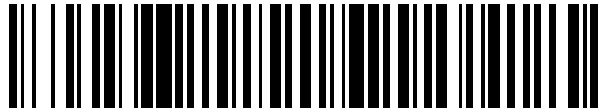


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 416 286**

51 Int. Cl.:

C07D 209/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2007 E 07784350 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013 EP 2032533**

54 Título: **Proceso para la fabricación de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil] fenil]-2E-2-propenamida y los materiales de partida para la misma**

30 Prioridad:

12.06.2006 US 804527 P
30.11.2006 US 867878 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.07.2013

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH

72 Inventor/es:

ACEMOGLU, MURAT;
BAJWA, JOGINDER, S.;
PARKER, DAVID, JOHN y
SLADE, JOEL

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 416 286 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proceso para la fabricación de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida y los materiales de partida para la misma.

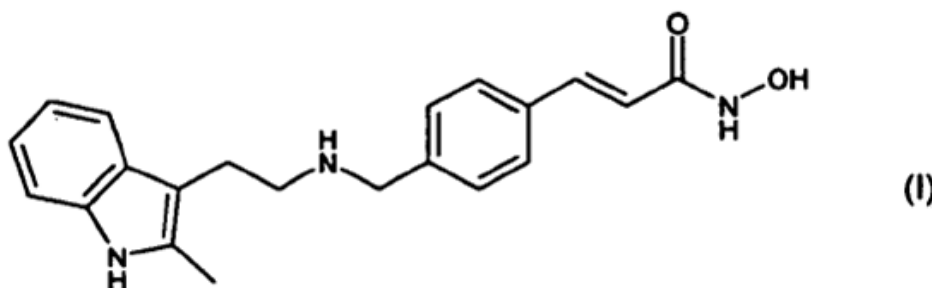
Antecedentes de la invención

5 Campo de la Invención

Esta invención se relaciona con un proceso de fabricación de la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida y los materiales iniciales para este.

Antecedentes Relacionados con la Técnica

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



15 como se describe en WO 02/22577. A este compuesto, se le atribuyen valiosas propiedades farmacológicas; de esta manera, se puede utilizar, por ejemplo, como un inhibidor de la histona deacetilasa, útil en la terapia de enfermedades que responden a la inhibición de actividad de la histona deacetilasa. Los intentos anteriores de los inventores para fabricar este compuesto han tenido un éxito limitado, debido a la presencia de diversas impurezas y subproductos en el producto de reacción; la eliminación de tales impurezas y subproductos requiere una tediosa y larga re-elaboración/re-cristalización del producto deseado. De esta manera, la síntesis de la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida hasta ahora se ha complicado, requiere mucho tiempo y se limita a la síntesis a pequeña escala.

20 Resumen de la invención

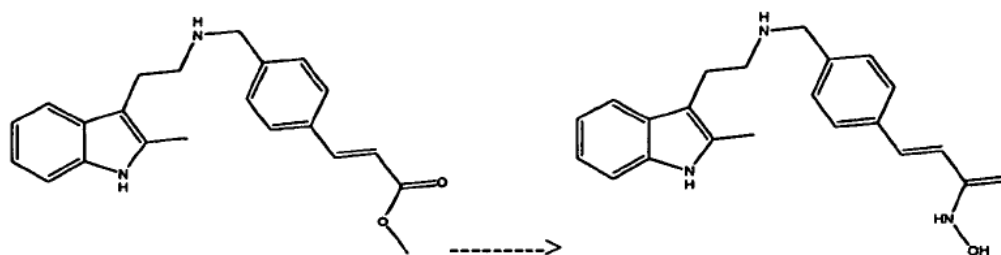
25 La presente invención se dirige a un método de fabricación de la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida que comprende las etapas de: (a) combinación de hidróxido de sodio y la sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil}-fenil)-acrílico para formar una mezcla a una temperatura de menos de aproximadamente -10°C ; y posteriormente (b) adición de hidroxilamina a la mezcla para formar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida. Opcionalmente, el método además comprende la etapa (c) de cristalización de la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida. En una modalidad preferida de la invención, la etapa (c) comprende las sub-etapas de: (c1) calentamiento de la mezcla de reacción formada en la etapa (b); (c2) agitación de la mezcla de reacción; (c3) adición de agua a la mezcla de reacción; (c4) filtración de la mezcla de reacción para proveer un filtrado; (c5) ajustar el pH del filtrado a un pH que oscile de aproximadamente 10 a aproximadamente 11; (c6) adición de cristales de siembra de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida al filtrado; (c7) agitación del filtrado hasta que se produce una suspensión; (c8) ajustar el pH de la suspensión a un pH que oscila de aproximadamente 8.5 a aproximadamente 9; y (c9) agitación de la suspensión. Opcionalmente, el método además comprende la etapa (d) de aislamiento de la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida. En una modalidad preferida, la etapa (d) comprende las sub-etapas de: (d1) filtración de la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristalizada, a partir de la etapa (c); y (d2) secado de la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristalizada.

40 La presente divulgación también describe un método de fabricación de la sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil}-fenil)-acrílico que comprende las etapas de: (a) combinación de la 2-metiltriptamina y éster metílico del ácido (E)-3-(4-formil-fenil)-acrílico para formar una mezcla; (b) agitación de la

- mezcla durante un tiempo y a una temperatura suficiente para formar un intermedio imina; (c) reducción del intermedio imina para formar el éster metílico del ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico. La adición de solución del ácido clorhídrico acuoso a la mezcla de reacción para formar la sal clorhidrato. En una modalidad preferida de la divulgación, la etapa (c) comprende las sub-etapas de: (c1) enfriamiento de la mezcla; (c2) adición de borohidruro de sodio a la mezcla; y (c3) combinación de la mezcla con ácido clorhídrico para cristalizar/precipitar la sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico. En otra modalidad preferida de la divulgación, la sub-etapa (c3) comprende las sub-etapas de: (c3a) calentamiento la mezcla de la sub-etapa (c2); (c3b) adición de agua a la mezcla; y (c3c) adición de ácido clorhídrico a la mezcla para cristalizar la sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico. Opcionalmente, el método además comprende la etapa (d) de calentamiento y enfriamiento de la suspensión de la sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico para descomponer los complejos amina-boro residuales en la mezcla de reacción. En una modalidad preferida de la divulgación, la etapa (d), comprende las sub-etapas de: (d1) calentamiento de la suspensión formada cuando la sal clorhidrato se forma en la etapa (c); (d2) agitación de la suspensión a la temperatura de la sub-etapa (d1); (d3) enfriamiento de la suspensión; y (d4) agitación de la suspensión a la temperatura de la sub-etapa (d3). Opcionalmente, el método además comprende la etapa (e) aislamiento de la sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico. En una modalidad de la divulgación preferida, la etapa (e), comprende las sub-etapas de: (e1) filtración de la suspensión de la etapa (d); y (e2) secado de la sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico.
- La presente divulgación además se dirige a un método de fabricación de la 2-metiltriptamina que comprende las etapas de: (a) proveer una mezcla de fenilhidrazina y 5-cloro-2-pentanona en etanol a una primera temperatura; (b) adición de etanol a la mezcla y reflujo de la mezcla; (c) destilación del etanol; (d) adición de agua a la solución residual; (e) enfriamiento de la solución residual para formar la 2-metiltriptamina. En una modalidad preferida de la presente divulgación, el método además comprende la etapa de (f) aislamiento y purificación de la 2-metiltriptamina. En otras modalidades más preferidas de la presente divulgación, la etapa (f) incluye las sub-etapas de: (f1) lavado de la solución residual con tolueno; (f2) aislamiento de la 2-metiltriptamina; (f3) lavado de la 2-metiltriptamina con tolueno; y (f4) secado de la 2-metiltriptamina.

Descripción detallada de la invención

- La presente invención se dirige a un método de fabricación de la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida que comprende las etapas de: (a) combinación de la sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico y el hidróxido de sodio para formar una mezcla a una temperatura de menos de aproximadamente -10°C ; y posteriormente (b) adición de hidroxilamina a la mezcla para formar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida como se muestra a continuación:



- Adicionalmente, el método de la invención puede comprender las etapas de cristalización y aislamiento de la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida. El método de la invención no necesita etapas que requieren mucho tiempo, complicadas de re-elaboración/re-cristalización del producto de reacción. En otras palabras, el método de la invención permite la producción de la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, en un proceso de una sola etapa con alto rendimiento y calidad suficiente.

- En la primera etapa del método de la primera modalidad, la sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico y el hidróxido de sodio se combinan a una temperatura de menos de aproximadamente -10°C para formar una mezcla. Más preferiblemente, la temperatura es menos de aproximadamente -15°C . La temperatura se puede lograr y mantener a través de cualquier medio apropiado. Del mismo modo, la mezcla se puede hacer en cualquier recipiente apropiado, el cual debe ser libre de hierro y metales pesados en donde la reacción se lleva a cabo bajo una atmósfera inerte. Los metales pesados y el hierro (Fe metálico y sus sales) catalizarían la descomposición de la hidroxilamina

Por lo general, la sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico (de forma alternativa conocido como éster metílico del ácido 3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-(2E)-2-propenoico se provee en la forma de una suspensión en metanol. Preferiblemente, la sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico se coloca en un recipiente de reacción apropiado al cual se le adiciona metanol, y la suspensión resultante luego se enfría a una temperatura de menos de aproximadamente -10°C. La sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico se puede preparar de acuerdo con el método de una segunda modalidad de esta divulgación descrita a continuación. La sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico, preferiblemente se define como 1.0 equivalente. Por lo general, el hidróxido de sodio se provee en la forma de una solución, preferiblemente en metanol. El hidróxido de sodio es un material disponible comercialmente. El hidróxido de sodio preferiblemente se utiliza en una cantidad que oscila de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 3.5 equivalentes.

Preferiblemente una solución en metanol de hidróxido de sodio se adiciona a una suspensión de la sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico en un recipiente de reacción apropiado, durante un periodo de tiempo. Más preferiblemente, la solución de hidróxido de sodio se adiciona durante un periodo de tiempo de aproximadamente 20-40 minutos, preferiblemente 30 minutos, mientras se mantiene la temperatura de menos de aproximadamente -10°C.

En la segunda etapa del método de la primera modalidad, se adiciona hidroxilamina a la mezcla a partir de la primera etapa para formar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida. La temperatura de la primera etapa, i.e., menos de aproximadamente -10°C, se mantiene durante esta etapa. Por lo general la hidroxilamina se suministra en la forma de una solución en agua. La hidroxilamina es un material disponible comercialmente. La hidroxilamina preferiblemente se utiliza en una cantidad que oscila de aproximadamente 4 a aproximadamente 13 equivalentes. Preferiblemente una solución acuosa de hidroxilamina, por ejemplo, un 50% en solución en agua, se adiciona a la mezcla de sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico e hidróxido de sodio en un recipiente de reacción apropiado durante un periodo de tiempo. Más preferiblemente, la solución de hidroxilamina se adiciona durante un periodo de tiempo de aproximadamente 20-24 minutos, de preferencia aproximadamente 30 minutos, mientras se mantiene la temperatura de menos de aproximadamente -10°C. En el curso de la realización de la etapa (b), se debe tener cuidado para adicionar la hidroxilamina a la mezcla de tal manera que se evite el contacto con cualquier aparato o recipiente utilizado para el hidróxido de sodio en la etapa (a), por ejemplo, el mismo embudo de adición no se debería utilizar; en otras palabras, la reacción entre la hidroxilamina y el hidróxido de sodio debe evitarse antes de adicionar la hidroxilamina a la mezcla. Además, todos los recipientes y tuberías utilizadas para la adición de hidroxilamina deben estar libres de hierro y metales pesados.

En una modalidad preferida de la presente invención, la mezcla se agita a la temperatura de la etapa (a) hasta que la reacción se complete o casi se complete; por lo general, la finalización de la reacción toma aproximadamente 7 horas. La finalización de la reacción se puede monitorear por HPLC; en una modalidad preferida, se observa una conversión > 99.5%.

El método de la primera modalidad además puede comprender la etapa (c) de cristalización de la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida. En una modalidad preferida de la presente invención, dicha etapa puede incluir cualquiera o todas las sub-etapas de: (c1) calentamiento de la mezcla de reacción formada en la etapa (b); (c2) agitación de la mezcla de reacción; (c3) adición de agua a la mezcla de reacción; (c4) filtración de la mezcla de reacción para proveer un filtrado; (c5) ajustar el pH del filtrado a un pH que oscila de aproximadamente 10 a aproximadamente 11; (c6) adición de cristales de siembra de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida al filtrado; (c7) agitación del filtrado hasta que se produce una suspensión; (c8) ajustar el pH de la suspensión a un pH que oscila de aproximadamente 8.5 a aproximadamente 9; y (c9) agitación de la suspensión. Preferiblemente todas las etapas de (c1) a (c9) se realizan a la temperatura lograda por el calentamiento de etapa (c1).

En la etapa (c1), la mezcla de reacción se forma cuando la hidroxilamina se adiciona a la mezcla del éster metílico y el hidróxido de sodio. Preferiblemente la mezcla de reacción se calienta a una temperatura que oscila de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C. El calentamiento se puede lograr mediante cualquier medio apropiado. En la etapa (c2), la mezcla de reacción se agita a la temperatura lograda por el calentamiento de etapa (c1). Preferiblemente la mezcla de reacción se agita durante un periodo de tiempo de aproximadamente 13 horas. En una modalidad preferida de la presente invención, las etapas (c1) y (c2) se repiten para lograr el calentamiento gradual, i.e., la mezcla de reacción primero se calienta a una temperatura que oscila de aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C y se agita durante aproximadamente 4-6 horas, preferiblemente 5 horas y luego se calienta a una temperatura que oscila de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C y se agita durante aproximadamente otras 8-16 horas.

En la etapa (c3), se adiciona agua a la mezcla de reacción. Por lo general, se adiciona agua desmineralizada durante un periodo de tiempo, más preferiblemente durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a una temperatura entre aproximadamente 20-25 °C, para lograr una solución.

5 En la etapa (c4), la mezcla de reacción se filtra para proveer un filtrado. La filtración se puede realizar utilizando cualquier medio apropiado o medio de filtración; Opcionalmente, la etapa (c4) también comprende la sub-etapa de lavado del medio de filtración y la adición del lavado al filtrado obtenido.

En la etapa (c5), el pH del filtrado se ajusta a un pH que oscila de aproximadamente 10 a aproximadamente 11, más preferiblemente de aproximadamente 10.3 a aproximadamente 10.7. Por lo general se utiliza la adición de ácido clorhídrico acuoso, para este propósito.

10 En la etapa (c6), se adicionan al filtrado cristales de siembra de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida. Por lo general, esto se logra mediante la introducción de una suspensión acuosa de cristales de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida.

15 En la etapa (c7), el filtrado se agita hasta que se produce una suspensión. Preferiblemente el filtrado se agita durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a varias horas, hasta que la cristalización se hace evidente y visible.

En la etapa (c8), el pH de la suspensión se ajusta a un pH que oscila de aproximadamente 8.5 a aproximadamente 9. Por lo general, se utiliza la adición del ácido clorhídrico acuoso para este propósito.

20 En la etapa (c9), la suspensión se agita hasta que la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristaliza. Preferiblemente la suspensión se agita durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a varias horas, hasta que la reacción se completa. El método de la primera modalidad además puede comprender la etapa (d) de aislamiento de la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida. En una modalidad preferida de la presente invención, dicha etapa puede incluir cualquiera o todas las sub-etapas de: (d1) filtración de la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristalizada, a partir de la etapa (c); y (d2) secado de la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristalizada.

25 En la etapa (d1), la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristalizada se filtra. La filtración se puede realizar utilizando cualquier medio apropiado. Por lo general, la torta del filtrado se lava con, por ejemplo, una mezcla 1:1 de agua desmineralizada y metanol.

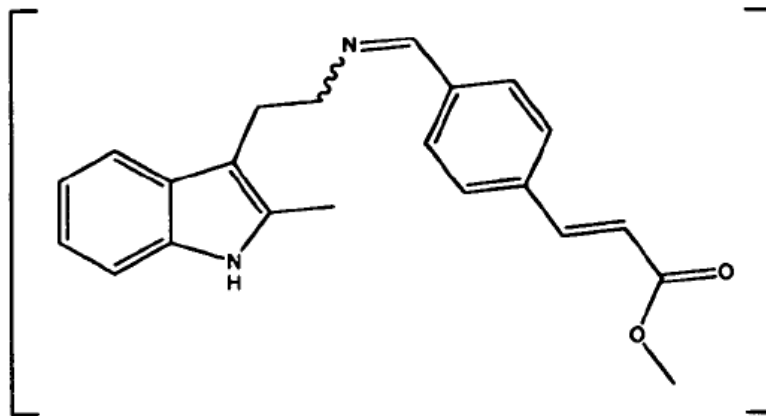
30 En la etapa (d2), la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristalizada se seca. El secado se puede realizar por cualquier medio apropiado. El secado a 45-50°C/1-5 mbar, durante aproximadamente 24 horas, usualmente fue suficiente.

35 Una segunda modalidad de la presente divulgación se dirige a un método de fabricación de la sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil]-acrílico, uno de los materiales iniciales utilizados en la síntesis de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en la primera modalidad. En particular, la segunda modalidad de la presente divulgación se dirige a un método de fabricación de la sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil]-acrílico que comprende las etapas de: (a) combinación de la 2-metiltriptamina y el éster metílico del ácido (E)-3-(4-formil-fenil)-acrílico para formar una mezcla; (b) agitación de la mezcla durante un tiempo y a una temperatura suficiente para formar un intermedio imina; y (c) reducción del intermedio imina para formar la sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil]-acrílico.

40 En la primera etapa del método de la segunda modalidad, se combinan la 2-metil triptamina y el éster metílico del ácido (E)-3-(4-formil-fenil)-acrílico para formar una mezcla. Preferiblemente la temperatura oscila de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C. La mezcla se puede hacer en cualquier recipiente apropiado. Por lo general tanto la 2-metiltriptamina como el éster metílico del ácido (E)-3-(4-formilfenil)-acrílico se disuelven en un solvente, por ejemplo, metanol, para llevar a cabo la mezcla.

45 La 2-metiltriptamina se hace de acuerdo con síntesis conocidas o se fabrica de acuerdo con el método de la tercera modalidad de la divulgación a continuación. La 2-metiltriptamina preferiblemente se utiliza en una cantidad que oscila de aproximadamente 0.9 a aproximadamente 1.0 equivalentes. El éster metílico del ácido (E)-3-(4-formil-fenil)-acrílico se puede adquirir de una fuente comercial o hacer de acuerdo con síntesis conocidas. El éster metílico del ácido (E)-3-(4-formil-fenil)-acrílico, preferiblemente se utiliza en una cantidad que oscila de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 1.1 equivalentes.

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



5 Preferiblemente la mezcla se agita durante aproximadamente 1 hora, a una temperatura que oscila de aproximadamente 20 a aproximadamente 25°C. En la etapa (c) del método de la segunda modalidad, el intermedio imina se reduce con borohidruro de sodio para formar el éster metílico del ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico, que posteriormente se cristaliza/precipita como la sal clorhidrato. En una modalidad preferida de la divulgación, la etapa (c) comprende las sub-etapas de: (c1) enfriamiento de la mezcla; (c2) adición de borohidruro de sodio a la mezcla; y (c3) combinación de la mezcla con ácido clorhídrico para cristalizar/precipitar la sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico.

10 En una modalidad de la divulgación, la mezcla se diluye con solvente, por ejemplo, metanol, antes de la sub-etapa (c1). El enfriamiento de la sub-etapa (c1) se puede lograr por cualquier medio conocido, por ejemplo, baño de hielo, chaqueta de enfriamiento, etc. Preferiblemente la mezcla se enfría a una temperatura de aproximadamente -10 a -20 °C, preferiblemente -15°C.

15 La adición del borohidruro de sodio en la sub-etapa (c2), se lleva a cabo preferiblemente en porciones durante un periodo de tiempo mientras se mantiene la temperatura de la sub-etapa (c1). Más preferiblemente, el tiempo para la adición es aproximadamente 1 hora y la temperatura mantenida, oscila de aproximadamente -15°C a aproximadamente -10°C. Preferiblemente el borohidruro de sodio se adiciona en forma sólida y en una cantidad que oscila de aproximadamente 0.4 a aproximadamente 0.7 equivalentes.

20 En la sub-etapa (c3), la mezcla se combina con un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico para precipitar la sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico. Preferiblemente ésta sub-etapa se lleva a cabo después de un periodo de agitación de la mezcla de la sub-etapa (c2). La combinación con el ácido clorhídrico se puede realizar de acuerdo con esta divulgación de varias maneras. Una forma preferida comprende la adición lenta de la mezcla a la solución enfriada previamente del ácido clorhídrico acuoso; por lo general la solución de ácido clorhídrico se enfría a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C.

25 Otra manera preferida de la combinación con ácido clorhídrico comprende las sub-etapas de: (c3a) calentamiento de la mezcla de sub-etapa (c2); (c3b) adición de agua a la mezcla; y (c3c) adición de ácido clorhídrico a la mezcla para precipitar la sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico. En la sub-etapa (c3a), la mezcla se calienta a una temperatura que oscila de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C, durante un periodo de tiempo de aproximadamente 20-45 minutos, preferiblemente aproximadamente 25 minutos. En la sub-etapa (c3b), se adiciona agua lentamente, preferiblemente después de un periodo de agitación de la mezcla de la sub-etapa (c3a). En la sub-etapa (c3c), preferiblemente el ácido clorhídrico es acuoso y se adiciona lentamente en porciones. Preferiblemente, la primera porción del ácido clorhídrico es tanto como sea necesaria para ajustar el pH de la mezcla de reacción a 8.5. La solución de ácido clorhídrico se adiciona de tal manera que la temperatura se mantiene a 20-25 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se agita a esta temperatura por al menos una hora para permitir la cristalización del producto, antes que se pueda adicionar más ácido clorhídrico.

30 El método de la segunda modalidad, también puede comprender la etapa (d) de calentamiento y enfriamiento de la suspensión de la sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico para mejorar la calidad y aumentar la capacidad de filtración. En una modalidad preferida, dicha etapa puede incluir cualquiera o todas las sub-etapas de: (d1) calentamiento de la suspensión formada cuando el intermedio

imina se reduce y se adiciona ácido clorhídrico para formar el clorhidrato en la etapa (c); (d2) agitación de la suspensión a la temperatura de la sub-etapa (d1); (d3) enfriamiento de la suspensión; y (d4) agitación de la suspensión a la temperatura de la sub-etapa (d3). Preferiblemente la temperatura de la sub-etapa (d1) oscila de aproximadamente 60°C a aproximadamente 65°C, y el calentamiento se realiza durante un periodo de tiempo que oscila de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 45 minutos. Preferiblemente la agitación de la sub-etapa (d2) se lleva a cabo durante un periodo de tiempo que oscila de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 30 minutos. Preferiblemente la temperatura de la sub-etapa (d3) oscila de aproximadamente -15°C a aproximadamente -10°C y se realiza durante un periodo de tiempo que oscila de aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 1 hora. Preferiblemente la agitación de la sub-etapa (d4) se lleva a cabo durante un periodo de tiempo que oscila de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente varias horas. En una modalidad particularmente preferida de esta divulgación, todas las sub-etapas de (d1) a (d4) se repiten una o más veces; en efecto, la temperatura del precipitado se oscila entre -15°C y 65°C antes de la filtración del producto.

El método de la segunda modalidad de la divulgación también puede comprender la etapa (e) de aislamiento de la sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4- {[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)- acrílico. En una modalidad preferida, dicha etapa puede incluir cualquiera o todas las sub-etapas de: (e1) filtración de la suspensión de la etapa (d); y (e2) secado de la sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4- {[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)- acrílico.

En la etapa (e1), la suspensión de la sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4- {[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)- acrílico cristalizada a partir de la etapa (d) se filtra. La filtración se puede realizar utilizando cualquier medio apropiado. Por lo general la torta del filtrado se lava con, por ejemplo, una mezcla enfriada previamente (aproximadamente -10°C) de agua desmineralizada y metanol o metanol enfriado previamente (aproximadamente -15°C).

En la etapa (e2), la sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4- {[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)- acrílico cristalizada se seca. El secado se puede realizar por cualquier medio apropiado. Se prefiere particularmente, un secado a 50°C a presión reducida.

Una tercera modalidad de la presente divulgación se dirige a un método de fabricación de un material inicial útil en la síntesis de la sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4- {[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)- acrílico. En particular, la tercera modalidad de la presente divulgación se dirige a un método de fabricación de 2-metilriptamina que comprende las etapas de: (a) proveer una mezcla de fenilhidrazina y 5-cloro-2-pentanona en etanol a una primera temperatura; (b) adición de etanol a la mezcla y reflujo de la mezcla; (c) destilación del etanol; (d) adición de agua a la solución residual; (e) enfriamiento de la solución residual para formar la 2-metilriptamina.

En la primera etapa del método de la tercera modalidad, una mezcla de fenilhidrazina y 5-cloro-2-pentanona se provee en etanol a una primera temperatura. La fenilhidrazina, 5-cloro-2-pentanona y el etanol son materiales iniciales comercialmente disponibles. Para propósitos de esta divulgación, se prefiere utilizar cantidades equimolares de la fenilhidrazina y la 5-cloro-2-pentanona. De esta manera, preferiblemente se utiliza la fenilhidrazina en una cantidad que oscila de aproximadamente .5 a aproximadamente 1.5, y se utiliza 5-cloro-2-pentanona preferiblemente en una cantidad que oscila de aproximadamente 1 a aproximadamente 2. En una modalidad preferida de la presente divulgación, la etapa (a) comprende las sub-etapas: (a1) proveer una solución de fenilhidrazina en etanol; (a2) calentamiento de la solución a una temperatura que oscila de aproximadamente 30°C a aproximadamente 40°C, más preferiblemente a temperatura de aproximadamente 30-40°C; (a3) mantener la reacción a una temperatura que oscile de aproximadamente 35°C a aproximadamente 45°C, mientras que se adiciona 5-cloro-2-pentanona a la mezcla de reacción, por lo general durante un periodo de tiempo de aproximadamente 15-45 minutos; y (a4) mantener la reacción durante un periodo de aproximadamente 30-60 minutos a la temperatura de etapa (a3). En esta etapa, el control cuidadoso de la temperatura y de los parámetros de tiempo, es importante en términos de controlar las impurezas.

En la segunda etapa del método de la tercera modalidad, se adiciona etanol a la mezcla y la mezcla se somete a reflujo. Preferiblemente se adiciona etanol en una cantidad que oscila de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 partes. Por lo general, la mezcla de reacción se calienta inmediatamente a reflujo y se mantiene durante 50-60 minutos mínimo. Después del reflujo, la mezcla de reacción por lo general se enfría a temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 20 minutos.

En la tercera etapa del método de la tercera modalidad, se destila etanol. La destilación se puede realizar utilizando cualquier medio apropiado; se prefiere particularmente la destilación al vacío para este propósito. La destilación parcial del etanol, por lo general se realiza midiendo el volumen en el matraz.

En la cuarta etapa del método de la tercera modalidad, se adiciona agua a la solución residual. Preferiblemente se adiciona agua en una cantidad que oscila de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 partes. En un proceso típico, se continúa la destilación a las mismas condiciones eliminando el etanol y a continuación se adiciona más

agua a la mezcla residual. Preferiblemente se adiciona agua en una cantidad que oscila de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 partes.

En la quinta etapa del método de la tercera modalidad, la solución residual se enfría para formar la 2-metilriptamina. Por lo general, la solución residual se enfría a una temperatura de menos de aproximadamente 25°C.

- 5 El método de la tercera modalidad además puede comprender la etapa (f) de aislamiento y purificación de la 2-metilriptamina. En modalidades preferidas de la presente invención, la etapa (f) incluye las sub-etapas de: (f1) lavado de la solución residual con tolueno; (f2) aislamiento de la 2-metilriptamina; (f3) lavado de la 2-metilriptamina con tolueno; y (f4) secado de la 2-metilriptamina.

10 En la etapa (f1), la solución residual se lava con tolueno. En la etapa (f2), la 2-metilriptamina se aísla. El aislamiento se puede realizar mediante cualquier medio apropiado. En la etapa (f3), la 2-metilriptamina se lava con tolueno, preferiblemente tolueno frío, i.e., $\leq 0^{\circ}\text{C}$. En la etapa (f4), la 2-metilriptamina se seca. El secado se puede realizar mediante cualquier medio apropiado. Se prefiere particularmente el secado con vacío a 45°C, hasta que se obtiene un LOD de < 1%.

15 El método de la tercera modalidad se puede utilizar para producir la 2-metilriptamina que es un material inicial en la síntesis de sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico.

Las modalidades específicas de la invención ahora serán demostradas mediante referencia a los siguientes ejemplos. Se debe entender que estos ejemplos se revelan únicamente a título de ilustración de la invención.

Ejemplo 1

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

La sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico (90g, 233.8 mmoles) se coloca en un matraz de reacción de 4 cuellos y se adiciona metanol (475 g). La suspensión se enfría a -15°C . Una solución de hidróxido de sodio (28.2 g, 705 mmoles) en metanol (419.2 g) se adiciona a la suspensión a -15°C (tiempo de adición aprox. 30 minutos), seguido por la adición de la solución de hidroxilamina (100.3 g de una solución al 50% en agua, correspondiente a 50.15 g de hidroxilamina, 1518 mmoles) a esta temperatura (tiempo de adición aprox. 30 minutos). Precaución: es importante utilizar diferentes embudos de adición para las soluciones de hidróxido de sodio e hidroxilamina respectivamente. La agitación se continúa a -15°C por unas 7 horas más, hasta que se logra una conversión de >99.5 % de área, de acuerdo con HPLC. La mezcla de reacción se calienta a 0°C , se agita durante 5 horas a $0-5^{\circ}\text{C}$, se calienta a 20°C y la agitación se continúa durante 8 horas a $20-25^{\circ}\text{C}$. Se adiciona agua desmineralizada (225 g) a la suspensión a $20-25^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos para obtener una solución. La solución se filtra y el filtro así como la tubería de filtro, se lavan con agua desmineralizada (225 g). El pH de la solución se ajusta a 10.3-10.7 mediante la adición de una solución del ácido clorhídrico acuoso (aprox. 140 g de una solución 7.8 m/m% en agua). Se adicionan los cristales de siembra como un suspensión de base libre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida (80 mg) en agua (5 g) y la mezcla se agita durante aprox. 30 minutos a $20-25^{\circ}\text{C}$, hasta que una suspensión se forma. A continuación, el pH de la suspensión se ajusta a 8.5-9.0 mediante la adición de una solución del ácido clorhídrico acuoso (aprox. 108 g de una solución 7.8 m/m% en agua desmineralizada) a $20-25^{\circ}\text{C}$ y la agitación se continúa por al menos 30 minutos a $20-25^{\circ}\text{C}$. El producto sólido se aísla mediante filtración y la torta del filtrado se lava con una mezcla 1:1 (v/v) de agua desmineralizada y metanol (140 mL). El producto húmedo se seca a $45-50^{\circ}\text{C}/5\text{ mbar}$, durante 24 horas para obtener la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida. Rendimiento: 81.15 g; 99.3% de la teoría. El análisis HPLC indicó una pureza de 97.6 % de área para el producto, que comprendía 3.2 % peso/peso de agua. El contenido de hidroxilamina se encontró que era 345 ppm, que es suficiente para la preparación de la sal lactato correspondiente con < 5 ppm de hidroxilamina.

Ejemplo referencia 2

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

La 2-metilriptamina (100 g, 573.8 mmoles) y el éster metílico del ácido (E)-3-(4-formil-fenil)-acrílico (115 g, 604.6 mmoles) se disuelven en metanol (1250 mL). La solución se agita durante 1 hora a $20-25^{\circ}\text{C}$, para permitir la formación del intermedio imina. La solución se diluye con metanol (1250 mL) y se enfría a -15°C . Se adiciona Borohidruro de sodio (16.25 g, 429.5 mmoles) en varias porciones durante aprox. 1 hora, mientras se mantiene la temperatura entre -15°C , a -10°C . La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos adicionales a esta temperatura y la reacción se apaga mediante la adición lenta de la mezcla de reacción sobre una solución de ácido clorhídrico enfriada previamente (488 g de ácido clorhídrico concentrado en 337 g de agua y 198 g de metanol) a $0-5^{\circ}\text{C}$. Se

5 forma una suspensión. El embudo de adición se aclara con metanol (40 g) y la temperatura se eleva a 60-65°C en 1 hora. La suspensión se agita durante 1 hora a 60-65°C y la temperatura se baja a -15°C en 1 hora. La suspensión se agita durante 1 hora entre -15°C a -10°C y el producto se aísla mediante filtración. La torta del filtrado húmeda se lava en varias porciones con una mezcla enfriada previamente (-10°C) de agua (300 mL) y metanol (600 mL). El producto húmedo se seca a 50°C bajo presión reducida para obtener la sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-([2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico como producto. Por lo general, el producto tiene una pureza >99 % de área, de acuerdo con HPLC. IR, NMR y HR-MS confirmaron la estructura propuesta. Punto de fusión: inicio de descomposición entre 251-252°C.

Ejemplo referencia 3

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

15 La 2-metilriptamina (50 g, 287 mmoles) y el éster metílico del ácido (E)-3-(4-formil-fenil)-acrílico (54.6 g, 287 mmoles) se suspenden en metanol (514 g). La solución se agita durante 1 hora a 20-25°C, para permitir la formación del intermedio imina. La solución se enfría a -15°C en aprox. 20 minutos. Se adiciona borohidruro de sodio (5.43 g, 143.5 mmoles) en varias porciones durante aprox. 1 hora, mientras se mantiene la temperatura entre -15°C a -10°C. La mezcla de reacción se agita durante otros 30 minutos a esta temperatura y la temperatura se eleva a 20-25°C en aprox. 25 minutos. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a 20-25°C y se adiciona lentamente agua (80 g), mientras se mantiene la temperatura a 20-25°C. Una solución acuosa de ácido clorhídrico (70.5 g HCl concentrado en 50 g de agua) se adiciona lentamente a la mezcla de reacción, de tal manera que la temperatura se mantenga a 20-25°C y la evolución del gas hidrógeno se pueda controlar. La adición necesita aprox. 1 hora en este caso. Una segunda porción de solución del ácido clorhídrico acuoso (70.5 g de HCl concentrado en 50 g de agua) se adiciona en 30 minutos y la temperatura se eleva a 65°C en 30 minutos. La suspensión se agita durante 30 minutos a 65°C y la temperatura se baja a -15°C en 45 minutos. Después de 10 minutos de agitación a -15°C, la temperatura se eleva de nuevo a 65°C y la suspensión se agita durante 30 minutos a esta temperatura. Por último, la suspensión se enfría a -15°C en 45 minutos y la agitación se continúa durante otros 30 minutos a esta temperatura. El producto se aísla por filtración y la torta del filtrado húmeda se lava con metanol enfriado previamente (-15°C) (2 x 150 g). El producto húmedo se seca a 50°C, bajo presión reducida para obtener la sal clorhidrato pura del éster metílico del ácido (E)-3-(4-([2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico como producto. El producto tiene por lo general una pureza >99 % de área de acuerdo con HPLC. IR, NMR y HR-MS confirmaron la estructura propuesta. Punto de fusión: inicio de descomposición entre 251-252°C.

Ejemplo referencia 4

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

35 La 2-metilriptamina (50 g, 287 mmoles) y el éster metílico del ácido (E)-3-(4-formil-fenil)-acrílico (54.6 g, 287 mmoles) se suspenden en metanol (514 g). La solución se agita durante 1 hora a 20-25°C, para permitir la formación del intermedio imina. La solución se enfría a -15°C, en aprox. 20 minutos. Se adiciona borohidruro de sodio (5.43 g, 143.5 mmoles) en varias porciones durante aprox. 1 hora, mientras se mantiene la temperatura de -15°C a -10°C. La mezcla de reacción se agita durante otros 30 minutos a esta temperatura y la temperatura se eleva a 20-25°C, en aprox. 25 minutos. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a 20-25°C y se adiciona lentamente agua (80 g), mientras se mantiene la temperatura a 20-25°C. El pH de la mezcla de reacción se ajusta a 8.5, mediante la adición lenta de una solución del ácido clorhídrico acuoso (aprox. 37.3 g de una solución 21.6 m/m% en agua) a 20-25°C, hasta que el pH de la solución alcanza 8.5. La adición necesita aprox. 30 minutos en este caso. Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agita durante una hora a 20-25 °C para permitir la cristalización. En esta etapa, la solución se puede sembrar con cristales de sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-([2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico para acelerar la cristalización. Se obtiene una suspensión. Una segunda porción de ácido clorhídrico acuoso (36 g de una solución de HCl al 21.6 % m/m en agua) se adiciona a la suspensión durante 30 minutos a 20-25 °C, seguido por la adición de una tercera porción de ácido clorhídrico acuoso (167.7 g de una solución de HCl al 21.6 % m/m en agua) durante 30 minutos a 20-25 °C. La suspensión se calienta a 65 °C. A continuación, la suspensión se enfría a -15 °C y se agita durante 30 minutos de -10 a -15°C para completar la cristalización. El producto se aísla por filtración y la torta del filtrado húmeda se lava con metanol enfriado previamente (-15°C) (2 x 150 g). El producto húmedo se seca a 50°C, bajo presión reducida para obtener la sal clorhidrato pura del éster metílico del ácido (E)-3-(4-([2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico como producto. El producto tiene por lo general una pureza >99 % de área de acuerdo con HPLC. IR, NMR y HR-MS confirmaron la estructura propuesta. Punto de fusión: inicio de descomposición entre 251-252°C.

55 Ejemplo referencia 5

Preparación de la 2-metilriptamina

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

10 A continuación, el matraz se equipó para la destilación al vacío. El etanol se destiló a 35 mm de Hg, en un baño de agua 35-45°C a una marca de 350ml provista previamente (recolectar 685 g, 820 ml de destilado). Se adicionó agua desionizada (500 g) a la solución residual. La destilación se continuó a las mismas condiciones a una marca de 450ml provista previamente (recolectar 332 g, 360 ml de destilado). Se adicionó agua desionizada (400 g) a la mezcla residual poco clara. La mezcla se enfrió a menos de 25°C y la mezcla resultante se lavó con tolueno (2 x 347 g, 400 ml).

15 El producto (2-metilriptamina) se aisló por filtración. La torta se lavó con tolueno (130 g, 150 ml, se enfría a $\leq 0^\circ\text{C}$). El producto se secó con vacío a 45°C, hasta que se obtiene un LOD de $< 1\%$. La rendimiento teórico fue 104.5 g; el rendimiento real fue 49.2 g. Mientras que la invención se ha descrito anteriormente con referencia a modalidades específicas de esta, es evidente que muchos cambios, modificaciones, y variaciones se pueden hacer sin apartarse del concepto de la invención revelada en este documento. Por consiguiente, se pretende abarcar todos estos cambios, modificaciones, y variaciones que caen dentro del espíritu y amplio alcance de las reivindicaciones adjuntas.

20

REIVINDICACIONES

1. Un método de fabricación de la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, que comprende las etapas de:
- 5 (a) combinación del hidróxido de sodio y la sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico, para formar una mezcla a una temperatura de menos de aproximadamente -10°C; y posteriormente
- (b) adición de hidroxilamina a la mezcla para formar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino] metil]fenil]-2E-2-propenamida.
2. El método de la reivindicación 1, en donde la temperatura en la etapa (a) es menos de aproximadamente -15°C.
- 10 3. El método de la reivindicación 1, en donde la sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico, se provee en la forma de una suspensión en metanol.
4. El método de la reivindicación 1, en donde el hidróxido de sodio se provee en la forma de una solución en metanol.
- 15 5. El método de la reivindicación 1, en donde el hidróxido de sodio se adiciona a la sal clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]- metil]-fenil)-acrílico, durante aproximadamente 30 minutos.
6. El método de la reivindicación 1, en donde el hidróxido de sodio se utiliza en una cantidad que oscila de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 3.5 equivalentes.
7. El método de la reivindicación 1, en donde la hidroxilamina se suministra en la forma de una solución en agua.
- 20 8. El método de la reivindicación 1, en donde la hidroxilamina se utiliza en una cantidad que oscila de aproximadamente 4 a aproximadamente 13 equivalentes.
9. El método de la reivindicación 1, en donde la hidroxilamina se adiciona a la mezcla durante aproximadamente 30 minutos.
10. El método de la reivindicación 1, que además comprende la etapa de agitación a la temperatura de la etapa (a) hasta que la reacción se realiza o casi se realiza.
- 25 11. El método de la reivindicación 1, que además comprende la etapa (c) de cristalización de la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil] amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida.
12. El método de la reivindicación 11, en donde la etapa (c) comprende las sub-etapas de:
- (c1) calentamiento de la mezcla de reacción formada en la etapa (b);
- (c2) agitación de la mezcla de reacción;
- 30 (c3) adición de agua a la mezcla de reacción;
- (c4) filtración de la mezcla de reacción para proveer un filtrado;
- (c5) ajustar el pH del filtrado a un pH que oscila de aproximadamente 10 a aproximadamente 11;
- (c6) adición de los cristales de siembra de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida al filtrado;
- 35 (c7) agitación del filtrado hasta obtener una suspensión;
- (c8) ajustar el pH de la suspensión a un pH que oscila de aproximadamente 8.5 a aproximadamente 9; y
- (c9) agitación de la suspensión.

13. El método de la reivindicación 12, en donde todas las sub-etapas (c1) a (c9) se realizan a la temperatura lograda mediante el calentamiento de la sub-etapa (c1).
14. El método de la reivindicación 12, en donde la mezcla de reacción se calienta a una temperatura que oscila de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C.
- 5 15. El método de la reivindicación 12, en donde las sub-etapas (c1) y (c2) se repiten para lograr un calentamiento gradual.
16. El método de la reivindicación 12, en donde el pH del filtrado se ajusta a un pH que oscila de aproximadamente 10.3 a aproximadamente 10.7 en la sub-etapa (c5).
- 10 17. El método de la reivindicación 11, que además comprende la etapa (d) de aislamiento de la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il) etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida.
18. El método de la reivindicación 17, en donde la etapa (d), comprende las sub-etapas de:
- (d1) filtración de la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristalizada a partir de la etapa (c); y
- (d2) secado de la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristalizada.
- 15 19. El método de la reivindicación 18, en donde se lava la torta del filtrado obtenida en la sub-etapa (d1).