

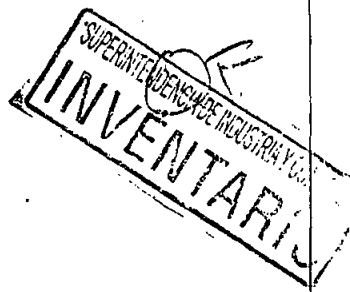


CSA220922

Organización:
Digitalización CSA Ltda



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-129402

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: PROCEDIMIENTO PARA HACER N-HIDROXI-3-[4-[[[2-(2-METIL-1H-INDOL-3-IL)ETIL]AMINO]METIL]FENIL]-2E-2-PROPENAMIDA Y MATERIALES DE PARTIDA PARA LA MISMA

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 04 Diciembre de 2008



No. 08-129402- -00000-0000

Fecha: 2008-12-04 16:37:27 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 110

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000200

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: NOVARTIS AGDirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 BaselNacionalidad o Domicilio: SuizaLugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747BtaTP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: VER PAGINA ADJUNTADirección: VER PAGINA ADJUNTANacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/070564 Fecha June 7, 2007Publicación Internacional No. WO 2007/146718 Fecha Diciembre 21, 2007

6

Título (54) PROCEDIMIENTO PARA HACER N-HIDROXI-3-[4-[[[2-(2-METIL-1H-INDOL-3-IL)ETIL]AMINO]METIL]FENIL]-2E-2-PROPENAMIDA Y MATERIALES DE PARTIDA PARA LA MISMA

Clasificación Internacional (51) C07D 209/16

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Junio 12, 2006

Noviembre 30, 2006

(31) Número de
Solicitud

60/804,527

60/867,878

9

Comprobante de pago No. 08-93,851Fecha Diciembre 2 de 2008



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-026.397



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

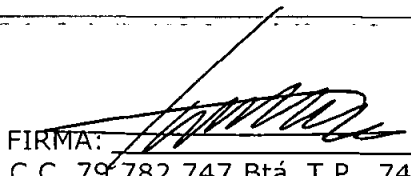


FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2007/070564

1. **Murat ACEMOGLU,**
Grellingerstrasse 53,
CH-4052 Basel
Suiza
Nacionalidad: Suiza
2. **Joginder S.BAJWA,**
50 Linwood Avenue, Elmwood Park,
New Jersey 07407
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
3. **David John PARKER,**
316 Ridge Road, West Milford,
New Jersey 07480
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
4. **Joel SLADE,**
14 Theresa Drive, Flanders,
New Jersey 07836
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-129402-00000-0000
 Fecha: 2008-12-04 16:37:27 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 110

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 93,851
 FECHA : DICIEMBRE 2 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445211	02/12/2008	8,195,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



Traductor O.
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1997

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.



Traductor CR
JORGE E. SIERRA
Licencia 376

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346

Traductor OJ
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1000

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Arthur Caronier

Pascal Thiebaut

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

9

Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *[Signature]*

3. in his/her function as *[Signature]*

4. and certified by the seal of the *[Signature]*

Certified at *Basel*, *12. AUG. 2010*

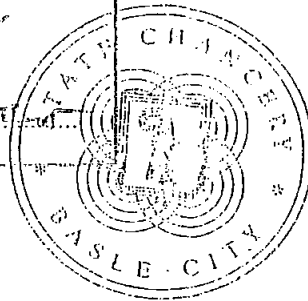
5. in Basel (Bâle) 6. on *[Signature]*

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *[Signature]*

9. Seal/stamp: 10. Signature: *[Signature]*

Heidi Fischer



11

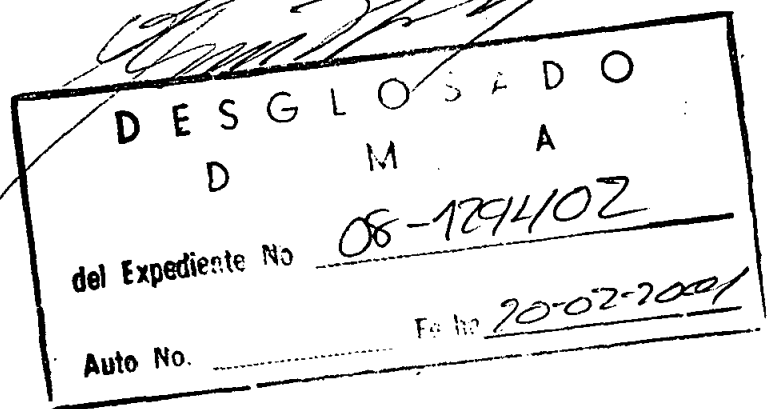
APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: KELLY ANN STRITENBERGER.
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO OFICIAL
4. CERTIFICADO CON EL SELLO DE: NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICÓ

5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL 13 DE NOVIEMBRE DE 2008
7. POR: R. David Rousseau Tesorero de New Jersey
8. No. A345965
9. SELLO: DEL ESTADO DE NEW JERSEY
10. FIRMA: (ILEGIBLE)



Caso 50251

Por medio de la presente certifico que el documento adjunto es una copia original del documento de cesión de los inventores a **NOVARTIS AG.**, para la presente solicitud titulada **PROCESO PARA LA FABRICACION DE N-HIDROXI-3-[4[[2-(2-METIL-1H-INDOL-3-IL)ETIL]AMINO]METIL]FENIL]-2E-2-PROPENAMIDA Y MATERIALES DE LOS MISMOS**, dicha cesión ha sido ejecutada por **Murat ACEMOGLU** el 12 de marzo de 2007, **Joginder S. BAJWA** el 6 de marzo de 2007, **David John PARKER** el 6 de marzo de 2007, **Joel SLADE** el 6 de marzo de 2007.

Fecha 5 de noviembre de 2008

(firma) Norma Gallina

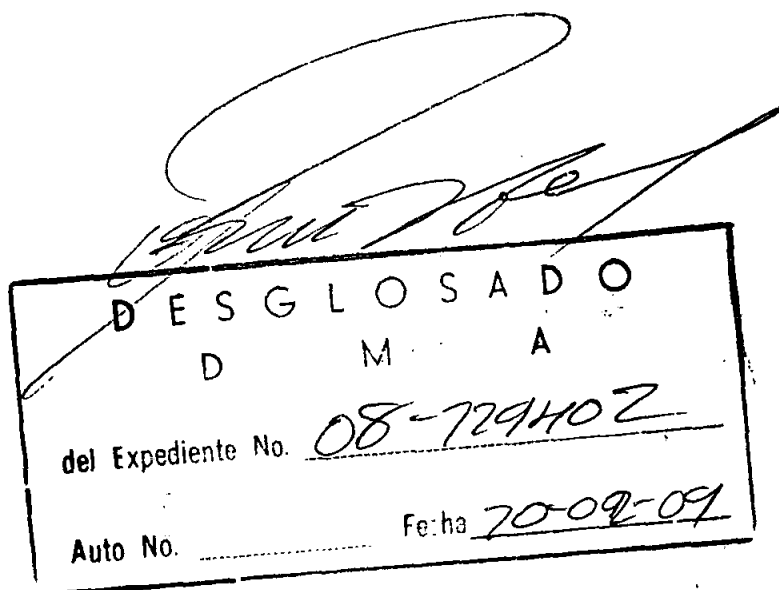
RECONOCIMIENTO

Estado de New Jersey)
Condado de Morris) s.s.:

Compareció ante mí el 5 de noviembre de 2008, personalmente compareció ante mí Norma Gallina, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.

(sello)

(Fdo) KELLY ANN STRITENBERGER
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión vence el 26 de Enero de 2012



CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

- (1) Murat ACEMOGLU, (2) Joginder S. BAJWA, (3) David John PARKER
(4) Joel SLADE:

Respectivamente residiendo en:

- (1) Grellinger Str.53, 4052 Basilea Suiza, ciudadano de Turquía
(2) 50 Linwood Avenue, Elmwood Park, New Jersey 07407 Estados Unidos de America, ciudadano de Estados Unidos,
(3) 316 Ridge Road, West Milford, New Jersey 07480, Estados Unidos de America ciudadano de Estados Unidos.
(4) 14 Theresa Drive, Flanders, New Jersey 07836 Estados Unidos de America, ciudadano de Estados Unidos de America.

Por medio de la presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para todos los países del mundo, excepto Austria, y Novartis Pharma GmbH, una compañía constituida bajo las Leyes de Austria de Bruner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para Austria (Novartis AG y Novartis Pharma GmbH, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

PROCESO PARA LA FABRICACION DE N-HIDROXI-3-[4[[[2-(2-METIL-1H-INDOL-3-IL)ETIL]AMINO]METIL]FENIL]-2E-2-PROPENAMIDA Y MATERIALES DE LOS MISMOS

Y presentada en la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de Los Estados Unidos De América el _____, 20__ y de acuerdo con la Solicitud número _____* y/o archivada bajo el número RO/US el **7 de junio de 2007**, y de acuerdo con la solicitud de Patente Internacional número **PCT/US2007/070564***(2) la solicitud de Patente identificada en (1), (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional identificada en, (1), (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la(s) solicitud(es) de Patentes Provisionales o no provisionales presentada(s) en la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de Los Estados Unidos el **12 de junio de 2006** y de acuerdo con la solicitud numero **60/804,527**, y el **30 de noviembre de 2006** y de acuerdo con la solicitud No. **60/867,878** (5) por todas las solicitudes de Patentes, todos los derechos de prioridad basados en la solicitud de Patente en Los Estados Unidos identificada en (4) en todos los países y regiones bajo la convención de Paris para la protección



D E S G L O S A D O	
D M A	
del Expediente No.	<u>08729402</u>
Auto No	Fecha <u>20-02-2007</u>

17

de la propiedad industrial, la Convención Inter-Americana relacionado con Patentes, Invenciones Diseños y Modelos Industriales y todos los demás convenios internacionales a los cuales esté suscrito o que intente hacerlo, y si la Patente de los Estados Unidos identificada en (4) es una solicitud de Patente provisional, bajo 35USC 119(e) (incluyendo el derecho a presentar solicitud de Patente en dichas invenciones y descubrimientos en nombre de los CESIONARIOS o sus designados o en nuestros nombres, a su elección y de acuerdo a las leyes aplicables en todos los países o regiones), (6) Todas las continuaciones o divisiones de cualquiera de las solicitudes de Patente en Los Estados Unidos o de solicitud de Patente Internacional identificada en (1) y cualquier solicitud de Patente dentro del rango de (4) (incluyendo futuras continuaciones y divisiones tales como, pero no limitadas a, continuaciones de continuaciones de divisiones), (7) todas las Patentes que sean otorgadas en cualquiera de dichas solicitudes de Patente, (8) todas los registros de y confirmaciones de, y certificados de importación basados en, una o mas dichas Patentes y (9) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, registros, confirmaciones y certificados de importación y certificados de re reexaminación, expedidos para dichas patentes y certificados de protección basados en dichas patentes y solicitudes para tales re otorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados de re-exanimación y certificados de protección, así mismo para ser conservada y disfrutada por dichos CESIONARIOS y sus sucesores, asignados y representantes legales, en su totalidad por dichas patentes, registros, confirmaciones, certificados de importación, certificados de reexaminación, certificados suplementarios de protección, re otorgamientos, renovaciones y extensiones que puedan ser expedidas, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo haríamos si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el número de la solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO o sus sucesores asignados o representantes legales, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios y deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados de reexaminación, certificados de protección adicional dentro del rango de (8) y (9) a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable en la Oficina de Patentes u otra Oficina o Agencia para la Propiedad Intelectual o similar de cualquier país o región, (ii) al requerirse, pero a expensas del CESIONARIO o de sus sucesores, asignados, o representantes legales ejecutaremos todas las solicitudes dentro del rango de adicionales de Patente (3), (4) y (6) y todas las solicitudes dentro del rango (8) o (9) y (iii) y



DES G L O S A D O	
D M A	
del Expediente No. <u>08-129402</u>	
Auto No. _____	Fecha <u>20-07-09</u>

realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 6 de marzo de 2007.

Joginder S. BAJWA, (firma ilegible) L.S.

Reconocimiento

Estado de New Jersey)
) S.S.:
Condado se Morris)

El día 6 de marzo del 2007, se presento ante mí personalmente **Joginder S. BAJWA** demostrando ante mi ser la misma persona descrita aquí y de ser quien ejecuto este documento y reconoce haberlo hecho por su propia voluntad con el propósito aquí descrito.

Sello.

Firma ilegible
Notario Público
Kelly Ann Stritenberger
Notario Público de New Jersey
Mi comisión vence el 26 de Enero de 2012

Ejecutado el 6 de marzo de 2007.

David John PARKER, (firma ilegible) L.S.

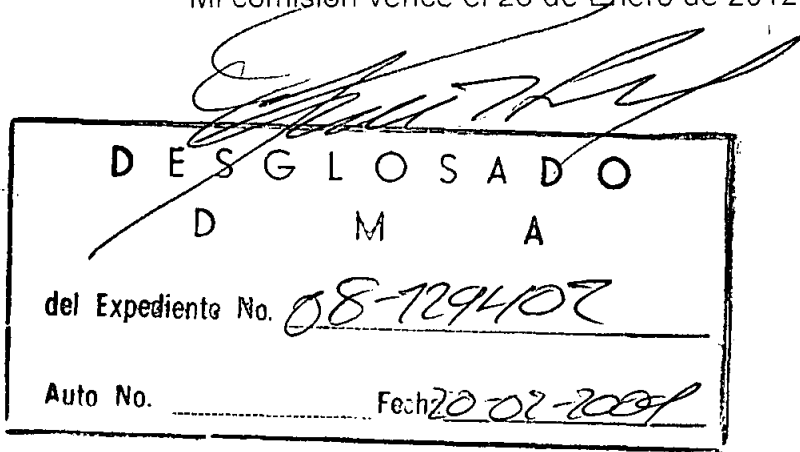
Reconocimiento

Estado de New Jersey)
) S.S.:
Condado se Morris)

El día 6 de marzo del 2007, se presento ante mí personalmente **David John PARKER** demostrando ante mi ser la misma persona descrita aquí y de ser quien ejecuto este documento y reconoce haberlo hecho por su propia voluntad con el propósito aquí descrito.

Sello.

Firma ilegible
Notario Público
Kelly Ann Stritenberger
Notario Público de New Jersey
Mi comisión vence el 26 de Enero de 2012



Ejecutado el 6 de marzo de 2007.

Joel SLADE, (firma ilegible) L.S.

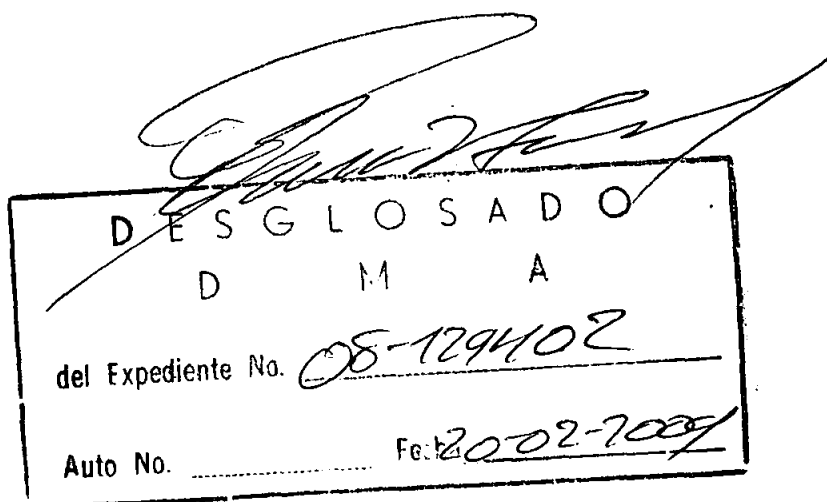
Reconocimiento

Estado de New Jersey)
) S.S.:
Condado de Morris)

El día 6 de marzo del 2007, se presento ante mí personalmente Joel SLADE, demostrando ante mí ser la misma persona descrita aquí y de ser quien ejecuto este documento y reconoce haberlo hecho por su propia voluntad con el propósito aquí descrito.

Sello.

Firma ilegible
Notario Público
Kelly Ann Stritenberger
Notario Público de New Jersey
Mi comisión vence el 26 de Enero de 2012



CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

- (1) Murat ACEMOGLU, (2) Joginder S. BAJWA, (3) David John PARKER
(4) Joel SLADE:

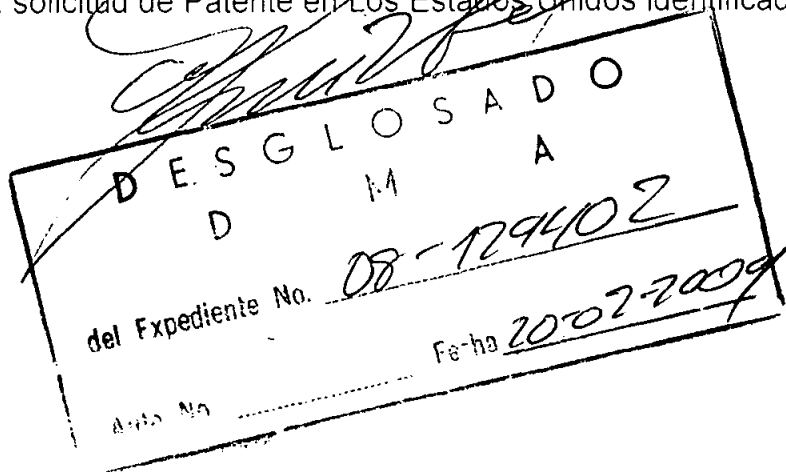
Respectivamente residiendo en:

- (1) Grellinger Str.53, 4052 Basilea Suiza, ciudadano de Turquía
(2) 50 Linwood Avenue, Elmwood Park, New Jersey 07407 Estados Unidos de America, ciudadano de Estados Unidos,
(3) 316 Ridge Road, West Milford, New Jersey 07480, Estados Unidos de America ciudadano de Estados Unidos.
(4) 14 Theresa Drive, Flanders, New Jersey 07836 Estados Unidos de America, ciudadano de Estados Unidos de America.

Por medio de la presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para todos los países del mundo, excepto Austria, y Novartis Pharma GmbH, una compañía constituida bajo las Leyes de Austria de Bruner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para Austria (Novartis AG y Novartis Pharma GmbH, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

PROCESO PARA LA FABRICACION DE N-HIDROXI-3-[4]([2-(2-METIL-1H-INDOL-3-IL)ETIL]AMINO)METIL]FENIL]-2E-2-PROPENAMIDA Y MATERIALES DE LOS MISMOS

Y presentada en la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de Los Estados Unidos De América el _____, 20____ y de acuerdo con la Solicitud número _____* y/o archivada bajo el número RO/US el **7 de junio de 2007**, y de acuerdo con la solicitud de Patente Internacional número **PCT/US2007/070564***(2) la solicitud de Patente identificada en (1), (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional identificada en, (1), (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la(s) solicitud(es) de Patentes Provisionales o no provisionales presentada(s) en la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de Los Estados Unidos el **12 de junio de 2006** y de acuerdo con la solicitud numero **60/804,527**, y el **30 de noviembre de 2006** y de acuerdo con la solicitud No. **60/867,878** (5) por todas las solicitudes de Patentes, todos los derechos de prioridad basados en la solicitud de Patente en Los Estados Unidos identificada en



(4) en todos los países y regiones bajo la convención de Paris para la protección de la propiedad industrial, la Convención Inter-Americana relacionado con Patentes, Invenciones Diseños y Modelos Industriales y todos los demás convenios internacionales a los cuales esté suscrito o que intente hacerlo, y si la Patente de los Estados Unidos identificada en (4) es una solicitud de Patente provisional, bajo 35USC 119(e) (incluyendo el derecho a presentar solicitud de Patente en dichas invenciones y descubrimientos en nombre de los CESIONARIOS o sus designados o en nuestros nombres, a su elección y de acuerdo a las leyes aplicables en todos los países o regiones), (6) Todas las continuaciones o divisiones de cualquiera de las solicitudes de Patente en Los Estados Unidos o de solicitud de Patente Internacional identificada en (1) y cualquier solicitud de Patente dentro del rango de (4) (incluyendo futuras continuaciones y divisiones tales como, pero no limitadas a, continuaciones de continuaciones de divisiones), (7) todas las Patentes que sean otorgadas en cualquiera de dichas solicitudes de Patente, (8) todas los registros de y confirmaciones de, y certificados de importación basados en, una o mas dichas Patentes y (9) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, registros, confirmaciones y certificados de importación y certificados de re reexaminación, expedidos para dichas patentes y certificados de protección basados en dichas patentes y solicitudes para tales re otorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados de re-exanimación y certificados de protección, así mismo para ser conservada y disfrutada por dichos CESIONARIOS y sus sucesores, asignados y representantes legales, en su totalidad por dichas patentes, registros, confirmaciones, certificados de importación, certificados de reexaminación, certificados suplementarios de protección, re otorgamientos, renovaciones y extensiones que puedan ser expedidas, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo haríamos si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el número de la solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO o sus sucesores asignados o representantes legales, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios y deseables para perfeccionar el titulo de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados de reexaminación, certificados de protección adicional dentro del rango de (8) y (9) a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable en la Oficina de Patentes u otra Oficina o Agencia para la Propiedad Intelectual o similar de cualquier país o región; (ii) al requerirse, pero a expensas del CESIONARIO o de sus sucesores, asignados, o representantes legales ejecutaremos todas las solicitudes dentro del rango de adicionales de

[Handwritten Signature]

DES G L O S A D O

D M A

del Expediente No. 08-1292102

Auto No. _____ Fecha 20-07-2007

Patente (3). (4) y (6) y todas las solicitudes dentro del rango (8) o (9) y (iii) y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 12 de marzo de 2007.

Murat ACEMOGLU, (firma ilegible) L.S.

CERTIFICACION

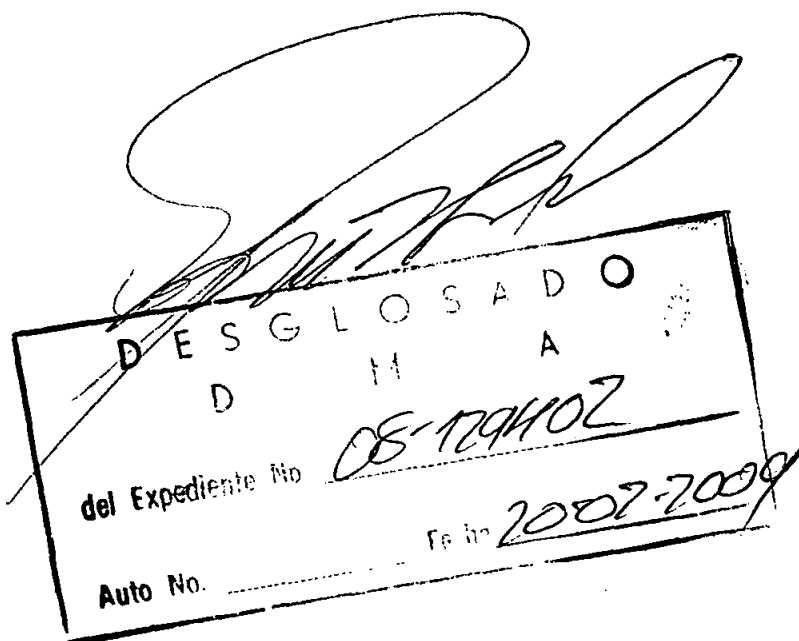
Yo, el abajo firmante Notario Publico de Basilea, Suiza, certifica aquí la autenticidad de las firmas del Sr. Murat Acemoglu, ciudadano de Basilea, Suiza Y Turquía, residente en Basilea, Suiza.

La autenticidad de las firmas fue establecida por comparación.

BASILEA, Suiza, el 16 de marzo de 2007.

Firmado por
Dr. M. Staehelin
Notario

Leg. Prot. Nr. 519/2007



4

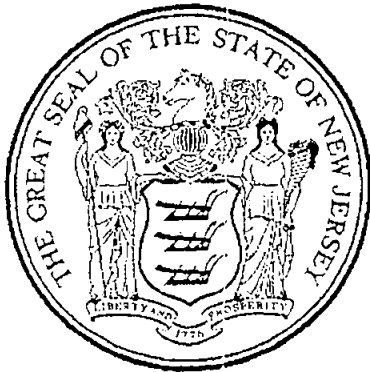
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
KELLY ANN STRITENBERGER
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
KELLY ANN STRITENBERGER, NOTARY

CERTIFIED

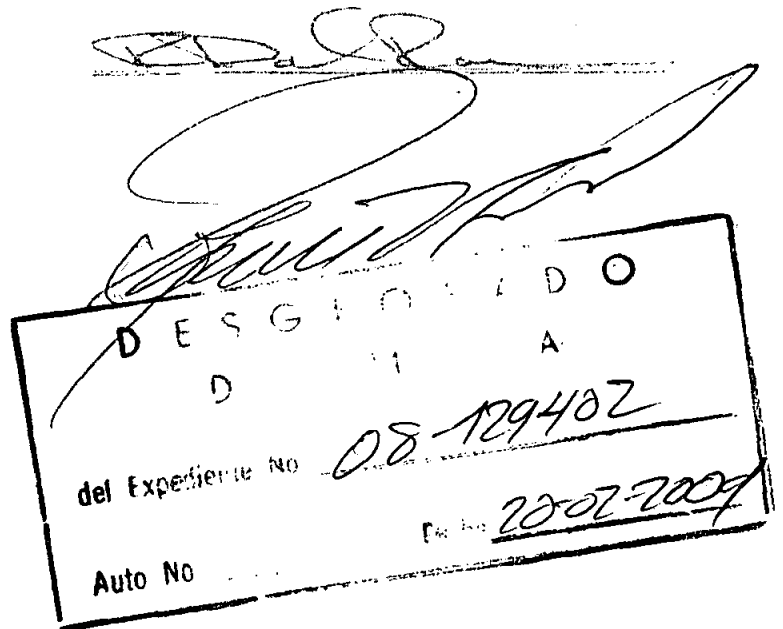
5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 13TH DAY OF NOVEMBER 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A345965
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Certificate Number: 113023130

Verify this certificate online at

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/ISP/Verify_Cert.jsp



Case 50251

I hereby certify that the attached is a true copy of the original Assignment from the inventors to **NOVARTIS AG**, of a patent application entitled, **PROCESS FOR MAKING N-HYDROXY-3-[4-[[[2-(2-METHYL-1H-INDOL-3-YL)ETHYL]AMINO]METHYL]PHENYL]-2E-2-PROPENAMIDE AND STARTING MATERIALS THEREFOR** said Assignment having been executed by **Murat ACEMOGLU** on March 12, 2007, **Joginder S. BAJWA** on March 6, 2007, **David John PARKER** on March 6, 2007 and **Joel SLADE** on March 6, 2007.

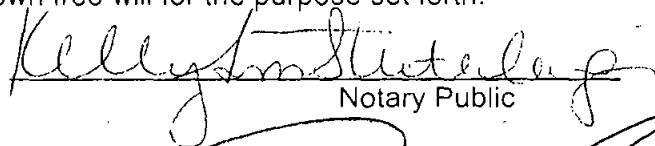
Date: November 5, 2008


Norma Gallina

ACKNOWLEDGEMENT

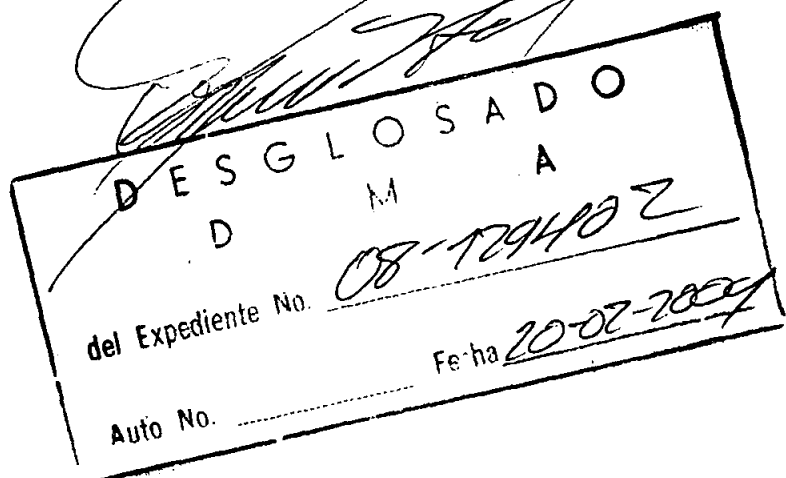
State of New Jersey)
) s.s.:
County of Morris)

On this 05th day of November, 2008, personally appeared before me Norma Gallina to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.


Notary Public

(Seal)

KELLY ANN STRITENBERGER
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires January 26, 2012



ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which are hereby acknowledged, we

(1) Murat ACEMOGLU, (2) Joginder S. BAJWA, (3) David John PARKER and (4) Joel SLADE

respectively residing at

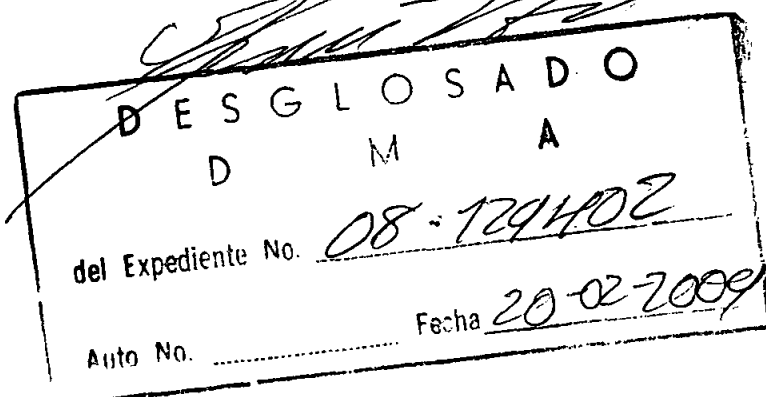
1. Grellinger Str. 53, 4052 Basel, Switzerland, citizen of Turkey
2. 50 Linwood Avenue, Elmwood Park, New Jersey 07407 USA, citizen of USA
3. 316 Ridge Road, West Milford, New Jersey 07480 USA, citizen of USA
4. 14 Theresa Drive, Flanders, New Jersey 07836 USA, citizen of USA

do hereby sell, assign and transfer to Novartis AG, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all of our right, title and interest for all countries of the world except Austria and to Novartis Pharma GmbH, a company organized under the laws of Austria, of Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria, and its successors, assigns and legal representatives, all of our right, title and interest for Austria (Novartis AG and Novartis Pharma GmbH hereinafter referred to collectively as the "ASSIGNEES") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) titled

PROCESS FOR MAKING N-HYDROXY-3-[4-[[[2-(2-METHYL-1H-INDOL-3-YL)ETHYLAMINO]METHYLPHENYL]-2E-2-PROPENAMIDE AND STARTING MATERIALS THEREFOR

and filed in the United States Patent and Trademark Office on _____, 20____ and accorded Application Number _____* and/or filed in the RO/US on 07 June 2007 and accorded International Patent Application Number PCT/US2007/070564*, (2) the patent application(s) identified in (1), (3) all national stages of any international patent application identified in (1), (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the provisional or non-provisional patent application filed in the United States Patent and Trademark Office on 12 June 2006 and accorded Application Number 60/804,527 and on 30 November 2006 and accorded Application Number 60/867,878 (5) for all patent applications, all rights of priority based upon the United States patent application identified in (4) in all countries and regions under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs, and Industrial Models and all other international agreements to which the United States now is or hereafter becomes a signatory and, if the United States patent application identified in (4) is a provisional patent application, under 35 USC 119(e) (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of ASSIGNEES or their designees or in our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions), (6) all continuations and divisions of any United States patent application or international patent application designating the United States identified in (1), any national stages of any international application identified in (1) and any patent applications within the scope of (4) (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(4) and (6) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (7) all patents that are granted on any of said patent applications, (8) all registrations and confirmations of, and importation certificates based upon, one or more of said patents and applications for such registrations, confirmations and importation certificates and (9) all reissues, renewals and extensions of said patents, registrations, confirmations and importation certificates, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based upon said patents and applications for such reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates, the same to be held and enjoyed by said ASSIGNEES and their successors, assigns and legal representatives to the full ends of the terms for which said patents, registrations, confirmations, importation certificates, reexamination certificates, supplementary protection certificates, reissues, renewals and extensions may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize ASSIGNEES and their representatives to insert in this Assignment the filing date(s) and Application Number(s) of said patent application(s) when notified thereof.



(joint)

Executed this 6th day of March, 2007.

Joginder S. Bajwa L.S.
Joginder S. BAJWA

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Morris)

On this 6th day of March, 2007, personally appeared before me
Joginder S. BAJWA to me known and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free
will for the purpose set forth.

(Seal)

Kelly Ann Stritenberger
Notary Public

KELLY ANN STRITENBERGER
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires January 26, 2012

Executed this 6th day of March, 2007.

David John Parker L.S.
David John PARKER

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Morris)

On this 6th day of March, 2007, personally appeared before me
David John Parker to me known and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free
will for the purpose set forth.

(Seal)

Kelly Ann Stritenberger
Notary Public

KELLY ANN STRITENBERGER
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires January 26, 2012

DES GLOSADO	
D M A	
del Expediente No.	<u>08-129402</u>
Año No.	Fe: ha <u>20-02-2009</u>

(joint)

Patent Case 50251

Executed this 6th day of March, 2007.

Joel Slade L.S.
Joel SLADE

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Morris)

On this 6th day of March, 2007, personally appeared before me
Joel SLADE to me known and known by me to be the same person described in and who executed
the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the
purpose set forth.

(Seal)

Kelly Ann Stritenberger
Notary Public

KELLY ANN STRITENBERGER
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires January 26, 2012





(joint)

Patent Case 50251

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which are hereby acknowledged, we

(1) Murat **ACEMOGLU**, (2) Joginder S. **BAJWA**, (3) David John **PARKER** and (4) Joel **SLADE**

respectively residing at

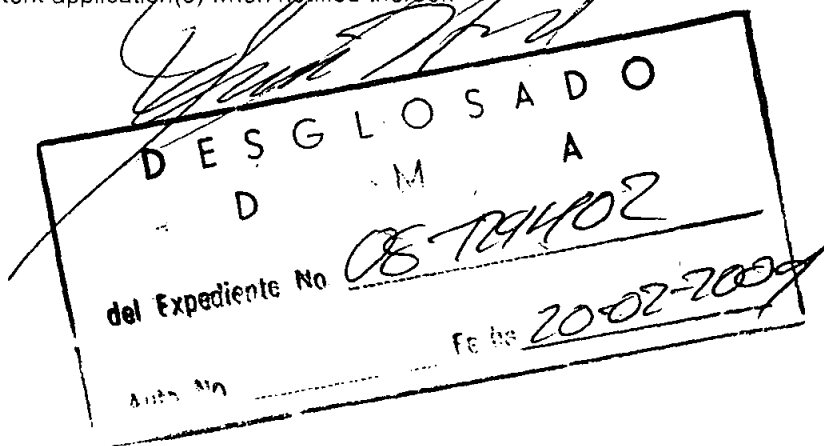
1. Grellinger Str. 53, 4052 Basel, Switzerland, citizen of Turkey and Switzerland
2. 50 Linwood Avenue, Elmwood Park, New Jersey 07407 USA, citizen of USA
3. 316 Ridge Road, West Milford, New Jersey 07480 USA, citizen of USA
4. 14 Theresa Drive, Flanders, New Jersey 07836 USA, citizen of USA

do hereby sell, assign and transfer to Novartis AG, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all of our right, title and interest for all countries of the world except Austria and to Novartis Pharma GmbH, a company organized under the laws of Austria, of Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria, and its successors, assigns and legal representatives, all of our right, title and interest for Austria (Novartis AG and Novartis Pharma GmbH hereinafter referred to collectively as the "**ASSIGNEES**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) titled

PROCESS FOR MAKING N-HYDROXY-3-[4-[[[2-(2-METHYL-1H-INDOL-3-
YL)ETHYL]AMINO]METHYL]PHENYL]-2E-2-PROPENAMIDE AND STARTING MATERIALS THEREFOR

and filed in the United States Patent and Trademark Office on June 7, 2007 and accorded Application Number PCT/US07/70564 * and/or filed in the RO/ on , 20 and accorded International Patent Application Number PCT/ *, (2) the patent application(s) identified in (1), (3) all national stages of any international patent application identified in (1), (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the provisional or non-provisional patent application filed in the United States Patent and Trademark Office on 12 June 2006 and accorded Application Number 60/804,527 and on 30 November 2006 and accorded Application Number 60/867,878 (5) for all patent applications, all rights of priority based upon the United States patent application identified in (4) in all countries and regions under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs, and Industrial Models and all other international agreements to which the United States now is or hereafter becomes a signatory and, if the United States patent application identified in (4) is a provisional patent application, under 35 USC 119(e) (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES** or their designees or in our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions), (6) all continuations and divisions of any United States patent application or international patent application designating the United States identified in (1), any national stages of any international application identified in (1) and any patent applications within the scope of (4) (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(4) and (6) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (7) all patents that are granted on any of said patent applications, (8) all registrations and confirmations of, and importation certificates based upon, one or more of said patents and applications for such registrations, confirmations and importation certificates and (9) all reissues, renewals and extensions of said patents, registrations, confirmations and importation certificates, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based upon said patents and applications for such reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates, the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES** and their successors, assigns and legal representatives to the full ends of the terms for which said patents, registrations, confirmations, importation certificates, reexamination certificates, supplementary protection certificates, reissues, renewals and extensions may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize **ASSIGNEES** and their representatives to insert in this Assignment the filing date(s) and Application Number(s) of said patent application(s) when notified thereof.



(joint)

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, (i) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates, supplementary protection certificates and applications within the scope of (8) and (9) in **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, (ii) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives execute all additional patent applications within the scope of (3), (4) and (6) and all applications within the scope of (8) or (9) and (iii) make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives.

Executed this 12th day of March, 2007.

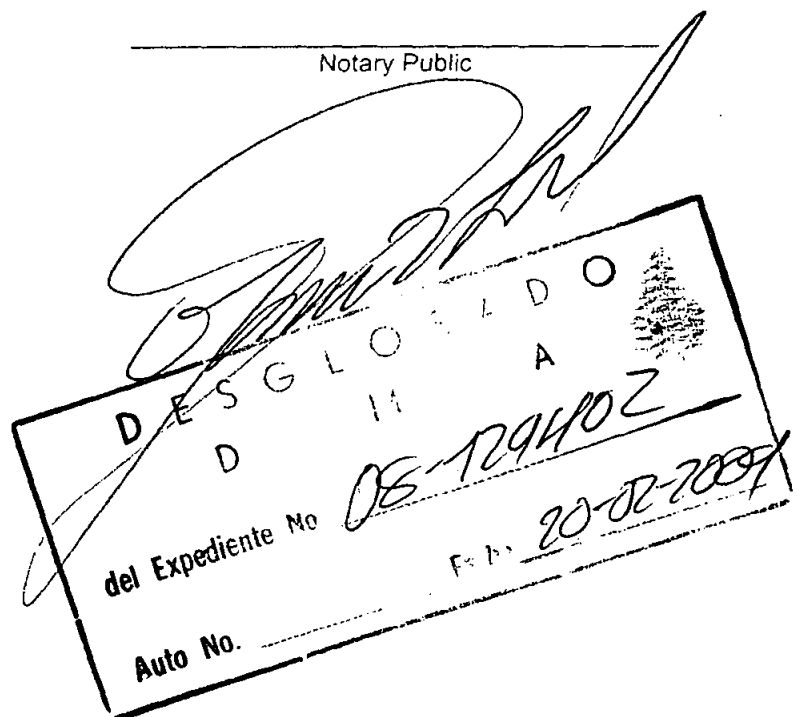
Murat Acemoglu L.S.
Murat ACEMOGLU

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20_____, personally appeared before me
Murat ACEMOGLU to me known and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free
will for the purpose set forth.

(Seal)



(joint)

Patent Case 60251

Executed this _____ day of _____, 20_____.

Joginder S. BAJWA L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20_____, personally appeared before me
Joginder S. BAJWA to me known and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free
will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20_____.

David John PARKER L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20_____, personally appeared before me
David John Parker to me known and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free
will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

D E S G L O S A D O	
D M A	
del Expediente No	08-124402
Auto No.	Fecha 20-07-2009

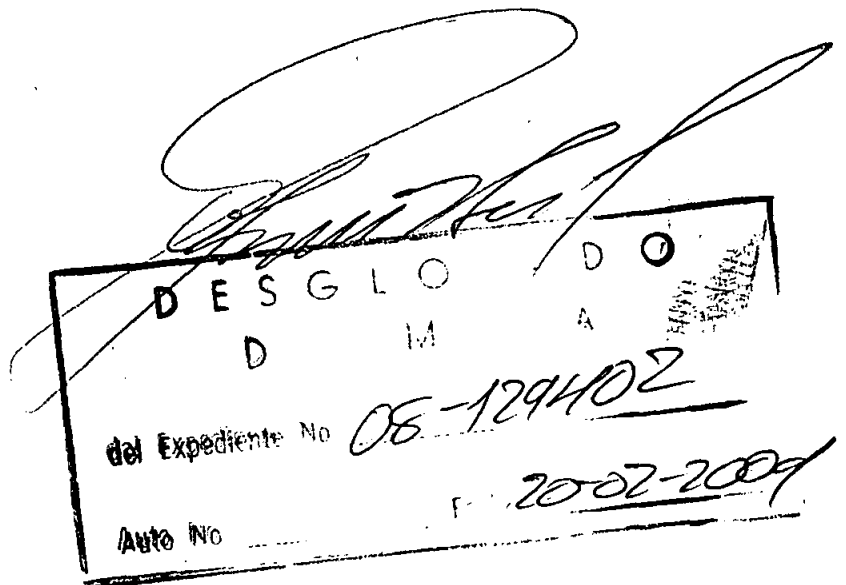
Patent Case 50251

Joel SLADE L.S.

State of _____)
) S.S.
County of _____)

(Seal)

Notary Public



Attestation

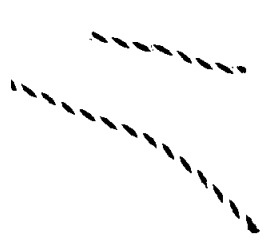
I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signature of **Mr. Murat Acemoglu**, citizen of Basel, Switzerland and Turkey, residing in Basel, Switzerland.

The authenticity of the signature was established by means of comparison.

BASEL, Switzerland, this 16th (sixteenth) day of March 2007 (twothousandandseven)



M. Staeheli, Notar



Leg.Prot.Nr. 519 /2007



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 December 2007 (21.12.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/146718 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 209/16 (2006.01)

(74) Agent: JACKSON, Oona, A.; Novartis, Corporate
Intellectual Property, One Health Plaza Bldg. 104, East
Hanover, NJ 07936-1080 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2007/070564

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 7 June 2007 (07.06.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/804,527 12 June 2006 (12.06.2006) US
60/867,878 30 November 2006 (30.11.2006) US

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

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GmbH
[AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ACEMOGLU, Mu-
rat [CH/CH]; Grellingerstrasse 53, CH-4052 Basel (CH).
BAJWA, Joginder, S. [US/US]; 50 Linwood Avenue, Elm-
wood Park, New Jersey 07407 (US). PARKER, David,
John [US/US]; 316 Ridge Road, West Milford, New Jer-
sey 07480 (US). SLADE, Joel [US/US]; 14 Theresa Drive,
Flanders, New Jersey 07836 (US).

Published:

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

(88) Date of publication of the international search report:
19 June 2008

(54) Title: PROCESS FOR MAKING N-HYDROXY-3-[4-[[[2-(2-METHYL-1H-INDOL-3-YL)ETHYL]AMINO]
METHYL]PHENYL]-2E-2-PROPENAMIDE AND STARTING MATERIALS THEREFOR

(57) Abstract: N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide and starting mate-
rials therefor (I)-3-[4-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl) -ethylaminomethyl] -phenyl] -acrylic acid methyl ester hydrochloride salt and
2-methyltryptamine are prepared by new synthetic methods.



WO 2007/146718 A3

- 1 -

PROCESS FOR MAKING N-HYDROXY-3-[4-[[[2-(2-METHYL-1H-INDOL-3-
YL)ETHYL]AMINO]METHYL]PHENYL]-2E-2-PROPENAMIDE AND
STARTING MATERIALS THEREFOR

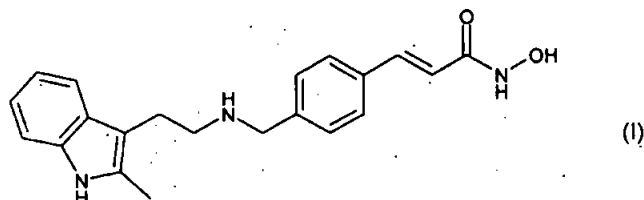
BACKGROUND OF THE INVENTION

Field of the Invention

[0001] This invention relates to a process of making N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide and starting materials therefor.

Related Background Art

[0002] The compound N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide (alternatively, N-hydroxy-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl}-phenyl)-acrylamide) has the formula



as described in WO 02/22577. Valuable pharmacological properties are attributed to this compound; thus, it can be used, for example, as a histone deacetylase inhibitor useful in therapy for diseases which respond to inhibition of histone deacetylase activity. Previous attempts by the inventors to make this compound have had limited success due to the presence of various impurities and by-products in the reaction product; the removal of such impurities and by-products requires lengthy and tedious reworking/re-crystallization of the desired product. Thus, synthesis of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide has heretofore been complicated, time-consuming and limited to small-scale synthesis.

- 2 -

SUMMARY OF THE INVENTION

[0003] The present invention is directed to a method of making N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide comprising the steps of: (a) combining sodium hydroxide and (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt to form an admixture at a temperature of less than about -10°C; and subsequently (b) adding hydroxylamine to the admixture to form the N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide. The method further optionally comprises step (c) crystallizing the N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide. In a preferred embodiment of the invention, step (c) comprises the sub-steps of: (c1) heating the reaction mixture formed in step (b); (c2) stirring the reaction mixture; (c3) adding water to the reaction mixture; (c4) filtering the reaction mixture to provide a filtrate; (c5) adjusting the pH of the filtrate to a pH ranging from about 10 to about 11; (c6) adding seed crystals of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide to the filtrate; (c7) stirring the filtrate until a suspension results; (c8) adjusting the pH of the suspension to a pH ranging from about 8.5 to about 9; and (c9) stirring the suspension. The method further optionally comprises step (d) isolating the N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide. In a preferred embodiment, step (d) comprises the sub-steps of: (d1) filtering the crystallized N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide from step (c); and (d2) drying the crystallized N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide.

[0004] The invention is further directed to a method of making (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt comprising the steps of: (a) combining 2-methyltryptamine and (E)-3-(4-formyl-phenyl)-acrylic acid methyl ester to form an admixture; (b) stirring the admixture for a time and at a temperature sufficient to form an imine intermediate; (c) reducing the imine intermediate to form the (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester and

- 3 -

Addition of aqueous hydrochloric acid solution to the reaction mixture to form the hydrochloride salt. In a preferred embodiment of the invention, step (c) comprises the sub-steps of: (c1) cooling the admixture; (c2) adding sodium borohydride to the admixture; and (c3) combining the admixture with hydrochloric acid to crystallize/precipitate the (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl]-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt. In a further preferred embodiment, sub-step (c3) comprises the sub-steps of: (c3a) heating the admixture of sub-step (c2); (c3b) adding water to the admixture; and (c3c) adding hydrochloric acid to the admixture to crystallize (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl]-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt. The method further optionally comprises step (d) heating and cooling the suspension of (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl]-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt to decompose residual amine-boron complexes in the reaction mixture. In a preferred embodiment of the invention, step (d) comprises the sub-steps of: (d1) heating the suspension formed when the hydrochloride salt is formed in step (c); (d2) stirring the suspension at the temperature of sub-step (d1); (d3) cooling the suspension; and (d4) stirring the suspension at the temperature of sub-step (d3). The method further optionally comprises step (e) isolating (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl]-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt. In a preferred embodiment, step (e) comprises the sub-steps of: (e1) filtering the suspension of step (d); and (e2) drying the (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl]-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt.

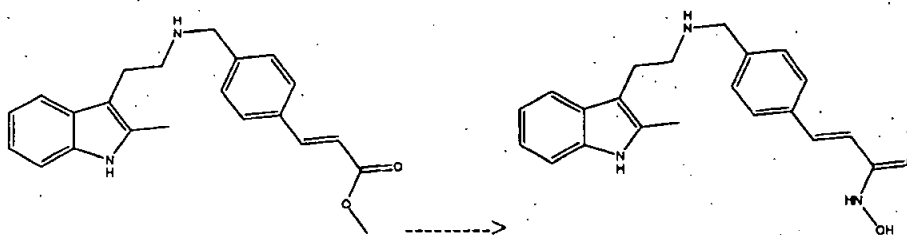
[0005] The present invention is further directed to a method of making 2-methyltryptamine comprising the steps of: (a) providing an admixture of phenylhydrazine and 5-chloro-2-pentanone in ethanol at a first temperature; (b) adding ethanol to the admixture and refluxing the mixture; (c) distilling ethanol; (d) adding water to the residual solution; (e) cooling the residual solution to form 2-methyltryptamine. In a preferred embodiment of the present invention, the method further comprises the step of (f) isolating and purifying the 2-methyltryptamine. In more preferred embodiments of the present invention, step

- 4 -

(f) includes the sub-steps of: (f1) washing the residual solution with toluene; (f2) isolating the 2-methyltryptamine; (f3) washing the 2-methyltryptamine with toluene; and (f4) drying the 2-methyltryptamine.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0006] The present invention is directed to a method of making N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide comprising the steps of: (a) combining (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt and sodium hydroxide to form an admixture at a temperature of less than about -10°C; and subsequently (b) adding hydroxylamine to the admixture to form the N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide as shown below:



[0007] Additionally, the inventive method may comprise the steps of crystallizing and isolating the N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide. The inventive method does not require time-consuming, complicated reworking/re-crystallization of reaction product steps. In other words, the inventive method allows for the yield of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide in one single process step in high yield and sufficient quality.

[0008] In the first step of the method of the first embodiment, (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt and sodium hydroxide are combined at a temperature of less than about -10°C to form an admixture. More preferably, the temperature is less than about -15°C. In one embodiment, the temperature is about 0°C. The temperature can be achieved and maintained via any suitable means. Likewise, the admixture can be made in any suitable vessel which must be free of iron and

heavy metals wherein the reaction is performed under an inert atmosphere. Heavy metals and iron (metallic Fe and its salts) would catalyse the decomposition of hydroxylamine

[0009] Typically, the (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt (alternatively known as 3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl}-phenyl)-(2E)-2-propenoic acid methyl ester is provided in the form of a suspension in methanol. Preferably, the (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt is placed in a suitable reaction vessel to which methanol is added, and the resulting suspension is then cooled to a temperature of less than about -10°C . (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt can be prepared according to the method of the second embodiment of this invention. (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt is preferably defined as 1.0 equivalent. Typically, the sodium hydroxide is provided in the form of a solution, preferably in methanol. Sodium hydroxide is a commercially available starting material. Sodium hydroxide is preferably used in an amount ranging from about 2.5 to about 3.5 equivalents.

[0010] Preferably a methanol solution of sodium hydroxide is added to a suspension of (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt in a suitable reaction vessel over a period of time. More preferably, the sodium hydroxide solution is added over a period of time of about 20-40 minutes, preferably 30 minutes, while maintaining the temperature of less than about -10°C .

[0011] In the second step of the method of the first embodiment, hydroxylamine is added to the admixture from the first step to form the N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide. The temperature of the first step, i.e., less than about -10°C , is maintained during this step.

Typically the hydroxylamine is supplied in the form of a solution in water. Hydroxylamine is a commercially available starting material. Hydroxylamine is

preferably used in an amount ranging from about 4 to about 13 equivalents. Preferably an aqueous solution of hydroxylamine, e.g., a 50% in water solution, is added to the admixture of (E)-3-(4-{{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl]-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt and sodium hydroxide in a suitable reaction vessel over a period of time. More preferably, the hydroxylamine solution is added over a period of time of about 20-24 minutes, preferably about 30 minutes, while maintaining the temperature of less than about -10°C. In the course of conducting step (b), caution should be taken to add the hydroxylamine to the admixture in such a manner as to avoid contact with any apparatus or vessel used for the sodium hydroxide in step (a), e.g., the same addition funnel should not be used; in other words, reaction between hydroxylamine and sodium hydroxide should be avoided prior to adding the hydroxylamine to the admixture. In addition, all vessels and pipelines used for the addition of hydroxylamine must be free of iron and heavy metals.

[0012] In a preferred embodiment of the present invention, the mixture is stirred at the temperature of step (a) until the reaction is complete or nearly complete; typically, completion of the reaction takes about 7 hours. Completion of the reaction can be monitored by HPLC; in one preferred embodiment, a conversion of >99.5% is seen.

[0013] The method of the first embodiment may further comprise the step of (c) crystallizing the N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide. In a preferred embodiment of the present invention, such a step may include any or all of the sub-steps of: (c1) heating the reaction mixture formed in step (b); (c2) stirring the reaction mixture; (c3) adding water to the reaction mixture; (c4) filtering the reaction mixture to provide a filtrate; (c5) adjusting the pH of the filtrate to a pH ranging from about 10 to about 11; (c6) adding seed crystals of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide to the filtrate; (c7) stirring the filtrate until a suspension results; (c8) adjusting the pH of the suspension to a pH ranging from about 8.5 to about 9; and (c9) stirring the suspension. Preferably all of steps (c1) to (c9) are conducted at the temperature achieved by the heating of step (c1).

- 7 -

[0014] In step (c1), the reaction mixture is formed when the hydroxylamine is added to the admixture of the methyl ester and the sodium hydroxide.

Preferably the reaction mixture is heated to a temperature ranging from about 0°C to about 25°C. Heating can be accomplished by any suitable means. In step (c2), the reaction mixture is stirred at the temperature achieved by the heating of step (c1). Preferably the reaction mixture is stirred for a period of time of about 13 hours. In one preferred embodiment of the present invention, steps (c1) and (c2) are repeated to achieve gradual heating, i.e., the reaction mixture is first heated to a temperature ranging from about 0°C to about 5°C and stirred for about 4-6 hours, preferably 5 hours and then heated to a temperature ranging from about 20°C to about 25°C and stirred for an additional about 8-16 hours.

[0015] In step (c3), water is added to the reaction mixture. Typically, demineralized water is added over a period of time, more preferably over a period of about 30 minutes at a temperature between about 20-25 °C, to achieve a solution.

[0016] In step (c4), the reaction mixture is filtered to provide a filtrate. Filtration can be accomplished using any suitable means or filter medium; . Step (c4) also optionally comprises the sub-step of washing the filtering medium and adding the wash to the filtrate obtained.

[0017] In step (c5), the pH of the filtrate is adjusted to a pH ranging from about 10 to about 11, more preferably from about 10.3 to about 10.7. Addition of aqueous hydrochloric acid is typically used for this purpose.

[0018] In step (c6), seed crystals of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide are added to the filtrate. This is typically accomplished by the introduction of an aqueous suspension of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide crystals.

[0019] In step (c7), the filtrate is stirred until a suspension results. Preferably the filtrate is stirred for a period of about 30 minutes to several hours, until crystallization becomes evident and visible.

[0020] In step (c8), the pH of the suspension is adjusted to a pH ranging from about 8.5 to about 9. Addition of aqueous hydrochloric acid is typically used for this purpose.

[0021] In step (c9), the suspension is stirred until the N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide crystallizes. Preferably the suspension is stirred for a period of about 30 minutes to several hours until the reaction is complete. The method of the first embodiment may further comprise the step of (d) isolating the N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide. In a preferred embodiment of the present invention, such a step may include any or all of the sub-steps of: (d1) filtering the crystallized N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide from step (c); and (d2) drying the crystallized N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide.

[0022] In step (d1), the crystallized N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide is filtered. Filtration can be accomplished using any suitable means. Typically the filter cake is washed with, e.g., a 1:1 mixture of de-mineralized water and methanol.

[0023] In step (d2), the crystallized N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide is dried. Drying can be accomplished by any suitable means. Drying at 45-50°C/1-5 mbar for about 24 hours was usually sufficient.

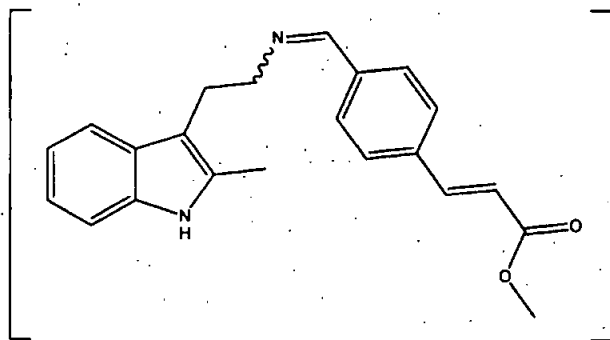
[0024] The second embodiment of the present invention is directed to a method of making (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt, one of the starting materials used in the synthesis of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide in the first embodiment. In particular, the second embodiment of the present invention is directed to a method of making (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt comprising the steps of: (a) combining 2-methyltryptamine and (E)-3-(4-formyl-phenyl)-acrylic acid methyl ester to form an admixture; (b) stirring the admixture for a time and at a

temperature sufficient to form an imine intermediate; and (c) reducing the imine intermediate to form the (E)-3-(4-{{2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino}-methyl]-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt.

[0025] In the first step of the method of the second embodiment, 2-methyl tryptamine and (E)-3-(4-formyl-phenyl)-acrylic acid methyl ester are combined to form an admixture. Preferably the temperature ranges from about 20°C to about 25°C. The admixture can be made in any suitable vessel. Typically both the 2-methyltryptamine and the (E)-3-(4-formyl-phenyl)-acrylic acid methyl ester are dissolved in a solvent, e.g., methanol, to accomplish admixture.

[0026] 2-Methyltryptamine is made according to known syntheses or made according to the method of the third embodiment of the invention below. 2-Methyltryptamine is preferably used in an amount ranging from about 0.9 to about 1.0 equivalents. (E)-3-(4-formyl-phenyl)-acrylic acid methyl ester can be purchased from a commercial source or made according to known syntheses. (E)-3-(4-formyl-phenyl)-acrylic acid methyl ester is preferably used in an amount ranging from about 1.0 to about 1.1 equivalents.

[0027] In the second step, the admixture of 2-methyltryptamine and (E)-3-(4-formyl-phenyl)-acrylic acid methyl ester is stirred for a time and at a temperature sufficient to produce the imine intermediate



Preferably the admixture is stirred for about 1 hour at a temperature ranging from about 20 to about 25°C. In step (c) of the method of the second embodiment, the imine intermediate is reduced with sodium borohydride to form the (E)-3-(4-{{2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino}-methyl]-phenyl)-acrylic acid methyl ester, which is subsequently crystallized/precipitated as hydrochloride salt. In a preferred embodiment of the invention, step (c) comprises the sub-steps of: (c1)

- 10 -

cooling the admixture; (c2) adding sodium borohydride to the admixture; and (c3) combining the admixture with hydrochloric acid to crystallize/precipitate the (E)-3-(4-([2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt.

[0028] In one embodiment of the invention, the admixture is diluted with solvent, e.g., methanol, prior to sub-step (c1). The cooling of sub-step (c1) can be accomplished by any known means, e.g., ice bath, cooling jacket, etc. Preferably the admixture is cooled to a temperature of about -10 to -20 °C, preferably -15°C.

[0029] The addition of the sodium borohydride in sub-step (c2) is preferably accomplished in portions over a period of time while maintaining the temperature of sub-step (c1). More preferably, the time for addition is about 1 hour and the temperature maintained ranges from about -15°C to about -10°C. Preferably the sodium borohydride is added in solid form and in an amount ranging from about 0.4 to about 0.7 equivalents.

[0030] In sub-step (c3), the admixture is combined with an acid, e.g. hydrochloric acid to precipitate the (E)-3-(4-([2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt. Preferably this sub-step is carried out after a period of stirring the admixture of sub-step (c2). Combination with the hydrochloric acid can be accomplished in accordance with this invention in several ways. One preferred manner comprises the slow addition of the admixture to pre-cooled aqueous hydrochloric acid solution; typically the hydrochloric acid solution is cooled to a temperature of about 0°C to about 5°C.

[0031] Another preferred manner of combining with hydrochloric acid comprises the sub-steps of: (c3a) heating the admixture of sub-step (c2); (c3b) adding water to the admixture; and (c3c) adding hydrochloric acid to the admixture to precipitate (E)-3-(4-([2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt. In sub-step (c3a), the admixture is heated to a temperature ranging from about 20°C to about 25°C over a period of time of about 20-45 minutes, preferably about 25 minutes. In sub-step (c3b), water is added slowly, preferably after a period of stirring the

- 11 -

admixture of sub-step (c3a). In sub-step (c3c), preferably the hydrochloric acid is aqueous and added slowly in portion. Preferably, the first portion of the hydrochloric acid is as much as needed to adjust the pH of the reaction mixture to 8.5. The hydrochloric acid solution is added such that the temperature is maintained at 20-25 °C. Subsequently, the reaction mixture is stirred at this temperature for at least one hour to allow crystallization of the product, before more hydrochloric acid can be added.

[0032] The method of the second embodiment may also comprise the step of (d) heating and cooling the suspension of (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl]-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt to improve quality and increase filterability. In a preferred embodiment, such a step may include any or all of the sub-steps of: (d1) heating the suspension formed when the imine intermediate is reduced and hydrochloric acid is added to form the hydrochloride in step (c); (d2) stirring the suspension at the temperature of sub-step (d1); (d3) cooling the suspension; and (d4) stirring the suspension at the temperature of sub-step (d3). Preferably the temperature of sub-step (d1) ranges from about 60°C to about 65°C, and heating is accomplished over a period of time ranging from about 30 minutes to about 45 minutes. Preferably the stirring of sub-step (d2) is carried out for a period of time ranging from about 5 minutes to about 30 minutes. Preferably the temperature of sub-step (d3) ranges from about -15°C to about -10°C and is accomplished over a period of time ranging from about 45 minutes to about 1 hour. Preferably the stirring of sub-step (d4) is carried out for a period of time ranging from about 30 minutes to about several hours. In a particularly preferred embodiment of this invention, all of sub-steps (d1) through (d4) are repeated one or more times; in effect, the temperature of the precipitate is oscillated between -15°C and 65°C before filtration of the product.

[0033] The method of the second embodiment of the invention may also comprise the step of (e) isolating (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl]-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt. In a preferred embodiment, such a step may include any or all of the sub-steps of: (e1) filtering the suspension of step (d); and (e2) drying the (E)-3-(4-{[2-(2-

methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl]-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt.

[0034] In step (e1), the suspension of crystallized (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl]-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt from step (d) is filtered. Filtration can be accomplished using any suitable means. Typically the filter cake is washed with, e.g., a pre-cooled (about -10°C) mixture of de-mineralized water and methanol or pre-cooled (about -15°C) methanol.

[0035] In step (e2), the crystallized (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl]-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt is dried. Drying can be accomplished by any suitable means. Drying at 50°C at reduced pressure is particularly preferred.

[0036] The third embodiment of the present invention is directed to a method of making a starting material useful in the synthesis of (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl]-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt. In particular, the third embodiment of the present invention is directed to a method of making 2-methyltryptamine comprising the steps of: (a) providing an admixture of phenylhydrazine and 5-chloro-2-pentanone in ethanol at a first temperature; (b) adding ethanol to the admixture and refluxing the mixture; (c) distilling ethanol; (d) adding water to the residual solution; (e) cooling the residual solution to form 2-methyltryptamine.

[0037] In the first step of the method of the third embodiment, an admixture of phenylhydrazine and 5-chloro-2-pentanone is provided in ethanol at a first temperature. Phenylhydrazine, 5-chloro-2-pentanone and ethanol are commercially available starting materials. For purposes of this invention, it is preferred to use equimolar amounts of phenylhydrazine and 5-chloro-2-pentanone. Thus, phenylhydrazine is preferably used in an amount ranging from about .5 to about 1.5, and 5-chloro-2-pentanone is preferably used in an amount ranging from about 1 to about 2. In a preferred embodiment of the present invention, step (a) comprises the sub-steps: (a1) providing a solution of phenylhydrazine in ethanol; (a2) warming the solution to a temperature ranging from about 30°C to about 40°C, more preferably a temperature of about 30-40°C;

- 13 -

(a3) holding the reaction at a temperature ranging from about 35°C to about 45°C, while 5-chloro-2-pentanone is added to the reaction mixture, typically over a period of time of about 15-45 minutes; and (a4) holding the reaction for a period of about 30-60 minutes] at the temperature of step (a3). In this step, careful control of the temperature and time parameters is important in terms of controlling impurities.

[0038] In the second step of the method of the third embodiment, ethanol is added to the admixture and the mixture is refluxed. Ethanol is preferably added in an amount ranging from about 10 to about 20 parts. Typically, the reaction mixture is immediately warmed to reflux and held for 50-60 minutes minimum. After reflux, the reaction mixture is typically cooled to room temperature over a period of about 20 minutes.

[0039] In the third step of the method of the third embodiment, ethanol is distilled. Distillation can be accomplished using any suitable means; vacuum distillation is particularly preferred for this purpose. Partial distillation of ethanol is typically conducted by measuring the volume in the flask.

[0040] In the fourth step of the method of the third embodiment, water is added to the residual solution. Water is preferably added in an amount ranging from about 10 to about 20 parts. In a typical process, distillation is continued at the same conditions by removing ethanol and then additional water is added to the residual mixture. Water is preferably added in an amount ranging from about 10 to about 20 parts.

[0041] In the fifth step of the method of the third embodiment, the residual solution is cooled to form 2-methyltryptamine. Typically, the residual solution is cooled to a temperature of less than about 25°C.

[0042] The method of the third embodiment may further comprise the step of (f) isolating and purifying the 2-methyltryptamine. In preferred embodiments of the present invention, step (f) includes the sub-steps of: (f1) washing the residual solution with toluene; (f2) isolating the 2-methyltryptamine; (f3) washing the 2-methyltryptamine with toluene; and (f4) drying the 2-methyltryptamine.

[0043] In step (f1), the residual solution is washed with toluene. In step (f2), the 2-methyltryptamine is isolated. Isolation can be accomplished by any suitable

- 14 -

means. In step (f3), the 2-methyltryptamine is washed with toluene, preferably cold toluene, i.e., $\leq 0^{\circ}\text{C}$. In step (f4), the 2-methyltryptamine is dried. Drying can be accomplished by any suitable means. Drying under vacuum at 45°C until an LOD of $< 1\%$ is obtained is particularly preferred.

[0044] The method of the third embodiment can be used to produce 2-methyltryptamine which is a starting material in the synthesis of (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt.

[0045] Specific embodiments of the invention will now be demonstrated by reference to the following examples. It should be understood that these examples are disclosed solely by way of illustrating the invention and should not be taken in any way to limit the scope of the present invention.

EXAMPLE 1

Preparation of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide

[0046] (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt (90g, 233.8 mmole) is placed in a 4-necked reaction flask and methanol (475 g) is added. The suspension is cooled to -15°C. A solution of sodium hydroxide (28.2 g, 705 mmole) in methanol (419.2 g) is added to the suspension at -15°C (addition time ca. 30 minutes), followed by the addition of the hydroxylamine solution (100.3 g of a 50% solution in water, corresponding to 50.15 g hydroxylamine, 1518 mmole) at this temperature (addition time ca. 30 minutes). Caution: it is important to use different addition funnels for the sodium hydroxide and hydroxylamine solutions respectively. Stirring is continued at -15°C for an additional 7 hours until a conversion of >99.5 area% is achieved according to HPLC. The reaction mixture is warmed to 0°C, stirred for 5 hours at 0-5°C, warmed to 20°C and stirring is continued for 8 hours at 20-25°C. De-mineralized water (225 g) is added to the suspension at 20-25°C during 30 minutes to obtain a solution. The solution is filtered and the filter as well as the filter pipeline are washed with de-mineralized water (225 g). The pH of the solution is adjusted to 10.3-10.7 by the addition of an aqueous hydrochloric acid solution (ca. 140 g of a 7.8 m/m% solution in water). Seed crystals are added as a suspension of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base (80 mg) in water (5 g) and the mixture is stirred for ca. 30 minutes at 20-25°C, until a suspension is formed. The pH of the suspension is then adjusted to 8.5-9.0 by addition of an aqueous hydrochloric acid solution (ca. 108 g of a 7.8 m/m% solution in de-mineralized water) at 20-25°C and stirring is continued for at least 30 minutes at 20-25°C. The solid product is isolated by filtration and the filter cake is washed with a 1:1 (v/v) mixture of demineralized water and methanol (140 mL). The wet product is dried at 45-50°C/5 mbar for 24 hours to obtain N-hydroxy-3-[4-[[[2-

- 16 -

(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide. Yield: 81.15 g; 99.3% of the theory. HPLC analysis indicated 97.6 area% purity for the product, which comprised 3.2 %w/w of water. The hydroxylamine content was found to be 345 ppm, which is sufficient for the preparation of the corresponding lactate salt with < 5 ppm hydroxylamine.

EXAMPLE 2

Preparation of (E)-3-(4-([2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt

[0047] 2-Methyltryptamine (100 g, 573.8 mmole) and (E)-3-(4-formyl-phenyl)-acrylic acid methyl ester (115 g, 604.6 mmole) are dissolved in methanol (1250 mL). The solution is stirred for 1 hour at 20-25°C, to allow the formation of the imine intermediate. The solution is diluted with methanol (1250 mL) and cooled to -15°C. Sodium borohydride (16.25 g, 429.5 mmole) is added in several portions during ca. 1 hour while maintaining the temperature at -15°C to -10°C. The reaction mixture is stirred for additional 30 minutes at this temperature and the reaction is quenched by slow addition of the reaction mixture onto a pre-cooled solution of hydrochloric acid (488 g concentrated hydrochloric acid in 337 g of water and 198 g of methanol) at 0-5°C. A suspension is formed. The addition funnel is rinsed with methanol (40 g) and the temperature is raised to 60-65°C within 1 hour. The suspension is stirred for 1 hour at 60-65°C and the temperature is lowered to -15°C within 1 hour. The suspension is stirred for 1 hour at -15°C to -10°C and the product is isolated by filtration. The wet filter cake is washed in several portions with a pre-cooled mixture (-10°C) of water (300 mL) and methanol (600 mL). The wet product is dried at 50°C under reduced pressure to obtain (E)-3-(4-([2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt as product. The product has usually >99 area% purity according to HPLC. IR, NMR and HR-MS confirmed the proposed structure. Melting point: decomposition starting at 251-252°C.

EXAMPLE 3

Preparation of (E)-3-(4-{{2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino}-methyl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt

[0048] 2-Methyltryptamine (50 g, 287 mmole) and (E)-3-(4-formyl-phenyl)-acrylic acid methyl ester (54.6 g, 287 mmole) are suspended in methanol (514 g). The solution is stirred for 1 hour at 20-25°C, to allow the formation of the imine intermediate. The solution is cooled to -15°C within ca. 20 minutes. Sodium borohydride (5.43 g, 143.5 mmole) is added in several portions during ca. 1 hour while maintaining the temperature at -15°C to -10°C. The reaction mixture is stirred for additional 30 minutes at this temperature and the temperature is raised to 20-25°C within ca. 25 minutes. The reaction mixture is stirred for 30 minutes at 20-25°C and water (80 g) is slowly added while maintaining the temperature at 20-25°C. An aqueous solution of hydrochloric acid (70.5 g concentrated HCl in 50 g of water) is slowly added to the reaction mixture such that the temperature is maintained at 20-25°C and the hydrogen gas evolution can be controlled. The addition needs ca. 1 hour in this case. A second portion of aqueous hydrochloric acid solution (70.5 g concentrated HCl in 50 g water) is added within 30 minutes and the temperature is raised to 65°C within 30 minutes. The suspension is stirred for 30 minutes at 65°C and the temperature is lowered to -15°C within 45 minutes. After 10 minutes stirring at -15°C, the temperature is raised again to 65°C and the suspension is stirred for 30 minutes at this temperature. Finally, the suspension is cooled to -15°C within 45 minutes and stirring is continued for additional 30 minutes at this temperature. The product is isolated by filtration and the wet filter cake is washed with pre-cooled (-15°C) methanol (2 x 150 g). The wet product is dried at 50°C under reduced pressure to obtain pure (E)-3-(4-{{2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino}-methyl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt as product. The product has usually >99 area% purity according to HPLC. IR, NMR and HR-MS confirmed the proposed structure. Melting point: decomposition starting at 251-252°C.

EXAMPLE 4

Preparation of (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt

2-Methyltryptamine (50 g, 287 mmole) and (E)-3-(4-formyl-phenyl)-acrylic acid methyl ester (54.6 g, 287 mmole) are suspended in methanol (514 g). The solution is stirred for 1 hour at 20-25°C, to allow the formation of the imine intermediate. The solution is cooled to -15°C within ca. 20 minutes. Sodium borohydride (5.43 g, 143.5 mmole) is added in several portions during ca. 1 hour while maintaining the temperature at -15°C to -10°C. The reaction mixture is stirred for additional 30 minutes at this temperature and the temperature is raised to 20-25°C within ca. 25 minutes. The reaction mixture is stirred for 30 minutes at 20-25°C and water (80 g) is slowly added while maintaining the temperature at 20-25°C. The pH of the reaction mixture is adjusted to 8.5 by slow addition of an aqueous hydrochloric acid solution (ca. 37.3 g of a 21.6 m/m% solution in water) at 20-25°C, until the pH of the solution reaches 8.5. The addition needs ca. 30 minutes in this case. After completion of the addition, the reaction mixture is stirred for one hour at 20-25 °C to allow crystallization. At this stage, the solution can be seeded with crystals of (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt to accelerate the crystallization. A suspension is obtained. A second portion of aqueous hydrochloric acid (36 g of a 21.6 % m/m HCl solution in water) is added to the suspension during 30 minutes at 20-25 °C, followed by the addition of a third portion of aqueous hydrochloric acid (167.7 g of a 21.6 % m/m HCl solution in water) during 30 minutes at 20-25 °C. The suspension is heated to 65 °C. Then, the suspension is cooled to -15 °C and stirred for 30 minutes at -10 to -15 °C to complete the crystallization. The product is isolated by filtration and the wet filter cake is washed with pre-cooled (-15°C) methanol (2 x 150 g). The wet product is dried at 50°C under reduced pressure to obtain pure (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt as product. The product has usually >99 area% purity

according to HPLC. IR, NMR and HR-MS confirmed the proposed structure.

Melting point: decomposition starting at 251-252°C.

EXAMPLE 5

Preparation of 2-Methyltryptamine

[0049] Phenylhydrazine (64.92 g, 0.60 mol) and ethanol (278 g, 350 ml, 200 proof) were charged to a 2-L, round-bottomed flask. The solution was stirred under nitrogen and warmed to 35°C. The reaction was held at 35-45°C, and 5-chloro-2-pentanone (74.54 g, 0.60 mol, 97%) was added from a dropping funnel. The temperature was maintained between 35-41°C and the addition of 5-chloro-2-pentanone completed in 30 minutes. Then the reaction was held at 35-40°C for 30 minutes. Next, ethanol (556 g, 700 ml, 190 proof) was added to the reaction mixture. The reaction mixture was immediately warmed to reflux and held for 50 minutes. Then the reaction mixture was cooled to room temperature over 20 minutes.

[0050] The flask was then equipped for vacuum distillation. Ethanol was distilled at 35 mm Hg, in a 35-45°C water bath to a previously provided 350 ml mark (collecting 685 g, 820 ml of distillate). Deionized water (500 g) was added to the residual solution. Distillation was continued at the same conditions to a previously provided 450 ml mark (collecting 332 g, 360 ml of distillate). Deionized water (400 g) was added to the hazy residual mixture. The mixture was cooled to less than 25°C and the resulting mixture washed with toluene (2 x 347 g, 400 ml).

[0051] The product (2-methyltryptamine) was isolated by filtration. The cake was washed with toluene (130 g, 150 ml, cooled to $\leq 0^\circ\text{C}$). The product was dried under vacuum at 45°C until an LOD of $< 1\%$ is obtained. The theoretical yield was 104.5 g; the actual yield was 49.2 g.

While the invention has been described above with reference to specific embodiments thereof, it is apparent that many changes, modifications, and variations can be made without departing from the inventive concept disclosed herein. Accordingly, it is intended to embrace all such changes, modifications,

- 20 -

and variations that fall within the spirit and broad scope of the appended claims.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method of making N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide comprising the steps of:
(a) combining sodium hydroxide and (E)-3-(4-{{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl]-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt to form an admixture at a temperature of less than about -15°C; and subsequently
(b) adding hydroxylamine to the admixture to form the N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide.
2. The method of claim 1, wherein the temperature in step (a) is less than about -10°C.
3. The method of claim 1, wherein the (E)-3-(4-{{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl]-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt is provided in the form of a suspension in methanol.
4. The method of claim 1, wherein the sodium hydroxide is provided in the form of a solution in methanol.
5. The method of claim 1, wherein the sodium hydroxide is added to the (E)-3-(4-{{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl]-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt over about 30 minutes.
6. The method of claim 1, wherein the sodium hydroxide is used in an amount ranging from about 2.5 to about 3.5 equivalents.
7. The method of claim 1, wherein the hydroxylamine is supplied in the form of a solution in water.
8. The method of claim 1, wherein the hydroxylamine is used in an amount ranging from about 4 to about 13 equivalents.

- 22 -

9. The method of claim 1, wherein the hydroxylamine is added to the admixture over about 30 minutes.
10. The method of claim 1 further comprising the step of stirring at the temperature of step (a) until the reaction is complete or nearly complete.
11. The method of claim 1 further comprising step (c) crystallizing the N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide.
12. The method of claim 11, wherein step (c) comprises the sub-steps of:
- (c1) heating the reaction mixture formed in step (b);
 - (c2) stirring the reaction mixture;
 - (c3) adding water to the reaction mixture;
 - (c4) filtering the reaction mixture to provide a filtrate;
 - (c5) adjusting the pH of the filtrate to a pH ranging from about 10 to about 11;
 - (c6) adding seed crystals of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide to the filtrate;
 - (c7) stirring the filtrate until a suspension results;
 - (c8) adjusting the pH of the suspension to a pH ranging from about 8.5 to about 9;
 - and
 - (c9) stirring the suspension.
13. The method of claim 12, wherein all of sub-steps (c1) to (c9) are conducted at the temperature achieved by the heating of sub-step (c1).
14. The method of claim 12, wherein the reaction mixture is heated to a temperature ranging from about 0°C to about 25°C.
15. The method of claim 12, wherein sub-steps (c1) and (c2) are repeated to achieve gradual heating.

- 23 -

16. The method of claim 12, wherein the pH of the filtrate is adjusted to a pH ranging from about 10.3 to about 10.7 in sub-step (c5).

17. The method of claim 11 further comprising the step of (d) isolating the N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide.

18. The method of claim 17, wherein step (d) comprises the sub-steps of:
(d1) filtering the crystallized N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide from step (c); and
(d2) drying the crystallized N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide.

19. The method of claim 18, wherein a filter cake obtained in sub-step (d1) is washed.

20. A method of making (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt comprising the steps of:

- (a) combining 2-methyltryptamine and (E)-3-(4-formyl-phenyl)-acrylic acid methyl ester to form an admixture;
- (b) stirring the admixture for a time and at a temperature sufficient to form an imine intermediate; and
- (c) reducing the imine intermediate to form the (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt.

21. The method of claim 20, wherein the temperature of step (a) ranges from about 20°C to about 25°C.

22. The method of claim 20, wherein the 2-methyltryptamine and the (E)-3-(4-formyl-phenyl)-acrylic acid methyl ester are dissolved in methanol in step (a).

- 24 -

23. The method of claim 20, wherein the admixture is stirred for about 1 hour at a temperature ranging from about 20 to about 25°C.

24. The method of claim 20, wherein step (c) comprises the sub-steps of:

(c1) cooling the admixture;

(c2) adding sodium borohydride to the admixture; and

(c3) combining the admixture with hydrochloric acid to precipitate the (E)-3-(4-
[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl]-phenyl)-acrylic acid methyl
ester hydrochloride salt.

25. The method of claim 24, wherein the admixture is diluted with solvent prior to sub-step (c1).

26. The method of claim 24, wherein the admixture is cooled to a temperature of about -15°C in sub-step (c1).

27. The method of claim 24, wherein the sodium borohydride in sub-step (c2) is added in portions.

28. The method of claim 24, wherein the sodium borohydride in sub-step (c2) is added over about 1 hour while the temperature is maintained at a range from about -15°C to about -10°C.

29. The method of claim 24, wherein the sodium borohydride is added in solid form.

30. The method of claim 24, wherein sub-step (c3) is carried out after a period of stirring the admixture of sub-step (c2).

31. The method of claim 24, wherein sub-step (c3) is performed by slow addition of the admixture to pre-cooled hydrochloric acid.

32. The method of claim 31, wherein the hydrochloric acid is cooled to a temperature of about 0°C to about 5°C.

33. The method of claim 24, wherein sub-step (c3) comprises the sub-steps of:

(c3a) heating the admixture of sub-step (c2);

(c3b) adding water to the admixture; and

(c3c) adding hydrochloric acid to the admixture to precipitate (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt.

34. The method of claim 33, wherein the admixture is heated to a temperature ranging from about 20°C to about 25°C over a period of time of about 25 minutes in sub-step (c3a).

35. The method of claim 33, wherein water is added slowly after a period of stirring the admixture of sub-step (c3a).

36. The method of claim 33, wherein the hydrochloric acid is added in portions.

37. The method of claim 34, wherein the hydrochloric acid is added over a period of time of about 1.5 hours.

38. The method of claim 35, wherein a first portion of hydrochloric acid is added over about 1 hour and a second portion of hydrochloric acid is added over about 30 minutes.

39. The method of claim 20 further comprising the step of (d) crystallizing the (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt.

40. The method of claim 39, wherein step (d) comprises the sub-steps of:

- 26 -

- (d1) heating the suspension formed when the imine intermediate is reduced in step (c);
- (d2) stirring the suspension at the temperature of sub-step (d1);
- (d3) cooling the suspension; and
- (d4) stirring the suspension at the temperature of sub-step (d3).

41. The method of claim 40, wherein the temperature of sub-step (d1) ranges from about 60°C to about 65°C.

42. The method of claim 40, wherein the temperature of sub-step (d3) ranges from about -15°C to about -10°C.

43. The method of claim 40, wherein sub-steps (d1) through (d4) are repeated one or more times.

44. The method of claim 40 further comprising the step of (e) isolating (E)-3-(4-[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl]-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt.

45. The method of claim 40, wherein step (e) comprises the sub-steps of:

- (e1) filtering the suspension of step (d); and
- (e2) drying the (E)-3-(4-[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl]-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt.

46. The method of claim 45, wherein a filter cake obtained in sub-step (e1) is washed.

47. A method of making 2-methyltryptamine comprising the steps of:

- (a) providing an admixture of phenylhydrazine and 5-chloro-2-pentanone in ethanol at a first temperature;
- (b) adding ethanol to the admixture and refluxing the mixture;
- (c) distilling ethanol;

- (d) adding water to the residual solution; and
- (e) cooling the residual solution to form 2-methyltryptamine.

48. The method of claim 47, wherein step (a) comprises the sub-steps:

- (a1) providing a solution of phenylhydrazine in ethanol;
- (a2) warming the solution to a temperature ranging from about 30°C to about 40°C;
- (a3) holding the reaction at a temperature ranging from about 35°C to about 45°C, while 5-chloro-2-pentanone is added to the reaction mixture; and
- (a4) holding the reaction for a period of about 30 minutes at the temperature of step (a3).

49. The method of claim 47, wherein the reaction mixture is immediately warmed to reflux and held for 50 minutes.

50. The method of claim 47, wherein the reaction mixture is cooled to room temperature over a period of about 20 minutes prior to step (c).

51. The method of claim 47, wherein ethanol is partially distilled.

52. The method of claim 47, wherein distillation is continued and additional water is added to the residual mixture prior to step (e).

53. The method of claim 47, wherein the residual solution is cooled to a temperature of less than about 25°C.

54. The method of claim 47 further comprising the step of:

- (f) isolating and purifying the 2-methyltryptamine.

55. The method of claim 54, wherein step (f) comprises the sub-steps of:

- (f1) washing the residual solution with toluene;
- (f2) isolating the 2-methyltryptamine;
- (f3) washing the 2-methyltryptamine with toluene; and

- 28 -

(f4) drying the 2-methyltryptamine.

56. The method of claim 55, wherein cold toluene is used in step (f3).

57. The method of claim 55, wherein drying is accomplished under vacuum at 45°C until a loss on drying of < 1% is obtained.

58. A method of making (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt comprising the steps of:

- (a) combining 2-methyltryptamine and (E)-3-(4-formyl-phenyl)-acrylic acid methyl ester to form an admixture;
- (b) stirring the admixture for a time and at a temperature sufficient to form an imine intermediate;
- (c) reducing the imine intermediate; and
- (d) seeding to form the (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt.

59. The method of claim 58, wherein the temperature of step (a) ranges from about 20°C to about 25°C.

60. The method of claim 58, wherein the 2-methyltryptamine and the (E)-3-(4-formyl-phenyl)-acrylic acid methyl ester are dissolved in methanol in step (a).

61. The method of claim 58, wherein the admixture in step (b) is stirred for about 30 minutes at a temperature ranging from about 20 to about 25°C.

62. The method of claim 58, wherein step (c) comprises the sub-steps of:

- (c1) cooling the admixture;
- (c2) adding sodium borohydride to the admixture; and
- (c3) combining the admixture with hydrochloric acid.

63. The method of claim 58, wherein the admixture is diluted with solvent prior to sub-step (c1).

64. The method of claim 62, wherein the admixture is cooled to a temperature of about -15°C in sub-step (c1).

65. The method of claim 62, wherein the sodium borohydride in sub-step (c2) is added in portions.

66. The method of claim 62, wherein the sodium borohydride in sub-step (c2) is added over about 1 hour while the temperature is maintained at a range from about -15°C to about -10°C .

67. The method of claim 62, wherein the sodium borohydride is added in solid form.

68. The method of claim 62, wherein sub-step (c3) is performed by slow addition of the admixture to pre-cooled hydrochloric acid.

69. The method of claim 68, wherein the hydrochloric acid is cooled to a temperature of about 0°C to about 5°C .

70. The method of claim 69, wherein sub-step (c3) comprises the sub-steps of:
(c3a) heating the admixture of sub-step (c2);
(c3b) adding water to the admixture; and
(c3c) adding hydrochloric acid to the admixture.

71. The method of claim 70, wherein the admixture is heated to a temperature ranging from about 20°C to about 25°C over a period of time of about 25 minutes in sub-step (c3a).

- 30 -

72. The method of claim 70, wherein water is added slowly after a period of stirring the admixture of sub-step (c3a).

73. The method of claim 70, wherein the hydrochloric acid is added in portions.

74. The method of claim 58, wherein step (d) comprises the sub-steps of:

- (d1) heating the suspension formed when the imine intermediate is reduced in step (c);
- (d2) stirring the suspension at the temperature of sub-step (d1);
- (d3) cooling the suspension; and
- (d4) stirring the suspension at the temperature of sub-step (d3).

75. The method of claim 74, wherein the temperature of sub-step (d1) is about 65°C.

76. The method of claim 74, wherein the temperature of sub-step (d3) ranges from about -15°C to about -10°C.

77. The method of claim 71, wherein sub-steps (d1) through (d4) are repeated one or more times.

78. The method of claim 71 further comprising the step of (e) isolating (E)-3-(4-{[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt.

617

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

(19) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional

21 de Diciembre de 2007 (21.12.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2007/146718 A3

(51) Clasificación de Patente Internacional:
C07D 209/16 (2006.01)

(21) Número de solicitud Internacional:
PCT/US2007/070564

(22) Fecha de presentación internacional:
07 de Junio de 2007 (07.06.2007)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de prioridad:
60/804.527 12 de Junio de 2006 (12.06.2006) US
60/867.878 30 de Noviembre de 2006 (30.11.2006) US

(71) Solicitante: *(para todos los Estados designados excepto AT, US).*
NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Solicitante *(solo para AT):* NOVARTIS PHARMA GmbH
[AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes: *(solo para US):* ACEMOGLU, Murat
[CH/CH]; Grellingerstrasse 53, CH-4052 Basilea (CH). BAJWA,
Joginder, S. [US/US]; 50 Linwood Avenue, Elmwood Park, New
Jersey 07407 (US). PARKER, David, John [US/US]; 316 Ridge
Road, West Milford, New Jersey 07480 (US). SLADE, Joel
[US/US]; 14 Theresa Drive, Flanders, New Jersey 07836 (US).

(74) Agente: JACKSON, Oona, A.; Novartis, Corporate Intellectual
Property, One Health Plaza Bldg., 104, East Hanover, NJ 07936-
1080 (US).

(81) Estados Designados *(a menos que se indique de otra manera, para cada clase de protección nacional disponible):* AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

Publicada

- con reporte de búsqueda internacional
- antes del vencimiento de la fecha límite para enmendar las reivindicaciones y sea re-publicada en el caso de recibir las enmiendas

(88) Fecha de Publicación del reporte de búsqueda internacional:
19 de Junio de 2008

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones referirse a "Guías y Notas sobre Códigos y Abreviaciones" que aparece al principio de cada emisión regular de la Gaceta del PCT

(54) Título: PROCEDIMIENTO PARA HACER N-HIDROXI-3-[4-[[[2-(2-METIL-1H-INDOL-3-IL)ETIL]AMINO]METIL]FENIL]-2E-2-PROPENAMIDA Y MATERIALES DE PARTIDA PARA LA MISMA

(57) Resumen: Se preparan N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida y materiales de partida de la misma, sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-[4-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil]-acrílico y 2-metil-triptamina, a través de métodos sintéticos nuevos.

WO 2007/146718 A3

PROCEDIMIENTO PARA HACER N-HIDROXI-3-[4-[[[2-(2-METIL-1H-INDOL-3-IL)ETIL]AMINO]METIL]FENIL]-2E-2-PROPENAMIDA Y MATERIALES DE PARTIDA PARA LA MISMA

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la Invención

Esta invención se refiere a un procedimiento para hacer N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida y materiales de partida para la misma.

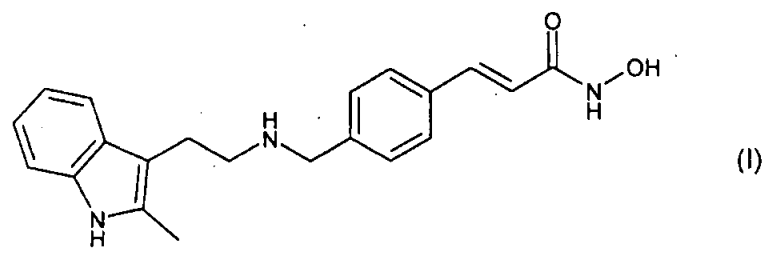
10

Antecedentes de la Invención

El compuesto N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida (alternativamente, N-hidroxi-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil}-fenil)-acrilamida) tiene la fórmula:

15

20



como se describe en WO 02/22577. A este compuesto se atribuyen valiosas propiedades farmacológicas; de esta manera, se puede utilizar, por ejemplo, como un inhibidor de histona-desacetilasa útil en terapia para enfermedades que responden a la inhibición de la

25

actividad de histona-desacetilasa. Intentos previos por los inventores para hacer este compuesto presentan un éxito limitado debido a la presencia de varias impurezas y sub-productos en el producto de reacción; la remoción de tales impurezas y sub-productos requiere del trabajo adicional/re-cristalización largos y tediosos del producto deseado. De esta manera, la síntesis de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida hasta ahora ha sido complicada, consumidora de tiempo y limitada a síntesis a pequeña escala.

10

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un método para hacer N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, que comprende los pasos de: (a) combinar hidróxido de sodio y sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)-acrílico para formar una mezcla a una temperatura menor que aproximadamente -10°C; y subsecuentemente (b) agregar hidroxilamina a la mezcla para formar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida. El método opcionalmente además comprende el paso (c) que es cristalizar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida. En una modalidad preferida de la invención, el paso (c) comprende los sub-pasos de: (c1) calentar la mezcla de reacción formada en el paso (b); (c2)

agitar la mezcla de reacción; (c3) agregar agua a la mezcla de reacción; (c4) filtrar la mezcla de reacción para proporcionar un filtrado; (c5) ajustar el pH del filtrado a un pH que varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 11; (c6) agregar cristales de siembra de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida al filtrado; (c7) agitar el filtrado hasta que se da como resultado una suspensión; (c8) ajusta el pH de la suspensión a un pH que varía de aproximadamente 8.5 a aproximadamente 9; y (c9) agitar la suspensión. El método además
5
10 opcionalmente comprende el paso (d) que es aislar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida.

En una modalidad preferida, el paso (d) comprende los sub-pasos de: (d1) filtrar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristalizada del paso (c); y (d2) secar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristalizada.
15

La invención además está dirigida a un método para hacer sal de clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)-acrílico que comprende los pasos de:
20 (a) combinar 2-metiltriptamina y éster metílico del ácido (E)-3-(4-formil-fenil)-acrílico para formar una mezcla; (b) agitar una mezcla durante un tiempo y a una temperatura suficiente para formar un intermediario de imina; (c) reducir el intermediario de imina para formar éster metílico del ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)-acrílico. La adición de una solución de ácido
25

clorhídrico acuosa a la mezcla de reacción para formar la sal de clorhidrato. En una modalidad preferida de la invención, el paso (c) comprende los pasos de: (c1) enfriar la mezcla; (c2) agregar borohidruro de sodio a la mezcla; y (c3) combinar la mezcla con

5 ácido clorhídrico para cristalizar-precipitar la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{{2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino}metil}fenil)-acrílico. En una modalidad más, el sub-paso (c3) comprende los sub-paso de: (c3a) calentar la mezcla de sub-paso (c2); (c3b) agregar agua a la mezcla; y (c3c) agregar ácido

10 clorhídrico a la mezcla para cristalizar la sal de clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-{{2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino}metil}fenil)-acrílico. El método además opcionalmente comprende el paso (d) que es calentar y enfriar la suspensión de sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{{2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino}metil}fenil)-acrílico para descomponer complejos de

15 amina-boro residuales en la mezcla de reacción. En una modalidad preferida de la invención, el paso (d) comprende los sub-pasos de: (d1) calentar la suspensión formada cuando se forma la sal de clorhidrato del paso (c); (d2) agitar la suspensión a la temperatura del sub-paso (d1); (d3) enfriar la suspensión; y (d4) agitar la

20 suspensión a la temperatura del sub-paso (d3). El método además opcionalmente comprende el paso (e) que es aislar la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{{2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino}metil}fenil)-acrílico. En una modalidad preferida, el

25 paso (e) comprende los sub-pasos de: (e1) filtrar la suspensión del

paso (d); y (e2) secar la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil}fenil)-acrílico.

La presente invención además está dirigida a un método para hacer 2-metiltriptamina, que comprende los pasos de: (a) proporcionar una mezcla de fenilhidrazina y 5-cloro-2-pentanona en etanol a una primera temperatura; (b) agregar etanol a la mezcla y llevar a reflujo la mezcla; (c) destilar con etanol; (d) agregar agua a la solución residual; (e) enfriar la solución residual para formar 2-metiltriptamina. En una modalidad preferida de la presente invención, el método además comprende el paso de (f) aislar y purificar la 2-metiltriptamina. En modalidades más preferidas de la presente invención, el paso (f) incluye los sub-pasos de: (f1) lavar la solución residual con tolueno; (f2) aislar la 2-metiltriptamina; (f3) lavar la 2-metiltriptamina con tolueno; y (f4) secar la 2-metiltriptamina.

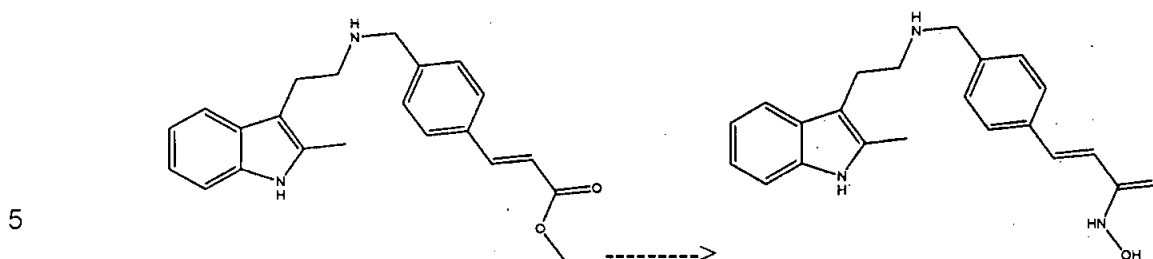
15

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un método para hacer N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, que comprende los pasos de: (a) combinar la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil}fenil)-acrílico e hidróxido de sodio para formar una mezcla a una temperatura menor que aproximadamente -10°C; y subsecuentemente (b) agregar hidroxilamina a la mezcla para formar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-

25

2-propenamida como se muestra a continuación:



Además, el método de la invención puede comprender los pasos de cristalizar y aislar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida. El método de la invención no requiere de re-trabajo/recristalización complicados, consumidores de tiempo de los pasos de producto de reacción. En otras palabras, el método de la invención permite la producción de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en un solo paso de procedimiento en alto rendimiento y suficiente calidad.

10

15

En el primer paso del método de la primera modalidad, se combinan la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil)-acrílico e hidróxido de sodio a una temperatura menor que aproximadamente -10°C para formar una mezcla. Muy preferiblemente, la temperatura es menor que aproximadamente -15°C . En una modalidad, la temperatura es aproximadamente 0°C . La temperatura puede ser lograda y mantenida a través de cualquier medio adecuado. Asimismo, la mezcla puede hacerse en un recipiente adecuado que debe estar libre de fierro y metales pesados, en donde la reacción se realiza

20

25

bajo una atmósfera inerte. Los metales pesados y el fierro (Fe metálico y sus sales) podrían catalizar la descomposición de la hidroxilamina.

Típicamente, la sal de clorhidrato de éster metílico de ácido
5 (E)-3-(4-{{2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino}metil}fenil)-acrílico
(alternativamente conocida como éster metílico del ácido 3-(4-{{2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino}metil}fenil)-(2E)-2-propenoico se
proporciona en la forma de una suspensión en metanol.
Preferiblemente, la sal de clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-
10 3-(4-{{2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino}metil}fenil)-acrílico se coloca
en un recipiente de reacción adecuado al cual se agrega metanol, y
la suspensión resultante después en enfriada a una temperatura
menor que aproximadamente -10°C. Se puede preparar la sal de
clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{{2-(2-metil-1H-indol-
15 3-il)etilamino}metil}fenil)-acrílico de acuerdo con el método de la
segunda modalidad de esta invención. La sal de clorhidrato de éster
metílico del ácido (E)-3-(4-{{2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino}-
metil}fenil)-acrílico preferiblemente se define como un equivalente de
1.0. Típicamente, el hidróxido de sodio es provisto en la forma de
20 una solución, preferiblemente en metanol. El hidróxido de sodio es
un material de partida comercialmente disponible. El hidróxido de
sodio de preferencia se utiliza en una cantidad que varía de
aproximadamente 2.5 a aproximadamente 3.5 equivalentes.

De preferencia, se agrega una solución de metanol de hidróxido
25 de sodio a una suspensión de la sal de clorhidrato de éster metílico

del ácido (E)-3-(4-([2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)-
acrílico en un recipiente de reacción adecuado durante un período de
tiempo. Muy preferiblemente, la solución de hidróxido de sodio se
agrega durante un período de tiempo de aproximadamente 20-40
5 minutos, de preferencia 30 minutos, mientras se mantiene la
temperatura a menos de aproximadamente -10°C.

En el segundo paso del método de la primera modalidad, se
agrega hidroxilamina a la mezcla del primer paso para formar la N-
hidroxi-3-[4-([2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-
10 propenamida. La temperatura del primer paso, es decir, menos de
aproximadamente -10°C, se mantiene durante este paso.

Típicamente, la hidroxilamina es suministrada en la forma de
una solución en agua. La hidroxilamina es un material de partida
comercialmente disponible. La hidroxilamina de preferencia se utiliza
15 en una cantidad que varía de aproximadamente 4 a aproximadamente
13 equivalentes. De preferencia, una solución acuosa de
hidroxilamina, por ejemplo, un 50% en solución de agua, se agrega a
la mezcla de la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-
(4-([2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)-acrílico e hidróxido
20 de sodio en un recipiente de reacción adecuado durante un período
de tiempo. Muy preferiblemente, la solución de hidroxilamina se
agrega durante un período de tiempo de aproximadamente 20-24
minutos, de preferencia alrededor de 30 minutos, mientras se
mantiene la temperatura a menos de aproximadamente -10°C. En el
25 curso de la conducción del paso (b), se debe tener mucho cuidado al

agregar la hidroxilamina a la mezcla de tal manera que se evite el contacto con cualquier aparato o recipiente utilizado para el hidróxido de sodio en el paso (a), por ejemplo, no se debe utilizar el mismo embudo de adición, en otras palabras, la reacción entre
5 hidroxilamina e hidróxido de sodio debe ser evitada antes de agregar la hidroxilamina a la mezcla. Además, todos los recipientes y tuberías utilizados para la adición de hidroxilamina deben estar libres de fierro y metales pesados.

En una modalidad preferida de la presente invención, la mezcla
10 se agita a la temperatura del paso (a) hasta que la reacción se completa o casi se completa; típicamente, el término de la reacción toma aproximadamente 7 horas. El término de la reacción puede ser verificado a través de HPLC; en una modalidad preferida, se ve una conversión de >99.5%.

15 El método de la primera modalidad además puede comprender el paso de (c) cristalizar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida. En una modalidad preferida de la presente invención, dicho paso puede incluir cualquiera o todos los sub-pasos de: (c1) calentar la mezcla de
20 reacción formada en el paso (b); (c2) agitar la mezcla de reacción; (c3) agregar agua a la mezcla de reacción; (c4) filtrar la mezcla de reacción para proporcionar un filtrado, (c5) ajustar el pH del filtrado a un pH que varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 11; (c6) agregar cristales de siembra de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-
25 indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida al filtrado; (c7)

agitar el filtrado hasta que se presenta una suspensión; (c8) ajustar el pH de la suspensión a un pH que varía de aproximadamente 8.5 a aproximadamente 9; y (c9) agitar la suspensión. Preferiblemente, todos los pasos (c1) a (c9) se conducen a la temperatura obtenida por el calentamiento del paso (c1).

En el paso (c1) la mezcla de reacción se forma cuando la hidroxilamina es agregada a la mezcla del éster metílico y el hidróxido de sodio. Preferiblemente, la mezcla de reacción se calienta a una temperatura que varía de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C. El calentamiento puede ser logrado a través de cualquier medio adecuado. En el paso (c2), la mezcla de reacción a la temperatura obtenida por el calentamiento del paso (c1). Preferiblemente, la mezcla de reacción se agita durante un tiempo de aproximadamente 13 horas. En una modalidad preferida de la invención, los pasos (c1) y (c2) se repiten para lograr el calentamiento global, es decir, la mezcla de reacción primero se calienta a una temperatura que varía de aproximadamente 0.°C a aproximadamente 5°C y se agita durante aproximadamente 4-6 horas, de preferiblemente 5 horas y después se calienta a una temperatura que varía de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C y se agita durante aproximadamente 8-16 horas más.

En el paso (c3), se agrega agua a la mezcla de reacción. Típicamente, se agrega agua desmineralizada durante un período de tiempo que muy preferiblemente cubre un período de aproximadamente 30 minutos a una temperatura de entre

aproximadamente 20-25°C, para obtener una solución.

En el paso (c4) la mezcla de reacción se filtra para proporcionar un filtrado. La filtración se puede lograr utilizando cualquier medio adecuado o medio de filtro. El paso (c4) también
5 opcionalmente comprende el sub-paso de lavar el medio de filtración y agregar el lavado al filtrado obtenido.

En el paso (c5) el pH de filtrado se ajusta a un pH que varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 11, muy preferiblemente de aproximadamente 10.3 a aproximadamente 10.7. La adición de ácido
10 clorhídrico acuoso típicamente se utiliza para este propósito.

En el paso (c6), se agregan al filtrado cristales de siembra de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida. Esto típicamente se logra a través de la introducción de una suspensión acuosa de cristales de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-
15 metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida.

En el paso (c7), el filtrado se agita hasta que se forma una suspensión. De preferencia, el filtrado se agita durante un período de aproximadamente 30 minutos a varias horas, hasta que la cristalización se hace evidente y visible.

20 En el paso (c8), el pH de la suspensión se ajusta a un pH que varía de aproximadamente 8.5 a aproximadamente 9. La adición de ácido clorhídrico acuoso típicamente se utiliza para este propósito.

En el paso (c9), la suspensión se agita hasta que la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida se cristaliza. De preferencia, la suspensión se agita
25

durante un período de aproximadamente 30 minutos a varias horas hasta que se completa la reacción. El método de la primera modalidad además puede comprender el paso de (d) aislar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-

5 propenamida. En una modalidad preferida de la presente invención, dicho paso puede incluir cualquiera o todos los sub-pasos de: (d1) filtrar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristalizada del paso (c); y (d2) secar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-
10 propenamida cristalizada.

En el paso (d1) la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristalizada se filtra. La filtración puede lograrse utilizando cualquier medio adecuado. Típicamente, la torta de filtro se lava con, por ejemplo, una mezcla
15 de 1:1 de agua desmineralizada y metanol.

En el paso (d2), la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristalizada, se seca. El secado puede lograrse a través de cualquier medio adecuado. Usualmente es suficiente secar a 45-50°C/1-5 mbarias durante
20 aproximadamente 24 horas.

La segunda modalidad de la presente invención está dirigida a un método para hacer la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)-acrílico, uno de los materiales de partida utilizados en la síntesis de N-hidroxi-3-
25 [4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida

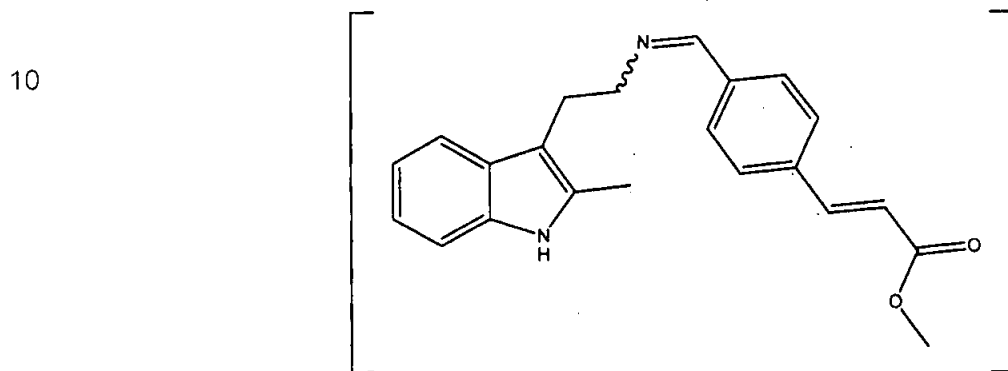
en la primera modalidad. En particular, la segunda modalidad de la presente invención está dirigida a un método para hacer la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{{2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino}metil}fenil)-acrílico, que comprende los pasos de: (a) 5 combinar 2-metiltriptamina y éster metílico del ácido (E)-3-(4-{{2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino}metil}fenil)-acrílico para formar una mezcla; (b) agitar la mezcla durante un tiempo y a una temperatura suficiente para formar un intermediario de imina; y (c) reducir el intermediario de imina para formar la sal de clorhidrato de éster 10 metílico del ácido (E)-3-(4-{{2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino}metil}fenil)-acrílico.

En el primer paso del método de la segunda modalidad, se combinaron, para formar una mezcla, 2-metiltriptamina y éster metílico del ácido (E)-3-(4-formil-fenil)-acrílico. De preferencia, la 15 temperatura varía de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C. La mezcla puede hacerse en cualquier recipiente adecuado. Típicamente, tanto la 2-metiltriptamina como el éster metílico del ácido (E)-3-(4-formil-fenil)-acrílico se disuelven en un solvente, por ejemplo, metanol, para lograr la mezcla.

20 La 2-metiltriptamina se hace de acuerdo con síntesis conocidas o se hace de acuerdo con el método de la tercera modalidad de la invención que se presenta más adelante. Preferiblemente se utiliza 2-metiltriptamina en una cantidad que varía de aproximadamente 0.9 a aproximadamente 1.0 equivalentes. El éster metílico del ácido (E)- 25 3-(4-formil-fenil)-acrílico se puede comprar de una fuente comercial

o hacerse de acuerdo a síntesis conocidas. Preferiblemente el éster metílico del ácido (E)-3-(4-formil-fenil)-acrílico se utiliza en una cantidad que varía de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 1.1 equivalentes.

- 5 En el segundo paso, la mezcla de 2-metiltriptamina y de éster metílico del ácido (E)-3-(4-formil-fenil)-acrílico se agita durante un tiempo y a una temperatura suficiente para producir imina intermediaria:



- De preferencia, la mezcla se agita durante aproximadamente 1 hora a una temperatura que varía de aproximadamente 20 a aproximadamente 25°C. En el paso (c) del método de la segunda modalidad, el intermediario de imina se reduce en borohidruro de sodio para formar el éster metílico del ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)-acrílico, que subsecuentemente se cristalizó/precipitó como la sal de clorhidrato. En una modalidad preferida de la invención, el paso (c) comprende los sub-pasos de:
- 20 (c1) enfriar la mezcla; (c2) agregar borohidruro de sodio a la mezcla; y (c3) combinar la mezcla con ácido clorhídrico para
- 25

cristalizar/precipitar la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil}fenil)-acrílico.

En una modalidad de la invención, la mezcla se diluye con solvente, por ejemplo, metanol, antes del sub-paso (c1). El enfriamiento del sub-paso (c1) puede lograrse a través de cualquier medio conocido, es decir, un baño de hielo, camisa de enfriamiento, etc. preferiblemente, la mezcla se enfría a una temperatura de aproximadamente -10 a -20°C, de preferencia -15°C.

La adición del borohidruro de sodio en el sub-paso (c2) preferiblemente se logra en porciones durante un período de tiempo mientras se mantiene la temperatura del sub-paso (c1). Muy preferiblemente, el tiempo para la adición es de aproximadamente 1 hora y la temperatura mantenida varía de aproximadamente -15°C a aproximadamente -10°C. De preferencia, se agrega borohidruro de sodio en forma sólida y en una cantidad que varía de aproximadamente 0.4 a aproximadamente 0.7 equivalentes.

En el sub-paso (c3), la mezcla se combina con un ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico para precipitar la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil}fenil)-acrílico. De preferencia, este sub-paso se realiza después de un período de agitación de la mezcla del sub-paso (c2). La combinación con el ácido clorhídrico puede lograrse de acuerdo con esta invención en varias formas. Una forma preferida comprende la lenta adición de la mezcla a una solución de ácido clorhídrico acuoso, pre-enfriada; típicamente, la solución de ácido clorhídrico se

enfria a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C.

Otra forma preferida de combinar con ácido clorhídrico comprende los sub-pasos de: (c3a) calentar la mezcla del sub-paso 5 (c2); (c3b) agregar agua a la mezcla; y (c3c) agregar ácido clorhídrico a la mezcla para precipitar la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{{2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino}metil}fenil)-acrílico. En el sub-paso (c3a), la mezcla se calienta a una temperatura que varía de aproximadamente 20°C a aproximadamente 10 25°C durante un periodo de tiempo de aproximadamente 20-45 minutos, de preferencia alrededor de 25 minutos. En el sub-paso (c3b), se agregó lentamente agua, de preferencia después de un periodo de agitación de la mezcla del sub-paso (c3a). En el sub-paso (c3c), preferiblemente el ácido clorhídrico es acuoso y se agrega 15 lentamente en porción. De preferencia, la primera porción del ácido clorhídrico es muy necesaria para ajustar el pH de la mezcla de reacción a 8.5. La solución de ácido clorhídrico se agrega de manera que la temperatura se mantiene a 20-25°C. Subsecuentemente, la mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante por lo menos 20 una hora para permitir la cristalización del producto, antes se puede agregar más ácido clorhídrico.

El método de la segunda modalidad también puede comprender el paso de (d) calentar y enfriar la suspensión de la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{{2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino}metil}fenil)-acrílico para mejorar la calidad e 25

incrementar la capacidad de filtración. En una modalidad preferida, dicho paso puede incluir cualquiera o todos los sub-paso de: (d1) calentar la suspensión formada cuando el intermediario de imina se reduce y se agrega ácido clorhídrico para formar el clorhidrato en el

5 paso (c); (d2) agitar la suspensión a la temperatura del sub-paso (d1); (d3) enfriar la suspensión; y (d4) agitar la suspensión a la temperatura del sub-paso de (d3). De preferencia, la temperatura del sub-paso (d1) varía de aproximadamente 60°C a aproximadamente 65°C, y el calentamiento se logra durante un periodo de tiempo que

10 varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 45 minutos. De preferencia, la agitación del sub-paso (d2) se realiza durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 30 minutos. De presencia, la temperatura del sub-paso (d3) varía de aproximadamente -15°C a

15 aproximadamente -10°C y se logra durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 1 hora. De preferencia, la agitación del sub-paso (d4) se realiza durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente varias horas. En una modalidad particularmente

20 preferida de esta invención, todos los sub-pasos (d1) a (d4) se repiten una o más veces, en efecto, la temperatura del precipitado oscila de entre -15°C y 65°C antes de la filtración del producto.

El método de la segunda modalidad de la invención también puede comprender el paso de (e) aislar la sal de clorhidrato de éster

25 metílico del ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]-

metil]fenil)-acrílico. En una modalidad preferida, dicho paso puede incluir cualquiera o todos los sub-pasos de (e1) filtrar la suspensión del paso (d); y (e2) secar la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)-acrílico.

5 En el paso (e1), la suspensión de la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)-acrílico cristalizada del paso (d) se filtra. La filtración puede lograrse utilizando cualquier medio adecuado. Típicamente, la torta de filtro se lava con, por ejemplo, una mezcla pre-enfriada
10 (aproximadamente -10°C) de agua desmineralizada y metanol o metanol pre-enfriado (aproximadamente -15°C).

En el paso (e2), la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)-acrílico cristalizada se seca. El secado puede lograrse a través de cualquier
15 medio adecuado. Particularmente se prefiere secar a 50°C a una presión reducida.

La tercera modalidad de la presente invención está dirigida a un método para hacer un material de partida útil en la síntesis de la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)-acrílico. En particular, la tercera
20 modalidad de la presente invención está dirigida a un método para hacer 2-metiltriptamina que comprende los pasos de: (a) proporcionar una mezcla de fenilhidrazina y 5-cloro-pentanona en etanol a una primera temperatura; (b) agregar etanol a la mezcla y
25 llevar a reflujo la mezcla; (c) destilar con etanol; (d) agregar agua a

la solución residual; (e) enfriar la solución residual para formar 2-metiltriptamina.

En el primer paso del método de la tercera modalidad, se proporcionar una mezcla de fenilhidrazina y 5-cloro-2-pentanona en etanol a una primera temperatura. La fenilhidrazina, 5-cloro-2-pentanona y etanol son materiales de partida comercialmente disponibles. Para los propósitos de esta invención, se prefiere utilizar cantidades equimolares de fenilhidrazina y 5-cloro-2-pentanona. De esta manera, la fenilhidrazina preferiblemente se utiliza en una cantidad que varía de aproximadamente .5 a aproximadamente 1.5, y preferiblemente se utiliza 5-cloro-2-pentanona en una cantidad que varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 2. En una modalidad preferida de la presente invención, el paso (a) comprende los sub-pasos de: (a1) proporcionar una solución de fenilhidrazina en metanol; (a2) calentar la solución a una temperatura que varía de aproximadamente 30°C a aproximadamente 40°C, muy preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 30-40°C; (a3) mantener la reacción a una temperatura que varía de aproximadamente 35°C a aproximadamente 45°C, mientras agrega 5-cloro-2-pentanona a la mezcla de reacción, típicamente durante un período de aproximadamente 15-45 minutos; y (a4) mantener la reacción durante un periodo de aproximadamente 30-60 minutos, a una temperatura del paso (a3). En este paso, es importante el control cuidadoso de los parámetros de tiempo y temperatura en términos de control de impurezas.

En el segundo paso del método de la tercera modalidad, se agrega etanol a la mezcla y la mezcla se lleva a reflujo. Preferiblemente se agrega etanol en una cantidad que varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 partes. Típicamente, la
5 mezcla de reacción inmediatamente se calienta a reflujo y se mantiene durante 50-60 minutos como mínimo. Después de reflujo, la mezcla de reacción típicamente se enfría a temperatura ambiente durante un período de aproximadamente 20 minutos.

En el tercer paso del método de la tercera modalidad, el etanol
10 se destila. La destilación puede lograrse utilizando cualquier medio adecuado; particularmente para este propósito se prefiere la destilación a vacío. La destilación parcial del etanol típicamente se conduce midiendo el volumen en el matraz.

En el cuarto paso del método de la tercera modalidad, se
15 agrega agua a la solución residual. Preferiblemente se agrega agua en una cantidad que varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 partes. En un procedimiento típico, la destilación se continúa a las mismas condiciones removiendo el etanol y después se agrega agua adicional a la mezcla residual.
20 Preferiblemente se agrega agua en una cantidad que varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 partes.

En el quinto paso del método de la tercera modalidad, la solución residual se enfría para formar 2-metiltriptamina. Típicamente, la solución residual se enfría a una temperatura de
25 menos de aproximadamente 25°C.

El método de la tercera modalidad además puede comprender el paso de (f) aislar y purificar la 2-metiltriptamina. En modalidades preferidas de la presente invención, el paso (f) incluye los sub-pasos de: (f1) lavar la solución residual con tolueno; (f2) aislar la 2-metiltriptamina; (f3) lavar la 2-metiltriptamina con tolueno; y (f4) 5 secar la 2-metiltriptamina.

En el paso (f1), la solución residual se lava con tolueno. En el paso (f2), la 2-metiltriptamina se aísla. El aislamiento puede lograrse a través de cualquier medio adecuado. En el paso (f3), la 2-metiltriptamina se lava con tolueno, preferiblemente tolueno frío, es 10 decir, $\leq 0^{\circ}\text{C}$. En el paso (f4) se seca la 2-metiltriptamina. El secado puede lograrse a través de cualquier medio adecuado. El secado bajo vacío a 45°C hasta que se obtiene un LOD de $<1\%$ es particularmente preferido.

15 El método de la tercera modalidad puede ser utilizado para producir 2-metiltriptamina, la cual es un material de partida en la síntesis de la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)-acrílico.

Ahora se demostrarán modalidades específicas de la invención 20 haciendo referencia a los siguientes ejemplos. Se debe entender que estos ejemplos se describen solamente a manera de ilustración de la invención y no deben ser tomados de ninguna forma para limitar el alcance de la presente invención.

EJEMPLO 1**Preparación de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida**

Se colocó la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-
5 3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)-acrílico (90 g,
233.8 mmoles) en un matraz de reacción de 4 cuellos y se agregaron
475 g de metanol. La suspensión se enfrió a -15°C. Una solución de
hidróxido de sodio (28.2 g, 705 mmoles) en 419.2 g de metanol se
agregó a la suspensión a -15°C (tiempo de adición aproximadamente
10 30 minutos), seguido por la adición de hidroxilamina (100.3 g de una
solución a 50% en agua, que corresponde a 50.15 g de hidroxilamina,
1518 mmoles) a esta temperatura (tiempo de adición
aproximadamente 30 minutos). Precaución: es importante utilizar
embudos de adición diferentes para las soluciones de hidróxido de
15 sodio e hidroxilamina, respectivamente. La agitación se continuó a
-15°C durante 7 horas más hasta que se logró una conversión de
>99.5 area% de acuerdo con HPLC. La mezcla de reacción se calentó
a 0°C, se agitó durante 5 horas a 0-5°C, se calentó a 20°C y se
continúo la agitación durante 8 horas a 20-25°C. Se agregaron 225 g
20 de agua desmineralizada a la suspensión a 20-25°C durante 30
minutos para obtener una solución. La solución se filtró y el filtrado
así como la tubería del filtro se lavaron con 225 g de agua
desmineralizada. El pH de la solución se ajustó a 10.3-10.7 a través
de la adición de una solución de ácido clorhídrico acuosa
25 (aproximadamente 140 g de una solución de 7.8 m/m% en agua. Se

agregaron cristales de siembra como una suspensión de la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida (80 mg) en 5 g de agua y la mezcla se agitó durante aproximadamente 30 minutos a 20-25°C, hasta que se formó una suspensión. El pH de la suspensión después se ajustó a 8.5-9.0 a través de la adición una solución de ácido clorhídrico acuosa (aproximadamente 108 g de una solución de 7.8 m/m% en agua desmineralizada) a 20-25°C y la agitación se continuó durante al menos 30 minutos a 20-25°C. El producto sólido se aisló a través de filtración y la torta de filtro se lavó con una mezcla de 1:1 (v/v) de agua desmineralizada y 140 ml de metanol. El producto húmedo se secó a 45-50°C/5 mbarias durante 24 horas para obtener la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida. Rendimiento: 81.15 g; 99.3% de la teoría. El análisis de HPLC indicó una pureza de 97.6 área % para el producto, el cual comprendió 3.2% p/p de agua. Se encontró que el contenido de hidroxilamina es de 345 ppm, el cual es suficiente para la preparación de la sal de lactato correspondiente con <5 ppm de hidroxilamina.

20

EJEMPLO 2

Preparación de la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)-acrílico

Se disolvieron 2-metiltriptamina (100 g, 573.8 mmoles) y éster metílico del ácido (E)-3-(4-formil-fenil)-acrílico (115g, 604.6 mmoles)

25

en 1250 ml de metanol. La solución se agitó durante 1 hora a 20-25°C, para permitir la formación del intermediario de imina. La solución se diluyó con 1250 mL de metanol y se enfrió a -15°C. Se agregó borohidruro de sodio (16.25 g, 429.5 mmoles) en varias porciones durante aproximadamente 1 hora mientras se mantenía la temperatura a -15°C a -10°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más a esta temperatura y la reacción se extinguió mediante la lenta adición de la mezcla de reacción a una solución pre-enfriada de ácido clorhídrico (488 g de ácido clorhídrico concentrado en 337 g de agua y 198 g de metanol) a 0-5°C. Se formó una suspensión. El embudo de adición se agitó con 40 g de metanol y la temperatura se elevó a 60-65°C en 1 hora. La suspensión se agitó durante 1 hora a 60-65°C y la temperatura se redujo a -15°C en una hora. La suspensión se agitó durante 1 hora de -15°C a -10°C y el producto se asiló mediante filtración. La torta de filtro húmeda se lavó en varias porciones con una mezcla pre-enfriada (-10°C) de 300 mL de agua y 600 mL de metanol. El producto húmedo se secó a 50°C bajo presión reducida para obtener la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-([2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)-acrílico como producto. El producto usualmente tiene una pureza de >99 area% de acuerdo con HPLC. IR, NMR y HR-MS confirmaron la estructura propuesta. Punto de fusión: descomposición iniciando a 251-252°C.

EJEMPLO 3**Preparación de la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido
(E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil}fenil)-acrílico**

Se suspendieron 2-metiltriptamina (50 g, 287 mmoles) y éster
5 metílico del ácido (E)-3-(4-formil-fenil)-acrílico (54.6 g, 287 mmoles)
en 514 g de metanol. La solución se agitó durante 1 hora a 20-25°C
para permitir la formación del intermediario de imina. La solución se
enfrió a -15°C en aproximadamente 20 minutos. Se agregó
borohidruro de sodio (5.43 g, 143.5 mmoles) en varias porciones
10 durante aproximadamente 1 hora mientras se mantenía la
temperatura a -15°C a -10°C. La mezcla de reacción se agitó durante
30 minutos más a esta temperatura y la temperatura se elevó a 20-
25°C en aproximadamente 25 minutos. La mezcla de reacción se
agitó durante 30 minutos a 20-25°C y se agregaron lentamente 80 g
15 de agua mientras se mantenía la temperatura a 20-25°C. Se agregó
lentamente una solución acuosa de ácido clorhídrico (70.5 g de HCl
concentrado en 50 g de agua) a la mezcla de reacción de manera que
la temperatura se mantuvo a 20-25°C y se pudo controlar la
evolución del gas hidrógeno. La adición necesita aproximadamente 1
20 hora en este caso. Se agregó una segunda porción de una solución
de ácido clorhídrico acuoso (70.5 g de HCl concentrado en 50 g de
agua) en 30 minutos y la temperatura se elevó a 65°C en 30 minutos.
La suspensión se agitó durante 30 minutos a 65°C y la temperatura
se redujo a -15°C en 45 minutos. Después de 10 minutos de
25 agitación a -15°C, la temperatura se elevó otra vez a 65°C y la

suspensión se agitó durante 30 minutos a esta temperatura. Finalmente, la suspensión se enfrió a -15°C en 45 minutos y la agitación se continuó durante 30 minutos más a esta temperatura. El producto se aisló mediante filtración y la torta de filtro primero se lavó con metanol pre-enfriado (-15°C) (2 x 150 g). El producto húmedo se secó a 50°C bajo presión reducida para obtener la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)-acrílico pura como producto. El producto usualmente tiene una pureza de >99 area% de acuerdo con HPLC. IR, NMR y HR-MS confirmaron la estructura propuesta. Punto de fusión: descomposición empezó a $251-252^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 4

Preparación de la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido

(E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)-acrílico

Se suspendieron 2-metiltriptamina (50 g, 287 mmoles) y éster metílico del ácido (E)-3-(4-formil-fenil)-acrílico (54.6 g, 287 mmoles) en 514 g de metanol. La solución se agitó durante 1 hora a $20-25^{\circ}\text{C}$, para permitir la formación del intermediario de imina. La solución se enfrió a -15°C en aproximadamente 20 minutos. Se agregó borohidruro de sodio (5.43 g, 143.5 mmoles) en varias porciones durante aproximadamente 1 hora, mientras se mantenía la temperatura de -15°C a -10°C . La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más a esta temperatura y la temperatura se elevó a $20-25^{\circ}\text{C}$ en aproximadamente 25 minutos. La mezcla de reacción se

agitó durante 30 minutos a 20-25°C y se agregaron lentamente 80 g de agua mientras se mantenía la temperatura a 20-25°C. El pH de la mezcla de reacción se ajustó 8.5 a través de la lenta adición de una adición de ácido clorhídrico acuosa (aproximadamente 37.3 g de una
5 solución de 21.5 m/m% en agua) a 20-25°C, hasta que el pH de la solución alcanzó 8.5. La adición necesita aproximadamente 30 minutos en este caso. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 20-25°C para permitir la cristalización. En esta etapa, la solución puede ser sembrada con
10 cristales de la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)-acrílico para acelerar la cristalización. Se obtuvo una suspensión. Una segunda porción del ácido clorhídrico acuoso (36 g de una solución de HCl de 21.6% de m/m en agua) se agregó durante 30 minutos a 20-25°C, seguido por
15 la adición de una tercera porción de ácido clorhídrico acuoso (167.7 g de una solución de HCl de 21.6% m/m en agua) durante 30 minutos a 20-25°C. La suspensión se calentó a 65°C. Después, la suspensión se enfrió a -15°C y se agitó durante 30 minutos de -10 a -15°C para completar la cristalización. El producto se aisló mediante filtración y
20 la torta de filtro primero se lavó con metanol pre-enfriado (-15°C) (2 x 150 g). El producto húmedo se secó a 50°C bajo presión reducida para obtener la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)-acrílico pura, como producto. El producto usualmente tiene una pureza de >99 area% de
25 acuerdo con HPLC. IR, NMR y HR-MS confirmaron la estructura

propuesta. Punto de fusión: descomposición empezando a 251-252°C.

EJEMPLO 5

Preparación de 2-metiltripramina

Se cargaron fenilhidrazina (64.92 g, 0.60 moles) y etanol (278 g, 350 ml, 200 de prueba) a un matraz de fondo redondo de 2 L. La solución se agitó bajo nitrógeno y se calentó a 35°C. La reacción se mantuvo a 35-45°C, y se agregó 5-cloro-2-pentanona (74.54 g, 0.60 moles 97%) a partir de un embudo de goteo. La temperatura se mantuvo de entre 35-41°C y la adición de 5-cloro-2-pentanona se completo en 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se mantuvo a 35-40°C durante 30 minutos. Después, se agregó etanol (556 g, 700 ml, 190 de prueba) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó inmediatamente a reflujo y se mantuvo durante 50 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente durante 20 minutos.

El matraz después se equipo con destilación al vacío. Se destiló el etanol a 35 mm Hg, en un baño de agua a 35-45°C a una marca de 350 ml previamente provista (recogiendo 685 g, 820 ml de destilado). Se agregaron 500 g de agua desionizada a la solución residual. La destilación se continuó a las mismas condiciones a una marca de 450 ml previamente provista (recogiendo 332 g, 360 ml de destilado). Se agregaron 450 ml de agua desionizada a la mezcla residual nebulosa. La mezcla se enfrió a -25°C y la mezcla resultante

25

20

15

anexas.

10 Aunque la invención ha sido descrita anteriormente con referencia a sus modalidades específicas, es evidente que se pueden hacer varios cambios, modificaciones y variaciones sin apartarse del concepto inventivo aquí descrito. Por consiguiente, se pretende abarcar todos estos cambios, modificaciones y variaciones para que caigan dentro del espíritu y amplio alcance de las reivindicaciones

5 de 49.2 g.
<1%. El rendimiento teórico fue de 104.5 g; el rendimiento real fue producto se secó bajo vacío a 45°C hasta que se obtuvo un LOD de torta se lavó con tolueno (130 g, 150 ml, se enfrió a $\leq 0^{\circ}\text{C}$). El El producto (2-metiltriptamina) se aisló mediante filtración. La se lavó con tolueno (2 x 347 g, 400 ml).

REIVINDICACIONES

1. Un método para hacer N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, que comprende los pasos
5 de: (a) combinar el hidróxido de sodio y sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]-metil]fenil)-acrílico para formar una mezcla a una temperatura de aproximadamente -15°C; y subsecuentemente (b) agregar
10 hidroxilamina a la mezcla para formar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la temperatura del paso (a) es menor que aproximadamente -10°C.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la
15 sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)-acrílico se proporciona en forma de una suspensión en metanol.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el hidróxido de sodio se proporciona en la forma de una solución en
20 metanol.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el hidróxido de sodio se agrega a una sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]-metil]fenil)-acrílico durante aproximadamente 30 minutos.

25 6. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el

hidróxido de sodio se utiliza en una cantidad que varía de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 3.5 equivalentes.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la hidroxilamina se suministra en la forma de una solución en agua.

5 8. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la hidroxilamina se utiliza en una cantidad que varía de aproximadamente 4 a aproximadamente 13 equivalentes.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la hidroxilamina se agrega a la mezcla durante aproximadamente 30
10 minutos.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende el paso de agitar a la temperatura del paso (a) hasta que la reacción se completa o casi se completa.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que
15 comprende además el paso (c) de cristalizar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el paso (c) comprende los sub-pasos de:

- (c1) calentar la mezcla de reacción formada en el paso (b);
- 20 (c2) agitar la mezcla de reacción;
- (c3) agregar agua a la mezcla de reacción;
- (c4) filtrar la mezcla de reacción para proporcionar un filtrado;
- (c5) ajustar el pH del filtrado a un pH que varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 11;
- 25 (c6) agregar cristales de siembra de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-

metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida al
filtrado;

(c7) agitar el filtrado hasta que se presenta una suspensión;

(c8) ajusta el pH de la suspensión a un pH que varía de
5 aproximadamente 8.5 a aproximadamente 9; y

(c9) agitar la suspensión.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde
todos los sub-pasos (c1) a (c9) se conducen a la temperatura
obtenida por el calentamiento del sub-paso (c1).

10 14. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la
mezcla de reacción se calienta a una temperatura que varía de
aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C.

15 15. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde
los sub-pasos (c1) y (c2) se repiten para obtener un calentamiento
gradual.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el
pH del filtrado se ajusta a un pH que varía de aproximadamente 10.3
a aproximadamente 10.7 en el sub-paso (c5).

20 17. El método de acuerdo con la reivindicación 11, que además
comprende el paso (d) de aislar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-
indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida.

25 18. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el
paso (d) comprende los sub-pasos de: (d1) filtrar la N-hidroxi-3-[4-
[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida
cristalizada del paso (c); y (d2) secar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-

1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristalizada.

19. El método de acuerdo con la reivindicación 18, en donde una torta de filtro obtenida en el sub-paso (d1) se lava.

20. Un método para hacer sal de clorhidrato de éster metílico
5 del ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)-
acrílico, que comprende los pasos de:

(a) combinar 2-metiltriptamina y éster metílico del ácido (E)-3-(4-formil-fenil)-acrílico para formar una mezcla;

(b) agitar una mezcla durante un tiempo y a una temperatura
10 suficiente para formar un intermediario de imina; y

(c) reducir el intermediario de imina para formar la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)-acrílico.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la
15 temperatura del paso (a) varía de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la 2-metiltriptamina y el éster metílico del ácido (E)-3-(4-formil-fenil)-acrílico se disuelven en metanol en el paso (a).

20 23. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la mezcla se agita durante aproximadamente 1 hora, a una temperatura que varía de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el paso (c) comprende los sub-pasos de:

25 (c1) enfriar la mezcla;

(c2) agregar borohidruro de sodio a la mezcla; y

(c3) combinar la mezcla con ácido clorhídrico para precipitar la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)-acrílico.

5 25. El método de acuerdo con la reivindicación 24, en donde la mezcla se diluye con un solvente antes del sub-paso (c1).

26. El método de acuerdo con la reivindicación 24, en donde la mezcla se enfría a una temperatura de aproximadamente -15°C en el sub-paso (c1).

10 27. El método de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el borohidruro de sodio en el sub-paso (c2) se agrega en porciones.

28. El método de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el borohidruro de sodio en el sub-paso (c2) se agrega durante aproximadamente 1 hora mientras que la temperatura se mantiene en
15 un rango de aproximadamente -15°C a aproximadamente -10°C.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el borohidruro de sodio se agrega en forma sólida.

30. El método de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el sub-paso (c3) se realiza después de un período de agitación de la
20 mezcla del sub-paso (c2).

31. El método de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el sub-paso (c3) se realiza a través de la lenta adición de la mezcla a ácido clorhídrico pre-enfriado.

32. El método de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el
25 ácido clorhídrico se enfría a una temperatura de aproximadamente

0°C a aproximadamente 5°C.

33. El método de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el sub-paso (c3) comprende los sub-pasos de:

(c3a) calentar la mezcla del sub-paso (c2);

5 (c3b) agregar agua a la mezcla; y

(c3c) agregar ácido clorhídrico a la mezcla para precipitar la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)-acrílico.

34. El método de acuerdo con la reivindicación 33, en donde la
10 mezcla se calienta a una temperatura que varía de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C durante un período de tiempo de aproximadamente 25 minutos en el sub-paso (c3a).

35. El método de acuerdo con la reivindicación 33, en donde
lentamente se agrega agua después de un período de agitación de la
15 mezcla del sub-paso (c3a).

36. El método de acuerdo con la reivindicación 33, en donde el ácido clorhídrico se agrega en porciones.

37. El método de acuerdo con la reivindicación 34, en donde el ácido clorhídrico se agrega durante un período de aproximadamente
20 1.5 horas.

38. El método de acuerdo con la reivindicación 35, en donde una primera porción del ácido clorhídrico se agrega durante aproximadamente 1 hora y una segunda porción de ácido clorhídrico se agrega durante aproximadamente 30 minutos.

25 39. El método de acuerdo con la reivindicación 20, que

comprende además el paso (d) de cristalizar la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{{2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino}-metil}fenil)-acrílico.

40. El método de acuerdo con la reivindicación 39, en donde el
5 paso (d) comprende los sub-pasos de:

(d1) calentar la suspensión formada cuando el intermediario de imina se reduce en el paso (c);

(d2) agitar la suspensión a la temperatura del sub-paso (d1);

(d3) enfriar la suspensión; y

10 (d4) agitar la suspensión a una temperatura del sub-paso (d3).

41. El método de acuerdo con la reivindicación 40, en donde la temperatura del sub-paso (d1) varía de aproximadamente 60°C a aproximadamente 65°C.

42. El método de acuerdo con la reivindicación 40, en donde la
15 temperatura del sub-paso (d3) varía de aproximadamente -15°C a aproximadamente -10°C.

43. El método de acuerdo con la reivindicación 40, en donde los sub-pasos (d1) a (d4) son repetidos una o más veces.

44. El método de acuerdo con la reivindicación 40, que además
20 comprende el paso (e) de aislar la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{{2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino}-metil}fenil)-acrílico.

45. El método de acuerdo con la reivindicación 40, en donde el paso (e) comprende los sub-pasos de:

25 (e1) filtrar la suspensión del paso (d); y

(e2) secar la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{{2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino}metil}fenil)-acrílico.

46. El método de acuerdo con la reivindicación 45, en donde una torta de filtro obtenida en el sub-paso (e1) es lavada.

5 47. Un método para hacer 2-metiltriptamina, que comprende los pasos de:

(a) proporcionar una mezcla de fenilhidrazina y 5-cloro-2-pentanona en etanol a una primera temperatura;

(b) agregar etanol a la mezcla y llevar a reflujo la mezcla;

10 (c) destilar el etanol;

(d) agregar agua a la solución residual; y

(e) enfriar la solución residual para formar la 2-metiltriptamina.

48. El método de acuerdo con la reivindicación 47, en donde el paso (a) comprende los sub-pasos:

15 (a1) proporcionar una solución de fenilhidrazina en etanol;

(a2) calentar la solución a una temperatura que varía de aproximadamente 30°C a aproximadamente 40°C;

(a3) mantener la reacción a una temperatura que varía de aproximadamente 35°C a aproximadamente 45°C, mientras se agrega
20 5-cloro-2-pentanona a la mezcla de reacción; y

(a4) mantener la reacción durante un período de aproximadamente 30 minutos a la temperatura del paso (a3).

49. El método de acuerdo con la reivindicación 47, en donde la mezcla de reacción se calienta inmediatamente a reflujo y se
25 mantiene durante 50 minutos.

50. El método de acuerdo con la reivindicación 47, en donde la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente durante un período de aproximadamente 20 minutos antes del paso (c).

51. El método de acuerdo con la reivindicación 47, en donde el
5 etanol es parcialmente destilado.

52. El método de acuerdo con la reivindicación 47, en donde la destilación se continua y se agrega agua adicional a la mezcla residual antes del paso (e).

53. El método de acuerdo con la reivindicación 47, en donde la
10 solución residual se enfría a una temperatura menor que aproximadamente 25°C.

54. El método de acuerdo con la reivindicación 47, que comprende además el paso de:

(f) aislar y purificar la 2-metiltriptamina.

15 55. El método de acuerdo con la reivindicación 54, en donde el paso (f) comprende los sub-pasos de:

(f1) lavar la solución residual con tolueno;

(f2) aislar la 2-metiltriptamina;

(f3) lavar la 2-metiltriptamina con tolueno; y

20 (f4) secar la 2-metiltriptamina.

56. El método de acuerdo con la reivindicación 55, en donde se utiliza tolueno frío en el paso (f3).

57. El método de acuerdo con la reivindicación 55, en donde el secado se logra bajo vacío a 45°C hasta que se obtiene una pérdida
25 en el secado de <1%.

58. Un método para hacer la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil}fenil)-acrílico, que comprende los pasos de:

(a) combinar la 2-metiltriptamina y éster metílico del ácido (E)-3-(4-formil-fenil)-acrílico para formar una mezcla;

(b) agitar la mezcla durante un tiempo y a una temperatura suficiente para formar un intermediario de imina;

(c) reducir el intermediario de imina; y

(d) sembrar para formar la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil}fenil)-acrílico.

59. El método de acuerdo con la reivindicación 58, en donde la temperatura del paso (a) varía de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C.

60. El método de acuerdo con la reivindicación 58, en donde la 2-metiltriptamina y el éster metílico del ácido (E)-3-(4-formil-fenil)-acrílico se disuelven en metanol en el paso (a).

61. El método de acuerdo con la reivindicación 58, en donde la mezcla del paso (b) se agita durante aproximadamente 30 minutos a una temperatura que varía de aproximadamente 20 a aproximadamente 25°C.

62. El método de acuerdo con la reivindicación 58, en donde el paso (c) comprende los sub-pasos de:

(c1) enfriar la mezcla;

(c2) agregar borohidruro de sodio a la mezcla; y

(c3) combinar la mezcla con ácido clorhídrico.

63. El método de acuerdo con la reivindicación 58, en donde la mezcla se diluye con solvente antes del sub-paso (c1).

64. El método de acuerdo con la reivindicación 62, en donde la
5 mezcla se enfría a una temperatura de aproximadamente -15°C en el sub-paso (c1).

65. El método de acuerdo con la reivindicación 62, en donde el borohidruro de sodio en el sub-paso (c2) se agrega en porciones.

66. El método de acuerdo con la reivindicación 62, en donde el
10 borohidruro de sodio en el sub-paso (c2) se agrega durante aproximadamente 1 hora mientras la temperatura se mantiene a una escala de aproximadamente -15°C a aproximadamente -10°C .

67. El método de acuerdo con la reivindicación 62, en donde el borohidruro de sodio se agrega en forma sólida.

15 68. El método de acuerdo con la reivindicación 62, en donde el sub-paso (c3) se realiza a través de la lenta adición de la mezcla a ácido clorhídrico pre-enfriado.

69. El método de acuerdo con la reivindicación 68, en donde el ácido clorhídrico se enfría a una temperatura de aproximadamente
20 0°C a aproximadamente 5°C .

70. El método de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el sub-paso (c3) comprende los sub-pasos de:

(c3a) calentar la mezcla del sub-paso (c2);

(c3b) agregar agua a la mezcla; y

25 (c3c) agregar ácido clorhídrico a la mezcla.

71. El método de acuerdo con la reivindicación 70, en donde la mezcla se calienta a una temperatura que varía de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C durante un período de tiempo de aproximadamente 25 minutos en el sub-paso (c3a).

5 72. El método de acuerdo con la reivindicación 70, en donde se agrega lentamente agua después de un período de agitación de la mezcla del sub-paso (c3a).

73. El método de acuerdo con la reivindicación 70, en donde el ácido clorhídrico se agrega en porciones.

10 74. El método de acuerdo con la reivindicación 58, en donde el paso (d) comprende los sub-pasos de:

(d1) calentar la suspensión formada cuando el intermediario de imina se reduce en el paso (c);

(d2) agitar la suspensión a la temperatura del sub-paso (d1);

15 (d3) enfriar la suspensión; y

(d4) agitar la suspensión a la temperatura del sub-paso (d3).

75. El método de acuerdo con la reivindicación 74, en donde la temperatura del sub-paso (d1) es de aproximadamente 65°C.

20 76. El método de acuerdo con la reivindicación 74, en donde la temperatura del sub-paso (d3) varía de aproximadamente -15°C a aproximadamente -10°C.

77. El método de acuerdo con la reivindicación 71, en donde los sub-pasos (d1) a (d4) se repiten una o más veces.

25 78. El método de acuerdo con la reivindicación 71, que comprende además el paso (e) de aislar la sal de clorhidrato de éster

RESUMEN

Se preparan N-hidroxi-3-[4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida y materiales de partida de la misma, sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (E)-3-[4-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)-acrílico y 2-metil-triptamina, a través de métodos sintéticos nuevos.

10

15

20

25

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 December 2007 (21.12.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/146718 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(74) Agent: JACKSON, Oona, A.; Novartis, Corporate Intellectual Property, One Health Plaza Bldg. 104, East Hanover, NJ 07936-1080 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2007/070564

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 7 June 2007 (07.06.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/804,527 12 June 2006 (12.06.2006) US
60/867,878 30 November 2006 (30.11.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

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

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GmbH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ACEMOGLU, Murat [CH/CH]; Grellingerstrasse 53, CH-4052 Basel (CH). BAJWA, Joginder, S. [US/US]; 50 Linwood Avenue, Elmwood Park, New Jersey 07407 (US). PARKER, David, John [US/US]; 316 Ridge Road, West Milford, New Jersey 07480 (US). SLADE, Joel [US/US]; 14 Theresa Drive, Flanders, New Jersey 07836 (US).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2007/146718 A2

(54) Title: PROCESS FOR MAKING N-HYDROXY-3-[4-[[[2-(2-METHYL-1H-INDOL-3-YL)ETHYL]AMINO]METHYL]PHENYL]-2E-2-PROPENAMIDE AND STARTING MATERIALS THEREFOR

(57) Abstract: N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide and starting materials therefor are prepared by new synthetic methods.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/070564

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D209/16

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

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

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/22577 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH [AT]; BAIR KENNETH WALT) 21 March 2002 (2002-03-21) cited in the application Example P3, page 28	1-46, 58-78
A	EP 0 233 413 A (BEECHAM WUELFING GMBH & CO KG [DE]) 26 August 1987 (1987-08-26) Example 4	20
P, X	SLADE, JOEL ET AL: "Optimization and Scale-Up of the Grandberg Synthesis of 2-Methyltryptamine" ORGANIC PROCESS RESEARCH & DEVELOPMENT , 11(4), 721-725 CODEN: OPRDFK; ISSN: 1083-6160, 2007, XP002475383 the whole document	47-57
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 April 2008

Date of mailing of the international search report

24/04/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sahagún Krause, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/070564

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GRANDBERG I.I. ET AL: "INDOLES I. A New Method for the Synthesis of 2-Substituted Tryptamines" CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS, vol. 4, 1968, pages 632-633, XP002475384 Whole document, specially general method in page 633 -----	47-57

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/070564

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-19

preparation of
N-hydroxy-3-[4-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylaminomethyl]
-phenyl]-2E-2-propenamide (1) from
(E)-3-[4-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylaminomethyl]-pheny
l]-acrylic acid methyl ester hydrochloride salt (2)

2. claims: 20-46 and 58-78

the method of preparation of (2) from 2-methyltryptamine and
(E)-3-(4-formyl-phenyl)-acrylic acid methyl ester

3. claims: 47-57

the preparation of 2-methyltryptamine

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/070564

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0222577	A	21-03-2002	AT 376999 T	15-11-2007
			AU 8212901 A	26-03-2002
			BR 0113669 A	03-06-2003
			CA 2420899 A1	21-03-2002
			CN 1450991 A	22-10-2003
			CZ 20030573 A3	18-06-2003
			DE 60131179 T2	06-03-2008
			DK 1318980 T3	11-02-2008
			EP 1318980 A2	18-06-2003
			ES 2292610 T3	16-03-2008
			HU 0300880 A2	28-08-2003
			JP 4012819 B2	21-11-2007
			JP 2004509105 T	25-03-2004
			MX PA03001832 A	04-06-2003
			NO 20030867 A	25-02-2003
			NZ 524365 A	26-11-2004
			PL 361408 A1	04-10-2004
			RU 2302408 C2	10-07-2007
			SK 2422003 A3	11-09-2003
EP 0233413	A	26-08-1987	AU 597017 B2	24-05-1990
			AU 6682686 A	25-06-1987
			DE 3688397 D1	09-06-1993
			DE 3688397 T2	09-09-1993
			DK 625286 A	24-06-1987
			ES 2055688 T3	01-09-1994
			IE 60126 B1	01-06-1994
			JP 62181252 A	08-08-1987
			NZ 218754 A	28-05-1991
			PT 84014 A	01-01-1987
			US 4980368 A	25-12-1990
			ZA 8609616 A	28-09-1988

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-129402- -00000-0000

Fecha: 2008-12-04 16:37:27 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 110

cio
ITA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Edgar Navarro

Firma Responsable

Fecha

04-13-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	8 129402
	Solicitud internacional	PCT/US2007/070564
	Fecha inicio fase nacional	12/01/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	0606

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 2-3 ENE. 2009
adpall