



Organización y  
Digitalización CCA Ltda

QF



Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
INVENTARIO

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08 - 129405

SOLICITUD DE PATENTE DE  
INVENCION

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

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 03 Diciembre de 2008

# OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-129405- -00000-0000

Fecha: 2008-12-04 16:38:11 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 137

## PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000202

### 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 APODERADO**Nombre: 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 79782747Bta  
TP 74.295**INVENTOR (ES)  
(72)**Nombre: 1) Joginder S BAJWA; 2) David John PARKER; 3) Joel SLADE;Dirección: 1) 50 Linwood Avenue, Elmwood Park, New Jersey 07407 E.U.A.;2) 316 Ridge Road, West Milford, New Jersey 07480 E.U.A.;3) 14 Theresa Drive, Flanders, New Jersey 07836 E.U.A.Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses

5

**PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCTUS2007/070562 Fecha Junio 7, 2007Publicación Internacional No. WO 2007/146717 Fecha Diciembre 21, 2007

6

**Título (54)** PROCEDIMIENTO PARA HACER SALES DE N-HIDROXI-3-[4-[[[2-(2-METIL-1H-INDOL-3-IL)ETIL]AMINO]METIL]FENIL]-2E-2-PROPENAMIDA**Clasificación Internacional (51)** C07D 209/14**Prioridad**SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Junio 12, 2006

Octubre 20, 2006

(31) Número de  
Solicitud

60/804,529

60/853,259

9

**Comprobante de pago No.** 08-93,849**Fecha** 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

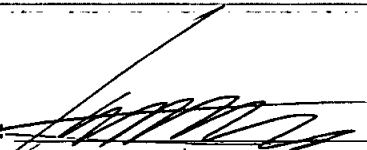


## FIGURA CARACTERÍSTICA:

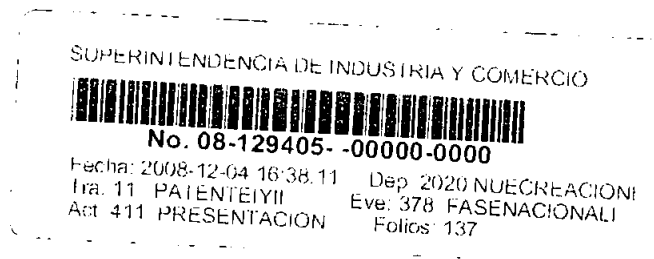


Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

IBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 93,849  
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. \_\_\_\_\_

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

---

*Nota del traductor:*

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María 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

5

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 OB  
JORGE E. SIERRA  
Licencia 376 1998

---

*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

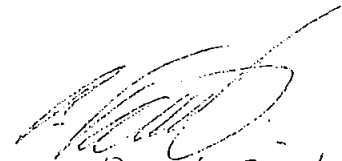
domiciliado en

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 Caron  
  
Pascal Thiebaut

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

8

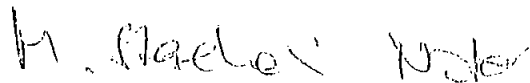
### Attestation

- 1 On this date, the 30<sup>th</sup> (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 30<sup>th</sup> (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 5<sup>th</sup>, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *Heidi Fischer*

3. in his/her function as *Mayor*

4. and certified by the seal of the *Basel-Stadt*

Certified *10. Aug. 2010*

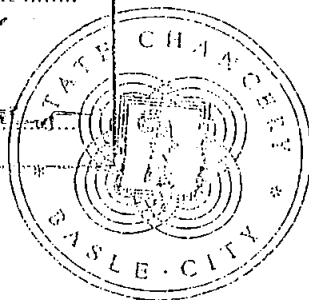
5. in Basel (Date) 6. on *10. Aug. 2010*

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

8. no. *2010/2010*

9. Seal / stamp: 10. Signature: *Heidi Fischer*

Heidi Fischer



**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. A345919
9. SELLO: DEL ESTADO DE NEW JERSEY
10. FIRMA: (ILEGIBLE)

Caso 50252

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 SALES 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 **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 11 de noviembre de 2008

(firma) Norma Gallina

#### RECONOCIMIENTO

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

Compareció ante mí el 11 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) Joginder S. BAJWA, (2) David John PARKER (3) Joel SLADE

Respectivamente residiendo en:

- (1) 50 Linwood Avenue, Elmwood Park, New Jersey 07407 Estados Unidos de America, ciudadano de Estados Unidos,
- (2) 316 Ridge Road, West Milford, New Jersey 07480, Estados Unidos de America ciudadano de Estados Unidos.
- (3) 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 SALES 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/US2007/070562**\*(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 **60/804,529**, y el **20 de octubre de 2006** y de acuerdo con la solicitud No. **60/853,259** (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 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 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 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

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 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

15  
Ejecutado el 6 de marzo de 2007.

Joel SLADE, (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 Joel SLADE, 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

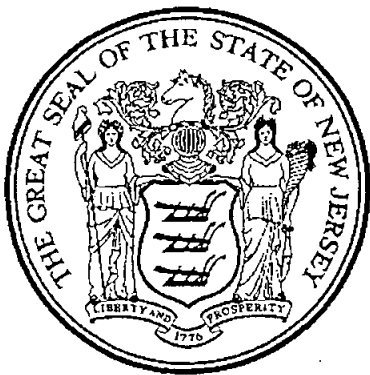
APOSTILLE

(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. A345919
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



A handwritten signature in black ink, appearing to be "R. David Rousseau", is written over a horizontal line.

Certificate Number: 113021400

Verify this certificate online at

[https://www1.state.nj.us/TYTR\\_StandingCert/ISP/Verify\\_Cert.jsp](https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/ISP/Verify_Cert.jsp)

17

Case 50252

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 SALTS OF 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 **Joginder S. BAJWA** on March 6, 2007, **David John PARKER** on March 6, 2007 and **Joel SLADE** on March 6, 2007.

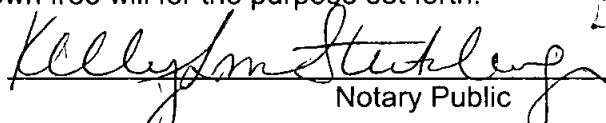
Date: November 11, 2008

  
Norma Gallina

**ACKNOWLEDGEMENT**

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

On this 11th 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) Joginder S. BAJWA, (2) David John PARKER and (3) Joel SLADE

respectively residing at

1. 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 SALTS OF N-HYDROXY-3-[4-[[[2-(2-METHYL-1H-INDOL-3-YL)ETHYLAMINO]METHYL]PHENYL]-2E-2-PROPENAMIDE

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/US07/070562\*, (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 60/804,529 and on 20 October 2006 and accorded Application Number 60/853,259 (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 6<sup>th</sup> day of March, 2007.

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

**ACKNOWLEDGEMENT**

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

On this 6<sup>th</sup> 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

(joint)

Patent Case 50252

Executed this 6<sup>th</sup> day of March, 20 07.

David John Parker L.S.  
David John PARKER

**ACKNOWLEDGEMENT**

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

On this 6<sup>th</sup> day of March, 20 07, 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

Executed this 6<sup>th</sup> day of March, 20 07.

Joel Slade L.S.  
Joel SLADE

**ACKNOWLEDGEMENT**

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

On this 6<sup>th</sup> day of March, 20 07, 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

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2007/146717 A3**

(51) International Patent Classification:  
C07D 209/14 (2006.01)

(21) International Application Number:  
PCT/US2007/070562

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/804,529 12 June 2006 (12.06.2006) US  
60/853,259 20 October 2006 (20.10.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): **NOVARTIS 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): **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) Agent: **JACKSON, Oona, A.**; Novartis. Corporate Intellectual Property, One Health Plaza Bldg. 104, East Hanover, NJ 07936-1080 (US).

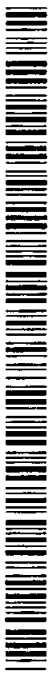
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AL, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, 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, SI, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, 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).

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:  
27 March 2008



WO 2007/146717 A3

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

(57) Abstract: Salts of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide are prepared by various methods.

- 1 -

# PROCESS FOR MAKING SALTS OF N-HYDROXY-3-[4-[[[2-(2-METHYL-1H-INDOL-3-YL)ETHYL]AMINO]METHYL]PHENYL]-2E-2-PROPENAMIDE

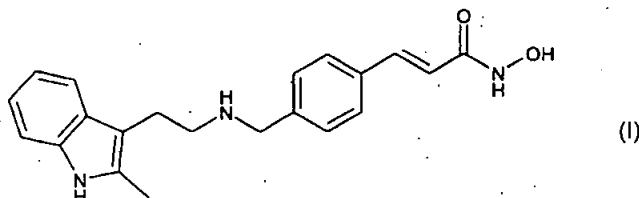
## BACKGROUND OF THE INVENTION

### Field of the Invention

[0001] This invention relates to processes for making salts of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide.

### 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



[0003] 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. WO 02/22577 does not disclose any specific salts or salt hydrates or solvates of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide.

## SUMMARY OF THE INVENTION

[0004] The present invention is directed to a method of preparing a crystalline salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide comprising the steps of: (a) dissolving or suspending N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-

- 2 -

yl)ethyl]amino)methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base in an appropriate amount of solvent; and (b) treating the N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino)methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base at an appropriate temperature with a salt forming agent, wherein the salt forming agent is selected from the group consisting of suppliers of hydrochloride, lactate, maleate, mesylate, tartarate, acetate, benzoate, citrate, fumarate, gentisate, malate, malonate, oxalate, phosphate, propionate, sulfate, succinate, sodium, potassium, calcium or zinc ions.

[0005] The present invention is further directed to a method of preparing the hydrochloride salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino)methyl]phenyl]-2E-2-propenamide comprising the steps of: (a) suspending N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino)methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base monohydrate in ethanol; (b) adding hydrochloric acid dropwise with stirring at ambient temperature, wherein the hydrochloric acid is present in a 50% molar excess amount; (c) stirring the reaction mixture for a time sufficient to cause precipitation of the hydrochloride salt; and (d) cooling the reaction mixture; and optionally (e) isolating the precipitated hydrochloride salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino)methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; (f) washing the salt with cold ethanol; and (g) drying the salt.

[0006] The present invention is further directed to a method of preparing the l-tartarate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino)methyl]phenyl]-2E-2-propenamide comprising the steps of: (a) suspending N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino)methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base monohydrate in ethanol; (b) adding l-tartaric acid dropwise with stirring at 60°C, wherein the l-tartaric acid is present in a 10% molar excess amount; (c) stirring the reaction mixture for a time sufficient to cause precipitation of the l-tartarate salt; and (d) cooling the reaction mixture; and optionally (e) isolating the precipitated l-tartarate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino)methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; (f) washing the salt with cold ethanol; and (g) drying the salt.

- 3 -

[0007] The present invention is further directed to a method of preparing the lactate monohydrate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide comprising the steps of: (a) suspending N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base monohydrate in acetone; (b) adding lactic acid dropwise with stirring at ambient temperature, wherein the lactic acid is present in an equimolar amount; (c) stirring the reaction mixture for a time sufficient to cause precipitation of the lactate monohydrate salt; and (d) cooling the reaction mixture; and optionally (e) isolating the precipitated lactate monohydrate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; (f) washing the salt with cold acetone; and (g) drying the salt.

[0008] The present invention is further directed to a method of preparing the anhydrous lactate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide comprising the steps of: (a) providing a solution of lactic acid; (b) suspending N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base in water; (c) heating the suspension to an appropriate temperature; (d) adding the solution of lactic acid to form a solution; (e) seeding the solution with a suspension of the anhydrous lactate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; (f) stirring the solution for a time; (g) heating the solution to a second appropriate temperature; (h) stirring the solution for a time; (i) cooling the solution; and (j) stirring the solution for a time sufficient to precipitate the anhydrous lactate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; and optionally (k) isolating the precipitated anhydrous lactate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; (l) washing the salt with water; and (m) drying the salt.

[0009] This invention is further directed to a method of preparing the anhydrous lactate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide comprising the steps of: (a) providing a solution of lactic acid; (b) suspending N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-

- 4 -

methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base in a 1:1 mixture of ethanol and water; (c) heating the suspension to an appropriate temperature; (d) adding the solution of lactic acid to form a solution; (e) cooling the solution; (f) seeding the solution with anhydrous lactate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; (g) stirring the solution for a time; (h) cooling the solution; and (i) stirring the solution for a time sufficient to precipitate the anhydrous lactate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; and optionally (j) isolating the precipitated anhydrous lactate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; (k) washing the salt with water; and (l) drying the salt.

**[0010]** The present invention is further directed to a method of preparing the mesylate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide comprising the steps of: (a) suspending N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base monohydrate in ethyl acetate; (b) adding methanesulfonic acid dropwise with stirring at ambient temperature, wherein the methanesulfonic acid is present in an equimolar amount; to produce a precipitate; (c) heating the reaction mixture to a temperature ranging from about 40°C to about 50°C for a time ranging from about 2 to about 4 hours; and (d) cooling the reaction mixture to precipitate the mesylate salt; and optionally (e) isolating the precipitated mesylate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; (f) washing the salt with cold ethyl acetate; and (g) drying the salt.

**[0011]** The present invention is further directed to a method of preparing the maleate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide comprising the steps of: (a) suspending N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base monohydrate in acetone; (b) adding maleic acid dropwise with stirring at 45°C, wherein the maleic acid is present in an equimolar amount; (c) stirring the reaction mixture for a time sufficient to cause precipitation of the maleate salt; and (d) cooling the

reaction mixture; and optionally (e) isolating the precipitated maleate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; (f) washing the salt with cold acetone; and (g) drying the salt.

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0012] As used herein, "salt" refers to a compound prepared by the reaction of an organic acid or base drug with a pharmaceutically acceptable mineral or organic acid or base; as used herein, "salt" includes hydrates and solvates of salts made in accordance with this invention. Exemplary pharmaceutically acceptable mineral or organic acids or bases are as listed in Tables 1-8 in *Handbook of Pharmaceutical Salts*, P.H. Stahl and C.G. Wermuth (eds.), VHCA, Zurich 2002, pp. 334-345. Co-pending U.S. Patent Application No. xx/xxx,xxx (Attorney Docket No. 50249), filed concurrently herewith, addresses the actual salts of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; the disclosure of that co-pending application is incorporated in its entirety by reference herein. As used herein, "polymorph" refers to a distinct "crystal modification" or "polymorphic form" or "crystalline form", which differs from another with respect to x-ray powder diffraction pattern, physicochemical and/or pharmacokinetic properties, and thermodynamic stability. Co-pending U.S. Patent Application No. xx/xxx,xxx (Attorney Docket No. 50249), filed concurrently herewith, addresses the various polymorphic forms of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide and salts thereof; the disclosure of that co-pending application is incorporated in its entirety by reference herein.

[0013] The first embodiment of the present invention is directed to a method of preparing a crystalline salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide comprising the steps of (a) dissolving or suspending N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base in an appropriate amount of solvent; and (b) treating the N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base at an appropriate

temperature with a salt forming agent, wherein the salt forming agent is selected from the group consisting of suppliers of hydrochloride, lactate, maleate, mesylate, tartarate, acetate, benzoate, citrate, fumarate, gentisate, malate, malonate, oxalate, phosphate, propionate, sulfate, succinate, sodium, potassium, calcium or zinc ions.

[0014] In the first step of the inventive method, N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base is dissolved or suspended in an appropriate amount of solvent at an appropriate temperature. N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base suitable for use in the present invention can take any hydrate, solvate or polymorphic form. In a preferred embodiment of the present invention, N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base monohydrate form H<sub>A</sub> is employed.

[0015] Solvents suitable for use in the present invention include, without limitation, ethanol, isopropyl alcohol, acetone, ethyl acetate, ethanol/water mixture, isopropyl alcohol/water mixture, acetone/water mixture, acetonitrile, tetrahydrofuran, 2-propanol and mixtures thereof.

[0016] In the second step of the present inventive method, the N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base is treated at an appropriate temperature with an appropriate salt forming agent selected from suppliers of hydrochloride, lactate, maleate, mesylate, tartarate, acetate, benzoate, citrate, fumarate, gentisate, malate, malonate, oxalate, phosphate, propionate, sulfate, succinate, sodium, potassium, calcium or zinc ions. The appropriate temperature typically ranges from about 0°C to about 60°C, more preferably from about ambient temperature to about 60°C. Most of the potential salt forming agents are capable of forming a salt at ambient temperature; suppliers for citrate, tartarate and propionate required elevated temperature for salt formation.

[0017] Suitable suppliers of hydrochloride, lactate, maleate, mesylate, tartarate, acetate, benzoate, citrate, fumarate, gentisate, malate, malonate, oxalate, phosphate, propionate, sulfate, succinate, sodium, potassium, calcium or zinc ions

- 7 -

include corresponding acids, i.e., hydrochloric acid, lactic acid, maleic acid, methanesulfonic acid, tartaric acid, acetic acid, benzoic acid, citric acid, fumaric acid, gentisic acid, malic acid, malonic acid, oxalic acid, phosphoric acid, propionic acid, sulfuric acid, succinic acid, NaOH, KOH, CaCl<sub>2</sub>, and ZnCl<sub>2</sub>. Suitable suppliers include, without limitation, those listed above, as well as variously substituted counterparts of those listed above. One of ordinary skill in the art will readily understand that the suitable suppliers are the salt forming agents used in the methods of this invention.

**[0018]** Typically the salt forming agent is provided in an equimolar amount as compared with the amount of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide used. In other embodiments of the invention, the salt forming agent can be provided in an excess, i.e., in a molar ratio of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide to salt forming agent ranging from about 1:1 to about 1:2.

**[0019]** In optional steps of the present inventive method, the temperature of the mixture of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide and salt forming agent is lowered, the salt is isolated by filtration or some other suitable means and the isolated salt is dried to remove residual solvent. For example, where the mixture of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide and salt forming agent affords a clear solution, it has been found helpful to lower the temperature to about 4°C in order to produce a precipitate.

**[0020]** It is important to note that variation of the parameters of the present inventive method results in the achievement of various polymorphic forms of the salts of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide. This is made clear in the below-presented examples and in co-pending U.S. Patent Application No. xx/xxx,xxx (Attorney Docket No. 50251).

**[0021]** A preferred embodiment of the present invention is directed to a method of preparing the hydrochloride salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-

- 8 -

3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide comprising the steps of: (a) suspending N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base monohydrate in ethanol; (b) adding hydrochloric acid dropwise with stirring at ambient temperature, wherein the hydrochloric acid is present in a 50% molar excess amount; (c) stirring the reaction mixture for a time sufficient to cause precipitation of the hydrochloride salt; and (d) cooling the reaction mixture. Optional steps for this embodiment of the invention include (e) isolating the precipitated hydrochloride salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; (f) washing the salt with cold ethanol; and (g) drying the salt.

**[0022]** Another preferred embodiment of the present invention is directed to a method of preparing the l-tartrate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide comprising the steps of: (a) suspending N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base monohydrate in ethanol; (b) adding l-tartaric acid dropwise with stirring at 60°C, wherein the l-tartaric acid is present in a 10% molar excess amount; (c) stirring the reaction mixture for a time sufficient to cause precipitation of the l-tartrate salt; and (d) cooling the reaction mixture. Optional steps for this embodiment include (e) isolating the precipitated l-tartrate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; (f) washing the salt with cold ethanol; and (g) drying the salt.

**[0023]** Yet another preferred embodiment of the present invention is directed to a method of preparing the lactate monohydrate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide comprising the steps of: (a) suspending N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base monohydrate in acetone; (b) adding lactic acid dropwise with stirring at ambient temperature, wherein the lactic acid is present in an equimolar amount; (c) stirring the reaction mixture for a time sufficient to cause precipitation of the lactate monohydrate salt; and (d) cooling the reaction mixture. Optional steps for

this embodiment include (e) isolating the precipitated lactate monohydrate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; (f) washing the salt with cold acetone; and (g) drying the salt.

**[0024]** Still another preferred embodiment of the present invention is directed to a method of preparing the anhydrous lactate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide comprising the steps of: (a) providing a solution of lactic acid; (b) suspending N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base in water; (c) heating the suspension to an appropriate temperature such as about 48°C; (d) adding the solution of lactic acid to form a solution; (e) seeding the solution with a suspension of the anhydrous lactate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; (f) stirring the solution for a time; (g) heating the solution to a second appropriate temperature; (h) stirring the solution for a time; (i) cooling the solution; and (j) stirring the solution for a time sufficient to precipitate the anhydrous lactate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide. Preferably lactic acid is provided in an amount ranging from about 1.1 molar equivalent to about 1.3 molar equivalent with respect to the free base. Preferably the lactic acid solution is added slowly over a period of time such as over 30 minutes. Preferably crystallization takes place at a temperature ranging from about 15°C to about 50°C. Optional steps for this embodiment include (k) isolating the precipitated anhydrous lactate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; (l) washing the salt with water; and (m) drying the salt. Drying is preferably conducted in vacuo at a temperature of about 50°C. In a preferred embodiment, step (a) is accomplished by diluting DL-lactic acid in water, heating to a temperature of about 90°C for a period of time of about 15 hours and then cooling.

**[0025]** Still another preferred embodiment of the present invention is directed to an alternative method of preparing the anhydrous lactate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide comprising the steps of: (a) providing a solution of lactic acid; (b) suspending N-

hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base in a 1:1 mixture of ethanol and water; (c) heating the suspension to an appropriate temperature such as about 60°C; (d) adding the solution of lactic acid to form a solution; (e) cooling the solution; (f) seeding the solution with anhydrous lactate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; (g) stirring the solution for a time; (h) cooling the solution; and (i) stirring the solution for a time sufficient to precipitate the anhydrous lactate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide. Preferably the lactic acid solution is added slowly over a period of time such as over 30 minutes. Optional steps for this embodiment include (j) isolating the precipitated anhydrous lactate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; (k) washing the salt with water; and (l) drying the salt. Drying is preferably conducted in vacuo at a temperature of about 45°C. In a preferred embodiment, step (a) is accomplished by diluting DL-lactic acid in water, heating to a temperature of about 90°C for a period of time of about 15 hours and then cooling.

[0026] Still another preferred embodiment of the present invention is directed to a method of preparing the mesylate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide comprising the steps of: (a) suspending N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base monohydrate in ethyl acetate; (b) adding methanesulfonic acid dropwise with stirring at ambient temperature, wherein the methanesulfonic acid is present in an equimolar amount, to produce a precipitate; (c) heating the reaction mixture to a temperature ranging from about 40°C to about 50°C for a time ranging from about 2 to about 4 hours; and (d) cooling the reaction mixture. Optional steps for this embodiment include (e) isolating the precipitated mesylate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; (f) washing the salt with cold ethyl acetate; and (g) drying the salt. It is noted that a yellow powder is initially formed in step (b); the yellow powder is a polymorph of the mesylate salt that contains more than the equimolar amount of

methanesulfonic acid. As a result, this solid is very highly hygroscopic.

However, upon gentle heating in step (c), the yellow powder is converted to a white crystalline solid that contains an equimolar amount of the methanesulfonic acid. This salt is non-hygroscopic. It is important to add the methanesulfonic acid at ambient temperature and to then increase the temperature; addition of the methanesulfonic acid at a higher temperature afforded immediate precipitation of the salt as a soft and gummy material.

[0027] Yet another preferred embodiment of the present invention is directed to a method of preparing the maleate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide comprising the steps of: (a) suspending N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base monohydrate in acetone; (b) adding maleic acid dropwise with stirring at 45°C, wherein the maleic acid is present in an equimolar amount; (c) stirring the reaction mixture for a time sufficient to cause precipitation of the maleate salt; and (d) cooling the reaction mixture. Optional steps for this embodiment include (e) isolating the precipitated maleate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; (f) washing the salt with cold acetone; and (g) drying the salt.

[0028] 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.

[0029] In the following examples, with regard to crystallinity, "excellent" refers to a material having XRPD main peaks which are sharp and have intensities above 70 counts; "good" refers to a material having XRPD main peaks which are sharp and have intensities within 30–70 counts; and "poor" refers to a material having XRPD main peaks which are broad and have intensities below 30 counts. In addition, "loss on drying" (LOD) refers to weight loss determined between ambient and decomposition temperatures. The later is approximated by the onset of the first derivative of the thermogravimetric curve vs. temperature. This is not the true onset, since weight loss does not occur with the same rate for all the salts.

Hence, the actual decomposition temperature may be lower than that stated. Salt formation, stoichiometry, and the presence or absence of solvents is confirmed by observing the  $^1\text{H}$ -NMR chemical shifts of the corresponding salt forming agents and reaction solvents (the tables contain one characteristic chemical shift for salt forming agents or solvents). Water content could not be extracted from the NMR data, because the water peaks were broad. The extent of protonation of the free base is assessed by the change in the chemical shift of the benzylic ( $\text{H}_{\text{bz}}$ ) protons. Further, salts of the present invention precipitated out as free-flowing powders (FFP), sticky amorphous materials (SAM) (which had a gummy consistency that tended to agglomerate, forming a single spherical mass or stick to the walls of the reaction vessel) or amorphous gels (AG). Finally, “—” indicates a measurement not taken.

### EXAMPLE 1

#### Preparation of Acetate Salt

[0030] About 40 to 50 mg of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base monohydrate was suspended in 1 ml of a solvent as listed in Table 1. A stoichiometric amount of acetic acid was subsequently added to the suspension. The mixture was stirred at either 60°C or ambient temperature (where a clear solution formed, stirring continued at 4°C). Solids were collected by filtration and analyzed by XRPD, TGA and in some instances  $^1\text{H}$ -NMR.

Table 1.

| Solvent | T, °C   | Physical Appear. | Crystallinity and Form           | LOD, %<br>$T_{\text{decomposition}}$<br>( $T_{\text{desolvation}}$ ) | $^1\text{H}$ -NMR                                                           |
|---------|---------|------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Acetone | ambient | FFP              | Excellent<br>$\text{S}_\text{A}$ | 13.5 (107.9)<br>147.9                                                | 1.89 (acetate, 3H)<br>2.08 (acetone, 6H)<br>3.74 ( $\text{H}_{\text{bz}}$ ) |
| IPA     | 60      | FFP              | Good<br>A                        | ~10.5 (72.5)<br>148.7                                                | —                                                                           |
| AcOEt   | 60      | FFP              | Good<br>A                        | 9.3 (105.1)<br>147.9                                                 | 1.89 (acetate, 3H)<br>3.73 ( $\text{H}_{\text{bz}}$ )                       |

- 13 -

[0031] The salt forming reaction in acetone produced a highly crystalline salt, with the ratio of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide to acetate of 1:1, identified as a stoichiometric acetone solvate S<sub>A</sub>. The salt forming reaction in isopropyl alcohol and ethyl acetate at 60°C produced the same crystalline, non-solvated acetate salt (form A). The accompanied weight loss above 105°C is either due to the loss of water (if the salt is a hydrate) or loss of acetic acid or both.

## EXAMPLE 2

### Preparation of Benzoate Salt

[0032] About 40 to 50 mg of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base monohydrate was suspended in 1 ml of a solvent as listed in Table 2. A stoichiometric amount of benzoic acid was subsequently added to the suspension. The mixture was stirred at ambient temperature (where a clear solution formed, stirring continued at 4°C). Solids were collected by filtration and analyzed by XRPD, TGA and in some instances <sup>1</sup>H-NMR.

Table 2.

| Solvent                           | T / °C  | Physical Appear. | Crystallinity and Form      | LOD %<br>T <sub>decomposition</sub> | <sup>1</sup> H-NMR                                                                   |
|-----------------------------------|---------|------------------|-----------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| EtOH:H <sub>2</sub> O<br>(1:0.05) | ambient | FFP              | excellent<br>S <sub>A</sub> | 1.5<br>prior to dec.<br>at 110 °C   | —                                                                                    |
| IPA:H <sub>2</sub> O<br>(1:0.05)  | ambient | FFP              | excellent<br>S <sub>B</sub> | 6.3 *<br>(isothermal<br>at 120 °C)  | 1.02 (IPA, 6H)<br>3.83 (H <sub>bz</sub> )                                            |
| EtOH                              | ambient | FFP              | excellent<br>S <sub>A</sub> | 5.2 *<br>(isothermal<br>at 120 °C)  | 1.04 (EtOH, 5H)<br>3.43 (EtOH, 1H)<br>7.93 (benzoate, 2H)<br>3.85 (H <sub>bz</sub> ) |
| IPA                               | ambient | FFP              | Excellent<br>S <sub>B</sub> | 1.5 % prior<br>dec. at 100<br>°C    | —                                                                                    |
| Acetone                           | ambient | FFP              | Excellent<br>A              | 0.5 %<br>160.2                      | 7.93 (benzoate, 2H)<br>3.84 (H <sub>bz</sub> )                                       |

\* Isothermal hold at 120°C for 10 minutes

- 14 -

[0033] The salt forming reaction in ethanol alone and with water produced the same ethanol solvate S<sub>A</sub>. The stoichiometry of the protonated base:benzoate:ethanol is 1:1:0.5 by NMR. Solvent loss and decomposition are closely spaced events at the heating rate of 10°C/min, and the ethanol content could not be determined initially. Eventually, it was determined by holding at 120°C for 10 min. The LOD of 5.2 % corresponds to 0.5 moles of ethanol per formula unit. Isopropyl alcohol alone and with water produced the same isopropanol (IPA) solvate S<sub>B</sub>. The stoichiometry of the protonated base:benzoate is 1:1 by NMR. Solvent loss and decomposition are closely spaced at the heating rate of 10°C/min, and the isopropanol content could not be determined initially. Eventually, it was determined by holding at 120°C for 10 min. The 6.3% LOD corresponds to 0.5 moles of IPA per formula unit. Based on solvent content and XRPD patterns, the two solvates S<sub>A</sub> and S<sub>B</sub> appeared to be isostructural. The salt forming reaction in acetone produced benzoate salt that did not contain any solvent or water, a 1:1 stoichiometric salt of excellent crystallinity and high decomposition temperature (form A).

### EXAMPLE 3

#### Formation of Hydrochloride Salt

[0034] About 40 to 50 mg of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base was suspended in 1 ml of a solvent as listed in Table 3. A stoichiometric amount of hydrochloric acid was subsequently added to the suspension. The mixture was stirred at either 60°C or ambient temperature (where a clear solution formed, stirring continued at 4°C). Solids were collected by filtration and analyzed by XRPD, TGA and in some instances <sup>1</sup>H-NMR.

Table 3.

| Solvent                           | T, °C   | Physical Appear.    | Crystallinity and Form | LOD, %<br>T <sub>decomposit.</sub> | <sup>1</sup> H-NMR      |
|-----------------------------------|---------|---------------------|------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| EtOH:H <sub>2</sub> O<br>(1:0.05) | 60      | Clear solut. to FFP | Excellent A            | 0.5                                | 4.20 (H <sub>bz</sub> ) |
| EtOH                              | Ambient | Clear solut. to     | excellent              | 1.1                                | 4.19 (H <sub>bz</sub> ) |

- 15 -

|         |         |                                  |                |       |                         |
|---------|---------|----------------------------------|----------------|-------|-------------------------|
|         |         | FFP                              | A              | 232.3 |                         |
| IPA     | Ambient | FFP<br>yellow to white<br>powder | excellent<br>A | —     | 4.18 (H <sub>bz</sub> ) |
| Acetone | Ambient | FFP to SAM to<br>FFP             | excellent<br>A | —     | 4.18 (H <sub>bz</sub> ) |
| AcOEt   | Ambient | FFP to SAM to<br>FFP             | excellent<br>A | —     | —                       |

[0035] All the above five reactions produced the same crystalline salt. The salt was anhydrous and decomposed at high temperature.

#### EXAMPLE 4

##### Formation of Hemi-Citrate Salt

[0036] About 40 to 50 mg of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base was suspended in 1 ml of a solvent as listed in Table 4. A stoichiometric amount of citric acid was subsequently added to the suspension. The mixture was stirred at either 60°C or ambient temperature (where a clear solution formed, stirring continued at 4°C). Solids were collected by filtration and analyzed by XRPD, TGA and in some instances <sup>1</sup>H-NMR.

Table 4.

| Solvent                               | T, °C         | Physical<br>Appear.     | Crystallinity<br>and Form | LOD, %<br>T <sub>decomposit</sub> | <sup>1</sup> H-NMR      |
|---------------------------------------|---------------|-------------------------|---------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| IPA:H <sub>2</sub> O<br>(1:0.05)      | 60            | SAM to<br>FFP           | excellent<br>A            | 0.4<br>184.3                      | 3.98 (H <sub>bz</sub> ) |
| Acetone                               | ambient<br>60 | FFP to<br>SAM to<br>FFP | excellent<br>A            | 5.0 to 5.8                        | —                       |
| EtOH                                  | 60            | SAM to<br>FFP           | excellent<br>A            | —                                 | —                       |
| IPA:H <sub>2</sub> O<br>(1:0.025)     | 60            | SAM to<br>FFP           | excellent<br>A            | 0.3<br>181.0                      | —                       |
| IPA:H <sub>2</sub> O<br>(1:0.05)      | 60            | SAM to<br>FFP           | excellent<br>A            | —                                 | —                       |
| Acetone:H <sub>2</sub><br>O (1:0.025) | 60            | SAM to<br>FFP           | excellent<br>A            | —                                 | —                       |
| Acetone:H <sub>2</sub><br>O (1:0.05)  | 60            | SAM to<br>FFP           | excellent<br>A            | 0.7<br>177.0                      | —                       |

[0037] Heating to 60°C (acetone and ethanol), as well as the introduction of water (isopropyl alcohol and water, acetone and water at 60°C) yielded a highly crystalline salt that does not contain any solvent or water. A high LOD value for acetone at ambient/60°C is due to the presence of amorphous material within the crystalline powder. The stoichiometry of the salt could not be determined by <sup>1</sup>H-NMR in DMSO-d<sub>6</sub>, since the expected peak for the citrate ion coincides with that of the solvent. However, <sup>13</sup>C-NMR spectroscopy indicated the presence of two <sup>13</sup>C = O signals at 177.3 and 171.6 ppm. The former is due to the protonated carboxylic group and the latter to the unprotonated carboxylate. Therefore, the salt stoichiometry is either 2:1 (most likely) or 1:1.

## EXAMPLE 5

### Formation of Hemi-Fumarate Salt

[0038] About 40 to 50 mg of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base monohydrate was suspended in 1 ml of a solvent as listed in Table 5. A stoichiometric amount of fumaric acid was subsequently added to the suspension. The mixture was stirred at either 60°C or ambient temperature (where a clear solution formed, stirring continued at 4°C). Solids were collected by filtration and analyzed by XRPD, TGA and in some instances <sup>1</sup>H-NMR.

Table 5.

| Solvent                           | T, °C   | Physical Appear.  | Crystallinity and Form                               | LOD, %<br>T <sub>decomposit.</sub> | <sup>1</sup> H-NMR                                                            |
|-----------------------------------|---------|-------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| EtOH                              | ambient | FFP to SAM to FFP | excellent<br>B                                       | 1.1 + 1.7<br>(2-step)<br>213.2     | 3.93 (H <sub>bz</sub> )<br>6.50 (1H, fumarate)                                |
| IPA                               | ambient | FFP               | consists of<br>one intense<br>peak<br>H <sub>A</sub> | 3.4 + 6.0<br>(2-step)<br>159.8     | 3.91 (H <sub>bz</sub> )<br>6.50 (1H, fumarate)<br>only small amount of<br>IPA |
| EtOH:H <sub>2</sub> O<br>(1:0.05) | ambient | FFP to SAM to FFP | excellent<br>A                                       | 0.7<br>217.4                       | 3.90 (H <sub>bz</sub> )<br>6.49 (1H, fumarate)                                |
| IPA:H <sub>2</sub> O<br>(1:0.05)  | ambient | FFP               | excellent                                            | 1.5                                | —                                                                             |

- 17 -

|                                    |         |                         |                |              |                                                |
|------------------------------------|---------|-------------------------|----------------|--------------|------------------------------------------------|
|                                    |         |                         | A              | 208.2        |                                                |
| IPA:H <sub>2</sub> O<br>(1:0.05)   | ambient | FFP                     | excellent<br>A | —            | —                                              |
| EtOH:H <sub>2</sub> O<br>(1:0.025) | ambient | FFP to<br>SAM to<br>FFP | poor<br>A      | 0.7<br>154.8 | —                                              |
| EtOH:H <sub>2</sub> O<br>(1:0.05)  | ambient | FFP to<br>SAM to<br>FFP | excellent<br>A | 0.9<br>217.1 | 3.90 (H <sub>bz</sub> )<br>6.49 (1H, fumarate) |

[0039] The salt forming reaction in isopropyl alcohol and acetone at ambient temperature produced fumarate salts of stoichiometry 2:1 (protonated base:fumarate), i.e., hemi-fumarate salts. Although none of them was a solvate, they had poor crystallinity and a low decomposition temperature. The LOD for isopropyl alcohol at ambient temperature was most likely associated with the loss of water (most likely H<sub>A</sub> form). The salt forming reaction in ethanol, ethanol and water, and isopropyl alcohol and water, all at ambient temperature or 60°C, produced a fumarate salt of stoichiometry 2:1 (protonated base:fumarate), i.e., hemi-fumarate salt. The salt forming reaction in ethanol and water and isopropyl alcohol and water (1:0.05), ambient or 60°C, produced identical XRPD spectra (anhydrous Form A). The spectrum of the salt formed by ethanol at ambient temperature, albeit similar, displays some small differences and it may represent a unique, hemi-fumarate polymorph (Form B) of similar structure.

## EXAMPLE 6

### Formation of Gentisate Salt

[0040] About 40 to 50 mg of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base was suspended in 1 ml of a solvent as listed in Table 6. A stoichiometric amount of 2,5-dihydroxybenzoic acid (gentisic acid) was subsequently added to the suspension. The mixture was stirred at either 60°C or ambient temperature (where a clear solution formed, stirring continued at 4°C). Solids were collected by filtration and analyzed by XRPD, TGA and in some instances <sup>1</sup>H-NMR.

Table 6.

| Solvent                           | T, °C | Physical<br>Appear.       | Crystallinity<br>and Form | LOD, %<br>T <sub>decomposit.</sub> | <sup>1</sup> H-NMR                              |
|-----------------------------------|-------|---------------------------|---------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------|
| EtOH:H <sub>2</sub> O<br>(1:0.05) | 60    | Clear<br>solut. to<br>FFP | excellent<br>A            | 0.3<br>235.5                       | 4.18 (H <sub>bz</sub> )<br>6.61 (1H, gentisate) |

[0041] The gentisate salt prepared was highly crystalline, anhydrous, and decomposed at a very high temperature. The stoichiometry of the salt is 1:1 by NMR.

## EXAMPLE 7

## Formation of Monohydrate Lactate Salt

[0042] About 40 to 50 mg of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base was suspended in 1 ml of a solvent as listed in Table 7. A stoichiometric amount of lactic acid was subsequently added to the suspension. The mixture was stirred at ambient temperature and when a clear solution formed, stirring continued at 4°C. Solids were collected by filtration and analyzed by XRPD, TGA and <sup>1</sup>H-NMR.

Table 7.

| Solvent | T, °C | Physical<br>Appear. | Crystallinity<br>and Form   | LOD, %<br>(T <sub>dissolution</sub> )<br>T <sub>decomposit.</sub> | <sup>1</sup> H-NMR      |
|---------|-------|---------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| IPA     | 4     | FFP                 | excellent<br>H <sub>A</sub> | 4.3 (79.3)<br>156.3                                               | —                       |
| Acetone | 4     | FFP                 | excellent<br>H <sub>A</sub> | 4.5 (77.8)<br>149.5                                               | 4.18 (H <sub>bz</sub> ) |

[0043] The salt forming reaction in isopropyl alcohol and acetone at 4°C produced a stoichiometric (1:1) lactate salt, a monohydrate. The salt is crystalline, begins to dehydrate above 77°C, and decomposes above 150°C.

## EXAMPLE 9

## Formation of Hemi-Malate Salt

[0046] About 40 to 50 mg of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base monohydrate was suspended in 1 ml of a solvent as listed in Table 9. A stoichiometric amount of malic acid was subsequently added to the suspension. The mixture was stirred at either 60°C or ambient temperature (where a clear solution formed, stirring continued at 4°C). Solids were collected by filtration and analyzed by XRPD, TGA and in some instances <sup>1</sup>H-NMR.

Table 9.

| Solvent                           | T, °C   | Physical Appear. | Crystallinity and Form      | LOD, %<br>T <sub>decompos.</sub> | <sup>1</sup> H-NMR                             |
|-----------------------------------|---------|------------------|-----------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------|
| EtOH:H <sub>2</sub> O<br>(1:0.05) | 60      | SAM to FFP       | excellent<br>A              | 1.9<br>206.0                     | 3.96 (H <sub>bz</sub> )<br>3.83 (0.5H, malate) |
| EtOH                              | 60      | SAM to FFP       | excellent<br>A              | 0.4<br>199.3                     | —                                              |
| IPA                               | 60      | SAM to FFP       | excellent<br>A              | —                                | —                                              |
| Acetone                           | 60      | SAM to FFP       | excellent<br>S <sub>A</sub> | 0.6<br>95                        | 3.97 (H <sub>bz</sub> )<br>3.84 (0.5H, malate) |
| EtOH:H <sub>2</sub> O<br>(1:0.05) | ambient | SAM to FFP       | excellent<br>A              | —                                | —                                              |

[0047] The salt forming reaction in ethanol and water, ethanol and isopropyl alcohol produced the same crystalline and anhydrous hemi-malate salt. The difference in LOD between ethanol and water (1:0.05) and ethanol may reflect varying amounts of amorphous material in the two samples. The salt forming reaction in acetone afforded a different hemi-malate salt that continuously loses weight above ~95°C. This salt is an acetone solvate (form S<sub>A</sub>). Solvent loss and decomposition are closely spaced thermal events.

## EXAMPLE 8

## Formation of Maleate Salt

[0044] About 40 to 50 mg of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base monohydrate was suspended in 1 ml of a solvent as listed in Table 8. A stoichiometric amount of maleic acid was subsequently added to the suspension. The mixture was stirred at either 60°C or ambient temperature (where a clear solution formed, stirring continued at 4°C). Solids were collected by filtration and analyzed by XRPD, TGA and in some instances <sup>1</sup>H-NMR.

Table 8.

| Solvent | T, °C      | Physical<br>Appear.       | Crystallinity<br>and Form     | LOD, %<br>T <sub>decompost.</sub> | <sup>1</sup> H-NMR                            |
|---------|------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------|
| EtOH    | RT to<br>4 | Clear<br>solut. to<br>FFP | Excellent<br>H <sub>A</sub> ? | 6.2 (RT)<br>150                   | 4.22 (H <sub>bz</sub> )<br>6.01 (2H, maleate) |
| IPA     | 60         | SAM to<br>FFP             | Excellent<br>A                | 0.2<br>178.1                      | 4.22 (H <sub>bz</sub> )<br>6.01 (2H, maleate) |
| Acetone | 60         | SAM to<br>FFP             | Excellent<br>A                | 0.2<br>176.1                      | 4.22 (H <sub>bz</sub> )<br>6.01 (2H, maleate) |

[0045] The salt forming reaction in isopropyl alcohol and acetone at 60°C produced highly crystalline, anhydrous solids that decompose above ~180°C. Maleic acid was the only dicarboxylic acid that produced a 1:1 salt with N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide. Its <sup>1</sup>H-NMR spectrum displays a resonance at 6.01 ppm, corresponding to the two olefinic protons, and a resonance at 10.79 ppm due to one unprotonated carboxylic acid. Maleic acid also formed a salt with high water content that is lost under mild heating conditions. It is likely that the salt forming reaction in ethanol (RT to 4°C) produced a hydrate (form H<sub>A</sub>).

## EXAMPLE 10

## Formation of Hemi-Malonate Salt

[0048] About 40 to 50 mg of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base was suspended in 1 ml of a solvent as listed in Table 10. A stoichiometric amount malonic acid was subsequently added to the suspension. The mixture was stirred at either 60°C or ambient temperature (where a clear solution formed, stirring continued at 4°C). Solids were collected by filtration and analyzed by XRPD, TGA and in some instances <sup>1</sup>H-NMR.

Table 10.

| Solvent | T, °C   | Physical Appear.  | Crystallinity and Form | LOD, %<br>T <sub>decompos.</sub> | <sup>1</sup> H-NMR                             |
|---------|---------|-------------------|------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------|
| EtOH    | 60      | SAM to FFP        | poor<br>A              | 1.0<br>169.5                     |                                                |
| IPA     | 60      | SAM to FFP        | good<br>A              | 1.5<br>174.1                     | 4.00 (H <sub>bz</sub> )<br>2.69 (1H, malonate) |
| Acetone | 60      | SAM to FFP        | good<br>A              | —                                | —                                              |
| Acetone | ambient | FFP to SAM to FFP | good<br>A              | —                                | —                                              |

[0049] All reactions afforded the same hemi-malonate salt. The crystallinity is usually good, although an amorphous halo could be seen in all the XRPD spectra. The water associated with these materials is likely due to increased moisture sorption by the amorphous component. Ambient conditions during synthesis appear to produce a better quality salt.

## EXAMPLE 11

## Formation of Mesylate Salt

[0050] About 40 to 50 mg of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base monohydrate was suspended in 1 ml of a solvent as listed in Table 11. A stoichiometric amount of methanesulfonic acid was subsequently added to the suspension. The mixture

was stirred at either 60°C or ambient temperature (where a clear solution formed, stirring continued at 4°C). Solids were collected by filtration and analyzed by XRPD, TGA and in some instances <sup>1</sup>H-NMR.

Table 11.

| Solvent | T, °C   | Physical Appear. | Crystallinity and Form | LOD, %<br>T <sub>decompos.</sub> | <sup>1</sup> H-NMR                                        |
|---------|---------|------------------|------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Acetone | 60      | SAM to FFP       | Excellent<br>A + B ?   | 1.6<br>172.8                     | 4.22 (H <sub>bz</sub> )<br>2.33 (~ 5H, methane sulfonate) |
| AcOEt   | ambient | FFP              | Excellent<br>A         | 1.3 + 1.3<br>(2-step)<br>170.9   | 4.22 (H <sub>bz</sub> )<br>2.36 (~ 5H, methane sulfonate) |

[0051] The salt forming reaction in ethyl acetate afforded a yellow salt, upon stirring at room temperature. The salt (form A) is crystalline, displays a 2-step weight loss and, by NMR, does not contain any solvent but appears to have more than one molecule of methanesulfonate (mesylate). The salt forming reaction in acetone afforded isolation of a white powder after heating at 60°C. It displayed excellent crystallinity but may be a composite of more than one polymorphic form (forms A and B). By NMR, it does not contain any solvent but appears to contain more than one molecule of methanesulfonate. Another salt forming reaction in ethyl acetate, in which reaction is initiated at ambient temperature and then the obtained yellowish powder suspension is heated to 50°C, afforded isolation of a new form B, as shown in Figure 5.

## EXAMPLE 12

### Formation of Oxalate Salt

[0052] About 40 to 50 mg of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamidine free base was suspended in 1 ml of a solvent as listed in Table 12. A stoichiometric amount of salt forming agent oxalic acid was subsequently added to the suspension. The mixture was stirred at either 60°C or ambient temperature (where a clear solution formed, stirring continued at 4°C). Solids were collected by filtration and analyzed by XRPD, TGA and in some instances <sup>1</sup>H-NMR.

Table 12.

| Solvent                           | T, °C   | Physical<br>Appear. | Crystallinity<br>and Form | LOD, %<br>T <sub>decompos.</sub> | <sup>1</sup> H-NMR |
|-----------------------------------|---------|---------------------|---------------------------|----------------------------------|--------------------|
| EtOH:H <sub>2</sub> O<br>(1:0.05) | 60      | FFP                 | Poor                      | —                                | —                  |
| IPA:H <sub>2</sub> O<br>(1:0.05)  | 60      | FFP                 | Poor                      | —                                | —                  |
| EtOH                              | ambient | waxy<br>solid       | Amorphous                 | —                                | —                  |
| IPA                               | ambient | waxy<br>solid       | Amorphous                 | —                                | —                  |
| Acetone                           | ambient | waxy<br>solid       | Amorphous                 | —                                | —                  |

[0053] Oxalate salts, although precipitated immediately upon addition of oxalic acid to suspensions of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide, were hard to isolate and appear to absorb water during filtration.

## EXAMPLE 13

## Formation of Phosphate Salt

[0054] About 40 to 50 mg of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base monohydrate was suspended in 1 ml of a solvent as listed in Table 13. A stoichiometric amount of phosphoric acid was subsequently added to the suspension. The mixture was stirred at either 60°C or ambient temperature (where a clear solution formed, stirring continued at 4°C). Solids were collected by filtration and analyzed by XRPD, TGA and in some instances <sup>1</sup>H-NMR.

Table 13.

| Solvent                           | T / °C   | Physical<br>Appear. | Crystallinity<br>and Form   | LOD %<br>T <sub>decompos.</sub> | <sup>1</sup> H-NMR                            |
|-----------------------------------|----------|---------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------|
| EtOH:H <sub>2</sub> O<br>(1:0.05) | 60       | FFP                 | excellent<br>H <sub>A</sub> | 7.0<br>179.6                    | 3.94 (H <sub>bz</sub> )                       |
| EtOH                              | ambient  | FFP                 | good<br>S <sub>A</sub>      | ~ 6.6                           | 1.1 (~1.5 H, EtOH)<br>4.00 (H <sub>bz</sub> ) |
| IPA                               | ambient  | FFP                 | excellent<br>S <sub>B</sub> | ~ 7.0                           | 1.02 (3-4 H, IPA)<br>4.00 (H <sub>bz</sub> )  |
| Acetone                           | RT to 60 | SAM to              | excellent                   | 1.0                             | 4.00 (H <sub>bz</sub> )                       |

- 24 -

|       |          |            |           |              |   |
|-------|----------|------------|-----------|--------------|---|
|       |          | FFP        | A         | 187.4        |   |
| AcOEt | RT to 60 | SAM to FFP | good<br>A | 1.2<br>175.5 | — |

[0055] The salt forming reaction in ethanol and isopropyl alcohol gave ethanol and isopropanol hemi-solvates (forms S<sub>A</sub> and S<sub>B</sub>, respectively). In ethanol and water, only traces of ethanol were detected by NMR, in spite of the large LOD. The material is either hygroscopic or a hydrate (form H<sub>A</sub>) that loses water upon gentle heating and vacuum conditions (the loss of water measured by TGA is complete in by ~60°C at 10°C/min). The salt forming reaction in acetone and ethyl acetate produced the same crystalline and anhydrous phosphate salt (form A). The stoichiometry is most likely 1:1. The salt displays a high decomposition temperature.

#### EXAMPLE 14

##### Formation of Propionate Salt

[0056] About 40 to 50 mg of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base monohydrate was suspended in 1 ml of a solvent as listed in Table 14. A stoichiometric amount of propionic acid was subsequently added to the suspension. The mixture was stirred at either 60°C or ambient temperature (where a clear solution formed, stirring continued at 4°C). Solids were collected by filtration and analyzed by XRPD, TGA and in some instances <sup>1</sup>H-NMR.

Table 14.

| Solvent | T, °C | Physical Appear. | Crystallinity and Form      | LOD, %<br>T <sub>decompos.</sub> | <sup>1</sup> H-NMR                                                  |
|---------|-------|------------------|-----------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| IPA     | 60    | FFP              | excellent<br>S <sub>A</sub> | 15.1                             | 0.97 (3H, propionic)<br>1.02 (~4 H, IPA)<br>3.73 (H <sub>bz</sub> ) |
| Acetone | 60    | FFP              | Excellent<br>A              | 7.0<br>98.9                      | 0.97 (3H, propionic)<br>3.73 (H <sub>bz</sub> )                     |
| AcOEt   | 60    | FFP              | Excellent<br>A              | 6.3<br>~ 100                     | —                                                                   |

[0057] A salt forming reaction in ethanol afforded the unreacted free base (most likely form H<sub>B</sub>). Isopropyl alcohol produced an IPA solvate of the propionate salt (form S<sub>A</sub>). Based on NMR, the IPA content is ~0.5. The salt shows a weight loss of 15%, which corresponds to the loss of IPA plus an unidentified component. The salt forming reaction in acetone and ethyl acetate produced the same crystalline and unsolvated salt (form A). A weight loss of 6.3 to 7%, that starts at ~100°C, is due to water (if the salt is a hydrate), propionic acid or a decomposition product. Upon completion of weight loss (~140°C), the salt decomposes. It should be pointed out that when the material is dissolved in DMSO for NMR, free propionic acid and only traces of propionate were detected.

### EXAMPLE 15

#### Formation of Sulfate Salt

[0058] About 40 to 50 mg of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base monohydrate was suspended in 1 ml of a solvent as listed in Table 15. A stoichiometric amount of sulfuric acid was subsequently added to the suspension. The mixture was stirred at either 60°C or ambient temperature (where a clear solution formed, stirring continued at 4°C). Solids were collected by filtration and analyzed by XRPD, TGA and in some instances <sup>1</sup>H-NMR.

Table 15.

| Solvent | T, °C   | Physical Appear. | Crystallinity and Form      | LOD, %<br>T <sub>decompos.</sub> | <sup>1</sup> H-NMR                                           |
|---------|---------|------------------|-----------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| IPA     | 60      | SAM to FFP       | excellent<br>S <sub>A</sub> | 8.9 to 12<br>162                 | 1.02 (6H, IPA)<br>1.10 (3H, IPA*)<br>4.22 (H <sub>bz</sub> ) |
| AcOEt   | ambient | FFP              | Poor<br>A                   | ~ 6.7<br>~ 160                   | 4.22 (H <sub>bz</sub> )                                      |

[0059] The salt forming reaction in isopropyl alcohol afforded isolation of a white crystalline salt. It was identified as an isopropanol solvate (form S<sub>A</sub>), containing 1.5 mol of IPA per formula unit. In DMSO, 0.5 mol of IPA is

protonated. The salt forming reaction in ethyl acetate afforded isolation of a yellow hygroscopic powder (form A). During filtration, the sample visibly absorbed moisture, and its poor crystallinity is attributed to this effect.

### EXAMPLE 16

#### Formation of Hemi-Succinate Salt

[0060] About 40 to 50 mg of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base monohydrate was suspended in 1 ml of a solvent as listed in Table 16. A stoichiometric amount of succinic acid was subsequently added to the suspension. The mixture was stirred at either 60°C or ambient temperature (where a clear solution formed, stirring continued at 4°C). Solids were collected by filtration and analyzed by XRPD, TGA and in some instances <sup>1</sup>H-NMR.

Table 16.

| Solvent                            | T, °C   | Physical Appear.  | Crystallinity and Form      | LOD, %<br>T <sub>decompos.</sub>      | <sup>1</sup> H-NMR                                                  |
|------------------------------------|---------|-------------------|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| EtOH:H <sub>2</sub> O<br>(1:0.05)  | 60      | SAM to FFP        | Excellent<br>A              | 1.1<br>203.7                          | 2.31 (2H, succinate)<br>3.86 (H <sub>bz</sub> )                     |
| IPA:H <sub>2</sub> O<br>(1:0.05)   | 60      | SAM to FFP        | Excellent<br>H <sub>A</sub> | 4.6                                   | 2.31 (2H, succinate)<br>3.85 (H <sub>bz</sub> )                     |
| EtOH                               | ambient | FFP to SAM to FFP | Excellent<br>A              | 1.1<br>194.6                          | 2.31 (2H, succinate)<br>3.85 (H <sub>bz</sub> )                     |
| IPA                                | ambient | FFP               | Good<br>S <sub>A</sub>      | 2.8 + 4.6<br>(90.6) (2-step)<br>155.8 | 1.02 (~ 3H, IPA)<br>2.32 (2H, succinate)<br>3.88 (H <sub>bz</sub> ) |
| Acetone                            | ambient | FFP               | Good<br>B                   | 1.5 + 1.3<br>(2-step)<br>162.3        | 2.31 (2H, succinate)<br>3.86 (H <sub>bz</sub> )                     |
| AcOEt                              | ambient | FFP               | Good<br>B                   | 1.3 + 2.9<br>154.5                    | —                                                                   |
| EtOH                               | 60      | SAM to FFP        | Excellent<br>A              | —                                     | —                                                                   |
| EtOH:H <sub>2</sub> O<br>(1:0.025) | 60      | SAM to FFP        | Excellent<br>A              | 1.0<br>197.3                          | 2.31 (2H, succinate)<br>3.85 (H <sub>bz</sub> )                     |
| EtOH:H <sub>2</sub> O<br>(1:0.05)  | 60      | SAM to FFP        | Excellent<br>A              | —                                     | —                                                                   |

[0061] Four distinctly different hemi-succinate salts were isolated: a monohydrate (form A) (ethanol at ambient), a hemi-solvate of isopropanol (form S<sub>A</sub>) (isopropyl alcohol), and two unsolvated forms A and B. Form A displays higher crystallinity, minimal weight loss up to 200°C, and higher decomposition temperature. In addition, it could be synthesized reproducibly, as demonstrated in ethanol and ethanol and water at 60°C.

### EXAMPLE 17

#### Formation of Hemi-Tartarate Salt

[0062] About 40 to 50 mg of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base monohydrate was suspended in 1 ml of a solvent as listed in Table 17. A stoichiometric amount of tartaric acid was subsequently added to the suspension. The mixture was stirred at either 60°C or ambient temperature (where a clear solution formed, stirring continued at 4°C). Solids were collected by filtration and analyzed by XRPD, TGA and in some instances <sup>1</sup>H-NMR.

Table 17.

| Solvent                            | T / °C   | Physical<br>Appear.     | Crystallinity<br>and Form | LOD %<br>T <sub>decompos.</sub> | <sup>1</sup> H-NMR                              |
|------------------------------------|----------|-------------------------|---------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------|
| EtOH:H <sub>2</sub> O<br>(1:0.05)  | RT to 60 | FFP to<br>SAM to<br>FFP | Excellent<br>A            | 0.5<br>206.9                    | 3.86 (1H, tartarate)<br>3.95 (H <sub>bz</sub> ) |
| EtOH:H <sub>2</sub> O<br>(1:0.025) | 60       | SAM to<br>FFP           | Excellent<br>A            | —                               | —                                               |
| EtOH:H <sub>2</sub> O<br>(1:0.05)  | 60       | SAM to<br>FFP           | Excellent<br>A            | 0.5<br>207.6                    | 3.86 (1H, tartarate)<br>3.95 (H <sub>bz</sub> ) |
| EtOH                               | 60       | SAM to<br>FFP           | Excellent<br>A            | —                               | —                                               |
| IPA:H <sub>2</sub> O<br>(1:0.05)   | 60       | SAM to<br>FFP           | Good<br>B                 | 1.9 and<br>3.4<br>> 160 °C      | 3.90 (1H, tartarate)<br>3.96 (H <sub>bz</sub> ) |

[0063] The salt forming reaction of the free base with tartaric acid required heating to elevated temperatures. A highly crystalline, anhydrous salt that decomposed above 200°C was isolated as a hemi-tartarate and was labeled as

- 28 -

form A. Form B was isolated once in isopropyl alcohol and water at 60°C and, although very similar in structure with A, significant differences were seen in its XRPD pattern.

### EXAMPLE 18

#### Formation of Anhydrous Lactate Salt

[0064] DL-lactic acid (4.0g, 85% solution in water, corresponding to 3.4 g pure DL-lactic acid) is diluted with water (27.2g), and the solution is heated to 90°C (inner temperature) for 15 hours. The solution is allowed to cool down to room temperature and is used as lactic acid solution for the following salt formation step.

[0065] N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base (10.0 g) is placed in a 4-necked reaction flask with mechanical stirrer. Demineralized water (110.5 g) is added, and the suspension is heated to 65°C (inner temperature) within 30 minutes. The DL-lactic acid solution is added to this suspension during 30 min at 65°C. During the addition of the lactate salt solution, the suspension converted into a solution. The addition funnel is rinsed with demineralized water (9.1 g), and the solution is stirred at 65°C for an additional 30 minutes. The solution is cooled down to 45°C (inner temperature) and seed crystals (10mg N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide lactate monohydrate) are added at this temperature. The suspension is cooled down to 33°C and is stirred for additional 20 hours at this temperature. The suspension is re-heated to 65°C, stirred for 1 hour at this temperature and is cooled to 33°C within 1 hour. After additional stirring for 3 hours at 33°C, the product is isolated by filtration, and the filter cake is washed with demineralized water (2x 20g). The wet filter-cake is dried in vacuo at 50°C to obtain the anhydrous N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide lactate salt as a crystalline product. The product is identical to the monohydrate salt (form H<sub>A</sub>) in HPLC and

in <sup>1</sup>H-NMR, with the exception of the integrals of water signals in the <sup>1</sup>H-NMR spectra.

[0066] In additional salt formation experiments carried out according to the procedure described above, the product solution was filtered at 65°C before cooling to 45°C, seeding and crystallization. In all cases, form A (anhydrate form) was obtained as product.

### EXAMPLE 19

#### Formation of Anhydrous Lactate Salt

[0067] DL-lactic acid (2.0g, 85% solution in water, corresponding to 1.7 g pure DL-lactic acid) is diluted with water (13.6 g), and the solution is heated to 90°C (inner temperature) for 15 hours. The solution was allowed to cool down to room temperature and is used as lactic acid solution for the following salt formation step.

[0068] N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base (5.0 g) is placed in a 4-necked reaction flask with mechanical stirrer. Demineralized water (54.85 g) is added, and the suspension is heated to 48°C (inner temperature) within 30 minutes. The DL-lactic acid solution is added to this suspension during 30 minutes at 48°C. A solution is formed. Seed crystals are added (as a suspension of 5mg N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide lactate salt, anhydrate form A, in 0.25g of water) and stirring is continued for 2 additional hours at 48°C. The temperature is raised to 65°C (inner temperature) within 30 minutes, and the suspension is stirred for additional 2.5 hours at this temperature. Then the temperature is cooled down to 48°C within 2 hours, and stirring is continued at this temperature for additional 22 hours. The product is isolated by filtration and the filter cake is washed with demineralized water (2x 10g). The wet filter-cake is dried in vacuo at 50°C to obtain anhydrous N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide lactate salt (form A) as a crystalline product.

## EXAMPLE 20

## Conversion of Monohydrate Lactate Salt to Anhydrous Lactate Salt

[0069] DL-lactic acid (0.59 g, 85% solution in water, corresponding to 0.5 g pure DL-lactic acid) is diluted with water (4.1 g), and the solution is heated to 90°C (inner temperature) for 15 hours. The solution is allowed to cool down to room temperature and is used as lactic acid solution for the following salt formation step.

[0070] 10g of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide lactate salt monohydrate is placed in a 4-necked reaction flask. Water (110.9 g) is added, followed by the addition of the lactic acid solution. The addition funnel of the lactic acid is rinsed with water (15.65 g). The suspension is heated to 82°C (inner temperature) to obtain a solution. The solution is stirred for 15 minutes at 82°C and is hot filtered into another reaction flask to obtain a clear solution. The temperature is cooled down to 50°C, and seed crystals are added (as a suspension of 10mg N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide lactate salt, anhydrate form, in 0.5g of water). The temperature is cooled down to 33°C and stirring is continued for additional 19 hours at this temperature. The formed suspension is heated again to 65°C (inner temperature) within 45 minutes, stirred at 65°C for 1 hour and cooled down to 33°C within 1 hour. After stirring at 33 °C for additional 3 hours, the product is isolated by filtration and the wet filter cake is washed with water (50 g). The product is dried in vacuo at 50°C to obtain crystalline anhydrous N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide lactate salt (form A).

## EXAMPLE 21

## Formation of Anhydrous Lactate Salt

[0071] DL-lactic acid (8.0g, 85% solution in water, corresponding to 6.8 g pure DL-lactic acid) was diluted with water (54.4 g), and the solution was heated to 90°C (inner temperature) for 15 hours. The solution was allowed to cool down to

room temperature and was used as lactic acid solution for the following salt formation step.

[0072] N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide (20 g) is placed in a 1L glass reactor, and ethanol/water (209.4 g of a 1:1 w/w mixture) is added. The light yellow suspension is heated to 60°C (inner temperature) within 30 minutes, and the lactic acid solution is added during 30 minutes at this temperature. The addition funnel is rinsed with water (10 g). The solution is cooled to 38°C within 2 hours, and seed crystals (20 mg of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide lactate salt, anhydrate form) are added at 38°C. After stirring at 38°C for additional 2 hours, the mixture is cooled down to 25°C within 6 hours. Cooling is continued from 25°C to 10°C within 5 hours, from 10°C to 5°C within 4 hours and from 5°C to 2°C within 1 hour. The suspension is stirred for additional 2 hours at 2°C, and the product is isolated by filtration. The wet filter cake is washed with water (2 x 30g), and the product is dried in vacuo at 45°C to obtain crystalline anhydrous N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide lactate salt (form A).

## EXAMPLE 22

### Formation of Sodium Salt

[0073] About 50 mg of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base monohydrate was suspended in 1 ml of methanol. A stoichiometric amount of sodium hydroxide was subsequently added to the suspension. The mixture was stirred at 50°C. Once a clear solution formed, stirring continued at 4°C. Solids were collected by filtration and analyzed by XRPD and TGA. The sodium salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide was isolated as a yellow highly hygroscopic powder, which absorbed moisture during filtration.

## EXAMPLE 23

## Formation of Potassium Salt

[0074] About 50 mg of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base monohydrate was suspended in 1 ml of methanol. A stoichiometric amount of potassium hydroxide was subsequently added to the suspension. The mixture was stirred at 50°C. Once a clear solution formed, stirring continued at 4°C. Solids were collected by filtration and analyzed by XRPD and TGA. The potassium salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide was isolated as a yellow highly hygroscopic powder, which absorbed moisture during filtration.

## EXAMPLE 24

## Formation of Calcium Salt

[0075] About 50 mg of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base monohydrate was suspended in 1 ml of methanol. A stoichiometric amount of sodium hydroxide was subsequently added to the suspension. The mixture was stirred at 50°C. Once a clear solution formed, a stoichiometric amount of calcium dichloride was added causing an immediate precipitation of yellowish solid. Solids were collected by filtration and analyzed by XRPD and TGA. The calcium salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide was less hygroscopic than the sodium or potassium salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide and could be readily isolated.

## EXAMPLE 25

## Formation of Zinc Salt

[0076] About 50 mg of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base monohydrate was

- 33 -

suspended in 1 ml of methanol. A stoichiometric amount of sodium hydroxide was subsequently added to the suspension. The mixture was stirred at 50°C. Once a clear solution formed, a stoichiometric amount of zinc sulfate was added causing an immediate precipitation of yellowish solid. Solids were collected by filtration and analyzed by XRPD and TGA. The zinc salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide was less hygroscopic than the sodium or potassium salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide and could be readily isolated.

#### EXAMPLE 26

##### Formation of Hydrochloride Salt

[0077] 3.67 g (10 mmol) of the free base monohydrate (N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide) and 40 ml of absolute ethanol were charged in a 250 ml 3-neck flask equipped with a magnetic stirrer and an addition funnel. To the stirred suspension were added dropwise 7.5 ml of 2 M HCl (15 mmol, 50% excess), affording a clear solution. A white solid precipitated out within 10 minutes, and stirring continued at ambient for an additional 2 hours. The mixture was cooled in an ice bath for approximately 30 min, and the white solid was recovered by filtration. It was washed once with cold ethanol (10ml) and dried overnight under vacuum to yield 3.72 g of the chloride salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide (96.2%).

[0078] It should be noted that HCl was used in excess to improve the yield, although equimolar amounts afforded yields of greater than 80%. Di-salt formation via protonation of the methyl-1H-indol-3-yl ring does not occur even when HCl is used in large excess. Reactions with 1, 1.5, and 2 equivalents of HCl afforded the same monochloride salt as a product. In addition, NMR data show no shifts for any of the protons in the vicinity of the ring, as it would have happened upon protonation.

## EXAMPLE 27

## Formation of L-Tartarate Salt

[0079] 3.67 g (10 mmol) of the free base monohydrate (N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide) and 50 ml of absolute ethanol were charged in a 250 ml 3-neck flask equipped with a magnetic stirrer and an addition funnel. The mixture was heated to 60°C, and to the hot suspension were added dropwise 0.83 g (5.5mmol, 10% excess) of l-tartaric acid dissolved in 15 ml absolute ethanol. Initially, large yellow agglomerates formed that prevented adequate stirring, but overtime these were converted to free flowing and stirrable yellow powder. Stirring continued at 60°C for 2 hours. The mixture was subsequently cooled to room temperature and placed in an ice bath for approximately 30 min. The yellow powder was recovered by filtration and washed once by cold absolute ethanol (10ml). It was dried overnight under vacuum to yield 4.1 g of the l-tartarate (hemi-tartarate) salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide (96.6%).

## EXAMPLE 28

## Formation of Lactate Monohydrate Salt

[0080] 3.67g (10mmol) of the free base monohydrate (N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide) and 75 ml of acetone were charged in a 250 ml 3-neck flask equipped with a magnetic stirrer and an addition funnel. To the stirred suspension were added dropwise 10 ml of 1 M lactic acid in water (10 mmol) dissolved in 20 ml acetone, affording a clear solution. Stirring continued at ambient and a white solid precipitated out after approximately 1 hour. The mixture was cooled in an ice bath and stirred for an additional hour. The white solid was recovered by filtration and washed once with cold acetone (15ml). It was subsequently dried under vacuum to yield 3.94 g of the lactate monohydrate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide (86.2%).

## EXAMPLE 29

## Formation of Mesylate Salt

[0081] 3.67 g (10 mmol) of the free base monohydrate (N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide) and 75 ml of ethyl acetate were charged in a 250 ml 3-neck flask equipped with a mechanical stirrer and an addition funnel. To the stirred suspension were added dropwise 0.65 ml (10 mmol) of methane sulfonic acid dissolved in 20 ml of ethyl acetate, affording a stirrable suspension of a free flowing yellow powder. The mixture was heated to 50°C and kept there overnight, and during that time the yellow powder converted to a white solid. The suspension was cooled to room temperature and the white solid was recovered by filtration. It was washed once with cold ethyl acetate (15 ml) and dried overnight under vacuum to yield 4.38 g of the mesylate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide (98.3%).

[0082] It is noted that the initially formed yellow powder is a polymorph of the mesylate salt that contains more than the equimolar amount of methane sulfonic acid. As a result, this solid is very highly hygroscopic. Upon gentle heating to 40 or 50°C and within 2 to 4 hours, the yellow powder converts to a white crystalline solid that contains the equimolar amount of the methane sulfonic acid. This salt is non-hygroscopic. It is also advised that addition of the methane sulfonic acid is done at ambient temperature and the temperature increased afterwards. It was observed that addition at higher temperature afforded the immediate precipitation of the salt as a soft and gummy material.

## EXAMPLE 30

## Formation of Maleate Salt

[0083] 3.67 g (10 mmol) of the free base monohydrate (N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide) and 75 ml of acetone were charged in a 250 ml 3-neck flask equipped with a mechanical stirrer and an addition funnel. The mixture was heated to 45°C, and to the hot suspension were added dropwise 1.16g (10mmol) of maleic acid dissolved in 25

- 36 -

ml acetone. Although the addition was slow, the salt precipitated out as a soft gummy solid hindering stirring. Stirring continued overnight at 45°C and during that time the solid converted to a white free-flowing powder. The mixture was cooled to room temperature and placed in an ice bath for approximately 30 min. The white solid was recovered by filtration, washed once with cold acetone (15 ml), and dried overnight under vacuum to yield 4.21 g of the maleate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide (90.5%).

[0084] It is noted that a more preferable solvent for synthesis is 2-propanol. During optimization, however, it was observed that, in addition to the desired form, another polymorph with a low decomposition temperature (118.9°C) could be isolated from 2-propanol as a yellow powder.

[0085] 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, and variations that fall within the spirit and broad scope of the appended claims. All patent applications, patents, and other publications cited herein are incorporated by reference in their entirety.

#### [0086] EXAMPLE 31

##### [0087] Formation of the Lactate Salt

A flow diagram for the synthesis of LBH589 lactate is provided in Figure A. A nomenclature reference index of the intermediates is provided below in the Nomenclature Reference Index:

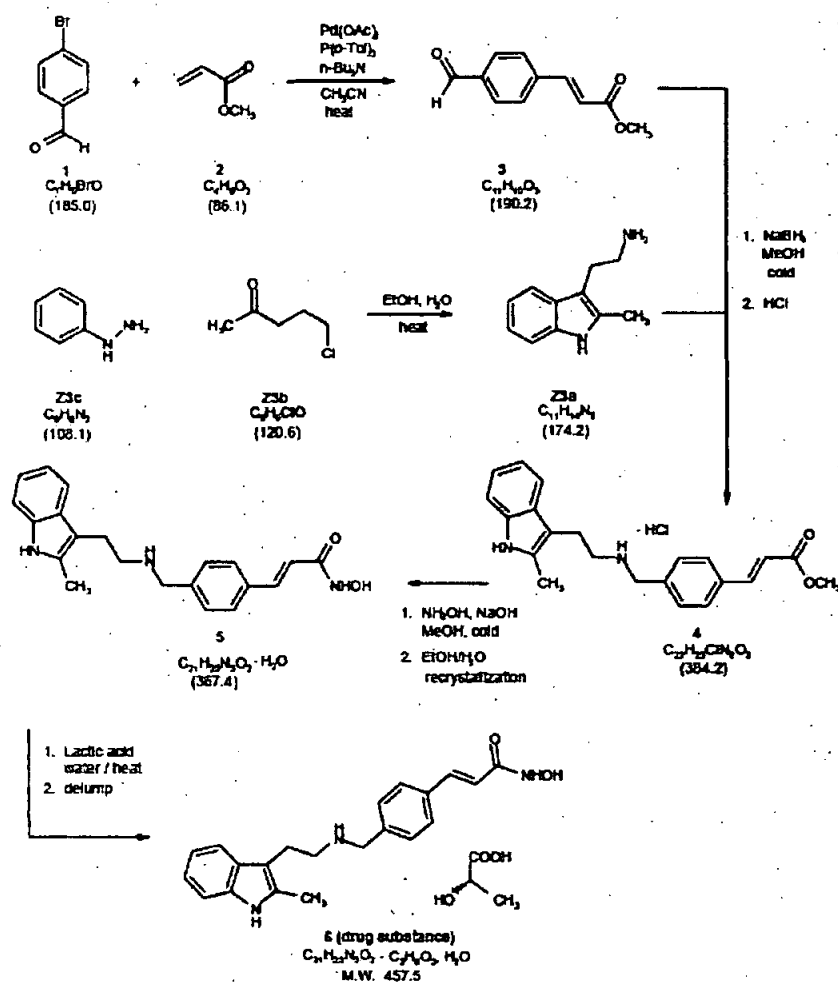
#### Nomenclature reference index

| Compound | Chemical name                                                                                                  |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1        | 4-Bromo-benzaldehyde                                                                                           |
| 2        | Methyl acrylate                                                                                                |
| 3        | (2E)-3-(formylphenyl)-2-propenoic acid, methyl ester                                                           |
| 4        | 3-[4-[[[2-(2-Methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2-propenoic acid, methyl ester, monohydrochloride |

- 37 -

- 5 (2E)-N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2-propenamide
- 6 2-hydroxypropanoic acid, compd. with 2(E)-N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2-propenamide
- Z3a 2-Methyl-1H-indole-3-ethanamine
- Z3b 5-Chloro-2-pentanone
- Z3c Phenylhydrazine

Figure A: Synthesis of LBH589 Lactate



- 38 -

The manufacture of **LBH589** lactate (**6**) drug substance is via a convergent synthesis; the point of convergence is the condensation of indole-amine **Z3a** with aldehyde **3**.

The synthesis of indole-amine **Z3a** involves reaction of 5-chloro-2-pentanone (**Z3b**) with phenylhydrazine (**Z3c**) in ethanol at reflux (variation of Fischer indole synthesis).

Product isolation is by an extractive work-up followed by crystallization. Preparation of aldehyde **3** is by palladium catalyzed vinylation (Heck-type reaction; Pd(OAc)<sub>2</sub>/P(o-Tol)<sub>3</sub>/Bu<sub>3</sub>N in refluxing CH<sub>3</sub>CN) of 4-bromobenzylaldehyde (**1**) with methyl acrylate (**2**) with product isolation via precipitation from dilute HCl solution. Intermediates **Z3a** and **3** are then condensed to an imine intermediate, which is reduced using sodium borohydride in methanol below 0 °C (reductive amination). The product indole-ester **4**, isolated by precipitation from dilute HCl, is recrystallized from methanol/water, if necessary. The indole ester **4** is converted to crude **LBH589** free base **5** via reaction with hydroxylamine and sodium hydroxide in water/methanol below 0°C. The crude **LBH589** free base **5** is then purified by recrystallization from hot ethanol/water, if necessary. **LBH589** free base **5** is treated with 85% aqueous racemic lactic acid and water at ambient temperature. After seeding, the mixture is heated to approximately 65°C, stirred at this temperature and slowly cooled to 45-50°C. The resulting slurry is filtered and washed with water and dried to afford **LBH589** lactate (**6**).

If necessary the **LBH589** lactate **6** may be recrystallised once again from water in the presence of 30 mol% racemic lactic acid. Finally the **LBH589** lactate is delumped to give the drug substance. If a rework of the **LBH589** lactate drug substance **6** is required, the **LBH589** lactate salt is treated with sodium hydroxide in ethanol/water to liberate the **LBH589** free base **5** followed by lactate salt formation and delumping as described above.

All starting materials, reagents and solvents used in the synthesis of **LBH589** lactate are tested according to internal specifications or are purchased from established suppliers against a certificate of analysis.

- 39 -

## WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method of preparing a crystalline salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide comprising the steps of:

(a) dissolving or suspending N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base in an appropriate amount of solvent; and

(b) treating the N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base at an appropriate temperature with a salt forming agent,

wherein the salt forming agent is selected from the group consisting of suppliers of hydrochloride, lactate, maleate, mesylate, tartarate, acetate, benzoate, citrate, fumarate, gentisate, malate, malonate, oxalate, phosphate, propionate, sulfate, succinate, sodium, potassium, calcium or zinc ions.

2. The method of claim 1, wherein the solvent is selected from the group consisting of ethanol, isopropyl alcohol, acetone, ethyl acetate, ethanol/water mixture, isopropyl alcohol/water mixture, acetone/water mixture, acetonitrile, tetrahydrofuran, 2-propanol and mixtures thereof.

3. The method of claim 1, wherein the temperature in step (b) ranges from ambient temperature to about 60°C.

4. The method of claim 1, wherein the salt forming agent is selected from the group consisting of hydrochloric acid, lactic acid, maleic acid, methanesulfonic acid, tartaric acid, acetic acid, benzoic acid, citric acid, fumaric acid, gentisic acid, malic acid, malonic acid, oxalic acid, phosphoric acid, propionic acid, sulfuric acid, succinic acid, NaOH, KOH, CaCl<sub>2</sub>, and ZnCl<sub>2</sub>.

5. The method of claim 1, wherein a molar ratio of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide to salt forming agent ranges from about 1:1 to about 1:2.

6. The method of claim 1, wherein equimolar amounts of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide and salt forming agent are used.

7. The method of claim 1 further comprising the step of:

(c) lowering the temperature of the mixture of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide and salt forming agent.

8. The method of claim 1 further comprising the step of:

(d) isolating the salt.

9. The method of claim 1 further comprising the step of:

(d) drying the salt.

10. A method of preparing the hydrochloride salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide comprising the steps of:

(a) suspending N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base monohydrate in ethanol;

(b) adding hydrochloric acid dropwise with stirring at ambient temperature, wherein the hydrochloric acid is present in a 50% molar excess amount;

(c) stirring the reaction mixture for a time sufficient to cause precipitation of the hydrochloride salt; and

(d) cooling the reaction mixture.

11. The method of claim 10 further comprising the steps of:

(e) isolating the precipitated hydrochloride salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide;

(f) washing the salt with cold ethanol; and

(g) drying the salt.

12. A method of preparing the l-tartrate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide comprising the steps of:

- (a) suspending N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base in ethanol;
- (b) adding l-tartaric acid dropwise with stirring at 60°C, wherein the l-tartaric acid is present in a 10% molar excess amount;
- (c) stirring the reaction mixture for a time sufficient to cause precipitation of the l-tartrate salt; and
- (d) cooling the reaction mixture.

13. The method of claim 12 further comprising the steps of:

- (e) isolating the precipitated l-tartrate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide;
- (f) washing the salt with cold ethanol; and
- (g) drying the salt.

14. A method of preparing the lactate monohydrate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide comprising the steps of:

- (a) suspending N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base monohydrate in acetone;
- (b) adding lactic acid dropwise with stirring at ambient temperature, wherein the lactic acid is present in an equimolar amount;
- (c) stirring the reaction mixture for a time sufficient to cause precipitation of the lactate monohydrate salt; and
- (d) cooling the reaction mixture.

15. The method of claim 14 further comprising the steps of:

- (e) isolating the precipitated lactate monohydrate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide;

- 42 -

- (f) washing the salt with cold acetone; and
- (g) drying the salt.

16. A method of preparing the anhydrous lactate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide comprising the steps of:

- (a) providing a solution of lactic acid;
- (b) suspending N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base in water;
- (c) heating the suspension to an appropriate temperature;
- (d) adding the solution of lactic acid to form a solution;
- (e) seeding the solution with a suspension of the anhydrous lactate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide;
- (f) stirring the solution for a time;
- (g) heating the solution to a second appropriate temperature;
- (h) stirring the solution for a time;
- (i) cooling the solution; and
- (j) stirring the solution for a time sufficient to precipitate the anhydrous lactate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide.

17. The method of claim 16 further comprising the steps of:

- (k) isolating the precipitated anhydrous lactate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide;
- (l) washing the salt with water; and
- (m) drying the salt.

18. A method of preparing the anhydrous lactate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide comprising the steps of:

- (a) providing a solution of lactic acid;

- 43 -

- (b) suspending N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base in a 1:1 mixture of ethanol and water;
- (c) heating the suspension to an appropriate temperature;
- (d) adding the solution of lactic acid to form a solution;
- (e) cooling the solution;
- (f) seeding the solution with anhydrous lactate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide;
- (g) stirring the solution for a time;
- (h) cooling the solution; and
- (i) stirring the solution for a time sufficient to precipitate the anhydrous lactate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide.

19. The method of claim 18 further comprising the steps of:

- (j) isolating the precipitated anhydrous lactate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide;
- (k) washing the salt with water; and
- (l) drying the salt.

20. A method of preparing the mesylate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide comprising the steps of:

- (a) suspending N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base monohydrate in ethyl acetate;
- (b) adding methanesulfonic acid dropwise with stirring at ambient temperature, wherein the methanesulfonic acid is present in an equimolar amount, to produce a precipitate;
- (c) heating the reaction mixture to a temperature ranging from about 40°C to about 50°C for a time ranging from about 2 to about 4 hours; and

- 44 -

(d) cooling the reaction mixture to precipitate the mesylate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide.

21. The method of claim 20 further comprising the steps of:

- (e) isolating the precipitated mesylate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide;
- (f) washing the salt with cold ethyl acetate; and
- (g) drying the salt.

22. A method of preparing the maleate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide comprising the steps of:

- (a) suspending N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base monohydrate in acetone;
- (b) adding maleic acid dropwise with stirring at 45°C, wherein the maleic acid is present in an equimolar amount;
- (c) stirring the reaction mixture for a time sufficient to cause precipitation of the maleate salt;
- (d) cooling the reaction mixture.

23. The method of claim 22 further comprising the steps of:

- (e) isolating the precipitated maleate salt of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide;
- (f) washing the salt with cold acetone; and
- (g) drying the salt.

66

**(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 2007/146717 A3**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>(51) Clasificación de Patente Internacional:</b><br/>C07D 209/14 (2006.01)</p> <p><b>(21) Número de solicitud Internacional:</b><br/>PCT/US2007/070562</p> <p><b>(22) Fecha de presentación internacional:</b><br/>07 de Junio de 2007 (07.06.2007)</p> <p><b>(25) Idioma de Presentación:</b> Inglés</p> <p><b>(26) Idioma de Publicación:</b> Inglés</p> <p><b>(30) Datos de prioridad:</b><br/>60/804.529      12 de Junio de 2006 (12.06.2006)      US<br/>60/853.259      20 de Octubre de 2006 (20.10.2006)      US</p> <p><b>(71) Solicitante:</b> <i>(para todos los estados designados, excepto AT, US):</i><br/>NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).</p> <p><b>(71) Solicitante</b> <i>(solo para AT):</i> NOVARTIS PHARMA GmbH<br/>[AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).</p> <p><b>(72) Inventores; e</b></p> <p><b>(75) Inventores/Solicitantes:</b> <i>(solo para US):</i> <b>BAJWA, Joginder, S</b><br/>[US/US]; 50 Linwood Avenue, Elmwood Park, New Jersey 07407<br/>(US). <b>PARKER, David, John</b> [US/US]; 316 Ridge Road, West<br/>Milford, New Jersey 07480 (US). <b>SLADE, Joel</b> [US/US]; 14<br/>Theresa Drive, Flanders, New Jersey 07836 (US).</p> <p><b>(74) Agente:</b> JACKSON, Oona, A. Novartis, Corporate Intellectual<br/>Property, One Health Plaza, 104, East Hanover, NJ 07936-1080<br/>(US).</p> | <p><b>(81) Estados Designados</b> <i>(a menos que se indique de otra manera, para cada clase de protección nacional disponible):</i> 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.</p> <p><b>(84) Estados Designados</b> <i>(a menos que se indique de otra manera, para cada clase de protección regional disponible):</i> ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),<br/>Eurasíatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea<br/>(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),<br/>OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Publicada</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- con reporte de búsqueda internacional</li><li>- antes del vencimiento de la fecha límite para enmendar las reivindicaciones y sea re-publicada en el caso de recibir las enmiendas</li></ul> <p><b>(88) Fecha de Publicación del reporte de búsqueda internacional:</b><br/>27 de Marzo de 2008.</p> <p><i>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</i></p> |
| <p><b>(54) Título:</b> PROCEDIMIENTO PARA HACER SALES DE N-HIDROXI-3-[4-[[[2-(2-METIL-1H-INDOL-3-IL)ETIL]AMINO]METIL]FENIL]-2E-2-PROPENAMIDA</p> <p><b>(57) Resumen:</b> A través de varios métodos se preparan sales de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

WO 2007/146717 A3

**PROCEDIMIENTO PARA HACER SALES DE N-HIDROXI-3-[4-[[[2-(2-METIL-1H-INDOL-3-IL)ETIL]AMINO]METIL]FENIL]-2E-2-PROPENAMIDA**

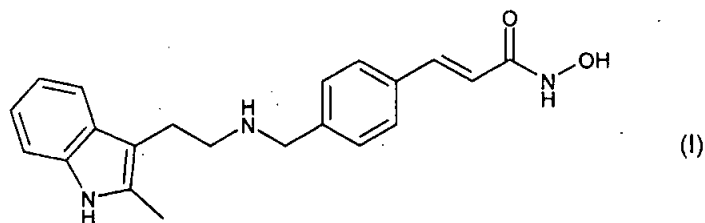
5                   **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

**Campo de la Invención**

Esta invención se refiere a procedimientos para hacer sales de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida.

**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



como se describe en WO 02/22577. A este compuesto se atribuyen valiosas propiedades farmacológicas; de esta manera, se puede utilizar, como un inhibidor de histona-desacetilasa en terapia para enfermedades que responden a la inhibición de la actividad de histona-desacetilasa. WO 02/22577 no describe ninguna sal o

hidratos de sal específicos o solvatos de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida.

### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

5

La presente invención está dirigida a un método para preparar una sal cristalina de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, que comprende los pasos de: (a) disolver o suspender la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en una cantidad de solvente apropiada; y (b) tratar la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida a una temperatura apropiada con un agente formador de sal, en donde el agente formador de sal se selecciona del grupo que  
10 1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en una cantidad de solvente apropiada; y (b) tratar la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida a una temperatura apropiada con un agente formador de sal, en donde el agente formador de sal se selecciona del grupo que  
15 consiste de proveedores de iones de clorhidrato, lactato, maleato, mesilato, tartarato, acetato, benzoato, citrato, fumarato, gentisato, malato, malonato, oxalato, fosfato, propionato, sulfato, succinato, sodio, potasio, calcioo zinc.

La presente invención también está dirigida a un método para  
20 preparar la sal de clorhidrato de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, que comprende los pasos de: (a) suspender el monohidrato de base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en etanol; (b) agregar gota a gota la sal de clorhidrato con agitación  
25 a temperatura ambiente, en donde el ácido clorhídrico está presente

en un acceso molar de 50%; (c) agitar la mezcla de reacción durante un tiempo suficiente para ocasionar la precipitación de la sal de clorhidrato; y (d) enfriar la mezcla de reacción; y opcionalmente (e) aislar la sal de clorhidrato precipitada de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida; (f) lavar la sal con etanol frío; y (g) secar la sal.

La presente invención además está dirigida a un método para preparar la sal de 1-tartarato de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, que comprende los pasos de: (a) suspender el monohidrato de base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en etanol; (b) agregar gota a gota ácido 1-tartárico con agitación a 60°C, en donde el ácido 1-tartárico está presente en una cantidad de exceso molar de 10%; (c) agitar la mezcla de reacción durante un tiempo suficiente para ocasionar la precipitación de la sal de 1-tartarato; y (d) enfriar la mezcla de reacción; y opcionalmente (e) aislar la sal de 1-tartarato precipitada de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida; (f) lavar la sal con etanol frío; y (g) secar la sal.

La presente invención además está dirigida a un método para preparar la sal de lactato-monohidrato de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, que comprende los pasos de: (a) suspender el monohidrato de base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en acetona; (b) agregar gota a gota ácido láctico con

agitación a temperatura ambiente, en donde el ácido láctico está presente en una cantidad equimolar; (c) agitar la mezcla de reacción durante un tiempo suficiente para ocasionar la precipitación de la sal de lactato-monohidrato; y (d) enfriar la mezcla de reacción; y  
5 opcionalmente (e) aislar la sal de lactato-monohidrato precipitada de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida; (f) lavar la sal con acetona fría; y (g) secar la sal.

La presente invención además está dirigida a un método para preparar la sal de lactato anhidra de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-  
10 indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, que comprende los pasos de: (a) proporcionar una solución de ácido láctico; (b) suspender la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en agua; (c) calentar la suspensión a una temperatura apropiada; y (d) agregar la solución de  
15 ácido láctico para formar una solución; (e) sembrar la solución con una suspensión de la sal de lactato anhidra de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida; (f) agitar la solución durante un tiempo; (g) calentar la solución a una segunda temperatura apropiada; (h) agitar la solución durante un tiempo; (i)  
20 enfriar la solución; (j) agitar la solución durante un tiempo suficiente para precipitar la sal de lactato anhidra de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida; y  
opcionalmente (k) aislar la sal de lactato anhidra precipitada de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-  
25 propenamida; (l) lavar la sal con etanol frío; y (m) secar la sal.

La presente invención además está dirigida a un método para preparar la sal de lactato anhidra de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, que comprende los pasos de: (a) proporcionar una solución de ácido láctico; (b) 5 suspender la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en una mezcla de 1:1 de etanol y agua; (c) calentar la suspensión a una temperatura apropiada; (d) agregar la solución de ácido láctico para formar una solución; y (e) enfriar la solución; (f) sembrar la solución con la sal 10 de lactato anhidra de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida; (g) agitar la solución durante un tiempo; (h) enfriar la solución; y (i) agitar la solución durante un tiempo suficiente para precipitar la sal de lactato anhidra de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E- 15 2-propenamida; y opcionalmente (j) aislar la sal de lactato anhidra precipitada de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida; (k) lavar la sal con agua; y (l) secar la sal.

La presente invención además está dirigida a un método para 20 preparar la sal de mesilato de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, que comprende los pasos de: (a) suspender el monohidrato de base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en acetato de etilo; (b) agregar gota a gota ácido metansulfónico con 25 agitación a temperatura ambiente, en donde el ácido metansulfónico

está presente en una cantidad equimolar para producir un precipitado; (c) calentar la mezcla de reacción a una temperatura que varía de aproximadamente 40°C a aproximadamente 50°C durante un tiempo que varía de aproximadamente 2 aproximadamente 5 4 horas; y (d) enfriar la mezcla de reacción para precipitar la sal de mesilato; y opcionalmente (e) aislar la sal de mesilato precipitada de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida; (f) lavar la sal con acetato de etilo; y (g) secar la sal.

La presente invención además está dirigida a un método para 10 preparar la sal de maleato de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, que comprende los pasos de: (a) suspender el monohidrato de base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en acetona; (b) agregar gota a gota ácido maleico con agitación a 45°C, 15 en donde el ácido maleico está presente en una cantidad equimolar; (c) agitar la mezcla de reacción durante un tiempo suficiente para ocasionar la precipitación de la sal de maleato; y (d) enfriar la mezcla de reacción; y opcionalmente (e) aislar la sal de maleato precipitada de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]- 20 metil]fenil]-2E-2-propenamida; (f) lavar la sal con acetona fría; y (g) secar la sal.

### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

25 Como se utiliza aquí, "sal" se refiere a un compuesto preparado

a través de la reacción de un fármaco de ácido orgánico o base con un ácido o base mineral u orgánica farmacéuticamente aceptable; como se utiliza aquí, "sal" incluye hidratos y solvatos de sales hechas de acuerdo con la invención. Los ácidos o bases minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables ilustrativos se ilustran en los Cuadros 1-8 en *Handbook of Pharmaceutical Salts*, P.H. Stahl and C. G. Wermuth (eds), VHCA, Zurich 2002, pp. 334-345. La Solicitud de Patente de E.U.A. copendiente No. xx/xxx,xxx (No. de Apoderado 50249), presentado concurrentemente con la misma, se dirige a sales actuales de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida; la descripción de la solicitud copendiente se incorpora en su totalidad por referencia. Como se utiliza en la presente "polimorfo" se refiere a una "modificación de cristal" o "forma polimórfica" o "forma cristalina" distinta, que difieren una de la otra con respecto a patrones de difracción de polvo de rayos x, propiedades fisicoquímicas y/o farmacocinéticas, y estabilidad termodinámica. La Solicitud de Patente de E.U.A. copendiente No. xx/xxx,xxx (No. de Apoderado 50249), presentada concurrentemente con la misma, dirige las varias formas polimórficas de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida y sus sales; la descripción de esa solicitud copendiente se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

La primera modalidad de la presente invención está dirigida a un método para preparar una sal cristalina de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-

metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, que comprende los pasos de: (a) disolver o suspender la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en una cantidad apropiada de solvente; y (b) tratar la  
5 base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida a una temperatura apropiada con un agente formador de sal, en donde el agente formador de sal se selecciona del grupo que consiste de proveedores de iones de clorhidrato, lactato, maleato, mesilato, tartarato, acetato, benzoato,  
10 citrato, fumarato, gentisato, malato, malonato, oxalato, fosfato, propionato, sulfato, succinato, sodio, potasio, calcio o zinc.

En el primer paso del método de la invención, se disolvió o suspendió la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en una cantidad apropiada  
15 de solvente a una temperatura apropiada. La base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida adecuada para utilizarse en la presente invención puede tomar cualquier forma de hidrato, solvato o polimórfica. En una modalidad preferida de la presente invención, se emplea la  
20 forma H<sub>A</sub> del monohidrato de base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida.

Los solventes adecuados para utilizarse en la presente invención incluyen, sin limitación, etanol, alcohol isopropílico, acetona, acetato de etilo, mezcla de etanol/agua, mezcla de alcohol  
25 isopropílico/agua, mezcla de acetona/agua, acetonitrilo,

tetrahidrofurano, 2-propanol y sus mezclas.

En el segundo paso del método de la presente, la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida se trata a una temperatura apropiada con un agente formador de sal seleccionado de proveedores de iones de clorhidrato, lactato, maleato, mesilato, tartarato, acetato, benzoato, citrato, fumarato, gentisato, malato, malonato, oxalato, fosfato, propionato, sulfato, succinato, sodio, potasio, calcio o zinc. La temperatura apropiada típicamente varía de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C, de preferencia de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 60°C. La mayoría de los agentes formadores de sal potenciales son capaces de formar una sal a temperatura ambiente; proveedores para citrato, tartarato y propionato requirieron de temperatura elevada para la formación de sal.

Los proveedores adecuados de iones de clorhidrato, lactato, maleato, mesilato, tartarato, acetato, benzoato, citrato, fumarato, gentisato, malato, malonato, oxalato, fosfato, propionato, sulfato, succinato, sodio, potasio, calcio o zinc incluyen ácidos correspondientes, es decir, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido metansulfónico, ácido tartárico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido gentísico, ácido málico, ácido masónico, ácido oxálico, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido sulfúrico, ácido succínico, NaOH, KOH, CaCl<sub>2</sub> y ZnCl<sub>2</sub>. Los proveedores adecuados incluyen, sin limitación, aquellos

listados anteriormente, así como contrapartes variablemente sustituidas de los listados anteriormente. Un experto en la técnica fácilmente entenderá que los proveedores adecuados son los agentes formadores de sal utilizados en los métodos de esta invención.

5           Típicamente, el agente formador de sal se proporciona en una cantidad equimolar según comparado con la cantidad de la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida utilizada. En otras modalidades de la invención, el agente formador de sal puede ser provisto en un exceso, es decir, en  
10   una relación molar de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida a agente formador de sal variando de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2.

          En pasos opcionales del método de la presente invención, la temperatura de la mezcla de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida y agente formador de sal  
15   se reduce, la sal se aísla mediante filtración o algunos otros medios adecuados y la sal aislada se seca para remover el solvente residual. Por ejemplo, cuando la mezcla de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida y agente  
20   formador de sal proporciona una solución clara, se ha encontrado útil reducir la temperatura a aproximadamente 4°C con el fin de producir un precipitado.

          Es importante observar que la variación de los parámetros del método de la presente invención da como resultado la obtención de  
25   varias formas polimórficas de las sales de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-

metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida. Esto se hace evidente en los ejemplos presentados más adelante y en la Solicitud de Patente de E.U.A. copendiente No. xx/xxx,xxx (No. de Apoderado 50251).

5           Una modalidad preferida de la presente invención está dirigida a un método para preparar la sal de clorhidrato de N-hidroxi-3-[4-  
[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida  
que comprende los pasos de: (a) suspender el monohidrato de base  
libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]-  
10   fenil]-2E-2-propenamida en etanol; (b) agregar gota a gota ácido  
clorhídrico con agitación a temperatura ambiente, en donde el ácido  
clorhídrico está presente en una cantidad de exceso molar de 50%;  
(c) agitar la mezcla de reacción durante un tiempo suficiente para  
ocasionar la precipitación de la sal de clorhidrato; y (d) enfriar la  
15   mezcla de reacción. Los pasos opcionales para esta modalidad de la  
invención incluyen, (e) aislar la sal de clorhidrato precipitada de N-  
hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-  
propenamida; (f) lavar la sal con etanol frío; y (g) secar la sal.

Otra modalidad preferida de la presente invención está dirigida  
20   a un método para preparar la sal de 1-tartarato de N-hidroxi-3-[4-  
[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida,  
que comprende los pasos de: (a) suspender el monohidrato de base  
libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]-  
fenil]-2E-2-propenamida en etanol; (b) agregar gota a gota ácido 1-  
25   tartárico con agitación a 60°C, en donde el ácido 1-tartárico está

presente en una cantidad de exceso molar del 10%; (c) agitar la mezcla de reacción durante un tiempo suficiente para ocasionar la precipitación de la sal de 1-tartarato; y (d) enfriar la mezcla de reacción. Los pasos opcionales para esta modalidad incluyen, (e) 5 aislar la sal de 1-tartarato precipitada de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida; (f) lavar la sal con etanol; y (g) secar la sal.

Otra modalidad muy preferida de la presente invención está dirigida a un método para preparar la sal de lactato-monohidrato de 10 N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, que comprende los pasos de: (a) suspender el monohidrato de la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en acetona; (b) agregar gota a gota ácido láctico con agitación a temperatura ambiente, en 15 donde el ácido láctico está presente en una cantidad equimolar; (c) agitar la mezcla de reacción durante un tiempo suficiente para ocasionar la precipitación de la sal de lactato-monohidrato; y (d) enfriar la mezcla de reacción. Los pasos opcionales para esta modalidad incluyen (e) aislar la sal de lactato-monohidrato 20 precipitada de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida; (f) lavar la sal con acetona fría; y (g) secar la sal.

Otra modalidad preferida de la presente invención además está dirigida a un método para preparar la sal de lactato anhidra de N- 25 hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-

propenamida, que comprende los pasos de: (a) proporcionar una solución de ácido láctico; (b) suspender la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en agua; (c) calentar la suspensión a una temperatura apropiada tal como aproximadamente 48°C; y (d) agregar la solución de ácido láctico para formar una solución; (e) sembrar la solución con una suspensión de la sal de lactato anhidra de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida; (f) agitar la solución durante un tiempo; (g) calentar la solución a una segunda temperatura apropiada; (h) agitar la solución durante un tiempo; (i) enfriar la solución; y (j) agitar la solución durante un tiempo suficiente para precipitar la sal de lactato anhidra de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida.

Preferiblemente, el ácido láctico se proporciona en una cantidad que varía de aproximadamente 1.1 equivalentes molares a aproximadamente 1.3 equivalentes molares con respecto a la base libre. Preferiblemente, la solución de ácido láctico se agrega lentamente durante un período de tiempo tal como durante 30 minutos. De preferencia, la cristalización se presenta a una temperatura que varía de aproximadamente 15°C a aproximadamente 50°C. Los pasos opcionales para esta modalidad incluyen, (k) aislar la sal de lactato anhidra precipitada de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida; (l) lavar la sal con agua; y (m) secar la sal. El secado se conduce preferiblemente al vacío a una temperatura de aproximadamente 50°C. En una

modalidad preferida, el paso (a) se logra diluyendo ácido DL-láctico en agua, calentado a una temperatura de aproximadamente 90°C durante un periodo de tiempo de aproximadamente 15 horas y después enfriando.

5            Otra modalidad más de la presente invención además está dirigida a un método alternativo para preparar la sal de lactato anhidra de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, que comprende los pasos de: (a) proporcionar una solución de ácido láctico; (b) suspender la base  
10   libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en una mezcla de 1:1 de etanol y agua; (c) calentar la suspensión a una temperatura apropiada tal como aproximadamente 60°C; (d) agregar la solución de ácido láctico para formar una solución; (e) enfriar la solución; (f) sembrar la solución  
15   con la sal de lactato anhidra de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida; (g) agitar la solución durante un tiempo; (h) enfriar la solución; y (i) agitar la solución durante un tiempo suficiente para precipitar la sal de lactato anhidra de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-  
20   2-propenamida. Preferiblemente, la solución de ácido láctico se agrega lentamente durante un periodo de tiempo tal como durante 30 minutos. Los pasos opcionales para esta modalidad incluyen, (j) aislar la sal de lactato anhidra precipitada de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida; (k) lavar  
25   la sal con agua; y (l) secar la sal. El secado se conduce

preferiblemente al vacío a una temperatura de aproximadamente 45°C. En una modalidad preferida, el paso (a) se logra diluyendo ácido DL-láctico en agua, calentando a una temperatura de aproximadamente 90°C durante un período de tiempo de  
5 aproximadamente 15 horas, y después enfriando.

En otra modalidad preferida, la presente invención está dirigida a un método para preparar la sal de mesilato de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, que comprende los pasos de: (a) suspender el monohidrato de la base  
10 libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en acetato de etilo; (b) agregar gota a gota ácido metansulfónico con agitación a temperatura ambiente, en donde el ácido metansulfónico está presente en una cantidad equimolar, para producir un precipitado; (c) calentar la mezcla de  
15 reacción a una temperatura que varía de aproximadamente 40°C a aproximadamente 50°C durante un tiempo que varía de aproximadamente 2 aproximadamente 4 horas; y (d) enfriar la mezcla de reacción. Los pasos opcionales para esta modalidad incluyen, (e) aislar la sal de mesilato precipitada de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-  
20 1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida; (f) lavar la sal con acetato de etilo; y (g) secar la sal. Se observa que inicialmente en el paso (b) se forma un polvo amarillo, el polvo amarillo es un polimorfo de la sal de mesilato que contiene más de la cantidad equimolar de ácido metilsulfónico. Como resultado, este sólido es  
25 muy altamente higroscópico. Sin embargo, bajo calentamiento

moderado en el paso (c), el polvo amarillo se convierte a un sólido cristalino blanco que contiene una cantidad equimolar del ácido metansulfónico. Esta sal es no higroscópica. Es importante agregar el ácido metansulfónico a temperatura ambiente y después  
5 incrementar la temperatura; la adición del ácido metansulfónico a una temperatura más alta proporciona la precipitación inmediata de la sal como un material suave y gomoso.

En otra modalidad más, la presente invención está dirigida a un método para preparar la sal de maleato de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-  
10 metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, que comprende los pasos de: (a) suspender el monohidrato de la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]-  
fenil]-2E-2-propenamida en acetona; (b) agregar gota a gota ácido maleico con agitación a 45°C, en donde el ácido maleico está  
15 presente en una cantidad equimolar; (c) agitar la mezcla de reacción durante un tiempo suficiente para ocasionar la precipitación de la sal de maleato; y (d) enfriar la mezcla de reacción. Los pasos opcionales para esta modalidad incluyen, (e) aislar la sal de maleato precipitada de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-  
20 2-propenamida; (f) lavar la sal con acetona fría; y (g) secar la sal.

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

En los siguiente ejemplos, con respecto a cristalinidad, "excelente" se refiere a un material que tiene picos principales XRPD que son agudos y tienen intensidades por arriba de 70 cuentas; "buena" se refiere a un material que tiene picos principales de XRPD que son agudos y tienen intensidades dentro de 30-70 cuentas; y "pobre" se refiere a un material que tiene picos principales XRPD que son amplios y que tienen intensidades por debajo de 30 cuentas. Además, "pérdida en seco" (LOD) se refiere a la pérdida de peso determinada entre temperaturas ambiental y de descomposición. Esta última es aproximada por el inicio del primer derivado de la curva termogravimétrica contra temperatura. Este no es el inicio verdadero, ya que la pérdida de peso no ocurre con la misma velocidad para todas las sales. Por lo tanto, la temperatura de descomposición real puede ser más baja que aquella establecida. La formación de sal, estequiometria y la presencia o ausencia de solventes se confirmó observando los desplazamientos químicos de  $^1\text{H-NMR}$  de los agentes formadores de sal correspondientes y solventes de reacción (los cuadros contienen un desplazamiento químico característico para agentes formadores de sal o solventes). El contenido de agua puede no ser extraído de los datos de NMR, ya que los picos de agua fueron amplios. El grado de protonación de la base libre se determina a través del cambio en el desplazamiento químico de protones bencílicos ( $\text{H}_{bz}$ ). Además, las sales de la presente invención se precipitaron como polvos de flujo libre (FFP), materiales amorfos pegajosos (SAM) (los cuales tienen una consistencia gomosa que

tiende a aglomerarse, formando una masa esférica individual o pegándose a las paredes del recipiente de reacción) o geles amorfos (AG). Finalmente, “—” indica una medida no tomada.

5

### EJEMPLO 1

#### **Preparación de Sal de Acetato**

Se suspendieron aproximadamente 40 a 50 mg de monohidrato de la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en 1 ml de un solvente como se  
10 presenta en el Cuadro 1. Subsecuentemente se agregó a la suspensión una cantidad estequiométrica de ácido acético. La mezcla se agitó ya sea a 60°C o a temperatura ambiente (cuando se forma una solución clara, la agitación se continúa a 4°C). Los sólidos se recogieron a través de filtración y se analizaron mediante XRPD,  
15 TGA y en algunos casos <sup>1</sup>H-NMR.

**Cuadro 1**

20

| Solvente | T, °C    | Apariencia Física | Cristalinidad y Forma    | LOD, %T <sub>descomposición</sub> (T <sub>desolvatación</sub> ) | <sup>1</sup> H-NMR                                                  |
|----------|----------|-------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Acetona  | Ambiente | FFP               | Excelente S <sub>A</sub> | 13.5 (107.9)<br>147.9                                           | 1.89 (acetato; 3H)<br>2.08 (acetona, 6H)<br>3.74 (H <sub>bz</sub> ) |
| IPA      | 60       | FFP               | Buena A                  | ~10.5 (72.5)<br>148.7                                           | —                                                                   |
| AcOEt    | 60       | FFP               | Buena A                  | 9.3 (105.1)<br>147.9                                            | 1.89 (acetato 3H)<br>3.73 (H <sub>bz</sub> )                        |

La reacción formadora de sal en acetona produjo una sal  
25 altamente cristalina, con la relación de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-

1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida a acetato de 1:1, identificada como un solvato de acetona estequiométrica S<sub>A</sub>. La reacción formadora de sal en alcohol isopropílico y acetato de etilo a 60°C produjo la misma sal de acetato no solvatada, cristalina (forma A). La pérdida de peso acompañante por arriba de 105°C se debió ya sea a la pérdida de agua (y las sales de un hidrato) o a la pérdida de ácido acético, o ambos.

## **EJEMPLO 2**

10

### **Preparación de la Sal de Benzoato**

Se suspendieron aproximadamente 40 a 50 mg de monohidrato de la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en 1 ml de un solvente como se enlista en el Cuadro 2. Subsecuentemente se agregó a la suspensión una cantidad estequiométrica de ácido benzoico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (cuando se forma una solución clara, la agitación se continúa a 4°C). Los sólidos se recogieron a través de filtración y se analizaron mediante XRPD, TGA y en algunos casos <sup>1</sup>H-NMR.

20

25

Cuadro 2

| Solvente                       | T, °C    | Apariencia Física | Cristalinidad y Forma    | LOD, %T <sub>descomposición</sub> | <sup>1</sup> H-NMR                                                                   |
|--------------------------------|----------|-------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0.05) | Ambiente | FFP               | Excelente S <sub>A</sub> | 1.5 partes de desc. a 110°C       | —                                                                                    |
| IPA:H <sub>2</sub> O (1:0.5)   | Ambiente | FFP               | Excelente S <sub>B</sub> | 6.3* (isoterma a 120°C)           | 1.02 (IPA, 6H)<br>3.83 (H <sub>bz</sub> )                                            |
| EtOH                           | Ambiente | FFP               | Excelente S <sub>A</sub> | 5.2* (isoterma a 120°C)           | 1.04 (EtOH, 5H)<br>3.43 (EtOH, 1H)<br>7.93 (benzoato, 2H)<br>3.85 (H <sub>bz</sub> ) |
| IPA                            | Ambiente | FFP               | Excelente S <sub>B</sub> | 1.5% partes de desc. A 100°C      | —                                                                                    |
| Acetona                        | Ambiente | FFP               | Excelente A              | 0.5%<br>160.2                     | 7.93 (benzoato, 2H)<br>3.84 (H <sub>bz</sub> )                                       |

\* isoterma mantenida a 120°C durante 10 minutos.

La reacción formadora de sal en etanol solo y con agua produjo el mismo solvato de etanol S<sub>A</sub>. La estequiometría de la base:benzoato:etanol protonada es de 1:1:0.5 a través de NMR. La pérdida de solvente y la descomposición son eventos estrechamente separados a la velocidad de calentamiento de 10°C/min, y el contenido de etanol no pudo ser determinado inicialmente. Finalmente, se determinó manteniendo a 102°C durante 10 minutos. La LOD de 5.2% corresponde a 0.5 moles de etanol por unidad de fórmula. El alcohol isopropílico solo y con agua produjeron el mismo solvato de isopropanol (IPA) S<sub>B</sub>. La estequiometría de la base:benzoato protonada es de 1:1 a través de NMR. La pérdida de solvente y la composición están estrechamente separados a la velocidad de calentamiento de 10°C/min, y el contenido de

isopropanol no puede ser determinado en forma inicial. Finalmente, se determinó manteniendo a 120°C durante 10 minutos. La LOD de 6.3% corresponde a 0.5 moles de IPA por unidad de fórmula. Con base en el contenido de solvente y los patrones de XRPD, los dos solvatos SA y SB parecieron ser isoestructurales. La reacción formadora de sal en acetona produjo la sal de benzoato que no contuvo ningún solvente o agua, una sal estequiométrica de 1:1 de excelente cristalinidad y alta temperatura de composición (forma A).

10

### EJEMPLO 3

#### **Formación de la Sal de Clorhidrato**

Se suspendieron aproximadamente 40 a 50 mg de la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en 1 ml de un solvente como se enlista en el Cuadro 3. Subsecuentemente se agregó a la suspensión una cantidad estequiométrica de ácido clorhídrico. La mezcla se agitó ya sea a 60°C o a temperatura ambiente (cuando se forma una solución clara, la agitación se continúa a 4°C). Los sólidos se recogieron mediante filtración y se analizaron mediante XRPD, TGA y en algunos casos <sup>1</sup>H-NMR.

20

25

Cuadro 3

| Solvente                       | T, °C    | Apariencia Física           | Cristalinidad y Forma | LOD, %T <sub>descomposición</sub> | <sup>1</sup> H-NMR      |
|--------------------------------|----------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0.05) | 60       | Solución clara a FFP        | Excelente A           | 0.5                               | 4.20 (H <sub>bz</sub> ) |
| EtOH                           | Ambiente | Solución clara a FFP        | Excelente A           | 1.1<br>232.3                      | 4.19 (H <sub>bz</sub> ) |
| IPA                            | Ambiente | FFP polvo amarillo a blanco | Excelente A           | —                                 | 4.18 (H <sub>bz</sub> ) |
| Acetona                        | Ambiente | FFP a SAN a FFP             | Excelente A           | —                                 | 4.18 (H <sub>bz</sub> ) |
| AcOEt                          | Ambiente | FFP a SAM a FFP             | Excelente A           | —                                 | —                       |

10        Todas las cinco reacciones anteriores produjeron la misma sal cristalina. La sal fue anhidra y se descompuso a una alta temperatura.

#### **EJEMPLO 4**

##### **Formación de la Sal de Hemi-Citrato**

15        Se suspendieron de aproximadamente 40 a 50 mg de la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]-fenil]-2E-2-propenamida en 1 ml de un solvato como se enlista en el Cuadro 4. Subsecuentemente se agregó a la suspensión una cantidad  
20        estequiométrica de ácido cítrico. La mezcla se agitó ya sea a 60°C o a temperatura ambiente (cuando se forma una solución clara, la agitación se continúa a 4°C). Los sólidos se recogieron mediante filtración y se analizaron mediante XRPD, TGA y en algunos casos <sup>1</sup>H-NMR.

Cuadro 4

|    | Solvente                           | T, °C       | Apariencia Física | Cristalinidad y Forma | LOD, %T <sub>descomposición</sub> | <sup>1</sup> H-NMR      |
|----|------------------------------------|-------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------------|-------------------------|
|    |                                    |             |                   |                       |                                   |                         |
| 5  | IPA: H <sub>2</sub> O (1:0.5)      | 60          | SAM a FFP         | Excelente A           | 0.4<br>184.3                      | 3.98 (H <sub>bz</sub> ) |
|    | Acetona                            | Ambiente 60 | FFP a SAM a FFP   | Excelente A           | 5.0 a 5.8                         | —                       |
|    | EtOH                               | 60          | SAM a FFP         | Excelente A           | —                                 | —                       |
| 10 | IPA: H <sub>2</sub> O (1:0.025)    | 60          | SAM a FFP         | Excelente A           | 0.3<br>181.0                      | —                       |
|    | IPA: H <sub>2</sub> O (1:0.5)      | 60          | SAM a FFP         | Excelente A           | —                                 | —                       |
|    | Acetona:H <sub>2</sub> O (1:0.025) | 60          | SAM a FFP         | Excelente A           | —                                 | —                       |
|    | Acetona: H <sub>2</sub> O (1:0.5)  | 60          | SAM a FFP         | Excelente A           | 0.7<br>177.0                      | —                       |

El calentamiento a 60°C (acetona y etanol), así como la introducción de agua (alcohol isopropílico y agua, acetona y agua a 60°C) produjo una sal altamente cristalina que no contiene ningún solvente o agua. Un alto valor de LOD para acetona a temperatura ambiente/60°C se debió a la presencia de un material amorfo dentro del polvo cristalino. La estequiometría de la sal no puede ser determinada mediante <sup>1</sup>H-NMR en DMSO-d<sub>6</sub>, ya que el pico esperado para el ión de citrato coincide con aquel del solvente. Sin embargo, la espectroscopia de <sup>13</sup>C-NMR indicó la presencia de dos señales <sup>13</sup>C=O a 177.3 y 171.6 ppm. La primera se debió al grupo carboxílico protonado y la última al carboxilato no protonado. Por lo tanto, la estequiometría de sal es ya sea de 2:1 (muy probablemente) o de 1:1.

**EJEMPLO 5****Formación de la Sal de Hemi-Fumarato**

Se suspendieron de aproximadamente 40 a 50 mg del monohidrato de la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en 1 ml de un solvente como se enlista en el Cuadro 5. Subsecuentemente se agregó a la suspensión una cantidad estequiométrica de ácido fumárico. La mezcla se agitó ya sea a 60°C o a temperatura ambiente (cuando se formó una solución clara, la agitación se continuó a 4°C). Los sólidos se recogieron mediante filtración y se analizaron mediante XRPD, TGA y en algunos casos <sup>1</sup>H-NMR.

**Cuadro 5**

| Solvente                        | T, °C    | Apariencia Física | Cristalinidad y Forma                      | LOD, %T <sub>descomposición</sub> | <sup>1</sup> H-NMR                                                                 |
|---------------------------------|----------|-------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| EtOH                            | Ambiente | FFP a SAM a FFP   | Excelente B                                | 1.1 + 1.7 (2-paso)<br>213.2       | 3.93 (H <sub>bz</sub> )<br>6.50 (1H, fumarato)                                     |
| IPA                             | Ambiente | FFP               | Consiste de un pico intenso H <sub>A</sub> | 3.4 + 6.0 (2-paso)<br>159.8       | 3.91 (H <sub>bz</sub> )<br>6.50 (1H, fumarato)<br>Solo una pequeña cantidad de IPA |
| EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0.05)  | Ambiente | FFP a SAM a FFP   | Excelente A                                | 0.7<br>217.4                      | 3.90 (H <sub>bz</sub> )<br>6.49 (1H, fumarato)                                     |
| IPA:H <sub>2</sub> O (1:0.5)    | Ambiente | FFP               | Excelente A                                | 1.5<br>20.8.2                     | —                                                                                  |
| IPA: H <sub>2</sub> O (1:0.5)   | Ambiente | FFP               | Excelente A                                | —                                 | —                                                                                  |
| EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0.025) | Ambiente | FFP a SAM a FFP   | Pobre                                      | 0.7<br>154.8                      | —                                                                                  |
| EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0.05)  | Ambiente | FFP a SAM a FFP   | Excelente A                                | 0.9<br>217.1                      | 3.90 (H <sub>bz</sub> )<br>6.49 (1H, fumarato)                                     |

La reacción formadora de sal en alcohol isopropílico y acetona a temperatura ambiente produjo sales de fumarato con una estequiometría de 2:1 (base protonada:fumarato), es decir, sales de hemi-fumarato. Aunque ninguna de ellas fue un solvato, tuvieron una pobre cristalinidad a una baja temperatura de composición. El LOD para el alcohol isopropílico a temperatura ambiente muy probablemente estuvo asociado con la pérdida de agua (muy probablemente la forma H<sub>A</sub>). La reacción formadora de sal en etanol, etanol y agua, y alcohol isopropílico y agua, todo a temperatura ambiente o 60°C, produjo una sal de fumarato con una estequiometría de 2:1 (base protonada:fumarato), es decir, sal de hemi-fumarato. La reacción formadora de etanol y agua y alcohol isopropílico y agua (1:0.5), a temperatura ambiente o a 60°C, produjo espectros XRPD idénticos (anhidros de Forma A). El espectro de la sal formada mediante etanol a temperatura ambiente, aunque similar, presenta algunas pequeñas diferencias y puede representar un polimorfo de hemi-fumarato único (Forma B) de estructura similar.

### **EJEMPLO 6**

20

#### **Formación de Sal de Gentisato**

Se suspendieron de aproximadamente 40 a 50 mg de la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]-fenil]-2E-2-propenamida en 1 ml de un solvente como se enlista en el Cuadro 6. Subsecuentemente se agregó a la suspensión una cantidad estequiométrica de ácido 2,5-dihidroxibenzoico (ácido gentísico). La

25

mezcla se agitó ya sea a 60°C o a temperatura ambiente (cuando se formó una solución clara, la agitación se continuó a 4°C). Los sólidos se recogieron mediante filtración y se analizaron mediante XRPD, TGA y en algunos casos  $^1\text{H-NMR}$ .

5

**Cuadro 6**

| Solvente                       | T, °C | Apariencia Física    | Cristalinidad y Forma | LOD, %T <sub>descomposición</sub> | $^1\text{H-NMR}$                                |
|--------------------------------|-------|----------------------|-----------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------|
| EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0.05) | 60    | Solución clara a FFP | Excelente A           | 0.3<br>235.5                      | 4.18 (H <sub>bz</sub> )<br>6.61 (1H, gentisato) |

10

La sal de gentisato preparada fue altamente cristalina, anhidra y se descompuso a una temperatura muy alta. La estequiometría de las sales de 1:1 a través de NMR.

15

### EJEMPLO 7

#### **Formación de la Sal de Monohidrato-Lactato**

Se suspendieron de aproximadamente 40 a 50 mg de la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]-fenil]-2E-2-propenamida en 1 ml de un solvente como se enlista en el Cuadro 7. Subsecuentemente se agregó a la suspensión una cantidad estequiométrica de ácido láctico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y cuando se formó una solución clara, la agitación se continuó a 4°C. Los sólidos se recogieron a través de filtración y se analizaron mediante XRPD, TGA y en algunos casos  $^1\text{H-NMR}$ .

25

Cuadro 7

|   | Solvente | T, °C | Apariencia Física | Cristalinidad y Forma       | LOD, %                                                     | <sup>1</sup> H-NMR      |
|---|----------|-------|-------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------|
|   |          |       |                   |                             | (T <sub>desolvación</sub> )<br>T <sub>descomposición</sub> |                         |
| 5 | IPA      | 4     | FFP               | Excelente<br>H <sub>A</sub> | 4.3 (79.3)<br>156.3                                        | ---                     |
|   | Acetona  | 4     | FFP               | Excelente<br>H <sub>A</sub> | 4.5 (77.8)<br>149.5                                        | 4.18 (H <sub>bz</sub> ) |

La reacción formadora de sal en alcohol isopropílico y acetona a 4°C produjo una sal de lactato estequiométrica (1:1), un monohidrato. La sal fue cristalina, comenzó a deshidratarse por arriba de 77°C, y se descompuso por arriba de 150°C.

### **EJEMPLO 8**

#### **Formación de la Sal de Maleato**

Se suspendieron de aproximadamente 40 a 50 mg del monohidrato de la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en 1 ml de un solvente como se enlista en el Cuadro 8. Subsecuentemente se agregó a la suspensión una cantidad estequiométrica de ácido maleico. La mezcla se agitó ya sea a 60°C o a temperatura ambiente (cuando se formó una solución clara, la agitación se continuó a 4°C). Los sólidos se recogieron mediante filtración y se analizaron mediante XRPD, TGA y en algunos casos <sup>1</sup>H-NMR.

Cuadro 8

| Solvente | T, °C  | Apariencia Física    | Cristalinidad y Forma      | LOD, %T <sub>descomposición</sub> | <sup>1</sup> H-NMR                            |
|----------|--------|----------------------|----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------|
| EtOH     | RT a 4 | Solución clara a FFP | Excelente H <sub>A</sub> ? | 6.2 (RT)<br>150                   | 4.22 (H <sub>bz</sub> )<br>6.01 (2H, maleato) |
| IPA      | 60     | SAM a FFP            | Excelente A                | 0.2<br>178.1                      | 4.22 (H <sub>bz</sub> )<br>6.01 (2H, maleato) |
| Acetona  | 60     | SAM a FFP            | Excelente A                | 0.2<br>176.1                      | 4.22 (H <sub>bz</sub> )<br>6.01 (2H, maleato) |

La reacción formadora de sal en alcohol isopropílico y acetona a 60°C produjo sólidos anhidro altamente cristalinos que se descomponen por arriba de aproximadamente 180°C. El ácido maleico fue el único ácido dicarboxílico que produjo una sal de 1:1 con N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida. Su espectro de <sup>1</sup>H-NMR presenta una resonancia a 6.01 ppm, correspondiendo a los dos protones olefinicos, y una resonancia a 10.79 ppm debido a un ácido carboxílico no protonado. El ácido maleico también formó una sal con un contenido de agua que se perdió bajo condiciones de calentamiento moderado. Es muy probable que la reacción formadora de sal en etanol (temperatura ambiente a 4°C) produjo un hidrato (forma H<sub>A</sub>).

### EJEMPLO 9

#### **Formación de la Sal de Hemi-Malato**

Se suspendieron de aproximadamente 40 a 50 mg del monohidrato de la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en 1 ml de un solvente

como se enlista en el Cuadro 9. Subsecuentemente se agregó a la suspensión una cantidad estequiométrica del ácido maleico. La mezcla se agitó ya sea a 60°C o a temperatura ambiente (cuando se formó una solución clara, la agitación se continuó a 4°C). Los sólidos se recogieron mediante filtración y se analizaron mediante XRPD, TGA y en algunos casos <sup>1</sup>H-NMR.

Cuadro 9

| Solvente                       | T, °C    | Apariencia Física | Cristalinidad y Forma    | LOD, %T <sub>descomposición</sub> | <sup>1</sup> H-NMR                             |
|--------------------------------|----------|-------------------|--------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|
| EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0.5)  | 60       | SAM a FFP         | Excelente A              | 1.9<br>206.0                      | 3.96 (H <sub>bz</sub> )<br>3.83 (0.5H, malato) |
| EtOH                           | 60       | SAM a FFP         | Excelente A              | 0.4<br>199.3                      | —                                              |
| IPA                            | 60       | SAM a FFP         | Excelente A              | —                                 | —                                              |
| Acetona                        | 60       | SAM a FFP         | Excelente S <sub>A</sub> | 0.6<br>95                         | 3.97 (H <sub>bz</sub> )<br>3.84 (0.5H, malato) |
| EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0.05) | ambiente | SAM a FFP         | Excelente a              | —                                 | —                                              |

La reacción formadora de sal en etanol y agua, etanol y alcohol isopropílico, produjo la misma sal de hemi-malato cristalina y anhidra. La diferencia en LOD entre etanol y agua (1:0.05) y etanol puede reflejar cantidades variables de material amorfo en las dos muestras. La reacción formadora de sal en acetona proporcionó una sal de hemi-malato diferente que continuamente pierde peso por arriba de aproximadamente 95°C. Esta sal es un solvato de acetona (forma S<sub>A</sub>). La pérdida de solvente y la descomposición son eventos térmicos estrechamente separados.

**EJEMPLO 10****Formación de la Sal de Hemi-Malonato**

Se suspendieron de aproximadamente 40 a 50 mg de la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]-fenil]-2E-2-propenamida en 1 ml de un solvente como se enlista en el Cuadro 10. Subsecuentemente se agregó a la suspensión una cantidad estequiométrica de ácido malónico. La mezcla se agitó ya sea a 60°C o a temperatura ambiente (cuando se formó una solución clara, la agitación se continuó a 4°C). Los sólidos se recogieron mediante filtración y se analizaron mediante XRPD, TGA y en algunos casos <sup>1</sup>H-NMR.

**Cuadro 10**

| Solvente | T, °C    | Apariencia Física | Cristalinidad y Forma | LOD, %T <sub>descomposición</sub> | <sup>1</sup> H-NMR                             |
|----------|----------|-------------------|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|
| EtOH     | 60       | SAM a FFP         | Pobre A               | 1.0<br>169.5                      |                                                |
| IPA      | 60       | SAM a FFP         | Buena A               | 1.5<br>174.1                      | 4.00 (H <sub>bz</sub> )<br>2.69 (1H, malonato) |
| Acetona  | 60       | SAM a FFP         | Buena A               | —                                 | —                                              |
| Acetona  | Ambiente | FFP a SAM a FFP   | Buena A               | —                                 | —                                              |

20

Todas las reacciones proporcionaron la misma sal de hemi-malonato. La cristalinidad es usualmente buena, aunque se pudo ver un halógeno amorfo en todos los espectros de XRPD. El agua asociada con estos materiales probablemente se debe a la absorción incrementada de humedad por parte del componente amorfo. Las

condiciones ambientales durante la síntesis parecieron producir una sal de mejor calidad.

### EJEMPLO 11

5

#### **Formación de la Sal de Mesilato**

Se suspendieron de aproximadamente 40 a 50 mg del monohidrato de la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en 1 ml de un solvente como se enlista en el Cuadro 11. Subsecuentemente se agregó a la  
10 suspensión una cantidad estequiométrica de ácido metansulfónico. La mezcla se agitó ya sea a 60°C o a temperatura ambiente (cuando se formó una solución clara, la agitación se continuó a 4°C). Los sólidos se recogieron mediante filtración y se analizaron mediante XRPD, TGA y en algunos casos <sup>1</sup>H-NMR.

15

**Cuadro 11**

20

| Solvente | T, °C    | Apariencia Física | Cristalinidad y Forma | LOD, %T <sub>descomposición</sub> | <sup>1</sup> H-NMR                                     |
|----------|----------|-------------------|-----------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Acetona  | 60       | SAM a FFP         | Excelente A + B ?     | 1.6<br>172.8                      | 4.22 (H <sub>bz</sub> )<br>2.33 (~5H, metan sulfonato) |
| AcOEt    | ambiente | FFP               | Excelente A           | 1.3 + 1.3<br>(2-paso)<br>170.9    | 4.22 (H <sub>bz</sub> )<br>2.36 (~5H, metan sulfonato) |

25

La reacción formadora de sal en acetato de etilo proporcionó una sal amarilla, después de agitar a temperatura ambiente. La sal (forma A) es cristalina, presenta una pérdida de peso de 2 pasos y,

mediante NMR, no contiene ningún solvente, pero parece tener más de una molécula de metansulfonato (mesilato). La reacción formadora de sal en acetona proporcionó el aislamiento de un polvo blanco después de calentar a 60°C. Presentó una excelente cristalinidad pero puede ser un material compuesto de más de una forma polimérica (formas A y B). A través de NMR, no contiene ningún solvente, pero parece contener una molécula de metansulfonato. Otra reacción formadora de sal en acetato de etilo, en donde la reacción se inicio a temperatura ambiente y después la suspensión de polvo amarillento obtenida se calentó a 50°C, proporcionó el aislamiento de una nueva forma B, como se muestra en la Figura 5.

### **EJEMPLO 12**

#### **Formación de la Sal de Oxalato**

Se suspendieron de aproximadamente 40 a 50 mg de la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]-fenil]-2E-2-propenamida en 1 ml de un solvente como se enlista en el Cuadro 12. Subsecuentemente se agregó a la suspensión una cantidad estequiométrica del agente formador de sal, ácido oxálico. La mezcla se agitó ya sea a 60°C o a temperatura ambiente (cuando se formó una solución clara, la agitación se continuó a 4°C). Los sólidos se recogieron mediante filtración y se analizaron mediante XRPD, TGA y en algunos casos <sup>1</sup>H-NMR.

**Cuadro 12**

| 5 | Solvente                      | T, °C    | Apariencia Física | Cristalinidad y Forma | LOD, %T <sub>descomposición</sub> | <sup>1</sup> H-NMR |
|---|-------------------------------|----------|-------------------|-----------------------|-----------------------------------|--------------------|
|   | EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0.5) | 60       | FFP               | Pobre                 | ---                               | ---                |
|   | IPA:H <sub>2</sub> O (1:0.05) | 60       | FFP               | pobre                 | ---                               | ---                |
|   | EtOH                          | ambiente | Pálido sólido     | Amorfa                | ---                               | ---                |
|   | IPA                           | ambiente | Pálido sólido     | Amorfa                | ---                               | ---                |
|   | Acetona                       | ambiente | Pálido Sólido     | Amorfa                | ---                               | ---                |

10 Las sales de oxalato, aunque precipitadas inmediatamente después de la adición de ácido oxálico a suspensiones de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, fueron duras para aislar y parecieron absorber agua durante la filtración.

15

**EJEMPLO 13**

**Formación de la Sal de Fosfato**

Se suspendieron de aproximadamente 40 a 50 mg del monohidrato de la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-20 3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en 1 ml de un solvente como se enlista en el Cuadro 13. Subsecuentemente se agregó a la suspensión una cantidad estequiométrica de ácido fosfórico. La mezcla se agitó ya sea a 60°C o a temperatura ambiente (cuando se formó una solución clara, la agitación se continuó a 4°C). Los sólidos 25 se recogieron mediante filtración y se analizaron mediante XRPD,

TGA y en algunos casos <sup>1</sup>H-NMR.

Cuadro 13

| 5  | Solvente                       | T/ °C    | Apariencia Física | Cristalinidad y Forma    | LOD, %T <sub>descomposición</sub> | <sup>1</sup> H-NMR                            |
|----|--------------------------------|----------|-------------------|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------|
|    | EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0.05) | 60       | FFP               | Excelente H <sub>A</sub> | 7.0<br>179.6                      | 3.94 (H <sub>bz</sub> )                       |
|    | EtOH                           | Ambiente | FFP               | Buena S <sub>A</sub>     | ~6.6                              | 1.1 (~1.5 H, EtOH)<br>4.00 (H <sub>bz</sub> ) |
|    | IPA                            | Ambiente | FFP               | Excelente S <sub>B</sub> | ~7.0                              | 1.02 (3-4 H, IPA)<br>4.00 (H <sub>bz</sub> )  |
|    | Acetona                        | RT a 60  | SAM a FFP         | Excelente A              | 1.0<br>187.4                      | 4.00 (H <sub>bz</sub> )                       |
| 10 | AcOEt                          | RT a 60  | SAM a FFP         | Buena A                  | 1.2<br>175.5                      | —                                             |

La reacción formadora de sal en etanol y alcohol isopropílico proporcionó hemi-solvatos de etanol e isopropanol (formas S<sub>A</sub> y S<sub>B</sub>, respectivamente). En etanol y agua, solo se detectaron huellas de etanol a través de NMR, a pesar del LOD grande. El material es ya sea higroscópico o un hidrato (Forma H<sub>A</sub>) que pierde agua después de un calentamiento moderado y condiciones a vacío (la pérdida de agua medida a través de TGA se completó en aproximadamente 60°C a 10°C/min). La reacción formadora de sal y acetona en acetato de etilo produjo la misma sal de fosfato cristalina y anhidra (forma A). La estequiometría muy probablemente es de 1:1. La sal presenta una alta temperatura de descomposición.

**EJEMPLO 14****Formación de la Sal de Propionato**

Se suspendieron de aproximadamente 40 a 50 mg del monohidrato de la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en 1 ml de un solvente como se enlista en el Cuadro 14. Subsecuentemente se agregó a la suspensión una cantidad estequiométrica de ácido propiónico. La mezcla se agitó ya sea a 60°C o a temperatura ambiente (cuando se formó una solución clara, la agitación se continuó a 4°C). Los sólidos se recogieron mediante filtración y se analizaron mediante XRPD, TGA y en algunos casos <sup>1</sup>H-NMR.

**Cuadro 14**

| Solvente | T, °C | Apariencia Física | Cristalinidad y Forma       | LOD, %T <sub>descomposición</sub> | <sup>1</sup> H-NMR                                                   |
|----------|-------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| IPA      | 60    | FFP               | Excelente<br>S <sub>A</sub> | 15.1                              | 0.97 (3H, propiónico)<br>1.02 (~4 H, IPA)<br>3.73 (H <sub>bz</sub> ) |
| Acetona  | 60    | FFP               | Excelente<br>A              | 7.0<br>98.9                       | 0.97 (3H, propiónico)<br>3.73 (H <sub>bz</sub> )                     |
| AcOEt    | 60    | FFP               | Excelente<br>A              | 6.3<br>~ 100                      | ---                                                                  |

Una reacción formadora de sal en etanol proporcionó la base libre sin reaccionar (muy probablemente la forma H<sub>B</sub>). El alcohol isopropílico produjo un solvato de IPA de la sal de propionato (forma S<sub>A</sub>). Basándose en el NMR, el contenido de IPA es de aproximadamente 0.5. La sal muestra una pérdida de peso de 15%, lo cual corresponde a la pérdida de IPA más un componente no

identificado. La reacción formadora de sal en acetona y acetato de etilo produjo la misma sal cristalina y no solvatada (forma A). Una pérdida de peso de 6.3 a 7% que inició a aproximadamente 100°C, se debió al agua (si la sal es un hidrato), ácido propiónico o un producto de descomposición. Después de terminar la pérdida de peso (aproximadamente 140°C), la sal se descompuso. Se debe observar que cuando el material se disuelve en DMSO para NMR, se detectaron ácido propiónico libre y solamente trazas de propionato.

10

### **EJEMPLO 15**

#### **Formación de la Sal de Sulfato**

Se suspendieron de aproximadamente 40 a 50 mg del monohidrato de la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en 1 ml de un solvente como se enlista en el Cuadro 15. Subsecuentemente se agregó a la suspensión una cantidad estequiométrica de ácido sulfúrico. La mezcla se agitó ya sea a 60°C o a temperatura ambiente (cuando se formó una solución clara, la agitación se continuó a 4°C). Los sólidos se recogieron mediante filtración y se analizaron mediante XRPD, TGA y en algunos casos <sup>1</sup>H-NMR.

20

**Cuadro 15**

25

| Solvente | T, °C    | Apariencia Física | Cristalinidad y Forma       | LOD, %T <sub>descomposición</sub> | <sup>1</sup> H-NMR                                                        |
|----------|----------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| IPA      | 60       | SAM a FFP         | Excelente<br>S <sub>A</sub> | 8.9 a 12<br>162                   | 1.02 (6H, IPA)<br>1.10 (3H, IPA <sup>+</sup> )<br>4.22 (H <sub>bz</sub> ) |
| AcOEt    | Ambiente | FFP               | Pobre<br>A                  | ~ 6.7<br>~ 160                    | 4.22 (H <sub>bz</sub> )                                                   |

La reacción formadora de sal en alcohol isopropílico proporcionó el aislamiento de una sal cristalina blanca. Se identificó como un solvato de isopropanol (forma S<sub>A</sub>), conteniendo 1.5 moles de IPA por unidad de fórmula. En DMS, se protonaron 0.5 moles de IPA.

- 5 La reacción formadora de sal en acetato de etilo proporcionó el aislamiento de un polvo higroscópico amarillo (forma A). Durante la filtración, la humedad absorbida visiblemente de muestra, y su pobre cristalinidad se atribuyen a este efecto.

10

### **EJEMPLO 16**

#### **Formación de la Sal de Hemi-Succinato**

- Se suspendieron de aproximadamente 40 a 50 mg del monohidrato de la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en 1 ml de un solvente  
15 como se enlista en el Cuadro 16. Subsecuentemente se agregó a la suspensión una cantidad estequiométrica de ácido succínico. La mezcla se agitó ya sea a 60°C o a temperatura ambiente (cuando se formó una solución clara, la agitación se continuó a 4°C). Los sólidos se recogieron mediante filtración y se analizaron mediante XRPD,  
20 TGA y en algunos casos <sup>1</sup>H-NMR.

25

**Cuadro 16**

|    | Solvente                        | T, °C    | Apariencia Física | Cristalinidad y Forma    | LOD, %T <sub>descomposición</sub>    | <sup>1</sup> H-NMR                                                  |
|----|---------------------------------|----------|-------------------|--------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 5  | EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0.05)  | 60       | SAM a FFP         | Excelente A              | 1.1<br>203.7                         | 2.31 (2H, succinato)<br>3.86 (H <sub>bz</sub> )                     |
|    | IPA:H <sub>2</sub> O (1:0.05)   | 60       | SAM a FFP         | Excelente H <sub>A</sub> | 4.6                                  | 2.31 (2H, succinato)<br>3.85 (H <sub>bz</sub> )                     |
|    | EtOH                            | ambiente | FFP a SAM a FFP   | Excelente A              | 1.1<br>194.6                         | 2.31 (2H, succinato)<br>3.85 (H <sub>bz</sub> )                     |
|    | IPA                             | Ambiente | FFP               | Bueno S <sub>A</sub>     | 2.8 + 4.6<br>(90.6)(2-paso)<br>155.8 | 1.02 (~ 3H, IPA)<br>2.32 (2H, succinato)<br>3.88 (H <sub>bz</sub> ) |
|    | Acetona                         | Ambiente | FFP               | Bueno B                  | 1.5 + 1.3<br>(2-paso)<br>162.3       | 2.31 (2H, succinato)<br>3.86 (H <sub>bz</sub> )                     |
| 10 | AcOEt                           | Ambiente | FFP               | Bueno B                  | 1.3 + 2.9<br>154.5                   | —                                                                   |
|    | EtOH                            | 60       | SAM a FFP         | Excelente A              | —                                    | —                                                                   |
|    | EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0.025) | 60       | SAM a FFP         | Excelente A              | 1.0<br>197.3                         | 2.31 (2H, succinato)<br>3.85 (H <sub>bz</sub> )                     |
|    | EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0.05)  | 60       | SAM a FFP         | Excelente A              | —                                    | —                                                                   |

15            Se aislaron cuatro sales de hemi-succinato muy diferentes: un monohidrato (forma A) (etanol a ambiente), un hemi-solvato de isopropanol (forma S<sub>A</sub>) (alcohol isopropílico), y dos formas no solvatadas A y B. La forma A presenta una cristalinidad más alta, una pérdida de peso mínima hasta 200°C, y una temperatura de

20 descomposición más alta. Además, puede ser sintetizada de manera reproducible, como se demuestra en etanol y etanol y agua a 60°C.

**EJEMPLO 17**

**Formación de la Sal de Hemi-Tartarato**

25            Se suspendieron de aproximadamente 40 a 50 mg del

monohidrato de la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en 1 ml de un solvente como se enlista en el Cuadro 17. Subsecuentemente se agregó a la suspensión una cantidad estequiométrica de ácido tartárico. La mezcla se agitó ya sea a 60°C o a temperatura ambiente (cuando se formó una solución clara, la agitación se continuó a 4°C). Los sólidos se recogieron mediante filtración y se analizaron mediante XRPD, TGA y en algunos casos <sup>1</sup>H-NMR.

10 **Cuadro 17**

| Solvente                        | T/°C    | Apariencia Física | Cristalinidad y Forma | LOD, %T <sub>descomposición</sub> | <sup>1</sup> H-NMR                              |
|---------------------------------|---------|-------------------|-----------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------|
| EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0.05)  | RT a 60 | FFP a SAM a FFP   | Excelente A           | 0.5<br>206.9                      | 3.86 (1H, tartarato)<br>3.95 (H <sub>bz</sub> ) |
| EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0.025) | 60      | SAM a FFP         | Excelente A           | —                                 | —                                               |
| EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0.05)  | 60      | SAM a FFP         | Excelente A           | 0.5<br>207.6                      | 3.86 (1H, tartarato)<br>3.95 (H <sub>bz</sub> ) |
| EtOH                            | 60      | SAM a FFP         | Excelente A           | —                                 | —                                               |
| IPA:H <sub>2</sub> O (1:0.05)   | 60      | SAM a FFP         | Bueno B               | 1.9 y<br>3.4 > 160°C              | 3.90 (1H, tartarato)<br>3.96 (H <sub>bz</sub> ) |

La reacción de la base libre con ácido tartárico requirió de calentamiento a temperaturas elevadas. Una sal anhidra, altamente cristalina se descompuso por arriba de 200°C, se aisló como un hemi-tartarato y se marco como la forma A. La forma B se aisló una vez en alcohol isopropílico y agua a 60°C y, aunque muy similar en estructura con A, se ven diferencias importantes en su patrón de XRPD.

### EJEMPLO 18

#### **Formación de la Sal de Lactato Anhidra**

Se diluyó ácido DL-láctico (4.0 g, 85% de solución en agua, correspondiente a 3.4 g de ácido DL-láctico puro) en 27.2 g de agua, y la solución se calentó a 90°C (temperatura interna) durante 15 horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se utilizó como una solución de ácido láctico para el siguiente paso de formación de sal.

Se colocó la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida (10.0 g) en una matraz de reacción de 4 cuellos con agitador mecánico. Se agregaron 110.5 g de agua desmineralizada, y la suspensión se calentó a 65°C (temperatura interna) en 30 minutos. La solución de ácido DL-láctico se agregó a esta suspensión durante 30 minutos a 65°C. Durante la adición de la solución de sal de lactato, la suspensión se convirtió a una solución. El embudo de adición se enjuagó con 9.1 g de agua desmineralizada, y la solución se agitó a 65°C durante 30 minutos más. La solución se enfrió a 45°C (temperatura interna) y se agregaron, a esta temperatura, cristales de siembra (10 mg del lactato-monohidrato de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida). La suspensión se enfrió a 33°C y se agitó durante 20 horas más a esta temperatura. La suspensión se volvió a calentar a 65°C, se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente a 33°C en una hora. Después de agitar durante 3 horas más a 33°C, el producto se aisló mediante filtración, y la

torta de filtro se lavó con agua desmineralizada (2x20g). La torta de filtro húmeda se secó al vacío a 50°C para obtener la sal de lactato anhidra de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida como un producto cristalino. El producto fue  
5 idéntico a la sal de monohidrato (forma H<sub>A</sub>) en HPLC y en 1H-NMR, con la excepción de las integrales de señales de agua en el espectro 1H-NMR.

En experimentos de formación de sal adicionales realizados de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, la solución del  
10 producto se filtró a 65°C antes de enfriar a 45°C, sembrar y cristalizar. En todos los casos, se obtuvo la forma A (forma anhidrato) como producto.

### **EJEMPLO 19**

#### **15                      Formación de la Sal de Lactato Anhidra**

Se diluyó ácido DL-láctico (2.0 g, 85% de solución en agua, que corresponde a 1.7 g de ácido DL-láctico puro) con 13.6g de agua, y la solución se calentó a 90°C (temperatura interna) durante 15 horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se utilizó como  
20 una solución de ácido láctico para el siguiente paso de formación de sal.

Se colocó la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida (5.0 g) en una matraz de reacción de 4 cuellos con agitador mecánico. Se agregaron 54.85 g  
25 de agua desmineralizada, la suspensión se calentó a 65°C

(temperatura interna) en 30 minutos. La solución de ácido DL-láctico se agregó a esta suspensión durante 30 minutos a 48°C. se forma una solución. Se agregaron cristales de siembra (como una suspensión de 5 mg de la sal de lactato de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, forma A anhidrato, en 0.25 g de agua) y la agitación se continuó durante 2 horas más a 48°C. La temperatura se elevó a 65°C (temperatura interna) en 30 minutos, y la suspensión se agitó durante 2.5 horas más a esta temperatura. Después, la temperatura 48°C en 2 horas, y la agitación se continuó a esta temperatura durante 22 horas más. El producto se aisló mediante filtración, y la torta de filtro se lavó con agua desmineralizada (2x10g). La torta de filtro húmeda se secó al vacío a 50°C para obtener la sal de lactato anhidra de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida (forma A) como un producto cristalino.

### **EJEMPLO 20**

#### **Conversión de la Sal de Monohidrato-Lactato a la Sal de Lactato Anhidro**

Se diluyó ácido DL-láctico (0.59 g, 85% de solución en agua, que corresponde a 0.5 g de ácido DL-láctico puro) con 4.1 g de agua, y la solución se calentó a 90°C (temperatura interna) durante 15 horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se utilizó como la solución de ácido láctico para el siguiente paso de formación de sal.

Se colocaron 10 g del monohidrato de la sal de lactato de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en una matraz de reacción de 4 cuellos. Se agregaron 110.9 g de agua, seguido por la adición de la solución de ácido láctico. El embudo de adición del ácido láctico se enjuagó con 15.65 g de agua. La suspensión se calentó a 82°C (temperatura interna) para obtener una solución. La solución se agitó durante 15 minutos a 82°C y se filtró caliente a otro matraz de reacción para obtener una solución clara. La temperatura se enfrió a 50°C y se agregaron cristales de siembra (como una suspensión de 10 mg de la sal de lactato de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, forma anhidrato, en 0.5g de agua). La temperatura se enfrió a 33°C y se continuó la agitación durante 19 horas más a esta temperatura. La suspensión formada se calentó de nuevo a 65°C (temperatura interna) en 45 minutos, se agitó a 65°C durante 1 hora y se enfrió a 33°C en una hora. Después de agitar a 33°C durante 3 horas más, el producto se aisló mediante filtración, y la torta de filtro húmeda se lavó con 50 g de agua. El producto se secó al vacío a 50°C para obtener la sal de lactato de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristalina anhidra (forma A).

### **EJEMPLO 21**

#### **Formación de la Sal de Lactato Anhidra**

Se diluyó ácido DL-láctico (8.0 g, 85% de solución en agua, que

corresponde a 6.8 g de ácido DL-láctico puro) con 54.4 g de agua, y la solución se calentó a 90°C (temperatura interna) durante 15 horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se utilizó como una solución de ácido láctico para el siguiente paso de formación de

5 sal.

Se colocaron 20 g de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en un reactor de vidrio de 1L, y se agregó etanol/agua (209.4g de una mezcla de 1:1 p/p). la suspensión amarillo claro se calentó a 60°C (temperatura interna) en

10 30 minutos, y la solución de ácido DL-láctico se agregó en 30 minutos a esta temperatura. El embudo de adición se enjuaga con 10g de agua. La solución se enfrió a 38°C en 2 horas, y se agregaron, a 38°C, cristales de siembra (20 mg de la sal de lactato de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-

15 2-propenamida, forma anhidrato). Después de agitar a 38°C durante 2 horas más, la mezcla se enfrió a 25°C en 6 horas. El enfriamiento se continuó de 25°C a 10°C en 5 horas, de 10°C A 5°C en 4 horas y de 5°C a 2°C en 1 hora. La suspensión se agitó durante 2 horas más a 2°C, y el producto se aisló mediante filtración. La torta de filtro se

20 lavó con agua (2x30g), y el producto se secó al vacío a 45°C para obtener la sal de lactato de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristalina anhidra (forma A).

## **EJEMPLO 22**

### **Formación de la Sal de Sodio**

Se suspendieron aproximadamente 50 mg de monohidrato de la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]-metil]fenil]-2E-2-propenamida en 1 ml de metanol. Subsecuentemente se agregó a la suspensión una cantidad estequiométrica de hidróxido de sodio. La mezcla se agitó a 50°C. Una vez que se formó una solución clara, la agitación se continuó a 4°C. Se recogieron los sólidos a través de filtración y se analizaron mediante XRPD y TGA.

10 La sal de sodio de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida se aisló como un polvo altamente higroscópico de color amarillo, el cual absorbió humedad durante la filtración.

15

## **EJEMPLO 23**

### **Formación de la Sal de Potasio**

Se suspendieron aproximadamente 50 mg de monohidrato de la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]-metil]fenil]-2E-2-propenamida en 1 ml de metanol. Subsecuentemente se agregó a la suspensión una cantidad estequiométrica de hidróxido de potasio. La mezcla se agitó a 50°C. Una vez que se formó una solución clara, la agitación se continuó a 4°C. Los sólidos se recogieron a través de filtración y se analizaron mediante XRPD y TGA. La sal de potasio de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida se aisló como un polvo

20

25

altamente higroscópico de color amarillo, el cual absorbió humedad durante la filtración.

#### **EJEMPLO 24**

5

##### **Formación de la Sal de Calcio**

Se suspendieron aproximadamente 50 mg del monohidrato de la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]-metil]fenil]-2E-2-propenamida en 1 ml de metanol. Subsecuentemente se agregó a la suspensión una cantidad estequiométrica de hidróxido de sodio. La mezcla se agitó a 50°C. Una vez que se formó una solución clara, se agregó una cantidad estequiométrica de bicloruro de calcio ocasionando una precipitación inmediata de un sólido amarillento. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se analizaron mediante XRPD y TGA. La sal de calcio de N-hidroxi-3-[4-  
10 [[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida  
15 fue menos higroscópica que la sal de sodio o de potasio de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, y se puede aislar fácilmente.

20

#### **EJEMPLO 25**

##### **Formación de la Sal de Zinc**

Se suspendieron aproximadamente 50 mg del monohidrato de la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]-metil]fenil]-2E-2-propenamida en 1 ml de metanol. Subsecuentemente  
25 se agregó a la suspensión una cantidad estequiométrica de hidróxido

de sodio. La mezcla se agitó a 50°C. Una vez que se formó una solución clara, se agregó una cantidad estequiométrica de sulfato de zinc ocasionando una precipitación inmediata del sólido amarillento. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se analizaron mediante XRPD y TGA. La sal de zinc de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida fue menos higroscópica que la sal de sodio o de potasio de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, y se puede aislar fácilmente.

10

### **EJEMPLO 26**

#### **Formación de la Sal de Clorhidrato**

Se cargaron 3.67 g (10 mmoles) del monohidrato de la base libre (N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida) y 40 ml de etanol absoluto en un matraz de 3  
15 cuellos de 250 ml equipado con un agitador magnético y un embudo de adición. A la suspensión agitada se le agregaron gota a gota 7.5 ml de 2 M HCl (15 mmoles, 50% exceso), proporcionando una solución clara. Un sólido blanco se precipitó en 10 minutos, y la  
20 agitación se continuó a temperatura ambiente durante 2 horas más. La mezcla se enfrió en un baño de hielo durante aproximadamente 30 minutos, y el sólido blanco se recuperó mediante filtración. Se lavó una vez con 10 ml de etanol frío y se secó durante la noche bajo vacío para producir 3.72 g de la sal de cloruro de N-hidroxi-3-[4-  
25 [[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida

(96.2%)

Se debe observar que el HCl se utilizó en un exceso para mejorar el rendimiento, aunque cantidades equimolares proporcionaron rendimientos mayores de 80%. No ocurrió la  
5 formación de la di-sal a través de protonación del anillo metil-1H-indol-3-ilo aún se utilizó HCl en un gran exceso. Las reacciones con 1, 1.5 y 2 equivalentes de HCl proporcionaron la misma sal de monoclорuro como un producto. Además, los datos de NMR no muestran desplazamientos para ninguno de los protones cerca del  
10 anillo, como podría haber sucedido después de la protonación.

### **EJEMPLO 27**

#### **Formación de la sal de L-Tartarato**

Se cargaron 3.67 g (10 mmoles) del monohidrato de base libre  
15 (N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida) y 50 ml de etanol absoluto en un matraz de 3 cuellos de 250 ml equipado con un agitador magnético y un embudo de adición. La mezcla se calentó a 60°C, y a la suspensión caliente se agregaron, gota a gota 0.83 g (5.5 mmoles, 10% exceso) de ácido 1-  
20 tartárico disuelto en 15 ml de etanol absoluto. Inicialmente, se formaron aglomerados de color amarillo grandes que evitaron una adecuada agitación, pero con el tiempo éstos se convirtieron a un producto de flujo libre, de color amarillo que se pudo agitar. La agitación se continuó a 60°C durante 2 horas. La mezcla  
25 subsecuentemente se enfrió a temperatura ambiente y se coló con un

baño de hielo durante aproximadamente 30 minutos. El polvo amarillo se recuperó mediante filtración y se lavó una vez con 10 ml de etanol absoluto frío. Se secó durante la noche bajo vacío para producir 4.1g de la sal de 1-tartarato (hemi-tartarato) de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida (96.6%).

### **EJEMPLO 28**

#### **Formación de la Sal de Lactato-Monohidrato**

Se cargaron 3.67 g (10 mmoles) del monohidrato de base libre (N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida) y 75 ml de acetona en un matraz de 3 cuellos de 250 ml, equipado con un agitador magnético y un embudo de adición. A la suspensión agitada se le agregaron, gota a gota 10 ml de 1 M de ácido láctico en 10 mmoles de agua disuelto en 20 ml de acetona, proporcionando una solución clara. La agitación se continuó a temperatura ambiente y se precipitó un sólido blanco después de aproximadamente 1 hora. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se agitó durante 1 hora más. El sólido blanco se recuperó mediante filtración y se lavo una vez con 15 ml de acetona fría. Subsecuentemente se secó bajo vacío para producir 3.94 g de la sal de lactato-monohidrato de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida (86.2%).

**EJEMPLO 29****Formación de la Sal de Mesilato**

Se cargaron 3.67 g (10 mmoles) del monohidrato de base libre (N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida) y 75 ml de acetato de etilo en un matraz de 3 cuellos de 250 ml equipado con un agitador mecánico y un embudo de adición. A la suspensión agitada se le agregaron, gota a gota 0.65 ml (10 mmoles) de ácido metansulfónico disuelto en ml de acetato de etilo, proporcionando una solución que se puede agitar de un producto amarillo de flujo libre. La mezcla se calentó a 50°C y se mantuvo durante la noche, y durante ese tiempo el polvo amarillo se convirtió a un sólido blanco. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y el sólido blanco se recuperó a través de filtración. Se lavó una vez con 15 ml de acetato de etilo frío y se secó durante la noche bajo vacío para producir 4.38 g de la sal de mesilato de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida (98.3%).

Se debe observar que el polvo amarillo inicialmente formado es un polimorfo de la sal de mesilato que contiene más de una cantidad equimolar de ácido metansulfónico. Como resultado, este sólido es altamente higroscópico. Después del calentamiento moderado a 40 o 50°C y en 2 a 4 horas, el producto amarillo se convierte a un sólido cristalino blanco que contiene la cantidad equimolar del ácido metansulfónico. Esta sal es no higroscópica. También se aconseja que la adición del ácido metansulfónico se realice a temperatura

ambiente y la temperatura se incrementa después. Se observó que la adición a una temperatura más alta proporcionó la precipitación inmediata de la sal como un material suave y gomoso.

5

### **EJEMPLO 30**

#### **Formación de la Sal de Maleato**

Se cargaron 3.67 g (10 mmoles) del monohidrato de la base libre (N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida) y 75 ml de acetona en un matraz de 3 cuellos de 10 250 ml, equipado con un agitador mecánico y un embudo de adición. La mezcla se calentó a 45°C, y a la suspensión caliente se le agregaron, gota a gota 1.16 ml (10 mmoles) de ácido maleico disuelto en 25 ml de acetona. Aunque la adición fue lenta, la sal se precipitó como un sólido gomoso suave impidiendo la agitación. La 15 agitación se continuó durante la noche a 45°C y durante ese tiempo el sólido se convirtió a un polvo de flujo libre blanco. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se colocó en un baño de hielo durante aproximadamente 30 minutos. El sólido blanco se recuperó mediante filtración, se lavó una vez con 15 ml de acetona fría, y se 20 secó durante la noche bajo vacío para producir 4.21 g de la sal de maleato de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida (90.5%).

Se debe observar que un solvente muy preferido para la síntesis de 2-propanol. Sin embargo, durante la optimización, se 25 observó que, además de la forma deseada, otro polimorfo con una

baja temperatura de descomposición (118.9°C) pudo ser aislado a partir de 2-propanol como un polvo amarillo.

Aunque la invención ha sido descrita anteriormente con referencia a sus modalidades específicas, es evidente que se pueden  
5 hacer muchos cambios, modificaciones y variaciones sin apartarse del concepto de la invención 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 anexas. Todas las solicitudes de patente, patentes y  
10 otras publicaciones citadas aquí se incorporado aquí por referencia en su totalidad.

**EJEMPLO 31**

**Formación de la Sal de Lactato**

15 En la Figura A se proporciona un diagrama de flujo para la síntesis de lactato LBH589. A continuación se proporciona un índice de referencia de nomenclatura de los intermediarios en el Índice de Referencia de Nomenclatura:

**Índice de referencia de nomenclatura**

|    |                  |                                                            |
|----|------------------|------------------------------------------------------------|
| 20 | <b>Compuesto</b> | <b>Nombre químico</b>                                      |
|    | 1                | 4-bromo-benzaldehído                                       |
|    | 2                | acrilato de metilo                                         |
|    | 3                | éster metílico del ácido (2E)-3-(formilfenil)-2-propenoico |
| 25 | 4                | monoclorhidrato de éster metílico del ácido 3-[4-          |

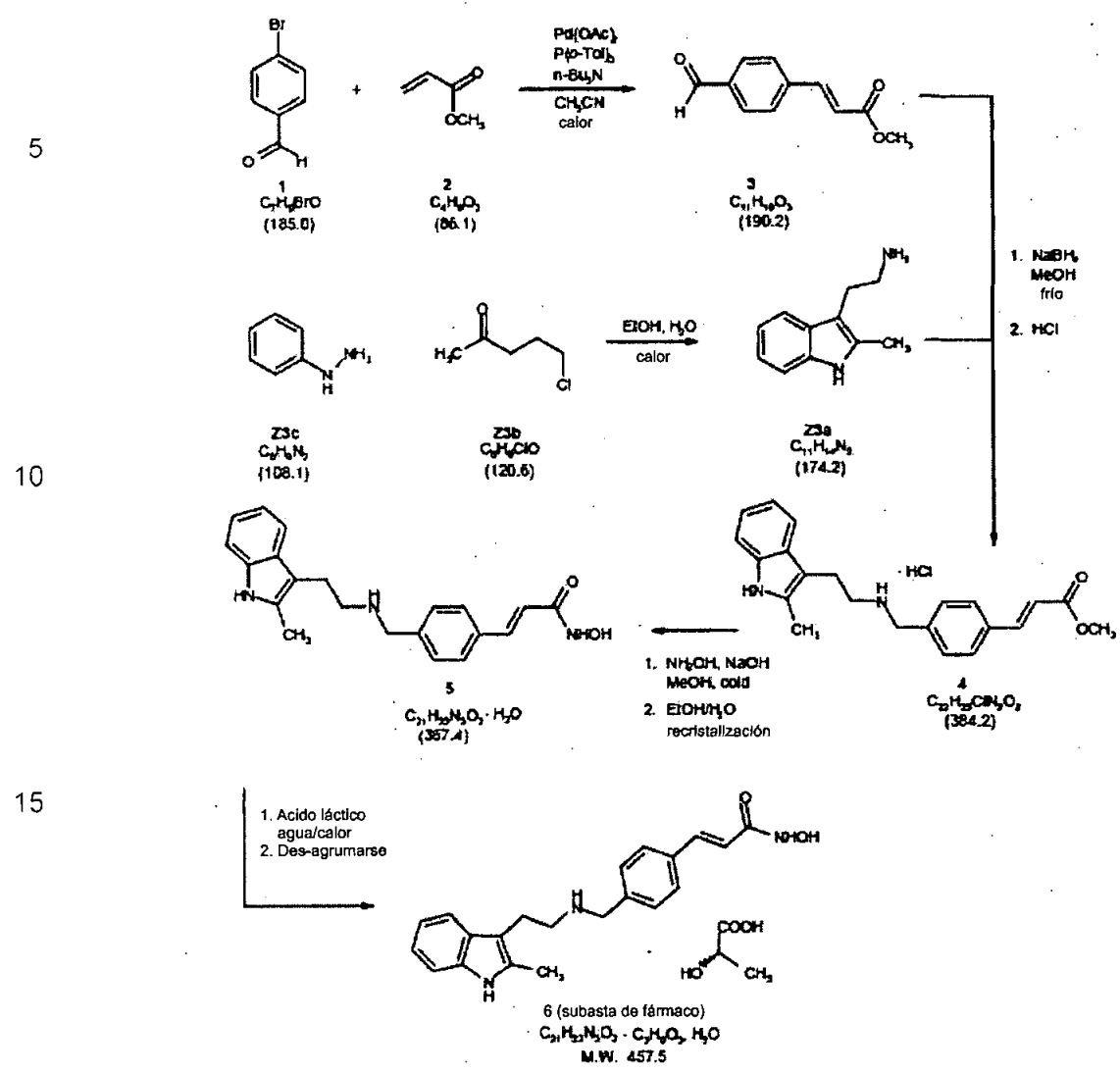
|    |     |                                                                                                                                 |
|----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |     | [[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2-propenoico                                                                |
| 5  | 5   | (2E)-N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2-propenamida                                           |
| 5  | 6   | ácido 2-hidroxiopropanoico, compuesto con 2(E)-N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2-propenamida |
|    | Z3a | 2-metil-1H-indol-etanamina                                                                                                      |
|    | Z3b | 5-cloro-2-pentanona                                                                                                             |
| 10 | Z3c | fenilhidrazina                                                                                                                  |

15

20

25

Figura A: Síntesis de Lactato LBH589



La fabricación de la sustancia de fármaco de lactato (6) LBH589 es a través de una síntesis convergente, el punto de convergencia es la condensación de indol-amina Z3a con aldehído 3.

La síntesis de la indol-amina Z3a involucra la reacción de 5-cloro-2-pentanona (Z3b) con fenilhidracina (Z3c) en etanol a reflujo

(variación de síntesis de indol de Fischer).

El asilamiento del producto es a través de un procesamiento de extracción seguido por cristalización. La preparación del aldehído **3** es a través de vinilación catalizada con paladio (reacción de tipo Heck; Pd(OAc)<sub>2</sub>/P(o-Tol)<sub>3</sub>/Bu<sub>3</sub>N en CH<sub>3</sub>CN a reflujo) de 4-bromo-  
5 benzaldehído (**1**) con acrilato de metilo (**2**) con aislamiento del producto a través de precipitación a partir de una solución diluida de HCl. Los intermediarios **Z3z** y **3** después son condensados a un intermediario de imina, la cual se reduce utilizando borohidruro de  
10 sodio en metanol por debajo de 0°C (afinación reductiva). El producto indol-éster **4**, aislado a través de precipitación del HCl diluido, es recrystalizado a partir de metanol/agua si es necesario. El indol-éster **4** es convertido a la base libre cruda LBH589 **5**, a través de la reacción con hidroxilamina e hidróxido de sodio en  
15 agua/metanol por bajo de 0°C. La base cruda **5** LBH589, después se purificó a través de cristalización a partir de etanol caliente/agua, si es necesario. La base libre **5** LBH589 se trató con 85% de ácido láctico racémico acuoso y agua a temperatura ambiente. Después de sembrar, la mezcla se calentó a aproximadamente 65°C, se agitó a  
20 esa temperatura y se agitó lentamente a 45-50°C. La lechada resultante se filtró y se lavo con agua y se seco para dar lactato de LNH589 (**6**).

Si es necesario, el lactato de LBH589 (**6**) puede ser recrystalizado una vez más a partir de agua en presencia de 30%  
25 molar de ácido láctico racémico. Finalmente, el lactato de LBH589 se

des-agrumó para proporcionar la sustancia del fármaco. Si se requiere de un trabajo adicional de la sustancia del fármaco 6 de lactato de LBH589, la sal de lactato de LBH589 se trata con hidróxido de sodio en etanol/agua para liberar la base libre 5 de LBH589 seguido por la formación de la sal de lactato y des-agrumado como se describe anteriormente.

Todos los materiales de partida, reactivos y solventes utilizados en la síntesis de lactato de LBH589 se probaron de acuerdo con especificaciones internas o se compraron de 10 proveedores establecidos contra un certificado de análisis.

15

20

25

## REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar una sal cristalina de N-hidroxi-3-[4-  
[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida,

5 que comprende los pasos de:

(a) disolver o suspender la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en una cantidad de solvente apropiado; y

(b) tratar la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-  
10 3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida a una temperatura apropiada con un agente formador de sal,

en donde el agente formador de sal se selecciona del grupo que consiste de proveedores de iones de clorhidrato, lactato, maleato, mesilato, tartarato, acetato, benzoato, citrato, fumarato, gentisato, malato, malonato, oxalato, fosfato, propionato, sulfato,  
15 succinato, sodio, potasio, calcio y zinc.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el solvente se selecciona del grupo que consiste de etanol, alcohol isopropílico, acetona, acetato de etilo, mezcla de etanol/agua, mezcla de alcohol isopropílico/agua, mezcla de acetona/agua, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 2-propanol y mezcla de los mismos.  
20

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la temperatura en el paso (b) varía de temperatura ambiente a aproximadamente 60°C.

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

agente formador de sal se selecciona del grupo que consiste de ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido metansulfónico, ácido tartárico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido gentísico, ácido málico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido sulfúrico, ácido succínico, NaOH, KOH,  $\text{CaCl}_2$  y  $\text{ZnCl}_2$ .

5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la relación molar de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida al agente formador de sal varía de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde se utilizan cantidades equimolares de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida y el agente formador de sal.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además el paso de:

(c) reducir la temperatura de la mezcla de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida y el agente formador de sal.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además el paso de:

(d) aislar la sal.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además el paso de:

(d) secar la sal.

10. Un método para preparar la sal de clorhidrato de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, que comprende los pasos de:

(a) suspender el monohidrato de base libre de N-hidroxi-3-[4-  
5 [[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en etanol;

(b) agregar gota a gota ácido clorhídrico con agitación a temperatura ambiente, en donde el ácido clorhídrico está presente en una cantidad de exceso molar de 50%;

10 (c) agitar la mezcla de reacción durante un tiempo suficiente para ocasionar la precipitación de la sal de clorhidrato; y

(d) enfriar la mezcla de reacción.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende además los pasos de:

15 (e) aislar la sal de clorhidrato precipitada de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida;

(f) lavar la sal con etanol frío; y

(g) secar la sal.

20 12. Un método para preparar la sal de 1-tartarato de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, que comprende los pasos de:

(a) suspender la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en etanol;

25 (b) agregar gota a gota ácido 1-tartárico con agitación de 60°C, en donde el ácido 1-tartárico está presente en una cantidad de

exceso de 10% molar;

(c) agitar la mezcla de reacción durante un tiempo suficiente para ocasionar la precipitación de la sal de 1-tartarato; y

(d) enfriar la mezcla de reacción.

5        13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende además los pasos de:

(e) aislar la sal de 1-tartarato precipitada de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida;

(f) lavar la sal con etanol frío; y

10        (g) secar la sal.

14. Un método para preparar la sal de lactato-monohidrato de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, que comprende los pasos de:

(a) suspender el monohidrato de la base libre de N-hidroxi-3-[4-  
15        [[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en acetona;

(b) agregar gota a gota ácido láctico con agitación a temperatura ambiente, en donde el ácido láctico está presente en una cantidad equimolar;

20        (c) agitar la mezcla de reacción durante un tiempo suficiente para ocasionar la precipitación de la sal de lactato-monohidrato; y

(d) enfriar la mezcla de reacción.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende además los pasos de:

25        (e) aislar la sal de lactato-monohidrato precipitada de N-

hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida;

(f) lavar la sal con acetona fría; y

(g) secar la sal.

5        16. Un método para preparar la sal de lactato anhidra de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, que comprende los pasos de:

(a) proporcionar una solución de ácido láctico;

10        (b) suspender la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en agua;

(c) calentar la suspensión a una temperatura apropiada;

(d) agregar la solución de ácido láctico para formar una solución;

15        (e) sembrar la solución con una suspensión de la sal de lactato anhidra de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida;

(f) agitar la solución durante un tiempo;

(g) calentar la solución a una segunda temperatura apropiada;

(h) agitar la solución durante un tiempo;

20        (i) enfriar la solución; y

(j) agitar la solución durante un tiempo suficiente para precipitar la sal de lactato anhidra de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida.

25        17. El método de acuerdo con la reivindicación 16, que comprende además los pasos de:

(k) aislar la sal de lactato anhidra precipitada de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida;

(l) lavar la sal con agua; y

(m) secar la sal.

5        18. Un método para preparar la sal de lactato anhidra de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, que comprende los pasos de:

(a) proporcionar una solución de ácido láctico;

10        (b) suspender la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en una mezcla de 1:1 de etanol y agua;

(c) calentar la suspensión a una temperatura apropiada;

(d) agregar la solución de ácido láctico para formar una solución;

15        (e) enfriar la solución;

(f) sembrar la solución con la sal de lactato anhidra de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida;

(g) agitar la solución durante un tiempo;

20        (h) enfriar la solución; y

(i) agitar la solución durante un tiempo suficiente para precipitar la sal de lactato anhidra de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida.

25        19. El método de acuerdo con la reivindicación 18, que comprende además los pasos de:

(j) aislar la sal de lactato anhidra precipitada de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida;

(k) lavar la sal con agua; y

(l) secar la sal.

5           20. Un método para preparar la sal de mesilato de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, que comprende los pasos de:

(a) suspender el monohidrato de la base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en  
10   acetato de etilo;

(b) agregar gota a gota ácido metansulfónico con agitación a temperatura ambiente, en donde al ácido metansulfónico está presente en una cantidad equimolar, para producir un precipitado;

(c) calentar la mezcla de reacción a una temperatura que varía  
15   de aproximadamente 40°C a 50°C durante un tiempo que varía de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 horas; y

(d) enfriar la mezcla de reacción para precipitar la sal de mesilato de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida.

20           21. El método de acuerdo con la reivindicación 20, que comprende además los pasos de:

(e) aislar la sal de metilato precipitada de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida;

(f) lavar la sal con acetato de etilo frío; y

25           (g) secar la sal.

22. Un método para preparar la sal de maleato de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, que comprende los pasos de:

(a) suspender el monohidrato de la base libre de N-hidroxi-3-[4-  
5 [[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en acetona;

(b) agregar gota a gota ácido maleico con agitación a 45°C, en donde el ácido maleico está presente en una cantidad equimolar;

(c) agitar la mezcla de reacción durante un tiempo suficiente  
10 para ocasionar la precipitación de la sal de maleato;

(d) enfriar la mezcla de reacción.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 22, que comprende además los pasos de:

(e) aislar la sal de maleato precipitada de N-hidroxi-3-[4-[[[2-  
15 (2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida;

(f) lavar la sal con acetona fría; y

(g) secar la sal.

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
21 December 2007 (21.12.2007)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2007/146717 A2**(51) International Patent Classification: **Not classified**(21) International Application Number:  
PCT/US2007/070562

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/804,529 12 June 2006 (12.06.2006) US  
60/853,259 20 October 2006 (20.10.2006) US(71) Applicant (for all designated States except AT, US): **NOVARTIS 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): **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) Agent: **JACKSON, Oona, A.**; Novartis, Corporate Intellectual Property, One Health Plaza Bldg. 104, East Hanover, NJ 07936-1080 (US).

(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.

(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).

Published:

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

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

WO 2007/146717 A2

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

(57) Abstract: Salts of N-hydroxy-3-[4-[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide are prepared by various methods.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2007/070562

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D209/14

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, 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. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | WO 02/22577 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS<br>ERFIND VERWALT GMBH [AT]; BAIR KENNETH<br>WALT) 21 March 2002 (2002-03-21)<br>cited in the application<br>page 17, lines 17-21<br>page 18, lines 9-22<br>example P3<br>page 74, lines 24-30 | 1-23                  |
| A         | WO 03/039599 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS<br>PHARMA GMBH [AT]; CHEN YING-NAN PAN [US];<br>L) 15 May 2003 (2003-05-15)<br>example 4                                                                                                      | 1                     |
|           | -----<br>-/--<br>-----                                                                                                                                                                                                                   |                       |

☒ 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.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 January 2008

Date of mailing of the international search report

07/02/2008

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

Hass, Christian

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/070562

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | GB 2 185 020 A (GLAXO GROUP LTD GLAXO GROUP LTD [GB]) 8 July 1987 (1987-07-08)<br>page 2, lines 20-23<br>page 8, lines 47-50<br>examples 2,8,18-22                                                                                                                                                                                                                                                    | 1-23                  |
| Y         | AGHARKAR S ET AL: "ENHANCEMENT OF SOLUBILITY OF DRUG SALTS BY HYDROPHILIC COUNTERIONS: PROPERTIES OF ORGANIC SALTS OF AN ANTIMALARIAL DRUG"<br>JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. WASHINGTON, US,<br>vol. 65, no. 5, May 1976 (1976-05), pages 747-749, XP001189559<br>ISSN: 0022-3549<br>page 748, left-hand column, part "Experimental", second to sixth line | 1-23                  |
| Y         | WO 03/016307 A (LILLY CO ELI [US]; BASTIAN JOLIE ANNE [US]; EVERS BRITTA [DE]; FINLEY) 27 February 2003 (2003-02-27)<br>page 65, line 30 - page 66, line 12                                                                                                                                                                                                                                           | 1-23                  |
| Y         | WO 2005/105740 A (TEVA PHARMA [IL]; TEVA PHARMA [US]; INI SANTIAGO [IL]; LIBERMAN ANITA) 10 November 2005 (2005-11-10)<br>page 17, lines 20-24<br>page 18, lines 6-11                                                                                                                                                                                                                                 | 1-23                  |
| Y         | US 2004/224952 A1 (COWART MARLON D [US] ET AL) 11 November 2004 (2004-11-11)<br>example 65E                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1-23                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/070562

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>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          |
|                                           |   |                     | EP 1318980 A2              | 18-06-2003          |
|                                           |   |                     | 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          |
| WO 03039599                               | A | 15-05-2003          | AT 352319 T                | 15-02-2007          |
|                                           |   |                     | BR 0213932 A               | 31-08-2004          |
|                                           |   |                     | CA 2461373 A1              | 15-05-2003          |
|                                           |   |                     | CN 1578674 A               | 09-02-2005          |
|                                           |   |                     | DE 60217895 T2             | 05-07-2007          |
|                                           |   |                     | DK 1443967 T3              | 16-04-2007          |
|                                           |   |                     | EP 1443967 A1              | 11-08-2004          |
|                                           |   |                     | ES 2280597 T3              | 16-09-2007          |
|                                           |   |                     | HU 0402370 A2              | 28-02-2005          |
|                                           |   |                     | JP 2005510517 T            | 21-04-2005          |
|                                           |   |                     | KR 20050043744 A           | 11-05-2005          |
|                                           |   |                     | MX PA04004312 A            | 16-05-2005          |
|                                           |   |                     | NZ 544689 A                | 31-08-2007          |
|                                           |   |                     | RU 2311200 C2              | 27-11-2007          |
| GB 2185020                                | A | 08-07-1987          | AU 597325 B2               | 31-05-1990          |
|                                           |   |                     | AU 6742087 A               | 09-07-1987          |
|                                           |   |                     | BE 1000071 A4              | 02-02-1988          |
|                                           |   |                     | CH 672637 A5               | 15-12-1989          |
|                                           |   |                     | DE 3700408 A1              | 09-07-1987          |
|                                           |   |                     | DK 8787 A                  | 09-07-1987          |
|                                           |   |                     | EP 0240096 A1              | 07-10-1987          |
|                                           |   |                     | FI 870062 A                | 09-07-1987          |
|                                           |   |                     | FR 2595351 A1              | 11-09-1987          |
|                                           |   |                     | IL 81201 A                 | 10-06-1991          |
|                                           |   |                     | IT 1205849 B               | 31-03-1989          |
|                                           |   |                     | JP 62228056 A              | 06-10-1987          |
|                                           |   |                     | LU 86732 A1                | 02-02-1988          |
|                                           |   |                     | NL 8700026 A               | 03-08-1987          |
|                                           |   |                     | NO 870075 A                | 09-07-1987          |
|                                           |   |                     | NZ 218868 A                | 26-04-1990          |
|                                           |   |                     | PH 24741 A                 | 01-10-1990          |
|                                           |   |                     | PT 84075 A                 | 01-02-1987          |
|                                           |   |                     | US 4855314 A               | 08-08-1989          |
|                                           |   |                     | ZA 8700105 A               | 30-09-1987          |
| WO 03016307                               | A | 27-02-2003          | AT 340794 T                | 15-10-2006          |
|                                           |   |                     | DE 60215028 T2             | 15-03-2007          |
|                                           |   |                     | EP 1421078 A1              | 26-05-2004          |
|                                           |   |                     | ES 2272749 T3              | 01-05-2007          |
|                                           |   |                     | JP 2005501856 T            | 20-01-2005          |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/070562

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 03016307                               | A  |                     | US 2005080110 A1           | 14-04-2005          |
| WO 2005105740                             | A  | 10-11-2005          | CA 2562627 A1              | 10-11-2005          |
|                                           |    |                     | EP 1740539 A2              | 10-01-2007          |
|                                           |    |                     | JP 2007524643 T            | 30-08-2007          |
|                                           |    |                     | US 2006106086 A1           | 18-05-2006          |
| US 2004224952                             | A1 | 11-11-2004          | US 2004224953 A1           | 11-11-2004          |



No. 08-129405- -00000-0000

Fecha: 2008-12-04 16:38:11 Dep. 2020 NUECREACION  
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 137



**Industria y Comercio**  
 SUPERINTENDENCIA

## 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 ☐

Firma Responsable

Fecha

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](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
 Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 138

2020  
Bogotá D.C.,

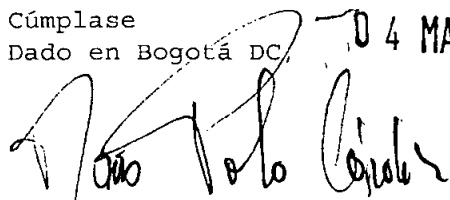
Doctor(a)  
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
NOVARTIS AG

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 08 129405         |
|            | Solicitud internacional    | PCT/US2007/070562 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 12/01/2009        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 416               |
|            | Oficio No.                 | 7586              |
|            | Folios                     | 1                 |

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

Cúmplase  
Dado en Bogotá DC,

4 MAR. 2009

  
DORIS ELENA POLO CORDOBA  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

adpall