



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 327 417**

51 Int. Cl.:
C07D 209/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04785294 .2**

96 Fecha de presentación : **01.10.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1678135**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.07.2006**

54 Título: **Proceso para la preparación de compuestos heterocíclicos sustituidos con N-amino.**

30 Prioridad: **03.10.2003 US 508335 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.10.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.10.2009

73 Titular/es: **Aventis Pharmaceuticals Inc.**
300 Somerset Corporate Boulevard
Bridgewater, New Jersey 08807, US

72 Inventor/es: **Weiberth, Franz;**
Lee, George, E.;
Hanna, Reda, G.;
Dubberke, Silke;
Utz, Roland y
Mueller-Lehar, Jorgen

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 327 417 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de compuestos heterocíclicos sustituidos con N-amino.

5 **Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

10 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 por 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 al producto obtenido a partir de la misma.

15 **Descripción de la técnica anterior**

Se han usado diversos compuestos heterocíclicos de nitrógeno sustituidos con N-amino como intermedios en la fabricación de una diversidad de compuestos orgánicos, que se usan principalmente en aplicaciones farmacéuticas entre muchos otros usos. Una clase de compuestos heterocíclicos de nitrógeno de particular importancia son los N-amino indoles. Se ha descrito en la bibliografía que la N-aminación de indoles y otros heterociclos de nitrógeno, tales como carbazoles y pirroles, se puede realizar típicamente por la adición en porciones 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. Se describe un procedimiento de N-aminación similar, por ejemplo, de indoles en la Patente de Estados Unidos Nº 5.459.274, estas dos referencias se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad.

Sin embargo, el método que se ha mencionado anteriormente tiene varias limitaciones y no es ventajoso para la preparación de varios de los N-aminoindoles especialmente con respecto a la síntesis a gran escala y comercial de N-aminoindoles. Por ejemplo, la adición en porciones del HOSA higroscópico como un sólido plantea problemas y no es práctica. Adicionalmente, la reacción se tiene que realizar en condiciones heterogéneas dando como resultado rendimientos inaceptablemente bajos del producto. En realidad, los rendimientos del producto están típicamente en los bajos niveles de aproximadamente 40% y con frecuencia son variables dependiendo del área superficial y la calidad de hidróxido de potasio empleado y la eficacia de agitación del medio de reacción. Por tanto, este proceso no es adecuado para una operación de aumento de escala. Lo que es aun más importante, generalmente, se usa un gran exceso de la base requiriendo por tanto problemas de desecho de residuos excesivos después de la neutralización y el tratamiento del producto, convirtiendo por tanto este proceso en poco económico para una operación comercial.

También se ha descrito en la bibliografía que la N-aminación de hexametilenoimina se puede realizar usando 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 como referencia en su totalidad. Las bases inorgánicas descritas en ese documento incluyen hidróxidos de metales alcalinos e hidróxidos de metales alcalino-térreos. Específicamente, en este proceso, se describe que la N-aminación se puede realizar por suministro simultáneo de una solución acuosa de HOSA y una solución acuosa de hidróxido sódico a una solución acuosa de hexametilenoimina. Sin embargo, este proceso está lleno de forma similar de todas las desventajas que se han analizado anteriormente en la presente memoria y, adicionalmente, este proceso es específico para hexametilenoimina, que es una base más fuerte que diversos compuestos heterocíclicos de nitrógeno adicionales tales como indoles, carbazoles, pirroles, etc. A pesar de esto, los rendimientos descritos de producto son muy bajos. Por consiguiente, existe una necesidad de un proceso mejorado para la N-aminación de compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno.

Como se ha señalado anteriormente, los compuestos N-amino heterocíclicos de nitrógeno formados de este modo sirven como intermedios útiles para la formación de compuestos N-alquilamino que contienen nitrógeno, por ejemplo, N-alquilamino indoles. Generalmente, la N-alquilación del grupo amino se puede realizar usando un agente alquilante tal como haloalcano en presencia de una base. Sin embargo, tales reacciones de alquilación dan como resultado frecuentemente cantidades considerables de productos secundarios que se producen por la alquilación competitiva del anillo heterocíclico y, por lo tanto, no son deseables, véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Nº 5.459.274. Adicionalmente, tales procesos de alquilación también generan productos secundarios excesivos tales como haluros alcalinos que se tienen que desechar convirtiendo los mismos en inadecuados para una operación de aumento de escala industrial.

Por tanto, es un objeto de esta invención proporcionar un nuevo proceso homogéneo para la N-aminación de una diversidad de compuestos heterocíclicos de nitrógeno.

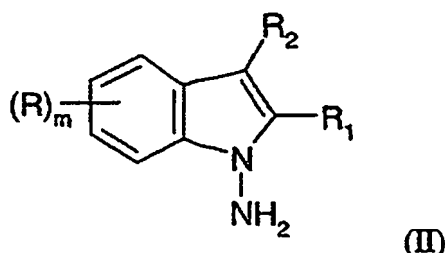
Adicionalmente, es un objeto de esta invención proporcionar un proceso para la N-aminación de compuestos heterocíclicos de nitrógeno que implican una base orgánica por lo que los compuestos N-amino-heterocíclicos se preparan con altos rendimientos y con alta pureza.

También es un objeto de esta invención proporcionar un nuevo proceso de N-alquilación que no da como resultado ningún producto secundario, ofreciendo de este modo compuestos N-alquilamino heterocíclicos de alta pureza.

Otros objetos y el alcance adicional de la aplicabilidad de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

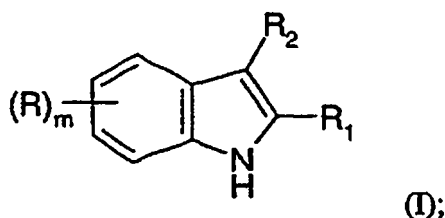
Compendio de la invención

Actualmente, se ha descubierto que la N-aminación de una diversidad de compuestos heterocíclicos de nitrógeno puede realizarse en un medio homogéneo usando una base orgánica y un disolvente orgánico, tal como un disolvente aprótico. Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula II:



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

- (a) En la etapa (a), se prepara una solución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (HOSA) en un disolvente orgánico adecuado.
- (b) En la etapa (b), se prepara una solución de una base adecuada en un disolvente orgánico adecuado.
- (c) En la etapa (c), se prepara una solución de un compuesto de la fórmula I en un disolvente orgánico adecuado.



- (d) Finalmente, en la etapa (d), la solución preparada en la etapa (a) y la solución preparada en la etapa (b) se añaden simultáneamente de forma proporcional a la solución preparada en la etapa (c), que se recoge en un recipiente de reacción adecuado a una temperatura de reacción adecuada para proporcionar el compuesto de fórmula (II) con alta pureza y altos rendimientos.

Donde:

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula C_nH_xF_y u 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 y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es 2n+1;

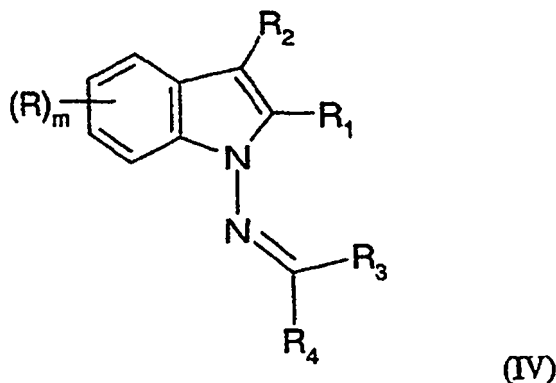
R₁ y R₂ son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula C_nH_xF_y u OC_nH_xF_y en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es 2n+1; o

R₁ y R₂ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cíclico C₅-C₈; 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 siguientes etapas. En la etapa (a), se prepara una solución 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 solución de una base adecuada en un disolvente orgánico adecuado. En la etapa (c) la solución preparada en la etapa (a) se pone en contacto simultáneamente y de forma proporcional con la solución preparada en la etapa (b) a una

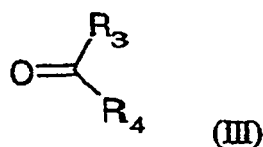
temperatura de reacción adecuada para proporcionar el compuesto de fórmula (II) con alta pureza y altos rendimientos. Donde R, R₁, R₂ y m son como se han definido anteriormente.

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



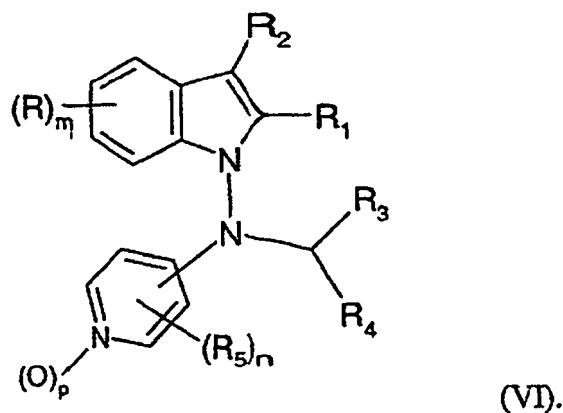
En este aspecto de la invención, el proceso implica lo siguiente. Una solución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico en un disolvente orgánico adecuado y una solución de una base adecuada en un disolvente orgánico adecuado se añaden simultáneamente y de forma proporcional a una solución de un compuesto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

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



para proporcionar el compuesto de fórmula (IV). Donde R, R₁, R₂ y m son como se han definido anteriormente, y R₃ y R₄ son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

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

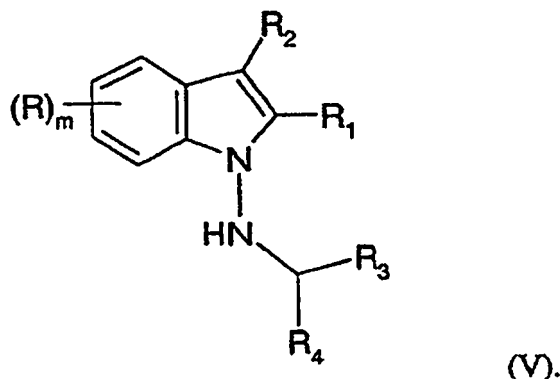


En este aspecto de la invención, el proceso implica las siguientes etapas:

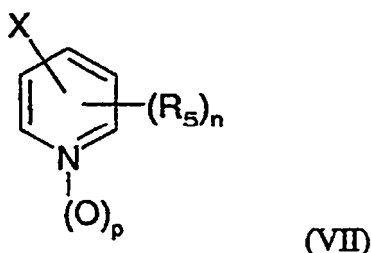
En la etapa (a), primero se prepara el compuesto de fórmula (IV) como se ha descrito en la presente memoria esencialmente siguiendo los procedimientos de la realización mencionada anteriormente. Es decir, una solución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico en un disolvente orgánico adecuado y una solución de una base adecuada en un

disolvente orgánico adecuado se añaden simultáneamente y de forma proporcional a una solución de un compuesto de la fórmula I en un disolvente orgánico adecuado a una temperatura de reacción adecuada donde el compuesto de la fórmula (I), como se ha descrito en la presente memoria, se recoge en un recipiente de reacción adecuado. Esta reacción proporciona un compuesto de la fórmula (II) como se ha descrito en la presente memoria. Después, el compuesto de N-amino-indol resultante (II) 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):



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



en presencia de ácido clorhídrico para proporcionar el compuesto de fórmula (VI) en forma de su hidrocloreto. Donde R, R₁, R₂, R₃, R₄ y m son como se han descrito anteriormente. R₅ es hidrógeno, nitro, amino, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcanoilamino C₁-C₄, fenil-alcanoilamino C₁-C₄, fenilcarbonilamino, alquilamino o fenil-alquilamino C₁-C₄; 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 la que dichos sustituyentes son como se han descrito en la presente memoria, con la condición de que cuando R y R₃ son hidrógeno, R₄ no sea hidrógeno o metilo.

Descripción detallada de la invención

Las expresiones que se usan en la presente memoria tienen los siguientes significados:

Como se usa en la presente memoria, la expresión “alquilo C₁₋₄” incluye grupos metilo y etilo, y grupos propilo y butilo de cadena lineal o ramificada. Son grupos alquilo particulares metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y terc-butilo. Las expresiones derivadas tales como “alcoxi C₁₋₄”, “fenil-alquilamino C₁₋₄”, “amino-alquilo C₁₋₄”, “alquilamino C₁₋₄”, “mono- o di-alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₄”, “difenil-alquilo C₁₋₄”, “fenil-alquilo C₁₋₄”, “fenilcarbonil-alquilo C₁₋₄” y “fenoxi-alquilo C₁₋₄” deben considerarse de forma correspondiente.

Como se usa en la presente memoria, la expresión “alcanoílo C₁₋₆” tendrá el mismo significado que “acilo C₁₋₆”, que también puede representarse estructuralmente como “R-CO-”, donde R es un alquilo C₁₋₅ como se ha definido en la presente memoria. Además, “alquilcarbonilo C₁₋₅” significará lo mismo que acilo C₁₋₆. Específicamente, “acilo C₁₋₆” significará formilo, acetilo o etanoílo, propanoílo, n-butanoílo, etc. Las expresiones derivadas tales como “aciloxi C₁₋₄”, “aciloxialquilo C₁₋₄”, “alcanoilamino C₁₋₆”, “fenil-alcanonilamino C₁₋₆” deben interpretarse de forma correspondiente.

Como se usa en la presente memoria, la expresión “perfluoroalquilo C₁₋₆” significa que todos los átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo se reemplazan por átomos de flúor. Los ejemplos ilustrativos incluyen trifluorometilo y pentafluoroetilo, y grupos heptafluoropropilo, nonafluorobutilo, undecafluoropentilo y tridecafluorohexilo de cadena lineal o ramificada. La expresión derivada, “perfluoroalcoxi C₁₋₄”, debe interpretarse de forma correspondiente.

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

Como se usa 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 similares. Los radicales heterociclo de 6 miembros representativos incluyen piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y similares. Otros radicales heterociclo incluyen, sin limitación, aziridinilo, azepanilo, diazepanilo, diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, triazocanilo y similares.

“Halógeno” o “halo” se refiere a cloro, flúor, bromo y yodo.

Como se usa en la presente memoria, “paciente” se refiere a un animal de sangre caliente, tal como, por ejemplo, ratas, ratones, perros, gatos, cobayas y primates, tales como seres humanos.

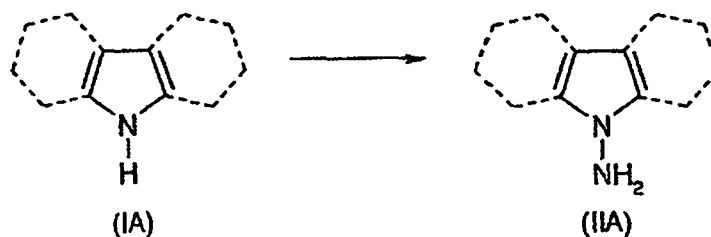
La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” como se usa en la presente memoria significa que las sales de los compuestos de la presente invención pueden usarse en preparaciones médicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de esta invención incluyen sales de adición de ácidos que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto de acuerdo con la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido acético, ácido salicílico, ácido cinnámico, ácido 2-fenoxibenzoico, 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 ácidos tales como monohidrógeno ortofosfato sódico e hidrogenosulfato potásico. Además, las sales así formadas pueden estar presentes en forma de sales mono- o di-ácidas y pueden existir en forma de hidrato o ser sustancialmente anhidras. Además, cuando los compuestos de la invención tienen un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo sales de amonio cuaternario.

El término “estereoisómeros” es un término general usado para todos los isómeros de las moléculas individuales que se diferencian únicamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Típicamente incluye isómeros que son imágenes especulares que se forman habitualmente gracias a al menos un centro asimétrico, (enantiómeros). Cuando los compuestos de acuerdo con la invención poseen dos o más centros asimétricos, pueden existir además en forma de diastereoisómeros, y ciertas moléculas individuales también pueden existir en forma de isómeros geométricos (cis/trans). Análogamente, algunos compuestos de esta invención pueden existir en una mezcla de dos o más formas estructuralmente distintas que están en equilibrio rápido, conocidas habitualmente como tautómeros. Los ejemplos representativos de tautómeros incluyen tautómeros ceto-enol, tautómeros fenol-ceto, tautómeros nitroso-oxima, tautómeros imina-enamina, etc. Debe apreciarse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos en cualquier proporción se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

En un sentido amplio, se entiende que el término “sustituido” incluye todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En algunas de las realizaciones específicas que se han descrito en la presente memoria, el término “sustituido” significa sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆, fenilo, hidroxilo, -CO₂H, un éster, una amida, alcoxi C_{1-C₆}, tioalquilo C_{1-C₆}, perfluoroalcoxi C_{1-C₆}, -NH₂, Cl, Br, I, F, -NH-alquilo inferior y -N(alquilo inferior)₂. Sin embargo, también pueden usarse en estas realizaciones cualquiera de los otros sustituyentes adecuados conocidos por un especialista en la técnica.

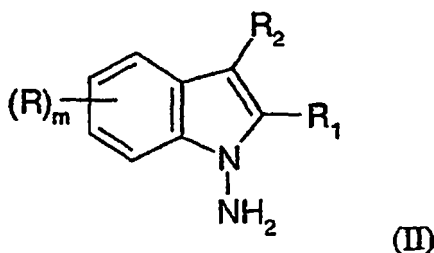
Por lo tanto, de acuerdo con la práctica de un aspecto de esta invención, se proporciona un proceso para la preparación de una diversidad de compuestos heterocíclicos N-amino sustituidos. Por lo tanto, en un aspecto amplio de esta invención, puede usarse cualquier compuesto heterocíclico de nitrógeno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

Esquema 1



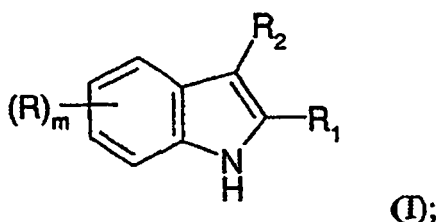
Los ejemplos representativos de compuestos heterocíclicos de nitrógeno monocíclicos de fórmula (IA) que pueden emplearse en el proceso de esta invención incluyen, sin ninguna limitación, pirrol, pirazol, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol sustituidos o sin sustituir y similares. Los ejemplos representativos de compuestos heterocíclicos de nitrógeno bicíclicos de fórmula (IA) que pueden emplearse 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 y 4,7-diazaindol sustituidos o sin sustituir y otros muchos diazaindoles isoméricos, y similares. Los ejemplos representativos de compuestos heterocíclicos de nitrógeno tricíclicos de fórmula (IA) que pueden emplearse en el proceso de esta invención incluyen, sin ninguna limitación, carbazol o diversos carbazoles sustituidos con heteroátomos conocidos, sustituidos o sin sustituir. Como se ha definido anteriormente en la presente memoria, cualquiera de los sustituyentes posibles puede usarse en el caso de los compuestos heterocíclicos sustituidos mencionados anteriormente con la condición de 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:



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

- (a) En la etapa (a), se prepara una solución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (HOSA) en un disolvente orgánico adecuado.
- (b) En la etapa (b), se prepara una solución de una base adecuada en un disolvente orgánico adecuado.
- (c) En la etapa (c), una se prepara solución de un compuesto de la fórmula I en un disolvente orgánico adecuado.



- (d) Finalmente, en la etapa (d), la solución preparada en la etapa (a) y la solución preparada en la etapa (b) se añaden simultáneamente y de forma proporcional a la solución preparada en la etapa (c), que se recoge en un recipiente de reacción adecuado a una temperatura de reacción adecuada para proporcionar el compuesto de fórmula (II) con alta pureza y altos rendimientos.

Donde:

R es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula $C_nH_xF_y$ u $OC_nH_xF_y$ 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 independientemente entre hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula $C_nH_xF_y$ u $OC_nH_xF_y$ 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 tomados junto 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 apreciarse que el compuesto de fórmula (II) puede prepararse usando las etapas que se han descrito anteriormente en la presente memoria, no necesariamente en recipientes de reacción diferentes sino que puede ser en el mismo recipiente de reacción esencialmente usando estas etapas. Además, el orden en el que se añaden los reactivos puede alterarse si es necesario cambiando el orden de las etapas.

En un aspecto del proceso de esta invención, puede emplearse cualquier disolvente orgánico adecuado conocido por un especialista en la técnica en las etapas (a) y (b) del proceso de esta invención. Los tipos específicos de disolventes orgánicos que pueden emplearse incluyen disolventes apróticos ampliamente polares así como una diversidad de disolventes apróticos no polares o mezclas de los mismos. Como se usa en la presente memoria, un disolvente orgánico aprótico significa que ni hay ningún donador de protones ni aceptor de protones. En general, 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-metil pirrolidinona (NMP), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetil acetamida (DMAc), dimetilsulfóxido (DMSO), hexametil fosforamida (HMPA), y similares. También pueden emplearse mezclas de estos disolventes en cualquier proporción. Los ejemplos de disolventes orgánicos no polares incluye, sin limitación, tetrahidrofurano (THF), n-hexano, n-heptano, éter de petróleo y similares. También pueden emplearse diversos disolventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares. También puede emplearse una combinación adicional de cualquier disolvente polar y no polar, tal 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, puede emplearse cualquier base que provoque la acción requerida en esta etapa del proceso de esta invención. En general, es ventajoso usar una base orgánica en esta etapa, especialmente una base orgánica que sea soluble en el disolvente empleado. Por lo tanto, la reacción puede realizarse de forma homogénea. Además, una base que tiene un valor de pK_a al menos aproximadamente igual al del indol es más adecuada en esta etapa del proceso de esta invención.

Las bases orgánicas adecuadas para esta etapa incluyen 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 sódico, etóxido sódico, isopropóxido sódico, terc-butóxido sódico, metóxido potásico, etóxido potásico, isopropóxido potásico, terc-butóxido potásico, metóxido de cesio, etóxido de cesio, isopropóxido de cesio, terc-butóxido de cesio y similares. También puede emplearse una mezcla de bases orgánicas. Se ha descubierto que el terc-butóxido potásico es el alcóxido de metal alcalino particularmente adecuado en la práctica del proceso de esta invención.

En la etapa (c) del proceso de esta invención, el disolvente usado también es un disolvente aprótico. Cualquiera de los disolventes mencionados anteriormente puede usarse en esta etapa del proceso de esta invención. El mismo disolvente que se ha usado en las etapas (a) y (b) también puede emplearse en esta etapa. Por ejemplo, dichos disolventes apróticos incluyen, sin limitación, NMP, DMF, DMAc y similares, y/o mezclas de los mismos.

Puede emplearse cualquier temperatura de reacción que produzca el resultado deseado en el proceso de esta invención. En general, la temperatura adecuada de la reacción puede estar en el intervalo de temperaturas por debajo de la temperatura ambiente a la temperatura ambiente. Por ejemplo, una temperatura de reacción de aproximadamente -5°C a aproximadamente 40°C es adecuada para realizar el proceso de esta invención. Aún más adecuadamente, puede emplearse una temperatura de reacción de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C en el proceso de esta invención. En general, se entiende y se aprecia por un especialista en la técnica que una temperatura más elevada generalmente aumenta la velocidad de la reacción. Por lo tanto, en algunos casos, pueden emplearse temperaturas superambientales, es decir, por encima de la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

En general, el proceso de esta invención se realiza 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 con respecto al compuesto de fórmula I. Sin embargo, la base puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 3 moles a aproximadamente 6 moles con respecto al compuesto de fórmula I con el fin de realizar el proceso de esta invención.

Análogamente, HOSA está presente en cantidades en exceso cuando se compara con el compuesto de fórmula (I). En general, es ventajoso usar más de un exceso molar de HOSA en el proceso de esta invención. Más ventajosamente, actualmente se ha descubierto que son suficientes sólo aproximadamente dos excesos molares de HOSA para conseguir resultados óptimos mediante la práctica de esta invención.

El contacto de las soluciones de reacción preparadas en las etapas (a) y (b) con la solución de reactivo de la etapa (c) puede realizarse mediante cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, sin limitación, dicho contacto de la etapa (d) puede realizarse en un reactor continuo donde los reactivos se introducen de forma continua, o por medio de mezclado estático, por ejemplo mezclado estático con un tiempo de residencia limitado o mezclado estático combinado con un sistema en bucle, o por medio de un microrreactor. Para este propósito, pueden emplearse diversos mezcladores estáticos, reactores continuos y microrreactores. Las reacciones continuas pueden realizarse de una manera continua o discontinua por métodos conocidos en la técnica.

El contacto de la etapa (d) también puede realizarse en un reactor discontinuo. Puede emplearse cualquiera de los reactores conocidos que dé el resultado deseado. Por ejemplo, en una operación discontinua, las soluciones de reacción de las etapas (a) y (b) se introducen en un reactor tal como un reactor de tanque agitado, que contiene la solución de reacción de la etapa (c). Pueden usarse diversas modificaciones conocidas por un especialista en la técnica para realizar estas adiciones de soluciones de reacción en este modo de operación.

Como se ha mencionado anteriormente en la presente memoria, pueden emplearse diversos compuestos heterocíclicos de nitrógeno en el proceso de esta invención. Por ejemplo, sin ninguna limitación, puede usarse un compuesto de la fórmula (I) en la que R y R_1 son hidrógeno y R_2 es metilo en el proceso de esta invención. También se prefiere un compuesto de fórmula (I) en la que R_1 y R_2 tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de benceno. Los ejemplos específicos de dichos compuestos son como se han descrito anteriormente en la presente memoria. Por ejemplo, puede emplearse 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 siguientes etapas. En la etapa (a), se prepara una solución 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 solución de una base adecuada en un disolvente orgánico adecuado. En la etapa (c), la solución preparada en la etapa (a) se pone en contacto simultáneamente y de manera proporcional con la solución preparada en la etapa (b) a una temperatura de reacción adecuada para proporcionar el compuesto de fórmula (II) con alta pureza y altos rendimientos. Donde R , R_1 , R_2 y m son como se han definido anteriormente.

De nuevo, el proceso anterior de la invención puede realizarse usando cualquiera de los reactores conocidos en la técnica. Por ejemplo, sin ninguna limitación, puede emplearse un reactor de tanque agitado, un reactor continuo, un microrreactor o un mezclador estático. El proceso anterior de la invención es particularmente adecuado para realizar la reacción de aminación en un reactor de tanque agitado continuo.

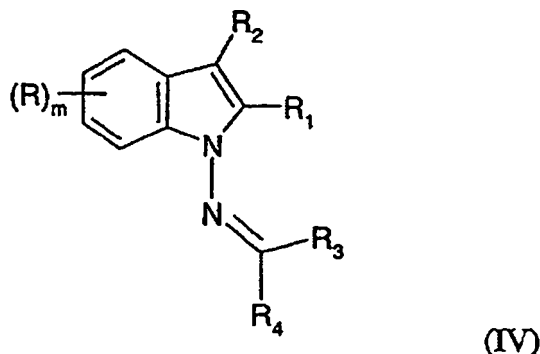
En esta realización de la invención, puede emplearse cualquiera de los disolventes que son adecuados para realizar esta reacción. Más adecuadamente, en esta realización también pueden emplearse todos los disolventes que se han descrito anteriormente en la presente memoria. En general, los disolventes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

En esta realización, la base usada es la que producirá el resultado deseado. Puede emplearse cualquiera de las bases conocidas. Sin embargo, más adecuadamente, en esta realización puede usarse una base tal como una base orgánica como se ha descrito anteriormente de la invención. En general, es más adecuado usar una base orgánica que sea soluble en el disolvente de reacción empleado como se ha descrito anteriormente en la presente memoria. Los ejemplos específicos de bases orgánicas que son adecuadas en esta realización incluyen un alcóxido de metal alcalino tal como terc-butóxido potásico.

También se apreciará por un especialista en la técnica que puede emplearse cualquier temperatura de reacción que produzca el resultado deseado en esta realización del proceso de esta invención. Para reiterar, como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, generalmente pueden usarse temperaturas de subambientales a la temperatura ambiente para realizar este proceso de esta invención. Sin embargo, en algunas situaciones, también pueden emplearse temperaturas superambientales.

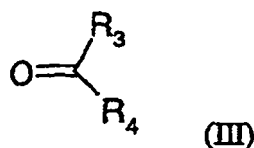
Además, generalmente es ventajoso realizar este proceso de la invención con cantidades en exceso de base así como de HOSA en comparación con el compuesto de fórmula (I). Más ventajosamente, como se ha indicado anteriormente, incluso en esta realización, son suficientes sólo aproximadamente dos excesos molares de HOSA para lograr resultados óptimos. Análogamente, pueden emplearse de aproximadamente 1 mol a aproximadamente 10 moles de base, pero la base puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 3 moles a aproximadamente 6 moles con 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:



En este aspecto de la invención, el proceso implica lo siguiente. Una solución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico en un disolvente orgánico adecuado y una solución de una base adecuada en un disolvente orgánico adecuado se añaden simultáneamente y de forma proporcional a una solución 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, donde el compuesto de la fórmula (I), como se ha descrito en la presente memoria, se recoge 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.

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



para proporcionar un compuesto de la fórmula (IV). Donde R, R₁, R₂ y m son como se han definido anteriormente, y R₃ y R₄ son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

En esta realización de esta invención, la aminación del compuesto de la fórmula (I) para dar el compuesto de la fórmula (II) se realiza usando esencialmente procedimientos similares a los que se han descrito anteriormente en las otras dos realizaciones de esta invención. Por lo tanto, todos los disolventes, bases y recipientes de reacción descritos anteriormente pueden usarse en esta realización. Análogamente, pueden emplearse las mismas condiciones de reacción que se han descrito anteriormente, en general, puede emplearse un disolvente aprótico tal como NMP, DMF o DMAc y una base orgánica tal como terc-butoxido potásico con HOSA a temperaturas en el intervalo de aproximadamente -5°C a aproximadamente 40°C. Particularmente, se prefiere una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C.

Además, como se ha indicado anteriormente, generalmente es ventajoso realizar este proceso de la invención con cantidades en exceso de base así como de HOSA en comparación con el compuesto de fórmula (I). Más ventajosamente, como se ha indicado anteriormente, incluso en esta realización, son suficientes sólo aproximadamente dos excesos molares de HOSA para lograr resultados óptimos. Análogamente, puede emplearse un exceso de aproximadamente 1 mol a aproximadamente 10 moles de base, pero la base puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 3 moles a aproximadamente 6 moles con respecto al compuesto de fórmula I como se ha indicado anteriormente en la presente memoria.

Ventajosamente, ahora se ha descubierto que la reacción del compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) puede realizarse en el mismo recipiente de reacción mediante la adición del compuesto de fórmula (III). En general, el compuesto de fórmula (III) puede añadirse solo después de la formación del compuesto de fórmula (II). Sin embargo, puede ser ventajoso añadir algunos ácidos orgánicos o inorgánicos. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido acético, ácido propanoico, ácido n-buítico y similares. También se ha descubierto que el uso de agua con ácido orgánico es beneficioso. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y similares. En general, el ácido se añade en una cantidad tal que el medio de reacción se mantenga a un valor de pH de aproximadamente 4.

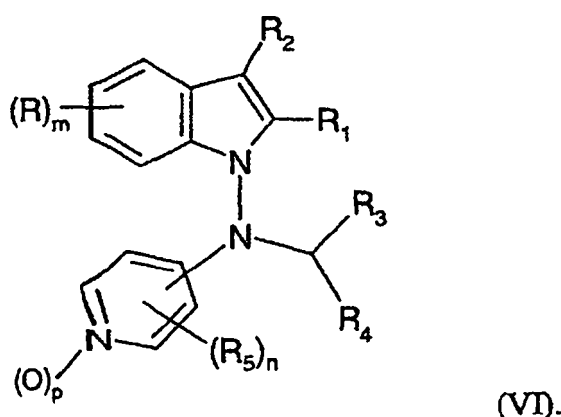
Esta reacción de adición puede realizarse generalmente a la temperatura ambiente, pero también pueden emplearse temperaturas de subambientales a superambientales, dependiendo del tipo de compuestos de fórmulas (II) y (III) que se empleen. En general, pueden emplearse temperaturas en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproxima-

damente 100°C. Se prefieren temperaturas en el intervalo de aproximadamente 5°C a aproximadamente 30°C. Más particularmente, se prefiere la temperatura ambiente, aproximadamente 20°C.

Pueden emplearse diversos compuestos de fórmula (III) en este proceso de la invención. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen, sin limitación, diversos aldehídos y cetonas conocidas. Los ejemplos específicos de aldehídos incluyen, sin ninguna limitación, formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, n-butiraldehído, iso-butiraldehído, benzaldehído, fenilo acetaldehído y similares. Las cetonas adecuadas para este proceso incluyen, sin ninguna limitación, acetona, metil etil cetona, dietil cetona, acetofenona, benzofenona y similares. En general, los aldehídos son los reactivos más adecuados en este proceso de la invención, siendo más adecuado el propionaldehído para el compuesto de fórmula (III).

En un aspecto más de esta invención, una realización de esta invención incluye un producto producido de acuerdo con este proceso de la invención. Específicamente, el producto producido de acuerdo con este proceso de esta invención es aquel en el que R, R₁, y R₄ son hidrógeno, R₂ es metilo y R₃ es etilo. Más específicamente, el producto producido de acuerdo con este proceso de la invención es 3-metil-N-(propilideno)-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:

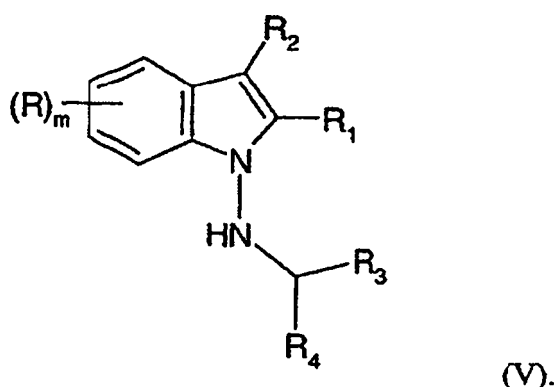


En este aspecto de la invención, el proceso implica las siguientes etapas:

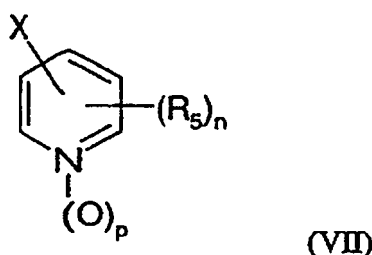
En la etapa (a) de esta realización del proceso de la invención, el compuesto de fórmula (IV) que se ha descrito en la presente memoria se prepara primero esencialmente siguiendo los procedimientos de la realización mencionada anteriormente. Es decir, una solución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico en un disolvente orgánico adecuado y una solución de una base adecuada en un disolvente orgánico adecuado se añaden simultáneamente y de forma proporcional a una solución de un compuesto de la fórmula I en un disolvente orgánico adecuado a una temperatura de reacción adecuada, donde el compuesto de la fórmula (I), como se ha descrito en la presente memoria, se recoge en un recipiente de reacción adecuado. Esta reacción proporciona un compuesto de la fórmula (II) como se ha descrito en la presente memoria.

Después, el compuesto de N-amino-indol resultante (II) 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):



Finalmente, en la etapa (c) de este proceso de la invención, el compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar después con un compuesto de la fórmula (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 hidrocloreto) del compuesto de la fórmula (VI). Donde R, R₁, R₂, R₃, R₄ y m son como se han descrito anteriormente. R₅ es hidrógeno, nitro, amino, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcanoilamino C₁₋₄, fenil-alcanoilamino C₁₋₄, fenilcarbonilamino, alquilamino o fenil-alquilamino C₁₋₄; X es halógeno; n es 1 ó 2 y p es 0 ó 1.

De nuevo, debe entenderse que las etapas analizadas anteriormente en la presente memoria sólo tienen fines ilustrativos. El orden en el que se realizan estas etapas puede alterarse y/o una o más de estas etapas pueden realizarse simultánea y/o concurrentemente. Por lo tanto, las diversas modificaciones de estas etapas también forman parte de esta invención. Más ventajosamente, todas estas etapas pueden realizarse en el mismo recipiente de reacción en una sola operación discontinua o en un reactor continuo.

Por lo tanto, de acuerdo con 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 realiza esencialmente de la misma manera que se ha descrito anteriormente empleando un disolvente, preferiblemente un disolvente aprótico, una base, preferiblemente una base orgánica, y HOSA a temperaturas de reacción de aproximadamente temperaturas subambientales a la temperatura ambiente.

El compuesto de la fórmula (II) así formado se convierte después 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 reacción y los compuestos adecuados de la fórmula (III) son los mismos que se han descrito anteriormente.

Como se ha indicado, el compuesto de la fórmula (IV) se reduce después para dar el compuesto de fórmula (V). Esta reacción de reducción puede realizarse usando cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica. En general, la reducción puede realizarse usando cualquiera de los agentes reductores de C-N conocidos tales como uno usado 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 sódico, borohidruro sódico y ácido acético glacial, acetoxiborohidruro sódico, diacetoxiborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, sodio-etanol, hidrógeno y un catalizador, y similares.

También pueden emplearse otros agentes reductores tales como hidrocloreto de dibutil estaño (Bu₂SnClH) en HMPA. También pueden emplearse diversos reactivos de boro. Los ejemplos específicos incluyen diborano, complejo de sulfuro de boro tal como boro-sulfuro de dimetilo o complejo de boro-1,4-tioxano; un eterato de boro tal como complejo de boro-THF; un complejo de boro-amina tal como boro-amoniaco, 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 de boro-fosfina tal como boro-tributilfosfina o boro-trifenilfosfina; una mezcla de borohidruros tales como borohidruro sódico y borohidruro de tetra-alquilamonio; un reactivo que genera borano *in situ*, por ejemplo, una combinación de borohidruro sódico y yodo, borohidruro sódico y dieterato de BF₃, borohidruro sódico y clorotrimetilsilano, borohidruro de tetra-alquilamonio y un bromuro de alquilo tal como bromuro de n-butilo; etc. Actualmente se ha descubierto que el borohidruro sódico en presencia de ácido acético glacial es generalmente un agente reductor más eficaz en esta etapa del proceso de la invención.

La reacción de reducción también se realiza en presencia de un disolvente orgánico adecuado. Típicamente, es más adecuado un disolvente aprótico polar tal como uno descrito en la presente memoria para realizar 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 similares.

Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que una mezcla de un disolvente aprótico polar y un disolvente no polar proporciona particularmente varias ventajas a la hora de realizar 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 similares. Particularmente, ahora se ha descubierto que una mezcla de NMP y n-heptano proporciona ciertas ventajas en este proceso de la invención en cuanto a que reduce considerablemente la formación de espuma de los reactivos.

5 La reducción del compuesto de la fórmula (IV) para dar el compuesto de la fórmula (V) puede realizarse generalmente a cualquier temperatura que proporcione los resultados deseados. Por lo tanto, pueden emplearse temperaturas de subambientales a ambientales a superambientales, dependiendo del tipo de compuestos y reactivos empleados, en general, son adecuadas temperaturas en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C. Típicamente, se emplean temperaturas en el intervalo de aproximadamente 5°C a 40°C. Se prefiere una temperatura de aproximada-
10 mente 30°C.

El compuesto de fórmula (V) puede aislarse adicionalmente en forma de una sal adecuada tal como hidrocloreto por reacción con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico. En general, las sales de compuestos de fórmula (V) son sólidos cristalinos y por lo tanto proporcionan un método para purificar compuestos de la fórmula (V) si es necesario
15 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 realizarse con una diversidad de derivados de piridina de la fórmula (VII) para formar el compuesto de la fórmula (VI), preferiblemente con un compuesto de la fórmula (VII) en la 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 realiza en un disolvente aprótico polar como el usado en la etapa de proceso anterior tal como, sin limitación, NMP, DMF, DMAc, THF, heptano, hexano, tolueno, éter de petróleo y similares, o en una mezcla de un
25 disolvente aprótico polar y un disolvente no polar tal como, sin limitación, NMP/heptano, NMP/hexano, NMP/éter de petróleo, DMF/hexano, DMF/n-heptano y similares. También pueden emplearse otros disolventes 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, éter dietílico, dimetoxi éter, dioxano o THF; los disolventes apróticos polares que se han descrito en la presente memoria incluyen DMF, DMAc, HMPA o DMSO; o disolventes próticos tales
30 como metanol, etanol, isopropanol y similares. Además, como se ha indicado, también puede emplearse cualquier combinación de mezclas de estos disolventes. Típicamente, esta reacción se realiza usando 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 metal alcalino adecuados incluyen, sin limitación, metóxido de litio, etóxido de litio, isopropóxido de litio, terc-butóxido de litio, metóxido sódico, etóxido sódico, isopropóxido sódico, terc-butóxido sódico, metóxido potásico, etóxido potásico, isopropóxido potásico, terc-butóxido potásico, metóxido de cesio, etóxido de cesio, isopropóxido de cesio, terc-butóxido de cesio y similares; hidruros de metal alcalino tales como hidruro sódico o hidruro potásico y similares. También puede emplearse una mezcla de bases orgánicas. Se ha descubierto que el terc-butóxido potásico
40 es un alcóxido de metal alcalino particularmente 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 realizarse generalmente a cualquier temperatura que produzca el resultado deseado. Por lo tanto, pueden emplearse temperaturas de subambientales a ambientales a superambientales dependiendo del tipo de
45 compuestos y reactivos empleados. 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 producir una sal adecuada del compuesto de la fórmula (VI). Un ejemplo de dicho ácido inorgánico es ácido clorhídrico, dando como resultado el hidrocloreto del compuesto de la fórmula (VI). En general, las sales de compuestos de la fórmula (VI) son sólidos cristalinos y por lo tanto proporcionan un método para purificar compuestos de la fórmula (VI) si es necesario antes de emplearlos, por ejemplo, para propósitos farmacéuticos.

La reacción puede realizarse 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 realizarse usando cualquiera de los reactores conocidos en la técnica. De nuevo, puede usarse un reactor de tanque agitado, un reactor continuo, un microreactor o un mezclador estático. El proceso anterior de la invención es particularmente adecuado para realizar la reacción de acoplamiento en un mezclador estático con un sistema de bucle o un reactor de tanque agitado continuo. Ventajosamente, la reacción se realiza de una manera discontinua.

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

65 En otro aspecto más de esta invención también se proporciona un compuesto de la fórmula (IV), en la que dichos sustituyentes son como se han descrito en la presente memoria con la condición de que cuando R y R₃ son hidrógeno, R₄ no sea hidrógeno o metilo.

Como se ha indicado, algunos de los compuestos dentro del alcance de la fórmula (IV) son conocidos y por lo tanto se han excluido de esta invención. Por ejemplo, Somei, *et al.* Tet. Lett. No. 41, pp 3605-3608 (1974), que se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad, describe compuestos de la fórmula (IV) en la que $m = 0$, R_1 , $R_3 = H$, $R_2 = \text{metilo}$, y $R_4 = \text{metilo}$.

En un aspecto más de esta realización de la invención, un compuesto adecuado de la fórmula (IV) 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-(propilideno)-1H-indol-1-amina;

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

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

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

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

Esta invención se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos que se proporcionan con propósitos de ilustración y de ningún modo limitan el alcance de la presente invención.

Ejemplos (General)

En los Ejemplos que se muestran a continuación, se usan las siguientes abreviaturas:

HOSA Ácido hidroxilamina-O-sulfónico

HPLC Cromatografía Líquida de Alta Resolución

KOtBu terc-Butóxido potásico

NMP N-metil pirrolidinona

RMN Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear

Técnicas Analíticas Generales Usadas para la Caracterización: Se usaron una diversidad de técnicas analíticas para caracterizar los compuestos preparados de acuerdo con la práctica de esta invención, que incluían las siguientes:

Los espectros de 1H , ^{13}C y ^{19}F RMN se registraron usando un espectrómetro Varian XL300 o un Gemini 300 que funcionaba a 300, 75 y 282 MHz, respectivamente. Los datos espectrales de 1H RMN se presentan como δ en partes por millón (ppm) con respecto a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno y se usan las siguientes abreviaturas en el resumen de los datos: s = singlete, d = doblete; t = triplete; c = cuádruplete; m = multiplete; dd = doblete de dobletes; a = ancho. Los datos de HPLC se recogieron en un cromatógrafo líquido Perkin-Elmer Integral 4000 usando típicamente una columna de 3,9 x 150 mm, Waters Symmetry C₁₈, 5 μm , fase móvil isocrática de acetonitrilo/formiato amónico 0,1 N, caudal de 1,0 ml/min y detección de UV. Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro Finnigan TSQ 700. Los análisis elementales se realizaron por Robertson Microlit, Inc. Otras abreviaturas usadas en la presente memoria incluyen las siguientes: LC = cromatografía líquida; MS = espectrógrafo de masas; EI/MS = impacto por electronebulización/espectrógrafo de masas; RT = tiempo de retención; M⁺ = ion molecular.

Ejemplo 1

1H-indol-1-amina

Se prepara una solución de 33,8 kg (32,8 kg corregido para 97% de pureza) de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (HOSA) y 15,8 kg (15,6 kg corregido para 99% de pureza) de indol en 120,2 kg de N-metilpirrolidinona (NMP) y se enfría a 0-5°C. Se prepara una segunda solución a partir de 67,0 kg (63,7 kg corregido para 95% de pureza) de terc-butóxido potásico y 122,6 kg de NMP. Un recipiente de aminación se carga con 47,0 kg de NMP y una carga inicial de 2,2 kg de la solución de terc-butóxido potásico/NMP. Después, se dosifican simultáneamente y de manera proporcional la solución de HOSA/indol/NMP y la solución de terc-butóxido potásico/NMP restante usando un sistema dosificador

ES 2 327 417 T3

de bombeo que consiste en una bomba de doble émbolo sumergido junto con caudalímetros de masas de Coriolis en el recipiente de aminación durante un periodo de 185 minutos mientras se mantiene una temperatura de reacción de 20-30°C para producir una solución que contiene 15,9 kg (90,2% de rendimiento) de 1H-indol-1-amina determinado por un ensayo de HPLC de patrón externo.

5

Ejemplo 2

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

- 10 Se prepara una solución de 5,3 kg (5,2 kg corregido para 97% de pureza) de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (HOSA) en 19,1 kg de N-metilpirrolidinona (NMP) y se enfría a 0-5°C. Se prepara una segunda solución a partir de 10,6 kg (10,0 kg corregido para 95% de pureza) de *tert*-butóxido potásico y 19,3 kg de NMP. Un recipiente de aminación se carga con 5,0 kg (4,7 kg corregido para 94% de pureza) de 5-benciloxiindol, 15,5 kg de NMP y una carga inicial de 0,4 kg de la solución de *tert*-butóxido potásico/NMP. Después, se dosifican simultáneamente y de manera proporcional la solución de HOSA/NMP y la solución restante de *tert*-butóxido potásico/NMP en el recipiente de aminación durante un periodo de 166 minutos mientras se mantiene una temperatura de reacción de 14-29°C para producir una solución que contiene 4,3 kg (86,0% de rendimiento) de 5-benciloxi-1H-indol-1-amina determinado por un ensayo de HPLC de patrón externo. Después de añadir 105 l de agua, y de enfriar a 0-5°C, la mezcla se filtra. el sólido filtrado se reparte entre 63 l de acetato de n-butilo y 8,5 l de agua y después se filtra. La fase orgánica se concentra a presión reducida para dar un sólido que contiene 3,9 kg (77,4% de rendimiento) de 5-benciloxi-1H-indol-1-amina determinado por un ensayo de HPLC de patrón externo.
- 15
- 20

Ejemplo 3

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

- Se prepara una solución de 10,0 g (9,7 g corregido para 97% de pureza) de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (HOSA) en 33,7 g de N-metilpirrolidinona (NMP) y se enfría a 0-5°C. Se prepara una segunda solución a partir de 20,1 g (19,1 g corregido para 95% de pureza) de *tert*-butóxido potásico y 34,4 g de NMP. Un recipiente de aminación se carga con 5,9 g de 5-metoxiindol, 17,8 g de NMP y una carga inicial de 0,7 g de la solución de *tert*-butóxido potásico/NMP. Después, se dosifican simultáneamente y de manera proporcional la solución de HOSA/NMP y la solución restante de *tert*-butóxido potásico/NMP en el recipiente de aminación durante un periodo de 86 minutos mientras se mantiene una temperatura de reacción de 15-22°C para producir una solución que contiene 5,6 g (87% de rendimiento) de 5-metoxi-1H-indol-1-amina determinado por un ensayo de HPLC de patrón interno.
- 30
- 35

Ejemplo 4

1H-Carbazol-1-amina

- 40 Se prepara una solución de 10,0 g (9,7 g corregido para 97% de pureza) de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (HOSA) en 35,9 g de N-metilpirrolidinona (NMP) y se enfría a 0-5°C. Se prepara una segunda solución a partir de 20,3 g (19,3 g corregido para 95% de pureza) de *tert*-butóxido potásico y 35,3 g de NMP. Un recipiente de aminación se carga con 7,0 g (6,7 g corregido para 99% de pureza) de carbazol, 21,7 g de NMP y una carga inicial de 1,3 g de la solución de *tert*-butóxido potásico/NMP. Después, se dosifican simultáneamente y de manera proporcional la solución de HOSA/NMP y la solución restante de *tert*-butóxido potásico/NMP en el recipiente de aminación durante un periodo de 86 minutos mientras se mantiene una temperatura de reacción de 22-30°C para producir una solución que contiene un rendimiento de 85% de 1H-carbazol-1-amina determinado por HPLC.
- 45

Ejemplo 5

50

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

- Se prepara una solución al 36,1% (p/p) de KOtBu/NMP (suficiente para 2 extracciones de aminación) cargando un reactor Hastelloy de 30 gal en una atmósfera de nitrógeno con 35,6 kg de *tert*-butóxido potásico y 63,1 kg de N-metilpirrolidinona (NMP), y después se somete a agitación a 20-25°C durante 30 min. Se prepara una solución al 19,0% (p/p) de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (HOSA) en NMP (suficiente para 2 extracciones de aminación) cargando un reactor Hastelloy de 30 gal en una atmósfera de nitrógeno con 75,4 kg de NMP y un total de 17,7 kg de HOSA (en tres porciones durante un periodo de 45 min), con agitación a 30-35°C durante 40 min (hasta que se produce la disolución), enfriando después a 10°C. Se prepara un recipiente de aminación cargando un reactor revestido de vidrio de 30 gal en una atmósfera de nitrógeno con 4,5 kg (34,3 mol) de 3-metilindol, 10,0 l de NMP y 0,4 kg (0,1 equiv.) de *tert*-butóxido potásico. Se usa un sistema de bombeo proporcional que consiste en una bomba de doble émbolo sumergido y un par de caudalímetros de masas para bombear simultáneamente la solución de HOSA a 0,47 kg/min y bombear la solución de KOtBu a 0,49 kg/min en el reactor de aminación (a través de tubos de lavado sumergidos en el recipiente de aminación). La temperatura del proceso de aminación ligeramente exotérmico se controló a 25-35°C ajustando la refrigeración de la camisa. La alimentación se interrumpe después de 90 min, momento en el que se han cargado un total de 43,9 kg de la solución de KOtBu (4,1 equiv.) y 42,0 kg de la solución de HOSA (2,1 equiv.), y se alcanza una conversión de 97% en N-amino-3-metil-indol (por ensayo de HPLC). El trabamieto se realiza en dos porciones. La mitad de la extracción se transfiere a un recipiente de inactivación (reactor de 30 gal) que contiene
- 55
- 60
- 65

ES 2 327 417 T3

60 l de agua fría y 12 l de tolueno. Después de agitar durante 10 min a 20-25°C, las fases se separan. La fase acuosa se extrae con 3 porciones de 12 l de tolueno. La otra mitad de la extracción se trata de forma similar. Las fases orgánicas de cada porción del tratamiento se combinan y se concentran (60°C, <50 mbar, evaporador rotatorio de 50 l) para dar 5,2 kg de N-amino-3-metilindol en forma de un sólido pastoso, correspondiente a 4,5 kg de producto corregido para el disolvente según se determinó por RMN (3,4% en peso de tolueno y 6,9% en peso de NMP), 89,7% de rendimiento, 95,9% de pureza mediante ensayo de HPLC.

Análogamente, se realiza una segunda aminación siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente usando las porciones restantes de las soluciones de HOSA y KOtBu, para obtener 4,6 kg (corregido) de N-amino-3-metilindol, 91,1% de rendimiento.

Ejemplo 6

1H-indol-1-amina

Etapas 1 - *Preparación de solución de HOSA/indol*: Un reactor de acero revestido de vidrio de 50 gal (189,27 l) se carga con 120,2 kg (116,3 l) de NMP con purga de nitrógeno y una ligera ventilación, mientras que la temperatura del reactor se mantiene a 19-23°C. Con agitación (aprox. 130 rpm), cargar 33,8 kg (32,8 kg corregido para una pureza de 97%) de HOSA en tres partes (aprox. 15,8 kg, 9,0 kg y 9,0 kg) a través de la boca con una separación de aprox. 15-30 min. Esperar una exotermia inicial con un aumento de la temperatura de 10-15°C. Hacer circular agua enfriada a través de la camisa o usar calentamiento suave con una camisa para mantener una temperatura del recipiente de 20-35°C (preferiblemente 30-35°C para facilitar la disolución). Esperar hasta que se produzca la disolución después de 1-2 h de agitación. Enfriar el contenido del reactor a una temperatura de aproximadamente 20°C (10-25°C) y cargar 15,8 kg (15,6 kg corregido para una pureza de 99%) de indol a través de la boca. Después de que se produzca la disolución (varios minutos), enfriar el contenido del reactor a una temperatura de aproximadamente 0-5°C (de -5 a 15°C), reducir la agitación a aproximadamente 50 rpm y después mantener a una temperatura de aproximadamente 0-5°C (de -5 a 15°C) durante el resto del proceso.

Etapas 2 - *Preparación de la solución de terc-butóxido potásico*: Un reactor de acero revestido de vidrio de 50 gal (189,27 l) equipado con una línea de condensador vacía se carga con 122,6 kg (118,7) de NMP con purga de nitrógeno y una ligera ventilación, mientras se mantiene la temperatura del reactor a aproximadamente 17-19°C (15-22°C). Cargar 67,0 kg (63,7 kg corregido para una pureza de 95%) de *terc*-butóxido potásico (KOtBu) a través de la boca con agitación a aprox. 150 rpm (100-200 rpm). Observar una ligera exotermia a 20-25°C. Si es necesario, enfriar para mantener la temperatura por debajo de 25°C. Después de que se consigue 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.

Etapas 3 - *Aminación*: Un reactor de acero revestido de vidrio de 150 gal (567,81 l) se carga con 47,0 kg (45,5 l) de NMP con purga de nitrógeno y una ligera ventilación y se enfría a 10-22°C con agitación a aproximadamente 180 rpm. Cargar una cantidad inicial de aproximadamente 0,05 equiv. de solución de KOtBu de la etapa 2 (6,7 mol, total 2,2 kg de la solución). Después, bombear simultáneamente las dos soluciones preparadas anteriormente en las etapas 1 y 2 a las siguientes velocidades: solución 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 solución de KOtBu 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 intercambio (tubo 304 SS de 0,95 cm (3/8 pulgadas) de d.e.) insertados en boquillas en lados opuestos del cabezal del reactor (con una separación de aproximadamente 180°) mientras se mantiene una buena agitación (>180 rpm) y se mantiene la temperatura de reacción a aproximadamente 15-30°C, preferiblemente 24-30°C, usando refrigeración con agua fría. Controlar el progreso de la reacción extrayendo muestras de la mezcla de reacción para el ensayo de HPLC, como se detalla adicionalmente más adelante, a intervalos de 0,5 equiv. de HOSA cargado (cada 43 min, 35 seg. durante los suministros de reactivo simultáneos). Continuar el suministro proporcional simultáneo hasta que se hayan cargado todos los reactivos (escala 133,5 mol) y se considere que la aminación se ha completado mediante ensayo de HPLC. Aclarar los dos reactores de las etapas 1 y 2 cada uno con 5 l de NMP y bombear el aclarado al reactor de 150 gal (567,81 l) de esta etapa. Después, se usa la extracción de esta etapa, tal cual, para la siguiente etapa en la preparación de N-propilideno-1H-indol-1-amina.

La mezcla de reacción se controla por un ensayo de HPLC usando las siguientes condiciones:

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

Ejemplo 7

N-propilideno-1H-indol-1-amina

5 En la solución de 1H-indol-1-amina preparada de acuerdo con los procedimientos indicados en el Ejemplo 6 en un reactor de acero de 150 gal (567,81 l), con purga de nitrógeno, con ligera ventilación, con agitación a aprox. 150 rpm, a 10-25°C (preferiblemente 10-18°C) y con refrigeración lenta mediante una camisa, cargar aproximadamente 21,6 kg de ácido acético a 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 gradualmente más cantidad de HOAc si es necesario para alcanzar el nivel de pH. Aclarar la bomba con aprox. 2 l de NMP. Cargar 10,8 l de agua (se espera un ligero aumento de la temperatura de aproximadamente 3-6°C), esencialmente en una parte (tiempo de adición de aprox. 1 min). Cargar 14,4 kg (13,9 kg corregido para una pureza de 97%) de propionaldehído a aprox. 0,8 kg/min (0,5-1,0 kg/min) mientras se mantiene a 10-24°C, preferiblemente a 10-20°C. Se espera una exotermia moderada. Dependiendo de la velocidad de adición y refrigeración, se espera un aumento de la temperatura de aproximadamente 5°C. Aclarar la bomba con aprox. 3 l de NMP. Agitar a 10-24°C, preferiblemente a 17-20°C, hasta que se considera que la reacción se ha completado como se demuestra por el ensayo de HPLC, cuyas condiciones se detallan adicionalmente más adelante (>99% de conversión en 2-3 h). Controlar el progreso de la reacción extrayendo muestras de la mezcla de reacción para los ensayos de HPLC. Cuando se considere que la reacción se ha completado, prepararla para una destilación al vacío directamente desde el reactor a un receptor adecuado. Esperar un precursor (aprox. 45-50 l) de volátiles incluyendo *tert*-butanol y agua inicialmente a 50-70°C y a una presión de aprox. 30-40 mm. Según se ralentiza la velocidad de destilación, aumentar gradualmente la temperatura del recipiente a 95-100°C y reducir la presión a 5-25 mm y comenzar a recoger NMP. Recoger un total de aproximadamente 320 kg de destilados (para dar un peso del recipiente de 9,5 partes p/p con respecto a la carga de indol inicial), después liberar el vacío con nitrógeno y enfriar a 10-25°C. Si es necesario, o por conveniencia de planificación, la destilación puede interrumpirse en cualquier momento, liberando el vacío con nitrógeno, refrigerando a <30°C, almacenando en una atmósfera de nitrógeno y después reiniciando cuando sea necesario. Tratar la reacción cargando 133 l de heptano seguido de, con refrigeración con agua fría para mantener la temperatura de exotermia por debajo de 30°C, 234 l de agua a través de una boquilla de carga del reactor (se alcanza un volumen máximo del proceso de aprox. 450 l). Agitar durante >10 min y después separar las fases. Extraer la fase acuosa del fondo con 54 l de heptano. Combinar los extractos orgánicos y lavar con solución acuosa de bicarbonato potásico (preparada a partir de 0,6 kg de bicarbonato potásico disuelto en 58 l (58-95 l) de agua) seguido de un lavado con 58 l de agua. Concentrar la fase orgánica para obtener N-propilideno-1H-indol-1-amina en bruto en forma de un aceite. Purificar por destilación de corto recorrido, en un primer paso para retirar los volátiles en el evaporador a aprox. 120°C y a una presión de aprox. 200-800 mbar y después en un segundo paso en un evaporador a 110°C y a una presión de 0,2-0,4 mbar para recoger el producto purificado.

La mezcla de reacción se controla mediante un ensayo de HPLC usando las siguientes condiciones:

Columna:	Phenomenex, IB-SIL 5 Phenyl, 150 x 4,6 mm, 5 micrómetros
Fase Móvil:	65:35 de formiato amónico 0,1 N/acetonitrilo
Flujo:	1,5 ml/min
Detección:	UV a 275 nm
Prep. de Muestra:	añadir 2 gotas de la mezcla de reacción por 1 ml de acetonitrilo, inyección de 10 µl

Ejemplo 8

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

Se prepara una solución de 86,6 g (771 mmol) de *tert*-butóxido potásico en 160 ml de N-metilpirrolidona (NMP). También se prepara una solución de 36,4 g (322 mmol) de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (HOSA) en 175 ml de NMP. Enfriar la solución de HOSA a 10°C después de que se obtenga una solución transparente.

Además, preparar una solución de 11,9 g (102 mmol) de indol en 20 ml de NMP y añadir una cantidad inicial de 0,08-0,12 equiv. de solución de KOtBu a la solución de indol. Después, a la mezcla de reacción se le añaden simultáneamente y de manera proporcional el HOSA y la solución de KOtBu durante un periodo de 60 min a través de una bomba de jeringa dual a 20°C. Después de que se complete esta adición, añadir 9 ml (500 mmol) de agua, 12 ml (300 mmol) de ácido acético glacial y 15 ml (173 mmol) de propionaldehído a la suspensión de color pardo oscuro resultante. Agitar la mezcla a 20°C hasta que se complete la reacción. Después, la mezcla de reacción se trata mediante la adición de 500 ml de agua y 200 ml de n-heptano. Las fases se separan. La fase acuosa se extrae de nuevo una vez con 300 ml de n-heptano y dos veces más con 200 ml de tolueno. Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con 100 ml de agua. La solución de heptano de color pardo resultante se evapora a sequedad. Esto da como resultado 14 g de N-(propilideno)-1H-indol-1-amina (80%) en forma de un líquido de color pardo, p.e. 130-135°C (1,3-1,4 mbar).

ES 2 327 417 T3

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz, TMS) [δ, ppm]: 1,2 (t, 3H, CH₃), 2,5 (m, 2H, CH₂), 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⁺-NC₃H₆]

5

Ejemplo 9

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

10

Preparar una solución de 12,3 g (69,7 mmol) de N-(propilideno)-1H-indol-1-amina en 45 ml de NMP y añadir 1,6 g (41,8 mol) de borohidruro sódico. Después, preparar una solución de 2,5 g (41,8 mmol) de ácido acético glacial en 15 ml de NMP. Añadir la solución de ácido acético durante aproximadamente 30 min a 30°C a la mezcla de reacción anterior. Se producirá inmediatamente desprendimiento de hidrógeno. Agitar la mezcla de reacción a 35°C hasta que se complete la reacción. Cuando se completa la reacción, la mezcla de reacción se trata mediante la adición lenta de 50 ml de agua a 35°C. Debe prestarse atención durante la adición del agua para minimizar la formación de espuma que se produce y dejar un espacio superior suficiente para la formación de espuma. Se mantiene un espacio superior libre de tres veces el volumen del contenido de líquido del reactor para controlar la formación de espuma. Extraer la mezcla de reacción con 50 ml de n-heptano, separar las fases y extraer la fase de agua de nuevo con 25 ml de n-heptano. Evaporar las fases orgánicas combinadas a sequedad. Esto da como resultado 10,9 g de N-propil-1H-indol-1-amina (90%) en forma de un líquido de color pardo.

p.e. 115-125°C (1,1 mbar)

25

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz, TMS) [δ, ppm]: 0,9 (t, 3H, CH₃), 1,35 (m, 2H, CH₂), 3,0 (m, 2H, NCH₂), 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-NHC₃H₇]

30

Ejemplo 10

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

35

Preparar una solución de 18,0 g de *tert*-butóxido potásico en 53 ml de NMP y agitar la suspensión a 20°C hasta que se obtenga una solución transparente. Enfriar la solución a -20°C. Añadir a la solución enfriada una mezcla de 9,3 g (53,4 mmol) de N-propil-1H-indol-1-amina, 7,4 g (53,4 mmol) 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 que se complete 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 (al 37%). Después, añadir 50 ml de n-heptano (2 x) y separar las fases. Añadir a la fase de agua 10 ml de NaOH (al 32%) y extraer dos veces la fase de agua 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 (al 37%). Destilar la mezcla usando un purgador Dean-Stark para retirar completamente el agua. Durante la destilación, precipita un sólido. La suspensión se enfría a 5°C y se filtra. Después de secar a 60-70°C, quedan 10,8 g de hidrocloreto de (3-fluoropiridin-4-il)-(indol-1-il)-propilamina (al 75%) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo.

45

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz, TMS) [δ, ppm]: 0,9 (t, 3H, CH₃), 1,65 (m, 2H, CH₂), 4,0 (dm, 2H, NCH₂), 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]

50

Ejemplo 11

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

55

Preparar una solución de 44,7 kg (398 mol) de *tert*-butóxido potásico en 80 kg de N-metilpirrolidona (NMP). Además, preparar una solución de 21,5 kg (190 mol) de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (HOSA) en 98 kg de NMP y enfriar a 10°C la solución de HOSA después de que se obtenga un líquido transparente.

60

Se prepara una solución de 10 kg (76,2 mol) de 3-metilindol en 50 kg de NMP y a la solución de 3-metilindol se le añade una cantidad inicial de 0,08-0,12 equiv. de solución de KOtBu. Las soluciones de HOSA y KOtBu se añaden a la mezcla de reacción simultáneamente y de manera proporcional durante un periodo de 120 min a través de caudalímetros de masas a 20°C. Después de que se complete la adición, añadir a la solución de color pardo oscuro resultante 6,9 l (381 mol) de agua, 13,7 kg (228,6 mol) de ácido acético (100%) y 7,5 kg (129,2 mol) de propionaldehído. Agitar la mezcla a 20°C durante ~1 h, hasta que se complete la reacción. Después, la mezcla de reacción se trata mediante la adición de 248 l de agua y 42 kg de n-heptano. Precipitan sales indeseadas de la mezcla de reacción. La suspensión resultante se filtra y las fases se separan. La fase de agua 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 solución de heptano de color pardo resultante se

65

ES 2 327 417 T3

evapora a sequedad. Esto da como resultado 11,6-12,5 kg de 3-metil-N-(propilideno)-1H-indol-1-amina (rendimiento de 81-90%) en forma de un líquido de color pardo. p.e. 121-123°C (1 mbar).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, TMS) [δ, ppm]: 1,15 (t, 3H, CH₃), 2,3 (s, 3H, CH₃), 2,45 (m, 2 H, CH₂), 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⁺-NC₃H₆]

Ejemplo 12

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

En un recipiente de 800 l, preparar una solución de 3,0 kg (74,4 mol) de borohidruro sódico y 26,8 kg (124 mol, 86% de pureza) de 3-metil-N-(propilideno)-1H-indol-1-amina en 108 kg de NMP. Preparar una solución de 4,5 kg (74,4 mol) de ácido acético glacial en 27 kg de NMP. Añadir la solución de ácido acético durante un periodo de aproximadamente 30 min a 30°C a la solución de borohidruro sódico. Inmediatamente se desprende hidrógeno. Agitar la mezcla de reacción a 30°C hasta que se complete la reacción (~1 h). Añadir 6,3 kg de etanol a la mezcla de reacción, se produce inmediatamente formación de espuma. Después, la mezcla de reacción se trata mediante la adición cuidadosa de 80 l más de agua. Se presta atención durante la adición de agua de tal forma que se controla la formación de espuma, y se recomienda una adición lenta de agua especialmente al principio para evitar la formación incontrolada de espuma. Se tiene cuidado para garantizar que no se produce o se produce una formación de espuma mínima mientras se añaden los primeros 1-2 l de agua. La mezcla de reacción se deja en reposo durante una noche. Extraer la fase de agua 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 da como resultado 22,4 kg de 3-metil-N-propil-1H-indol-1-amina (rendimiento de 90%, 94% de pureza) en forma de un líquido de color pardo.

¹H RMN (300 MHz, DMSO d₆, TMS) [δ, ppm]: 0,9 (t, 3H, CH₃), 1,4 (m, 2H, CH₂), 2,2 (s, 3H, CH₃), 2,95 (m, 2H, NCH₂), 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⁺-NC₃H₇]

Ejemplo 13

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

Preparar una solución de borohidruro sódico (4,54 kg, 120 mol) en 38 kg de NMP. Añadir a esta solución una solución de 3-metil-N-(propilideno)-1H-indol-1-amina (38,6 kg, 190 mol) en 78 kg de n-heptano. Preparar una solución de 6,8 kg (120 mol) de ácido acético glacial en 32 kg de n-heptano. Añadir la solución de ácido acético durante un periodo de aproximadamente 30 min a 30°C a la solución de borohidruro sódico usando una bomba, y se produce inmediatamente desprendimiento de hidrógeno. Aclarar la bomba con 3 kg de n-heptano y añadir el aclarado a la mezcla de reacción. Agitar la mezcla de reacción a 30°C hasta que se complete la reacción (~1 h). Después, la mezcla de reacción se trata mediante la adición de 76 l de agua. No se observa o se observa muy poca formación de espuma durante la adición de agua. Agitar la mezcla durante una noche y separar las fases. Añadir 2,82 kg de HCl (al 30%) y 4,75 kg agua a la fase de n-heptano, comprobar el pH, y si el pH está por encima de 1, añadir más HCl. Calentar esta mezcla a una temperatura interna de 75°C durante ~2 h. Enfriar la mezcla a 25°C con el fin de controlar el desprendimiento de hidrógeno. Si no se desprende más hidrógeno residual, ajustar el nivel del pH a 7, añadir 30 kg más 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 da como resultado 37,5 kg de 3-metil-N-propil-1H-indol-1-amina (al 98%) en forma de un líquido de color pardo.

Ejemplo 14

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

Preparar una solución de 58,8 kg de *terc*-butóxido potásico en 135,8 kg de NMP, agitar la suspensión a 20°C hasta que se obtenga una solución transparente, que se designa como solución A.

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

Añadir simultáneamente las dos soluciones A y B tal como se prepararon antes (~24 kg/h de solución A y ~17,2 kg/h de solución B) a un reactor, que se carga previamente con 15 kg de NMP y 2 kg de solución A, mientras se mantiene la temperatura interna a -20°C. El volumen de los líquidos del recipiente de reacción se mantiene constante al mismo nivel durante toda la adición de las soluciones A y B llevando la solución mixta a otro recipiente. La solución de reacción así recogida en otro recipiente se inactiva con 19 kg de agua. Después de que se añada la cantidad completa de las soluciones A y B, lavar el reactor con 20 kg de NMP. Para el tratamiento adicional, añadir 275 kg de agua y extraer la fase acuosa básica 4 veces con 57 kg de n-heptano. Extraer las fases de n-heptano combinadas dos veces con

ES 2 327 417 T3

175 kg de agua y 13,2 kg de HCl (al 30%), separar las fases y añadir a la fase de agua 30,9 kg de solución de NaOH (al 33%). Extraer la fase de agua 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 extraída de acetato de n-butilo para ensayar la base libre.

- 5 Basándose en el ensayo, diluir la fase de acetato de n-butilo para que contenga aproximadamente diez por ciento de la base libre (p/p). Retirar por destilación el agua al vacío y añadir a la fase de acetato de n-butilo resultante 18,5 kg de HCl (al 30%). Destilar la mezcla usando un purgador Dean-Stark para retirar completamente el agua. Durante la destilación, precipita un sólido. La suspensión se enfría a 5°C y se filtra. Lavar la torta de filtro dos veces con 76 kg de acetato de n-butilo. Después de secar a 60-70°C, quedan 43,8 kg de hidrocloreto de (3-fluoropiridin-4-il)-
10 (3-metilindol-1-il)-propilamina (al 77,3%) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo, p.f. 219°C (DSC, velocidad de calentamiento 5°C/min, pérdida de HCl y descomposición).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, TMS) [δ, ppm]: 0,9 (t, 3H, CH₃), 1,7 (m, 2H, CH₂), 2,5 (m, 3H, CH₃), 4,0 (dm, 2H, CH₂), 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⁺-C₃H₇], 130 [fragmento de 3-metilindol], 96 [fragmento de fluoropiridina]

20 Ejemplo 15

4-Cloro-3-fluoropiridina

- 25 Un reactor Hastelloy de 30 gal en una atmósfera de nitrógeno se carga con 2,5 kg (25,8 mol) de 3-fluoropiridina, 3,4 kg (29,6 mole, 1,2 equiv.) de tetrametiletilendiamina (TMEDA) y 20 l de metil *terc*-butil éter (MTBE). La solución se enfría a -50°C. Se añaden un total de 15,5 l (12,6 l, 29,6 mol, 1,15 equiv.) de una solución 1,9 M de diisopropilamida de litio (LDA) (heptano/THF/etilbenceno) durante un periodo de 24 min mientras se mantiene una temperatura de -40 a -48°C. La suspensión de color pardo claro se agita durante 50 min de -44 a -48°C. Se añade una solución de 7 kg
30 (29,6 mole, 1,15 equiv.) de hexacloroetano en 20 l de MTBE durante un periodo de 48 min mientras se mantiene una temperatura de -4,0 a -46°C. Después de agitar durante 20 min a -40°C, la reacción se calienta a 0°C y después se interrumpe 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 emulsión menor. Las capas se separan. La capa acuosa se extrae con 5 l de MTBE. Las capas orgánicas se combinan y después se extraen con porciones (1 x 21 l, 3 x 13 l) de HCl 2 N. Las fases
35 acuosas ácidas se combinan, se reparten en 16 l de MTBE, y después se basifican a pH 6,19 mediante la adición de 6,5 kg de NaOH al 50% mientras se mantiene una temperatura de 15-20°C. Las capas se separan. La fase acuosa se extrae con 10 l de MTBE. La fase orgánica combinada se seca sobre 3,0 kg de sulfato sódico, después se filtra y se concentra (56°C, 575 mbar para la mayor parte de la concentración, 400 mbar para la concentración final) para dar 3,7 kg de 4-cloro-3-fluoropiridina, en forma de un líquido de color pardo, 2,4 kg corregido para 31,2% de disolvente por RMN y
40 95,5% de pureza por HPLC, 70,2% de rendimiento.

Ejemplo 16

45 Hidrocloreto de (3-fluoropiridin-4-il)-(3-metilindol-1-il)-propilamina

Preparar una solución de 510 g (4,5 mol) de *terc*-butóxido potásico en 1190 g de NMP, agitar la suspensión a 20°C hasta que se obtenga una solución transparente (Solución A),

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

Rellenar el sistema en bucle con 950 g de solución A, que está conectado a un reactor de tanque agitado continuo (CSTR) y un mezclador estático con una bomba de bucle. Enfriar el sistema en bucle a -15°C. Comenzar cargando la
55 solución A en el CSTR y la solución B del mezclador estático, añadir las dos soluciones durante 53 min con control de la temperatura (-15°C). Durante la adición, mantener el volumen del CSTR constante a aprox. 360 ml. La mezcla de reacción se inactiva con 247 g de agua. Después de que termine la carga, drenar el sistema en bucle y aclarar el sistema con 951 g de agua. Añadir al aclarado y a la solución de reacción inactivada 1224 g más de agua. Extraer la fase de agua cuatro veces con 380 g de n-heptano. Extraer dos veces la fase de n-heptano resultante con una solución de 771
60 g de agua y 45,4 g de HCl (al 37%). Añadir a la fase de agua resultante 131 g de NaOH (al 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 HCl (al 37%) y destilar la mezcla resultante usando un purgador Dean-Stark al vacío, hasta que no se retire más agua. Según empiece a cristalizar el producto, enfriar la mezcla de reacción a 5°C y filtrar el producto. Secar al vacío en un secador de bandeja. Esto da como resultado 164,4 g de hidrocloreto de 3-fluoropiridin-4-il-(3-metilindol-1-il)-
65 propilamina (rendimiento de 71%).

Ejemplo 17

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

- 5 Preparar una solución de 26,8 kg (239 mol) de *tert*-butoxido potásico (KOtBu) en 50 kg de N-metilpirrolidona (NMP). Además, preparar una solución de 13,8 kg (120 mol) de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (HOSA) en 71 kg de NMP y enfriar a 10°C la solución de HOSA después de que se obtenga un líquido transparente.

- 10 Preparar una solución de 6,4 kg (54,6 mol) de indol en 25 kg de NMP. Añadir a esta solución simultáneamente y de manera proporcional las soluciones de HOSA y KOtBu que se han preparado anteriormente durante un periodo de 180 min a través de caudalímetros de masas y mantener la mezcla de reacción a 15°C. Después de que se complete la adición, añadir a la suspensión de color pardo oscuro resultante 4,3 l (239 mol) de agua, 9,7 kg (161,5 mol) de ácido acético (al 100%) y 5,3 kg (91,3 mol) de propionaldehído. Agitar la mezcla a 20°C durante ~1 h, hasta que se complete la reacción. La mezcla de reacción se trata después mediante la adición de 180 l de agua y 21 kg de n-heptano. Precipitan sales indeseadas de la mezcla de reacción. La suspensión resultante se filtra y las fases se separan. La fase de agua 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 solución de heptano de color pardo resultante se evapora hasta alcanzar 15-25% de la solución. Esto da como resultado 6,3-7,0 kg de N-(propilideno)-1H-indol-1-amina (rendimiento de 67-74%, corregido para 19,7-24,1% del ensayo) en forma de un líquido de color pardo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, TMS) [δ, ppm]: 1,19 (t, 3H, CH₃), 2,48 (m, 2 H, CH₂), 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⁺-NC₃H₆]

25 Ejemplo 18

N-propil-1H-indol-1-amina

- 30 Preparar una solución de 0,83 kg (21,9 mol) de borohidruro sódico en 16,6 kg de NMP. Añadir 31,9 kg de N-(propilideno)-1H-indol-1-amina en forma de una solución al 19,7% en n-heptano (36,5 mol) y 1,1 kg más de n-Heptano. Preparar una solución de 1,32 kg (21,9 mol) de ácido acético glacial en 2,8 kg de n-heptano. Añadir la solución de ácido acético durante un periodo de aproximadamente 30 min a 30°C a la solución de borohidruro sódico usando una bomba. Se producirá inmediatamente desprendimiento de hidrógeno. Aclarar la bomba con 2 kg de n-heptano. Agitar la mezcla de reacción a 30°C hasta que se complete la reacción (~1 h). La mezcla de reacción se trata después mediante la adición de 20 l de agua. No se observa o se observa muy poca formación de espuma durante la adición de agua. Agitar la mezcla durante una noche y separar las fases. Añadir 0,9 kg de HCl (al 30%) y 3,4 kg agua a la fase de n-heptano y comprobar si el pH es inferior a 1. Añadir cantidades adicionales de HCl si es necesario para ajustar el pH a aproximadamente 1. Calentar esta mezcla a una temperatura interna de 75°C durante ~2 h. Enfriar la mezcla a 25°C con el fin de controlar el hidrógeno residual que se desprende, y si no se desprende más cantidad de hidrógeno residual, añadir 20,3 kg más de agua y ajustar el pH a un nivel >7 con NaOH (al 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 da como resultado 5,84 kg de N-propil-1H-indol-1-amina (al 82,6%) en forma de un líquido de color pardo.
- 45 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, TMS) [δ, ppm]: 0,91 (t, 3H, CH₃), 1,35 (m, 2H, CH₂), 3,00 (m, 2H, CH₂), 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]

50 Ejemplo 19

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

- 55 Preparar una solución de 12,4 kg (110,7 mol) de *tert*-butoxido potásico en 23,6 kg de NMP y agitar la suspensión a 20°C hasta que se obtenga una solución transparente (Solución A).

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

- 60 Añadir la solución A a la solución B mientras se mantiene la temperatura a 20°C. Agitar durante 1 h y comprobar si se ha completado la reacción. La mezcla de reacción se inactiva en 135 kg de agua. Ajustar el valor del pH de la solución a aproximadamente 2 con HCl (al 30%) y extraer dos veces con 20 kg de n-heptano. Desechar la capa orgánica. Ajustar el valor del pH de la capa acuosa a 12 con NaOH (al 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 mol, ensayo 10,1%) a la capa orgánica a 20°C. Después de la cristalización, enfriar la mezcla a 5°C, filtrar el producto y lavar con acetato de n-butilo. Secar al vacío a 80°C en un secador de bandeja. Esto dará como resultado 5,8 kg de hidrocloruro de indol-1-il-propil-piridin-4-il-amina (rendimiento de 73%) en forma de un sólido de color blanco a beige.

ES 2 327 417 T3

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, TMS) [δ, ppm]: 0,94 (t, 3H, CH₃), 1,62 (m, 2H, CH₂), 4,05 (dm, 2H, CH₂), 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 muy a, 2H, arom.), 7,63 (d, 1H, arom.), 7,70 (d, 1H, arom.), 8,43 (d a, 2H, arom.), 15,2 (s a, 1H, NH⁺).

5 MS (ES⁺): 252 [M⁺+H, base libre].

El siguiente ejemplo ilustra el producto de N-aminación obtenido siguiendo los procedimientos indicados en el documento EP 0 249 452.

10 Ejemplo Comparativo 1

1H-indol-1-amina

15 Se prepara una solución de 3,3 g (3,2 g corregido para 97% de pureza) de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (HOSA) en 7,7 g de agua y se enfría a 0-5°C. Un recipiente de aminación se carga con 10,0 g de indol y 50,0 g de agua. Después, se dosifican simultáneamente una solución de HOSA/agua y 7,3 ml de una solución al 30% de NaOH 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 ha formado la 1H-indol-1-amina.

20 Aunque la invención se ha ilustrado mediante algunos de los ejemplos anteriores, no debe interpretarse que esté limitada por ellos, sino que la invención incluye el área genérica que se ha descrito anteriormente en la presente memoria. Pueden realizarse diversas modificaciones y realizaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la misma.

25

30

35

40

45

50

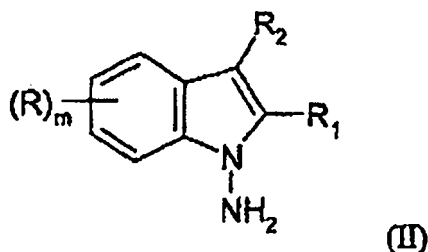
55

60

65

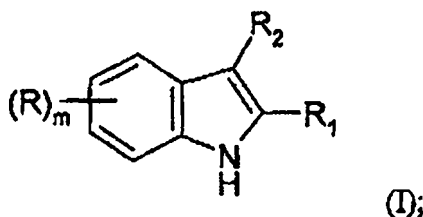
REIVINDICACIONES

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



que comprende las etapas de:

- (a) preparar una solución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico en un disolvente orgánico adecuado;
- (b) preparar una solución de una base adecuada en un disolvente orgánico adecuado;
- (c) preparar una solución de un compuesto de la fórmula I en un disolvente orgánico adecuado;



- (d) poner en contacto simultáneamente y de manera proporcional dicha solución de la etapa (a) y dicha solución de dicha etapa (b) con dicha solución de la etapa (c) recogida en un recipiente de reacción adecuado a una temperatura de reacción adecuada para proporcionar dicho compuesto de fórmula (II) con alta pureza y altos rendimientos;

donde

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula C_nH_xF_y u OC_nH_xF_y

donde 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;

R₁ y R₂ son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula C_nH_xF_y u OC_nH_xF_y donde 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

R₁ y R₂ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cíclico C₅-C₈; y m es 1 ó 2.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho disolvente de dichas etapas (a) y (b) es un disolvente aprótico.

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2 en el que dicho disolvente aprótico es N-metil pirrolidinona.

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

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

5 6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicha base de dicha etapa (b) es una base orgánica.

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6 en el que dicha base tiene un valor de pK_a al menos aproximadamente igual que el del indol.

10 8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6 en el que dicha base orgánica es un alcóxido de metal alcalino.

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8 en el que dicho alcóxido de metal alcalino se selecciona entre el grupo que consiste en metóxido de litio, etóxido de litio, isopropóxido de litio, *tert*-butóxido de litio, metóxido sódico, etóxido sódico, isopropóxido sódico, *tert*-butóxido sódico, metóxido potásico, etóxido potásico, isopropóxido potásico, *tert*-butóxido potásico, metóxido de cesio, etóxido de cesio, isopropóxido e de cesio y *tert*-butóxido de cesio.

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8 en el que dicho alcóxido de metal alcalino es *tert*-butóxido potásico.

20 11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho disolvente de dicha etapa (c) es un disolvente aprótico.

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11 en el que dicho disolvente aprótico es N-metilpirrolidinona.

25 13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11 en el que dicho disolvente aprótico es N,N-dimetilformamida.

14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11 en el que dicho disolvente aprótico es dimetil acetamida.

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

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

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

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

19. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho contacto de dicha etapa (d) se realiza por medio de un mezclado estático.

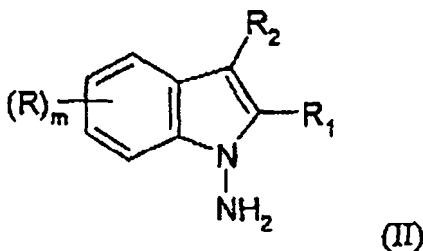
45 20. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho contacto de dicha etapa (d) se realiza por medio de un reactor continuo.

21. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho contacto de dicha etapa (d) se realiza por medio de un reactor discontinuo.

50 22. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R y R_1 son hidrógeno y R_2 es metilo.

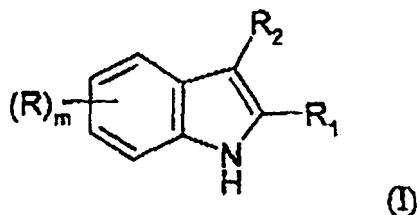
23. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R_1 y R_2 tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de benceno.

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



que comprende las etapas de:

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



en un disolvente orgánico adecuado;

- (b) preparar una solución de una base adecuada en un disolvente orgánico adecuado;
- (c) poner en contacto simultáneamente y de manera proporcional dicha solución de dicha etapa (a) con dicha solución de dicha etapa (b) a una temperatura de reacción adecuada para proporcionar dicho compuesto de fórmula (II) con alta pureza y altos rendimientos;

donde

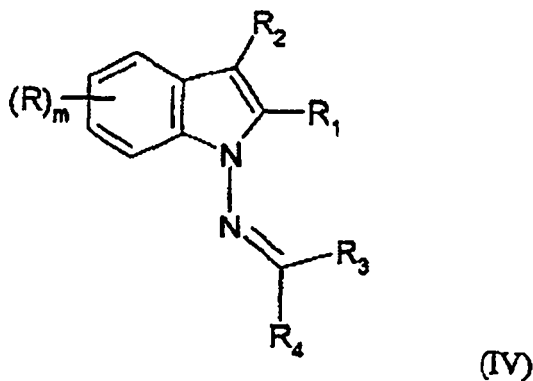
R es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula $C_nH_xF_y$ u $OC_nH_xF_y$ donde n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es $2n+1$;

R_1 y R_2 son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula $C_nH_xF_y$ u $OC_nH_xF_y$ donde n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y 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 tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cíclico C_5-C_8 ; y

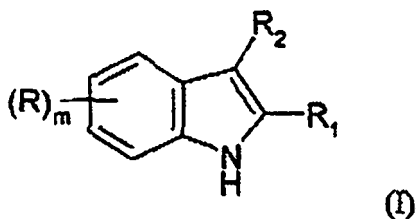
m es 1 ó 2.

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

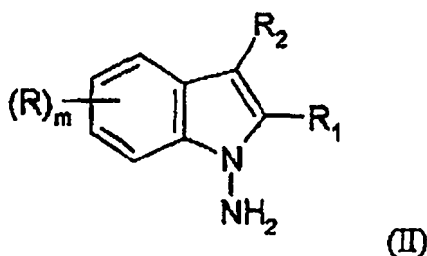


que comprende:

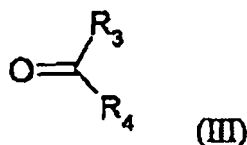
añadir simultáneamente y de manera proporcional una solución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico en un disolvente orgánico adecuado y una solución de una base adecuada en un disolvente orgánico adecuado a una solución de un compuesto de la fórmula I en un disolvente orgánico adecuado a una temperatura de reacción adecuada, donde dicho compuesto de la fórmula (I) se recoge en un recipiente de reacción adecuado,



para proporcionar un compuesto de la fórmula (II):



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



para proporcionar el compuesto de fórmula (IV):

donde

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula C_nH_xF_y u OC_nH_xF_y donde 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;

R₁ y R₂ son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula C_nH_xF_y u OC_nH_xF_y donde 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;

R₃ y R₄ son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y m es 1 ó 2.

26. El proceso de acuerdo con la reivindicación 25 en el que dicho disolvente es un disolvente aprótico.

27. El proceso de acuerdo con la reivindicación 26 en el que dicho disolvente aprótico es N-metilpirrolidinona.

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

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

30. El proceso de acuerdo con la reivindicación 25 en el que dicha base es una base orgánica.

31. El proceso de acuerdo con la reivindicación 30 en el que dicha base orgánica es un alcóxido de metal alcalino.

32. El proceso de acuerdo con la reivindicación 31 en el que dicho alcóxido de metal alcalino se selecciona entre el grupo que consiste en metóxido de litio, etóxido de litio, isopropóxido de litio, *tert*-butóxido de litio, metóxido sódico, etóxido sódico, isopropóxido sódico, *tert*-butóxido sódico, metóxido potásico, etóxido potásico, isopropóxido potásico, *tert*-butóxido potásico, metóxido de cesio, etóxido de cesio, isopropóxido de cesio y *tert*-butóxido de cesio.

33. El proceso de acuerdo con la reivindicación 31 en el que dicho alcóxido de metal alcalino es *tert*-butóxido potásico.

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

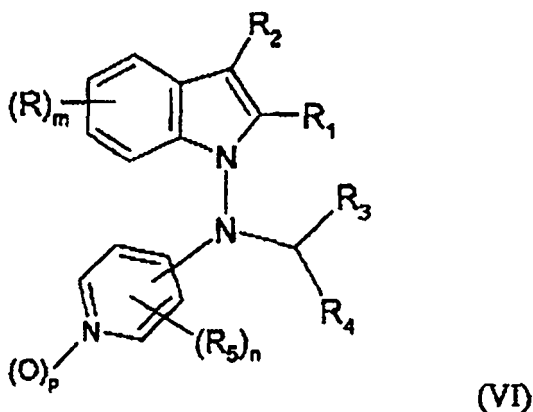
35. El proceso de acuerdo con la reivindicación 25 en el que dicha temperatura de reacción es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C.

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

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

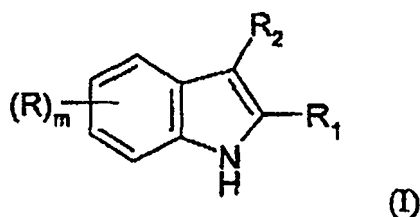
38. El proceso de acuerdo con la reivindicación 25 en el que R, R₁ y R₄ son hidrógeno, R₂ es metilo y R₃ es etilo.

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

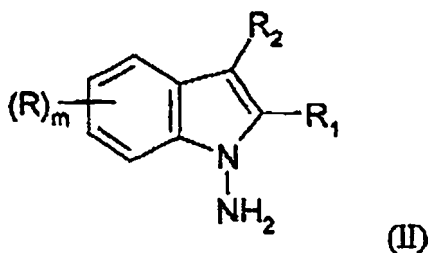


que comprende las etapas de:

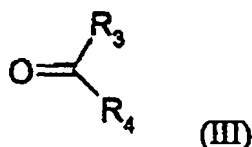
- (a) añadir simultáneamente y de manera proporcional una solución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico en un disolvente orgánico adecuado y una solución de una base adecuada en un disolvente orgánico adecuado a una solución de un compuesto de la fórmula I en un disolvente orgánico adecuado a una temperatura de reacción adecuada, donde dicho compuesto de la fórmula (I) se recoge en un recipiente de reacción adecuado,



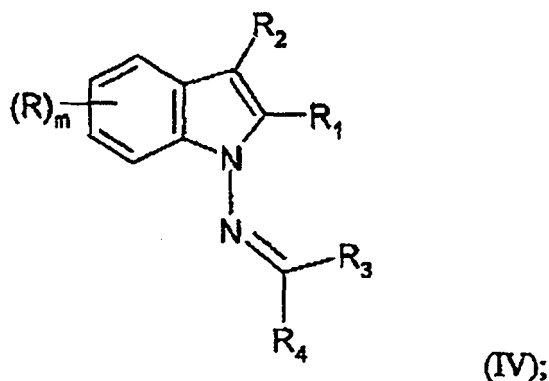
para proporcionar un compuesto de la fórmula (II):



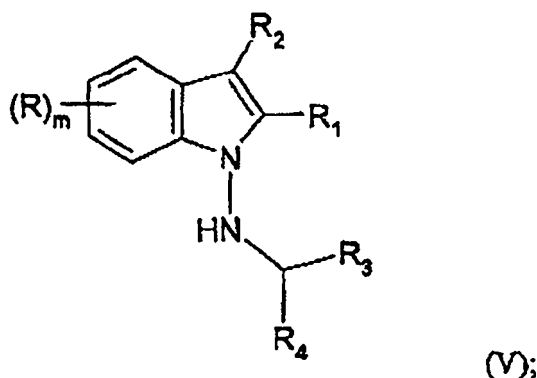
y hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (II) en dicho recipiente de reacción con un compuesto de la fórmula (III)



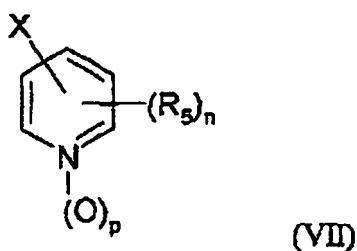
para proporcionar un compuesto de fórmula (IV):



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



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



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

donde

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula C_nH_xF_y u OC_nH_xF_y donde n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es 2n+1;

R₁ y R₂ son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula C_nH_xF_y u OC_nH_xF_y donde n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es 2n+1; o

R₃ y R₄ son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y m es 1 ó 2;

ES 2 327 417 T3

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 de acuerdo con la reivindicación 39 en el que dicho agente reductor de dicha etapa (b) es borohidruro sódico.

41. El proceso de acuerdo con la reivindicación 39 en el que dicha reacción de dicha etapa (b) se realiza en un disolvente orgánico adecuado.

42. El proceso de acuerdo con la reivindicación 41 en el que dicho disolvente es un disolvente aprótico polar.

43. El proceso de acuerdo con 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 los mismos.

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

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

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

47. El proceso de acuerdo con la reivindicación 39 en el que dicha base de dicha etapa (c) es *tert*-butóxido potásico.

48. El proceso de acuerdo con la reivindicación 39 en el que dicha etapa (c) se realiza por medio de un mezclador estático.

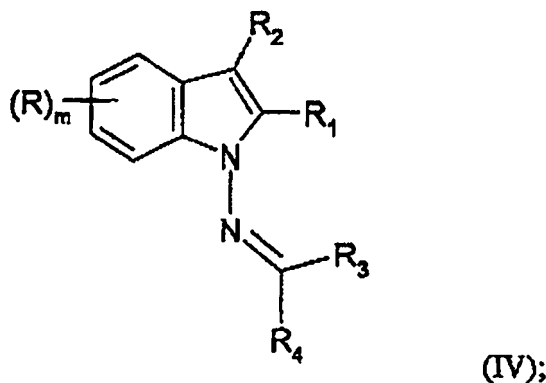
49. El proceso de acuerdo con la reivindicación 39 en el que dicha etapa (c) se realiza en un reactor de tanque agitado continuo.

50. El proceso de acuerdo con la reivindicación 39 en el que dicha etapa (c) se realiza en un reactor discontinuo.

51. El proceso de acuerdo con la reivindicación 39 en el que dicha etapa (c) se realiza en un microrreactor.

52. El proceso de acuerdo con la reivindicación 39 en el que dicha etapa (c) se realiza en un reactor de tanque agitado continuo combinado con mezcladores estáticos en un sistema en bucle.

53. Un compuesto de la fórmula (IV):



en la que

R es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula $C_nH_xF_y$ u $OC_nH_xF_y$ donde 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 $2n+1$;

ES 2 327 417 T3

R_1 y R_2 son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula $C_nH_xF_y$ u $OC_nH_xF_y$ donde 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

5 R_1 y R_2 tomados junto 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 independientemente entre hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ; y m es 1 ó 2; o

10 un enantiómero, un estereoisómero o una mezcla de los mismos, un tautómero de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un derivado de los mismos;

con la condición de que cuando R y R_3 son hidrógeno, R_4 no sea hidrógeno o metilo; con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:

- 15
- N-isopropilideno-2-metil-1H-indol-1-amina; y
 - N-(2,2-dimetilpropilideno)-9H-carbazol-9-amina.

20 54. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 53 en el que R , R_1 y R_3 son hidrógeno y R_2 es metilo.

55. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 53 que se selecciona entre el grupo que consiste en:

25 3-metil-N-(propilideno)-1H-indol-1-amina;

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

30 5-benciloxi-N-(propilideno)-1H-indol-1-amina;

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

35 N-(propilideno)-1H-carbazol-1-amina.

40

45

50

55

60

65