF_y$ o $OC_nH_xF_y$ en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es 2n+1; o

R_1 y R_2 conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cíclico C_5-C_8; y

m es 1 ó 2.

2.- El proceso según la reivindicación 1, en el que dicho disolvente en dichas etapas (a) y (b) es un disolvente aprótico.

3.- El proceso según la reivindicación 2, en el que dicho disolvente aprótico es N-metilpirrolidinona.

4.- El proceso según la reivindicación 2, en el que dicho disolvente es N,N-dimetilformamida.

5.- El proceso según la reivindicación 2, en el que dicho disolvente es N,N-dimetilacetamida.

6.- El proceso según la reivindicación 1, en el que dicha base en dicha etapa (b) es una base orgánica.

7.- El proceso según la reivindicación 6, en el que dicha base tiene un valor pK_a al menos aproximadamente igual que el del indol.

8.- El proceso según la reivindicación 6, en el que dicha base orgánica es un alcóxido de metal alcalino.

9.- El proceso según la reivindicación 8, en el que dicho alcóxido de metal alcalino se selecciona del grupo que consiste en metóxido de litio, etóxido de litio, isopropóxido de litio, terc-butóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, isopropóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, isopropóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, metóxido de cesio, etóxido de cesio, isopropóxido de cesio y terc-butóxido de cesio.

10.- El proceso según la reivindicación 8, en el que dicho alcóxido de metal alcalino es terc-butóxido de potasio.

11.- El proceso según la reivindicación 1, en el que dicho disolvente en dicha etapa (c) es un disolvente aprótico.

12.- El proceso según la reivindicación 11, en el que dicho disolvente aprótico es N-metilpirrolidinona.

13.- El proceso según la reivindicación 11, en el que dicho disolvente aprótico es N,N-dimetilformamida.

14.- El proceso según la reivindicación 11, en el que dicho disolvente aprótico es dimetil acetamida.

15.- El proceso según la reivindicación 1, en el que dicha temperatura de reacción es de aproximadamente -5°C a aproximadamente 40°C.

16.- El proceso según la reivindicación 1, en el que dicha temperatura de reacción es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C.

17.- El proceso según la reivindicación 1, en el que dicha base está presente en una cantidad de aproximadamente 1 mol a aproximadamente 10 moles respecto a dicho compuesto de fórmula I.

18.- El proceso según la reivindicación 1, en el que dicha base está presente en una cantidad de aproximadamente 3 moles a aproximadamente 6 moles respecto a dicho compuesto de fórmula I.

19.- El proceso según la reivindicación 1, en el que dicho contacto en dicha etapa (d) se realiza mediante una mezcla estática.

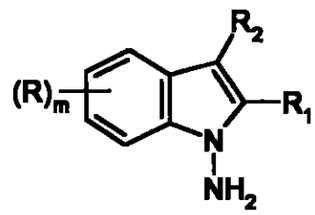
20.- El proceso según la reivindicación 1, en el que dicho contacto en dicha etapa (d) se realiza mediante un reactor continuo.

21.- El proceso según la reivindicación 1, en el que dicho contacto en dicha etapa (d) se realiza en un reactor discontinuo.

22.- El proceso según la reivindicación 1, en el que R y R_1 son hidrógeno y R_2 es metilo.

23.- El proceso según la reivindicación 1, en el que R_1 y R_2 conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de benceno.

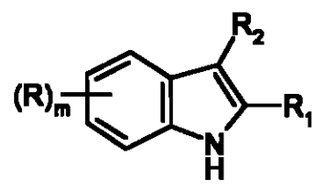
24.- Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula II:



(II)

que comprende las etapas de:

(a) preparar una disolución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico y un compuesto de la fórmula I:



(I)

en un disolvente orgánico adecuado;

(b) preparar una disolución de una base adecuada en un disolvente orgánico adecuado;

(c) poner en contacto simultáneamente y proporcionalmente dicha disolución de dicha etapa (a) con dicha disolución de dicha etapa (b) a una temperatura de reacción adecuada para proporcionar dicho compuesto de fórmula (II) con gran pureza y rendimientos altos;

en el que

R es hidrógeno, alquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula $C_nH_xF_y$ o $OC_nH_xF_y$ en la que n es un número entero de 1 a 4, x es

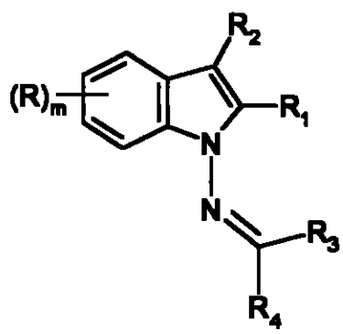
un número entero de 0 a 8, y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es 2n+1;

R_1 y R_2 son iguales o diferentes y cada uno se selecciona de manera independiente de hidrógeno, alquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula $C_nH_xF_y$ o $OC_nH_xF_y$ en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es 2n+1; o

R_1 y R_2 conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cíclico C_5-C_8; y

m es 1 ó 2.

25.- Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula IV:

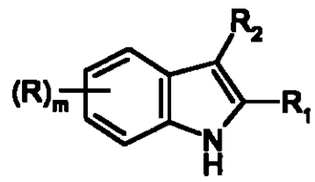


(IV)

que comprende:

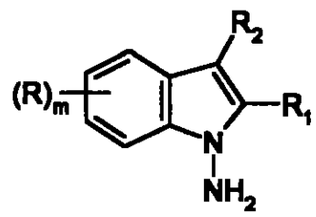
añadir simultáneamente y proporcionalmente una disolución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico en un disolvente orgánico adecuado y una disolución de una base adecuada en un disolvente orgánico adecuado a una disolución de un compuesto de la fórmula I en un disolvente orgánico

adecuado a una temperatura de reacción adecuada en el que dicho compuesto de la fórmula (I) está contenido en un recipiente de reacción adecuado,



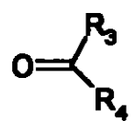
(I)

para proporcionar un compuesto de la fórmula (II):



(II)

y hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (II) en dicho recipiente de reacción con un compuesto de la fórmula (III):



(III)

para proporcionar el compuesto de fórmula (IV):

en el que

R es hidrógeno, alquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula $C_nH_xF_y$ o $OC_nH_xF_y$ en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es 2n+1;

R_1 y R_2 son iguales o diferentes y cada uno se selecciona de

manera independiente de hidrógeno, alquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula $C_nH_xF_y$ o $OC_nH_xF_y$ en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es 2n+1;

R_3 y R_4 son iguales o diferentes y cada uno se selecciona de manera independiente de hidrógeno o alquilo-C_1-C_4; y m es 1 ó 2.

26.- El proceso según la reivindicación 25, en el que dicho disolvente es un disolvente aprótico.

27.- El proceso según la reivindicación 26, en el que dicho disolvente aprótico es N-metilpirrolidinona.

28.- El proceso según la reivindicación 26, en el que dicho disolvente aprótico es N,N-dimetilformamida.

29.- El proceso según la reivindicación 26, en el que dicho disolvente aprótico es N,N-dimetilacetamida.

30.- El proceso según la reivindicación 25, en el que dicha base es una base orgánica.

31.- El proceso según la reivindicación 30, en el que dicha base orgánica es un alcóxido de metal alcalino.

32.- El proceso según la reivindicación 31, en el que dicho alcóxido de metal alcalino se selecciona del grupo que consiste en metóxido de litio, etóxido de litio, isopropóxido de litio, terc-butóxido de litio, metóxido

de sodio, etóxido de sodio, isopropóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, isopropóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, metóxido de cesio, etóxido de cesio, isopropóxido de cesio y terc-butóxido de cesio.

33.- El proceso según la reivindicación 31, en el que dicho alcóxido de metal alcalino es terc-butóxido de potasio.

34.- El proceso según la reivindicación 25, en el que dicha temperatura de reacción es de aproximadamente -5°C a aproximadamente 40°C.

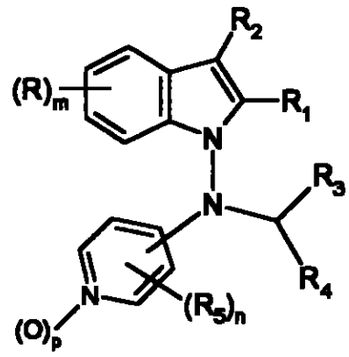
35.- El proceso según la reivindicación 25, en el que dicha temperatura de reacción es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C.

36.- El proceso según la reivindicación 25, en el que dicha base está presente en una cantidad de aproximadamente 1 mol a aproximadamente 10 moles respecto a dicho compuesto de fórmula I.

37.- El proceso según la reivindicación 25, en el que dicha base está presente en una cantidad de aproximadamente 3 moles a aproximadamente 6 moles respecto a dicho compuesto de fórmula I.

38.- El proceso según la reivindicación 25, en el que R, R_1 y R_4 son hidrógeno, R_2 es metilo y R_3 es etilo.

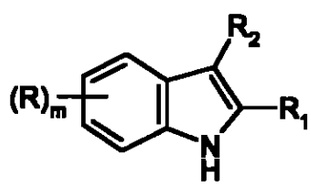
39.- Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula VI o una sal adecuada de éste:



(VI)

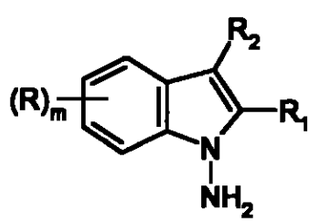
que comprende las etapas de:

(a) añadir simultáneamente y proporcionalmente una disolución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico en un disolvente orgánico adecuado y una disolución de una base adecuada en un disolvente orgánico adecuado a una disolución de un compuesto de la fórmula I en un disolvente orgánico adecuado a una temperatura de reacción adecuada en el que dicho compuesto de la fórmula (I) está contenido en un recipiente de reacción adecuado,



(I)

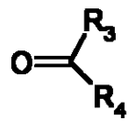
para proporcionar un compuesto de la fórmula (II):



(II)

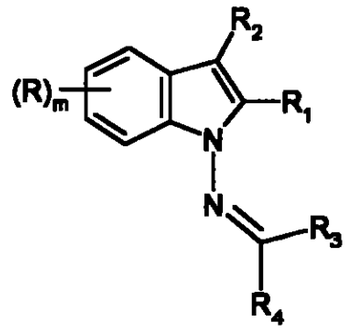
y hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (II) en dicho

recipiente de reacción con un compuesto de la fórmula (III):



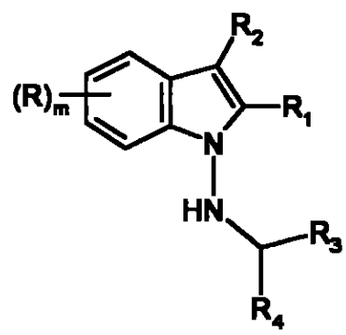
(III)

para proporcionar un compuesto de fórmula (IV):



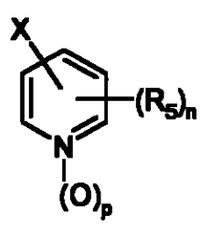
(IV);

(b) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (IV) con un agente reductor adecuado para proporcionar un compuesto de fórmula (V):



(V);

(c) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (V) con un compuesto de la fórmula (VII):



(VII)

en presencia de una base adecuada en un disolvente orgánico

adecuado para proporcionar el compuesto de fórmula (VI), que opcionalmente se hace reaccionar con un ácido inorgánico adecuado para proporcionar una sal del compuesto de fórmula (VI);

en el que

R es hidrógeno, alquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula $C_nH_xF_y$ o $OC_nH_xF_y$ en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es 2n+1;

R_1 y R_2 son iguales o diferentes y cada uno se selecciona de manera independiente de hidrógeno, alquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula $C_nH_xF_y$ o $OC_nH_xF_y$ en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es 2n+1; o

R_3 y R_4 son iguales o diferentes y cada uno se selecciona de manera independiente de hidrógeno o alquilo-C_1-C_4; y m es 1 ó 2;

R_5 es hidrógeno, nitro, amino, halógeno, alquilo-C_{1-4}, alcanoilamino-C_{1-4}, fenil-alcanoilamino-C_{1-4}, fenilcarbonilamino, alquilamino o fenil-alquilamino-C_{1-4};

X es halógeno;

m y n son 1 ó 2 y p es 0 ó 1.

40.- El proceso según la reivindicación 39, en el que dicho agente reductor en dicha etapa (b) es borohidruro de sodio.

41.- El proceso según la reivindicación 39, en el que dicha reacción en dicha etapa (b) se lleva a cabo en un disolvente orgánico adecuado.

42.- El proceso según la reivindicación 41, en el que dicho disolvente es un disolvente aprótico polar.

43.- El proceso según la reivindicación 41, en el que dicho disolvente es N-metilpirrolidinona, N,N-dimetilformamida, dimetil acetamida, tetrahidrofurano, heptano, hexano, tolueno, éter de petróleo o una mezcla de éstos.

44.- El proceso según la reivindicación 41, en el que dicho disolvente es N-metilpirrolidinona o una mezcla de N-metilpirrolidinona y n-heptano.

45.- El proceso según la reivindicación 39, en el que dicha temperatura de reacción en dicha etapa (a) está en el intervalo de aproximadamente -70°C a aproximadamente 150°C.

46.- El proceso según la reivindicación 39, en el que dicha temperatura de reacción en dicha etapa (a) está en el intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 15°C.

47.- El proceso según la reivindicación 39, en el que dicha base en dicha etapa (c) es terc-butóxido de potasio.

48.- El proceso según la reivindicación 39, en el que dicha

etapa (c) se lleva a cabo mediante un mezclador estático.

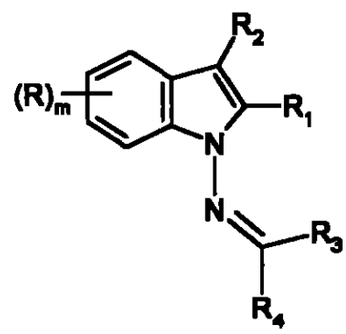
49.- El proceso según la reivindicación 39, en el que dicha etapa (c) se lleva a cabo en un reactor continuo de tanque agitado.

50.- El proceso según la reivindicación 39, en el que dicha etapa (c) se lleva a cabo en un reactor discontinuo.

51.- El proceso según la reivindicación 39, en el que dicha etapa (c) se lleva a cabo en un micro-reactor.

52.- El proceso según la reivindicación 39, en el que dicha etapa (c) se lleva a cabo en un reactor continuo de tanque agitado combinado con mezcladores estáticos en un sistema de bucle.

53.- Un compuesto de la fórmula (IV):



(IV);

en el que

R es hidrógeno, alquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula $C_nH_xF_y$ o $OC_nH_xF_y$ en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es 2n+1;

R_1 y R_2 son iguales o diferentes y cada uno se selecciona de

manera independiente de hidrógeno, alquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula $C_nH_xF_y$ o $OC_nH_xF_y$ en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es 2n+1; o

R_1 y R_2 conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cíclico C_5-C_8;

R_3 y R_4 son iguales o diferentes y cada uno se selecciona de manera independiente de hidrógeno o alquilo-C_1-C_4; y m es 1 ó 2; o

un enantiómero, un estereoisómero o una mezcla de éstos, un tautómero de éste, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, un solvato o un derivado de éste;

con la condición de que cuando R y R_3 son hidrógeno, R_4 no es hidrógeno ni metilo.

54.- El compuesto según la reivindicación 53, en el que R, R_1 y R_3 son hidrógeno y R_2 es metilo.

55.- El compuesto según la reivindicación 53, que se selecciona del grupo que consiste en:

3-metil-N-(propiliden)-1H-indol-1-amina;

N-(propiliden)-1H-indol-1-amina;

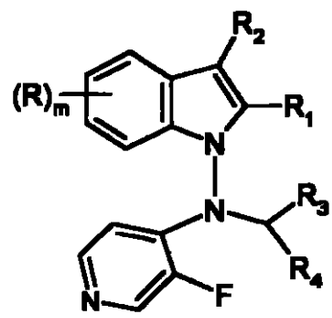
5-benciloxi-N-(propiliden)-1H-indol-1-amina;

5-metoxi-N-(propiliden)-1H-indol-1-amina; y

N-(propiliden)-1H-carbazol-1-amina.

RESUMEN

Se describe y reivindica un proceso mejorado para la preparación de compuestos heterocíclicos nitrogenados N-amino; en una realización de esta invención, se prepara un compuesto de la fórmula (VI) partiendo del derivado indol correspondiente mediante la N-aminación y la formación posterior de una hidrazona por reacción con un compuesto ceto en una única etapa; la reducción adicional de la hidrazona y el acoplamiento posterior con un compuesto piridina rinde el compuesto de fórmula VI o una sal adecuada de éste.



(VI)

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	

0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.162)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	US20010199WO
I	Title of invention	PROCESS FOR THE PREPARATION OF N-AMINO SUBSTITUTED HETEROCYCLIC COMPOUNDS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.
II-5	Address	300 Somerset Corporate Boulevard Bridgewater, New Jersey 08807-2854 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	(908) 231-3800
II-9	Facsimile No.	(908) 231-2626
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	WEIBERTH, Franz
III-1-5	Address	114 East Becks Blvd. Ringoes, NJ 08551 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-2	Applicant and/or Inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	LEE, George, E.
III-2-5	Address	2 Seville Drive Somerville, NJ 08876 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or Inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	HANNA, Reda, G.
III-3-5	Address	1043 Treeline Drive Allentown, PA 18103 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or Inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	DUBBERKE, Silke
III-4-5	Address	Kloberstr. 9 65439 Floersheim Germany
III-4-6	State of nationality	DE
III-4-7	State of residence	DE
III-5	Applicant and/or Inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	UTZ, Roland
III-5-5	Address	Via Lepetit, 140 12075 Garessio (CN) Italy
III-5-6	State of nationality	DE
III-5-7	State of residence	IT

III-6	Applicant and/or Inventor	
III-6-1	This person is	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	MUELLER-LEHAR, Jurgen
III-6-5	Address	Am Zuckerberg 21b 55278 Weinolsheim Germany
III-6-6	State of nationality	DE
III-6-7	State of residence	DE
IV-1	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
IV-1-1	Name (LAST, First)	GUPTA, Balaram
IV-1-2	Address	Aventis Pharmaceuticals Inc. Route 202-206 P. O. Box 6800 Bridgewater, New Jersey 08807-0800 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	(908) 231-3364
IV-1-4	Facsimile No.	(908) 231-2626
IV-1-5	e-mail	balu.gupta@aventis.com
IV-1-6	Agent's registration No.	40009
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	BARNEY,Charlotte, L.(35060); BOLCSAK,James, W.(39912); COPPOLA,William, C.(41686); DAHLING,Gerald, V.(29632); DARKES,Paul, R.(33862); DOLAN,Peter, L.(46307); DUBBERLEY,F., Aaron(41001); GERMAN,Joel, B.(48676); KIRK,Joseph, P., Jr.(36844); KNIGHT,Julie, Anne(48867); KRUPEN,Karen, I.(34647); KURYS,Barbara, E.(34650); LIN,Jiang(51065); MARTIN,Lawrence, L.(46902); MOON,Carolyn, D.(33022); NELLIGAN,Mark, C.(36389); NEWMAN,Irving(22638); OEHLER,Ross, J.(33270); ORT,Ronald, G.(36969); PARKER,Raymond, S., III(34893); STRUPCZEWSKI,Joseph(50903)

V	DESIGNATIONS		
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the International filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.		
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	03 October 2003 (03.10.2003)	
VI-1-2	Number	60/508,335	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	1	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	1	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	in relation to this international application AVENTIS PHARMACEUTICALS INC. is entitled to claim priority of earlier application No. 60/508,335 by virtue of the following:
VIII-3-1(iv)		an assignment from WEIBERTH, Franz to AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., dated 23 January 2004 (23.01.2004)
VIII-3-1(iv)		an assignment from LEE, George, E. to AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., dated 23 January 2004 (23.01.2004)
VIII-3-1(iv)		an assignment from HANNA, Reda, G. to AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., dated 23 January 2004 (23.01.2004)
VIII-3-1(iv)		an assignment from MUELLER-LEHAR, Jurgen to AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., dated 16 January 2004 (16.01.2004)
VIII-3-1(iv)		an assignment from DUBBERKE, Silke to AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, dated 11 February 2004 (11.02.2004)
VIII-3-1(iv)		an assignment from UTZ, Roland to AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, dated 16 February 2004 (16.02.2004)
VIII-3-1(iv)		an assignment from AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH to AVENTIS PHARMA-CEUTICALS INC., dated 21 April 2004 (21.04.2004)
VIII-3-1(ix)	This declaration is made for the purposes of:	all designations

VIII-4-1	Declaration: Inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv)) for the purposes of the designation of the United States of America:	I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought. This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application). I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name. I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications", by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month, and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.
VIII-4-1-1	Prior applications:	60/508,335, US, 03 October 2003 (03.10.2003)

		I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.
VIII-4-1-1-1	Name (LAST, First)	WEIBERTH, Franz
VIII-4-1-1-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Ringoes, New Jersey
VIII-4-1-1-3	Mailing address:	114 East Becks Blvd. Ringoes, nj 08551 United States of America
VIII-4-1-1-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-1-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under *Rule 26ter after the filing of the* international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-1-6	Date: (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	

VIII-4-1-2-1	Name (LAST, First)	LEE, George, E.
VIII-4-1-2-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Somerville,
VIII-4-1-2-3	Mailing address:	2 Seville Drive Somerville, NJ 08876 United States of America
VIII-4-1-2-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-2-5	Inventor's Signature: (if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-2-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	
VIII-4-1-3-1	Name (LAST, First)	HANNA, Reda, G.
VIII-4-1-3-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Allentown,
VIII-4-1-3-3	Mailing address:	1043 Treeline Drive Allentown, PA 18103 United States of America
VIII-4-1-3-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-3-5	Inventor's Signature: (if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-3-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	

165

VIII-4-1-4-1	Name (LAST, First)	DUBBERKE, Silke
VIII-4-1-4-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Floersheim, Germany
VIII-4-1-4-3	Mailing address:	Kloberstr. 9 D-65439 Floersheim Germany
VIII-4-1-4-4	Citizenship:	DE
VIII-4-1-4-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-4-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	
VIII-4-1-5-1	Name (LAST, First)	UTZ, Roland
VIII-4-1-5-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Garessio (CN), Italy
VIII-4-1-5-3	Mailing address:	Via Lepetit, 140 I-12075 Garessio (CN) Italy
VIII-4-1-5-4	Citizenship:	DE
VIII-4-1-5-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-5-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	

VIII-4-1-6-1	Name (LAST, First)	MUELLER-LEHAR, Jurgen
VIII-4-1-6-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Weinolsheim, Germany
VIII-4-1-6-3	Mailing address:	Am Zuckerberg 21b D-55278 Weinolsheim Germany
VIII-4-1-6-4	Citizenship:	DE
VIII-4-1-6-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-6-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	

US20010199WO

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	11	✓
IX-2	Description	36	–
IX-3	Claims	12	–
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	–
IX-7	TOTAL	60	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	–
IX-17	PCT-SAFE physical media	–	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	Balaram Gupta	
X-1-1	Name (LAST, First)	GUPTA, Balaram	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	

168

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

FIRST NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES WHICH DO NOT APPLY THE 30 MONTH TIME LIMIT UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

To:

GUPTA, Balaram
Aventis Pharmaceuticals Inc.
Route 202-206
P.O. Box 6800
Bridgewater, NJ 08807-6800
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

COMPUTER ENTERED 05/13/05

Date of mailing (*day/month/year*) 06 May 2005 (06.05.2005)	
Applicant's or agent's file reference US20010199WO	IMPORTANT NOTICE

International application No.	International filing date (*day/month/year*)	Priority date (*day/month/year*)
PCT/US2004/032086	01 October 2004 (01.10.2004)	03 October 2003 (03.10.2003)

Applicant

AVENTIS PHARMACEUTICALS INC. et al

1. **ATTENTION:** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), does apply, please see Form PCT/IB/308(Second and Supplementary Notice) (to be issued promptly after the expiration of 28 months from the priority date).

2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does not apply, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93*bis*.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
21 April 2005 (21.04.2005)

   CH

   In accordance with Rule 47.1(c-*bis*)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does not apply, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93*bis*.1 :

   LU, SE, TZ, UG, ZM

   In accordance with Rule 47.1(c-*bis*)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. **TIME LIMITS for entry into the national phase**

   For the designated Office(s) listed above, and unless a demand for international preliminary examination has been filed before the expiration of 19 months from the priority date (see Article 39(1)), the applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be **20 MONTHS** from the priority date.

   In practice, time limits other than the 20-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated Offices listed above. For regular updates on the applicable time limits (20 or 21 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

   It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.+41 22 740 14 35	Authorized officer Beate Giffo-Schmitt Facsimile No.+41 22 338 87 20

169

PCT/US2004/03208

ATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Article 31(7) and Rule 61.3)

To:

GUPTA, Balaram
Aventis Pharmaceuticals Inc.
Route 202-206
P.O. Box 6800
Bridgewater, NJ 08807-0800
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

AUG 2005 PATENT DEPT.

Date of mailing (*day/month/year*) 28 July 2005 (28.07.2005)	
Applicant's or agent's file reference US20010199WO	IMPORTANT INFORMATION

International application No.	International filing date (*day/month/year*)	Priority date (*day/month/year*)
PCT/US2004/032086	01 October 2004 (01.10.2004)	03 October 2003 (03.10.2003)

Applicant: AVENTIS PHARMACEUTICALS INC. et al

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

   EP: AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR

   National: BG, CA, CN, CZ, DE, JP, KP, KR, MN, NO, PL, RO, RU, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

   AP: BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW
   EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
   OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
   National: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BR, BW, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW, MX, MZ, NA, NI, NZ, OM, PG, PH, PT, SC, SD, SE, SG, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

3. Since the election(s) was (were) made after the expiration of 19 months from the priority date, the applicant is reminded that he must, subject to the following paragraph, enter the national phase within 20 months from the priority date (or later in some Offices) before some of the designated Offices in respect of which Article 22(1), as modified with effect of 1 April 2002, does not apply, by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application.

   However, in respect of most other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) may nevertheless apply. See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, the *PCT Newsletter* and the WIPO Internet site, updated regularly.

NO ACTION DUE file
DUE DATE —
DATE BY 8/11/05
ATTY B. Gupta

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.+41 22 740 14 35	Authorized officer Beate Giffo-Schmitt Facsimile No.+41 22 338 87 20

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

GUPTA, Balaram
Aventis Pharmaceuticals Inc.
Route 202-206
P.O. Box 6800
Bridgewater, NJ 08807-0800
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

B. Gupta

COMPUTER ENTERED
7/19/05

NOTIFICATION OF RECEIPT OF DEMAND BY COMPETENT INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

(PCT Rules 59.3(e) and 61.1(b), first sentence and Administrative Instructions, Section 601(a))

Date of mailing (*day/month/year*)	08-07-2005
Applicant's or agent's file reference: US20010199WO	IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.	International filing date (*day/month/year*)	Priority date (*day/month/year*)
PCT/US2004/032086	01/10/2004	03/10/2003

Applicant

AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority considers the following date as the date of receipt of the demand for international preliminary examination of the international application:

   14/06/2005

2. This date of receipt is:

   - [x] the actual date of receipt of the demand by this Authority (Rule 61.1(b)).
   - [ ] the actual date of receipt of the demand on behalf of this Authority (Rule 59.3(e)).
   - [ ] the date on which this Authority has, in response to the invitation to correct defects in the demand (Form PCT/IPEA/404), received the required corrections.

3. [ ] **ATTENTION:** That date of receipt is after the expiration of 19 months from the priority date. Consequently, in respect of some Offices, the demand does not have the effect of postponing the entry into the national phase until 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) and the acts for entry into the national phase must therefore be performed within 20 months from the priority date (or later in some Offices). However, in respect of some other Offices, the time limit of 30 months (or later) may nevertheless apply. See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

   [ ] *(If applicable)* This notification confirms the information given by telephone, facsimile transmission or in person on:

   _____

4. Only where paragraph 3 applies, a copy of this notification has been sent to the International Bureau.

Name and mailing address of the IPEA/	Authorized officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	CHURCHER G Tel. (+49-89) 2399-2545

Europäisches Patentamt · European Patent Office · Office européen des brevets

171

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06021043 00000000 Folios: 170
Fecha (AMD): 2006-03-31 11:51:01
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN (✓) 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: X	( )	(X)
-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 se 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 se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )

Firma Responsable: _____

Fecha: marzo 31 de 2006.

172

SOLICITUD : 06-31843
fecha : 2006-03-31

SUPERINTENDENCIA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL: 03-05-2006

① **SOLICITUD DE:**

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capitulo I. ☒ Capitulo II.

② **SOLICITANTE** (71)	Nombre: AVENTIS PHARMACEUTICALS INC. Dirección: 300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, NJ 08807 Estados Unidos Nacionalidad o Domicilio: Bridgewater, New Jersey, Estados Unidos Lugar de Constitución: Estados Unidos Teléfono: Fax: E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ **REPRESENTANTE O APODERADO**	Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA Dirección Cra. 11ª No. 94-76 – Of. 308 Teléfono: 6161948 Fax: 6163976 E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☒ Cual _____ Número 2.930.616 TP 2698
④ **INVENTOR (ES)** (72)	Nombre: WEIBERTH Franz Dirección: 114 East Becks Boulevard, Nacionalidad o Domicilio: NJ 08551, Estados Unidos	

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/032086 Fecha Octubre 1 de 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/035496 A1 Fecha Abril 21 de 2005

⑥ **Titulo (54)** PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS N-AMINO SUSTITUIDOS.

⑦ **Clasificación Internacional (51)** C07D 209/08, 209/86, 401/04, 401/12, 209/00, 401/00 A61K 31/404, 31/4439, 31/4433

⑧ **PRIORIDAD:**	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Numero de Solicitud
SI ☒ NO ☐	Estados Unidos	Octubre 3 de 2003	60/508,335

⑨ **Comprobante de pago:** 06 – 23,447 **Fecha:** Marzo 23 de 2006

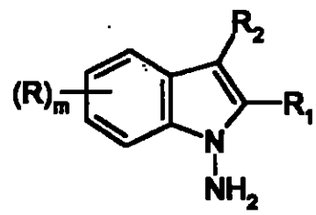
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

Nombre	Dirección	Domicilio
LEE George E.	2 Seville Drive,	Somerville, NJ 08876, Estados Unidos
HANNA Reda G.	1043 Treeline Drive,	Allentown, PA 18103, Estados Unidos
DUBBERKE Silke	Kloberstrasse 9,	65439 Floersheim, Alemania
UTZ Roland	Via Lepetit,	140, I-12075 Garessio, Italia
MUELLER-LEHAR Jurgen	Am Zuckerberg 21b,	55278 Weinolsheim, Alemania

REIVINDICACIONES

1.- Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula II:



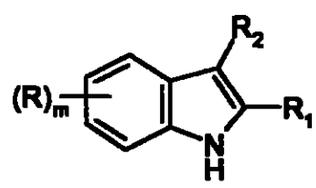
(II)

que comprende las etapas de:

(a) preparar una disolución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico en un disolvente orgánico adecuado;

(b) preparar una disolución de una base adecuada en un disolvente orgánico adecuado;

(c) preparar una disolución de un compuesto de la fórmula I en un disolvente orgánico adecuado;



(I);

(d) poner en contacto simultáneamente y proporcionalmente dicha disolución de dicha etapa (a) y dicha disolución de dicha etapa (b) con dicha disolución de la etapa (c) contenida en un recipiente de reacción adecuado a una temperatura de reacción adecuada para proporcionar dicho compuesto de fórmula (II) con gran pureza y rendimientos altos;

en el que

R es hidrógeno, alquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula $C_nH_xF_y$ o $OC_nH_xF_y$ en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es 2n+1;

R_1 y R_2 son iguales o diferentes y cada uno se selecciona de manera independiente de hidrógeno, alquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula $C_nH_xF_y$ o $OC_nH_xF_y$ en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es 2n+1; o

R_1 y R_2 conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cíclico C_5-C_8; y

m es 1 ó 2.

2.- El proceso según la reivindicación 1, en el que dicho disolvente en dichas etapas (a) y (b) es un disolvente aprótico.

3.- El proceso según la reivindicación 2, en el que dicho disolvente aprótico es N-metilpirrolidinona.

4.- El proceso según la reivindicación 2, en el que dicho disolvente es N,N-dimetilformamida.

5.- El proceso según la reivindicación 2, en el que dicho disolvente es N,N-dimetilacetamida.

172
176

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.

REFERENCIA	Radicación No.	06 31843
	Solicitud internacional	US2004/032086
	Fecha inicio fase nacional	03/05/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	7730

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 21 JUL 2006
jramos