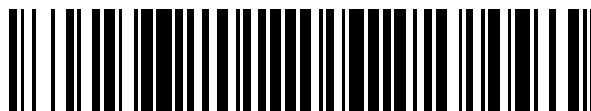


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 255**

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 11179043 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.09.2015** **EP 2394991**

54 Título: **Procedimiento para fabricar materiales de partida para N-hidroxi-3-[4-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilaminometil]-fenil]-2E-2-propenamida**

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:
07.12.2015

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:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 553 255 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

Procedimiento para fabricar materiales de partida para N-hidroxi-3-[4-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilaminometil]-fenil]-2E-2-propenamida

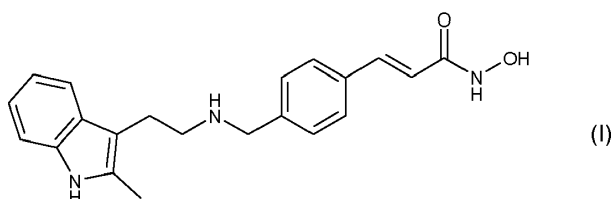
Antecedentes de la invención

5 Campo de la invención

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

Técnica anterior relacionada

- 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 el documento WO 02/22577. Se atribuyen propiedades farmacológicas valiosas a este compuesto; así, puede usarse, por ejemplo, como un inhibidor de histona desacetilasa útil en terapia para enfermedades que responden a la inhibición de la actividad histona desacetilasa. Intentos previos de los inventores para fabricar este compuesto han tenido éxito limitado debido a la presencia de diversas impurezas y subproductos en el producto de reacción; la eliminación de dichas impurezas y subproductos necesita larga y tediosa reelaboración/re-cristalización del producto deseado. Así, la síntesis de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida con anterioridad ha sido complicada, consumidora de tiempo y limitada a síntesis a pequeña escala. El documento EP0233413 describe un procedimiento para obtener compuestos similares.

20 Compendio de la invención

- La presente descripción se dirige a un método de fabricación de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida que comprende las etapas de: (a) combinar hidróxido sódico y sal de hidrocloreto de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil]-acrilico para formar una mezcla a una temperatura de menos de aproximadamente -10°C; y posteriormente (b) añadir hidroxilamina a la mezcla para formar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida. El método comprende además opcionalmente la etapa (c) cristalizar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida. En una realización preferida del método, la etapa (c) comprende las sub-etapas de: (c1) calentar la mezcla de reacción formada en la etapa (b); (c2) agitar la mezcla de reacción; (c3) añadir agua a la mezcla de reacción; (c4) filtrar la mezcla de reacción para proporcionar un filtrado; (c5) ajustar el pH del filtrado a un pH que oscila de aproximadamente 10 a aproximadamente 11; (c6) añadir cristales de siembra de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida al filtrado; (c7) agitar el filtrado hasta que resulta una suspensión; (c8) ajustar el pH de la suspensión a un pH que oscila de aproximadamente 8,5 a aproximadamente 9; y (c9) agitar la suspensión. El método comprende además opcionalmente al etapa (d) aislar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida. En una realización de referencia preferida, la etapa (d) comprende las sub-etapas de:

(d1) filtrar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristalizada de la etapa (c); y (d2) secar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristalizada.

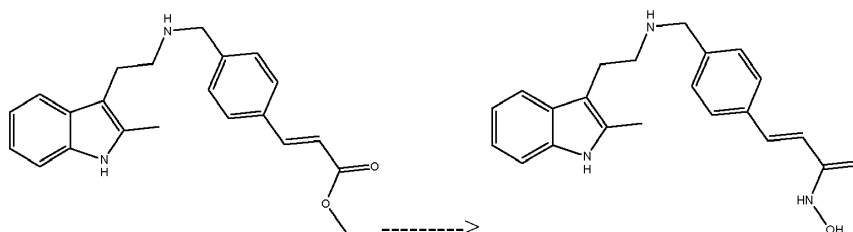
- La invención se dirige a un método de fabricación de sal de hidrocloreto de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil]-acrilico que comprende las etapas de: (a) combinar 2-metiltriptamina y éster metílico de ácido (E)-3-(4-formil-fenil)-acrilico para formar una mezcla; (b) agitar la mezcla durante un tiempo y a una temperatura suficiente para formar un intermedio imina; (c) reducir el intermedio imina para formar la sal de hidrocloreto de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil]-acrilico en donde la etapa (c) comprende las sub-etapas de: (c1) enfriar la mezcla; (c2) añadir borohidruro sódico a la mezcla; y (c3) combinar la mezcla con ácido clorhídrico para cristalizar/precipitar la sal de hidrocloreto de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil]-acrilico. En una realización adicional preferida, la sub-etapa (c3) comprende las sub-etapas de: (c3a) calentar la mezcla de la sub-etapa (c2); (c3b) añadir agua a la mezcla; y (c3c) añadir ácido clorhídrico a la mezcla para cristalizar la sal de hidrocloreto de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil]-acrilico. El método comprende además opcionalmente la etapa (d) calentar y enfriar la suspensión de sal de hidrocloreto de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil]-acrilico para descomponer complejos de amino-boro residuales en la mezcla de reacción. En

una realización preferida de la invención, la etapa (d) comprende las sub-etapas de: (d1) calentar la suspensión formada cuando la sal de hidrocloreuro se forma en la etapa (c); (d2) agitar la suspensión a la temperatura de la sub-etapa (d1); (d3) enfriar la suspensión; y (d4) agitar la suspensión a la temperatura de la sub-etapa (d3). El método comprende además opcionalmente la etapa (e) aislar sal de hidrocloreuro de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico. En una realización preferida, la etapa (e) comprende las sub-etapas de: (e1) filtrar la suspensión de la etapa (d); y (e2) secar la sal de hidrocloreuro de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico.

La presente descripción se dirige además a un método para fabricar 2-metiltriptamina que comprende las etapas de: (a) proporcionar una mezcla de fenilhidracina y 5-cloro-2-pentanona en etanol a una primera temperatura; (b) añadir etanol a la mezcla y poner a reflujo la mezcla; (c) destilar etanol; (d) añadir agua a la disolución residual; (e) enfriar la disolución residual para formar 2-metiltriptamina. En una realización preferida de la presente descripción, el método comprende además la etapa de (f) aislar y purificar la 2-metiltriptamina. En realizaciones más preferidas de la presente descripción, la etapa (f) incluye las sub-etapas de: (f1) lavar la disolución residual con tolueno; (f2) aislar la 2-metiltriptamina; (f3) lavar la 2-metiltriptamina con tolueno; y (f4) secar la 2-metiltriptamina.

Descripción detallada de la invención

La presente descripción se dirige a un método de fabricación de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida que comprende las etapas de: (a) combinar sal de hidrocloreuro de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico e hidróxido sódico para formar una mezcla a una temperatura de menos de aproximadamente -10°C; y posteriormente (b) añadir 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 puede comprender las etapas de cristalización y aislamiento de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida. El método inventivo no necesita etapas complicadas, consumidoras de tiempo, de reelaboración/re-cristalización de producto de reacción. En otras palabras, el método inventivo permite la producción de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida en una única etapa de proceso en alto rendimiento y suficiente calidad.

En la primera etapa del método de la primera realización de referencia, la sal de hidrocloreuro de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico e hidróxido sódico se combinan a una temperatura de menos de aproximadamente -10°C para formar una mezcla. Más preferiblemente, la temperatura es menos que aproximadamente -15°C. En una realización de referencia, la temperatura es aproximadamente 0°C. La temperatura puede alcanzarse y mantenerse por medio de cualquier medio adecuado. Asimismo, la mezcla puede hacerse en cualquier recipiente adecuado que debe estar 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 hidroxilamina.

Típicamente, la sal de hidrocloreuro de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico (conocido de forma alternativa como éster metílico de ácido 3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-(2E)-2-propenoico) se proporciona en forma de una suspensión en metanol. Preferiblemente, la sal de hidrocloreuro de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico se coloca en un recipiente de reacción adecuado al que se añade metanol, y la suspensión resultante se enfría entonces a una temperatura de menos de aproximadamente -10°C. La sal de hidrocloreuro de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico puede prepararse según el método de la invención. La sal de hidrocloreuro de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico se define preferiblemente como 1,0 equivalente. Típicamente, el hidróxido sódico se proporciona en forma de una disolución, preferiblemente en metanol. El hidróxido sódico es un material de partida comercialmente disponible. El hidróxido sódico se usa preferiblemente en una cantidad que oscila de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3,5 equivalentes.

Preferiblemente una disolución en metanol de hidróxido sódico se añade a una suspensión de sal de hidrocloreuro de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico en un recipiente de reacción adecuado durante un periodo de tiempo. Más preferiblemente, la disolución de hidróxido sódico se añade 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 realización de referencia, se añade 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, es decir, menos de aproximadamente -10°C, se mantiene durante esta etapa.

Típicamente la hidroxilamina se suministra en forma de una disolución en agua. La hidroxilamina es un material de partida comercialmente disponible. La hidroxilamina se usa preferiblemente en una cantidad que oscila de aproximadamente 4 a aproximadamente 13 equivalentes. Preferiblemente una disolución acuosa de hidroxilamina, por ejemplo, un 50% en disolución acuosa, se añade a la mezcla de sal de hidrocloreto de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil)-acrílico e hidróxido sódico en un recipiente de reacción adecuado durante un periodo de tiempo. Más preferiblemente, la disolución de hidroxilamina se añade durante un periodo de tiempo de aproximadamente 20-24 minutos, preferiblemente aproximadamente 30 minutos, mientras se mantiene la temperatura de menos de aproximadamente -10°C. En el curso de la realización de la etapa (b), deben tomarse precauciones para añadir la hidroxilamina a la mezcla de manera que se evite el contacto con cualquier aparato o recipiente usado para el hidróxido sódico en la etapa (a), por ejemplo, no debe usarse el mismo embudo de adición; en otras palabras, la reacción entre hidroxilamina e hidróxido sódico debería evitarse antes de añadir la hidroxilamina a la mezcla. Además, todos los recipientes y conductos usados para la adición de hidroxilamina deben estar libres de hierro y metales pesados.

En una realización preferida de la presente descripción, la mezcla se agita a la temperatura de la etapa (a) hasta que la reacción está completa o casi completa; típicamente, la terminación de la reacción tarda aproximadamente 7 horas. La terminación de la reacción puede monitorizarse por HPLC; en una realización preferida, se ve una conversión de >99,5%.

El método de la primera realización de referencia puede comprender además la etapa de (c) cristalizar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida. En una realización preferida de la presente descripción, dicha etapa puede incluir cualquiera o todas de las sub-etapas de: (c1) calentar la mezcla de reacción formada en la etapa (b); (c2) agitar la mezcla de reacción; (c3) añadir agua a la mezcla de reacción; (c4) filtrar la mezcla de reacción para proporcionar un filtrado; (c5) ajustar el pH del filtrado a un pH que oscila de aproximadamente 10 a aproximadamente 11; (c6) añadir cristales de siembra de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida al filtrado; (c7) agitar el filtrado hasta que resulta una suspensión; (c8) ajustar el pH de la suspensión a un pH que oscila de aproximadamente 8,5 a aproximadamente 9; y (c9) agitar la suspensión. Preferiblemente todas las etapas de (c1) a (c9) se realizan a la temperatura alcanzada por el calentamiento de la etapa (c1).

En la etapa (c1), la mezcla de reacción se forma cuando la hidroxilamina se añade a la mezcla del éster metílico y el hidróxido sódico. Preferiblemente la mezcla de reacción se calienta a una temperatura que oscila de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C. El calentamiento puede conseguirse por cualquier medio adecuado. En la etapa (c2), la mezcla de reacción se agita a la temperatura alcanzada por el calentamiento de la etapa (c1). Preferiblemente la mezcla de reacción se agita durante un periodo de tiempo de aproximadamente 13 horas. En una realización preferida de la presente descripción, las etapas (c1) y (c2) se repiten para alcanzar el calentamiento gradual, es decir, la mezcla de reacción se calienta primero 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 después se calienta a una temperatura que oscila de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C y se agita durante unas aproximadamente 8-16 horas adicionales.

En la etapa (c3), se añade agua a la mezcla de reacción. Típicamente, se añade 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 alcanzar una disolución.

En la etapa (c4), la mezcla de reacción se filtra para proporcionar un filtrado. La filtración puede conseguirse usando cualquier medio adecuado o medio de filtro. La etapa (c4) también comprende opcionalmente la sub-etapa de lavar el medio de filtrado y añadir el 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. La adición de ácido clorhídrico acuoso se usa típicamente para este propósito.

En la etapa (c6), se añaden cristales de siembra de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida al filtrado. Esto se consigue típicamente 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.

En la etapa (c7), el filtrado se agita hasta que resulta 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), se ajusta el pH de la suspensión a un pH que oscila de aproximadamente 8,5 a aproximadamente 9. La adición de ácido clorhídrico acuoso se usa típicamente para este propósito.

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 realización de referencia puede comprender además la etapa de (d) aislar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida. En una realización preferida de la presente descripción, dicha etapa puede incluir cualquiera o todas de las sub-etapas de: (d1) filtrar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristalizada de la etapa (c); y (d2) secar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristalizada.

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

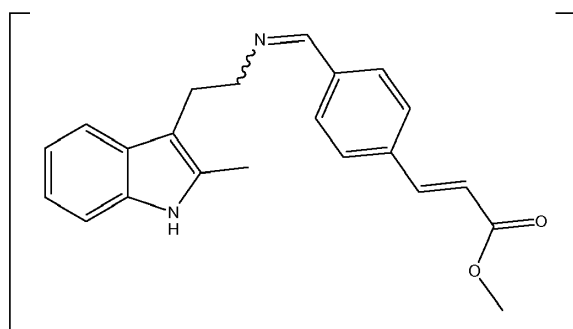
En la etapa (d2) se seca la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristalizada. El secado puede conseguirse por cualquier medio adecuado. El secado a 45-50°C/1-5 mbar durante aproximadamente 24 horas era normalmente suficiente.

La presente invención se dirige a un método de fabricación de sal de hidrocloreto de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico, uno de los materiales de partida usado 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 realización de referencia. En particular, la presente invención se dirige a un método de fabricación de sal de hidrocloreto de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico que comprende las etapas de: (a) combinar 2-metilriptamina y éster metílico de ácido (E)-3-(4-formil-fenil)-acrílico para formar una mezcla; (b) agitar la mezcla durante un tiempo y a una temperatura suficiente para formar un intermedio imina; y (c) reducir el intermedio imina para formar la sal de hidrocloreto de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico.

En la primera etapa del método de la invención, se combinan 2-metilriptamina y éster metílico de 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 puede hacerse en cualquier recipiente adecuado. Típicamente tanto la 2-metilriptamina y el éster metílico de ácido (E)-3-(4-formil-fenil)-acrílico se disuelven en un disolvente, por ejemplo, metanol, para conseguir la mezcla.

La 2-metilriptamina se hace según síntesis conocidas o se hace según el método de la tercera realización de la descripción posterior. La 2-metilriptamina se usa preferiblemente en una cantidad que oscila de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,0 equivalentes. El éster metílico de ácido (E)-3-(4-formil-fenil)-acrílico puede comprarse a partir de una fuente comercial o fabricarse según síntesis conocidas. El éster metílico de ácido (E)-3-(4-formil-fenil)-acrílico se usa preferiblemente en una cantidad que oscila de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,1 equivalentes.

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



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 invención, el intermedio imina se reduce con borohidruro sódico para formar el éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico, que posteriormente se cristaliza/precipita como sal de hidrocloreto. La etapa (c) comprende las sub-etapas de: (c1) enfriar la mezcla; (c2) añadir borohidruro sódico a la mezcla; y (c3) combinar la mezcla con ácido clorhídrico para cristalizar/precipitar la sal de hidrocloreto de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico.

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

La adición del borohidruro sódico en la sub-etapa (c2) se consigue preferiblemente en partes 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 sódico se añade en forma sólida y en una cantidad que oscila de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,7 equivalentes.

En la sub-etapa (c3), la mezcla se combina con un ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico para precipitar la sal de hidrocloreuro de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico. Preferiblemente esta 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 puede conseguirse de acuerdo con esta invención de varias formas. Una manera preferida comprende la lenta adición de la mezcla a disolución acuosa de ácido clorhídrico pre-enfriada; típicamente la disolución de ácido clorhídrico se enfría a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C.

Otra manera preferida de combinación con ácido clorhídrico comprende las sub-etapas de: (c3a) calentar la mezcla de sub-etapa (c2); (c3b) añadir agua a la mezcla; y (c3c) añadir ácido clorhídrico a la mezcla para precipitar la sal de hidrocloreuro de éster metílico de 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 añade 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 añade lentamente en partes. Preferiblemente, la primera parte del ácido clorhídrico es tanto como se necesita para ajustar el pH de la mezcla de reacción a 8,5. La disolución de ácido clorhídrico se añade de manera que la temperatura se mantiene a 20-25°C. Posteriormente, la mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante al menos una hora para permitir la cristalización del producto, antes de que pueda añadirse más ácido clorhídrico.

El método de la invención puede comprender además la etapa de (d) calentar y enfriar la suspensión de sal de hidrocloreuro de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico para mejorar la calidad y aumentar la capacidad de filtrado. En una realización preferida, dicha etapa puede incluir cualquiera o todas de las sub-etapas de: (d1) calentar la suspensión formada cuando el intermedio imina se reduce y se añade ácido clorhídrico para formar el hidrocloreuro en la etapa (c); (d2) agitar la suspensión a la temperatura de la sub-etapa (d1); (d3) enfriar la suspensión; y (d4) agitar 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 consigue 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 consigue 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 realización particularmente preferida de esta invención, todas las sub-etapas (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 invención puede comprender además la etapa de (e) aislar sal de hidrocloreuro de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico. En una realización preferida, dicha etapa puede incluir cualquiera o todas de las sub-etapas de: (e1) filtrar la suspensión de la etapa (d); y (e2) secar la sal de hidrocloreuro de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico.

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

En la etapa (e2), la sal de hidrocloreuro de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico se seca. El secado puede conseguirse por cualquier medio adecuado. Secar a 50°C a presión reducida se prefiere particularmente.

La tercera realización de la presente descripción se dirige a un método de fabricación de un material de partida útil en la síntesis de sal de hidrocloreuro de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico. En particular, la tercera realización de la presente descripción se dirige a un método de fabricación de 2-metiltriptamina que comprende las etapas de: (a) proporcionar una mezcla de fenilhidracina y 5-cloro-2-pentanona en etanol a una primera temperatura; (b) añadir etanol a la mezcla y poner a reflujo la mezcla; (c) destilar etanol; (d) añadir agua a la disolución residual; (e) enfriar la disolución residual para formar 2-metiltriptamina.

En la primera etapa del método de la tercera realización de referencia, se proporciona una mezcla de fenilhidracina y 5-cloro-2-pentanona en etanol a una primera temperatura. Fenilhidracina, 5-cloro-2-pentanona y etanol son materiales de partida comercialmente disponibles. Por propósitos de esta descripción, se prefiere usar cantidades

equimolares de fenilhidracina y 5-cloro-2-pentanona. Así, la fenilhidracina se usa preferiblemente en una cantidad que oscila de aproximadamente ,5 a aproximadamente 1,5, y la 5-cloro-2-pentanona se usa preferiblemente en una cantidad que oscila de aproximadamente 1 a aproximadamente 2. En una realización preferida de la presente descripción, la etapa (a) comprende las sub-etapas de: (a1) proporcionar una disolución de fenilhidracina en etanol; (a2) calentar la disolución a una temperatura que oscila de aproximadamente 30°C a aproximadamente 40°C, más preferiblemente una temperatura de aproximadamente 30-40°C; (a3) mantener la reacción a una temperatura que oscila de aproximadamente 35°C a aproximadamente 45°C, mientras se añade 5-cloro-2-pentanona a la mezcla de reacción, típicamente 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 la etapa (a3). En esta etapa, el control cuidadoso de los parámetros de temperatura y tiempo es importante en términos de control de impurezas.

En la segunda etapa del método de la tercera realización de referencia, se añade etanol a la mezcla y la mezcla se pone a reflujo. Se añade etanol preferiblemente en una cantidad que oscila de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 partes. Típicamente, la mezcla de reacción se calienta inmediatamente a reflujo y se deja durante 50-60 minutos mínimo. Después de reflujo, la mezcla de reacción se enfría típicamente a temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 20 minutos.

En la tercera etapa del método de la tercera realización de referencia, se destila etanol. La destilación puede conseguirse usando cualquier medio adecuado; la destilación al vacío se prefiere particularmente para este propósito. La destilación parcial de etanol se realiza típicamente midiendo el volumen en el matraz.

En la cuarta etapa del método de la tercera realización de referencia, se añade agua a la disolución residual. Se añade agua preferiblemente en una cantidad que oscila de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 partes. En un procedimiento típico, la destilación se continúa en las mismas condiciones eliminando etanol y después se añade agua adicional a la mezcla residual. Se añade agua preferiblemente en una cantidad que oscila de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 partes.

En la quinta etapa del método de la tercera realización de referencia, la disolución residual se enfría para formar 2-metilriptamina. Típicamente, la disolución residual se enfría a una temperatura de menos de aproximadamente 25°C.

El método de la tercera realización de referencia puede comprender además la etapa de (f) aislar y purificar la 2-metilriptamina. En realizaciones preferidas de la presente descripción, la etapa (f) incluye las sub-etapas de: (f1) lavar la disolución residual con tolueno; (f2) aislar la 2-metilriptamina; (f3) lavar la 2-metilriptamina con tolueno; y (f4) secar la 2-metilriptamina.

En la etapa (f1), la disolución residual se lava con tolueno. En la etapa (f2), la 2-metilriptamina se aísla. El aislamiento puede conseguirse por cualquier medio adecuado. En la etapa (f3), la 2-metilriptamina se lava con tolueno, preferiblemente tolueno frío, es decir, $\leq 0^{\circ}\text{C}$. En la etapa (f4), la 2-metilriptamina se seca. El secado puede conseguirse por cualquier medio adecuado. El secado al vacío a 45°C hasta que se obtiene un LOD de $< 1\%$ se prefiere particularmente.

El método de la tercera realización de referencia puede usarse para producir 2-metilriptamina que es un material de partida en la síntesis de sal de hidrocloreto de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico.

Las realizaciones específicas de la invención se demostrarán ahora por referencia a los siguientes ejemplos. Debería entenderse que estos ejemplos se describen solamente como medio de ilustración de la invención y no deberían tomarse de ninguna forma para limitar el alcance de la presente invención.

Ejemplo de referencia 1

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

La sal de hidrocloreto de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico (90 g, 233,8 mmoles) se coloca en un matraz de reacción de 4 cuellos y se añade metanol (475 g). La suspensión se enfría a -15°C . Una disolución de hidróxido sódico (28,2 g, 705 mmoles) en metanol (419,2 g) se añade a la suspensión a -15°C (tiempo de adición alrededor de 30 minutos), seguido por la adición de la disolución de hidroxilamina (100,3 g de una disolución al 50% en agua, que corresponde a 50,15 g de hidroxilamina, 1518 mmoles) a esta temperatura (tiempo de adición alrededor de 30 minutos). Advertencia: es importante usar diferentes embudos de adición para las disoluciones de hidróxido sódico e hidroxilamina respectivamente. La agitación se continúa a -15°C durante unas 7 horas adicionales hasta que se alcanza una conversión de $>99,5\%$ en área según el 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 añade agua desmineralizada (225 g) a la suspensión a $20-25^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos para obtener una disolución. La disolución se filtra y el filtro además del conducto del filtro se lava con agua desmineralizada (225 g). El pH de la disolución se ajusta a 10,3-10,7 mediante la adición de una disolución acuosa de ácido clorhídrico (alrededor de 140 g de una disolución de 7,8% en m/m en agua). Se añaden cristales de siembra a una 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 alrededor de 30 minutos a 20-25°C, hasta que se forma una suspensión. El pH de la suspensión se ajusta entonces a 8,5-9,0 mediante la adición de una disolución acuosa de ácido clorhídrico (alrededor de 108 g de una disolución de 7,8% en m/m en agua desmineralizada) a 20-25°C y la agitación se continua durante al menos 30 minutos a 20-25°C. El producto sólido se aísla por filtración y la torta de 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°C/5 mbar durante 24 horas para obtener N-hidroxi-3-[4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida. Rendimiento: 81,15 g; 99,3% de la teoría. El análisis de HPLC indicó un 97,6% en área de pureza para el producto, que comprendió 3,2% en p/p de agua. El contenido de hidroxilamina se encontró que era 345 ppm, que es suficiente para la preparación de la correspondiente sal de lactato con < 5 ppm de hidroxilamina.

Ejemplo 2

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

Se disuelven 2-metiltriptamina (100 g, 573,8 mmoles) y éster metílico de ácido (E)-3-(4-formil-fenil)-acrílico (115 g, 604,6 mmoles) en metanol (1250 mL). La disolución se agita durante 1 hora a 20-25°C, para permitir la formación del intermedio imina. La disolución se diluye con metanol (1250 mL) y se enfría a -15°C. Se añade borohidruro sódico (16,25 g, 429,5 mmoles) en varias partes durante alrededor de 1 hora mientras se mantiene la temperatura a -15°C a -10°C. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos adicionales a esta temperatura y la reacción se apaga por lenta adición de la mezcla de reacción en una disolución pre-enfriada de ácido clorhídrico (488 g de ácido clorhídrico concentrado en 337 g de agua y 198 g de metanol) a 0-5°C. Se forma una suspensión. El embudo de adición se enjuaga 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 disminuye a -15°C en 1 hora. La suspensión se agita durante 1 hora a -15°C a -10°C y el producto se aísla por filtración. La torta de filtrado húmeda se lava en varias partes con una mezcla pre-enfriada (-10°C) de agua (300 mL) y metanol (600 mL). El producto húmedo se seca a 50°C a presión reducida para obtener sal de hidrocloreto de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]fenil)-acrílico como producto. El producto tiene normalmente >99% en área de pureza según el HPLC. IR, RMN y HR-MS confirmó la estructura propuesta. Punto de fusión: la descomposición comienza a 251-252°C.

Ejemplo 3

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

Se suspenden 2-metiltriptamina (50 g, 287 mmoles) y éster metílico de ácido (E)-3-(4-formil-fenil)-acrílico (54,6 g, 287 mmoles) en metanol (514 g). La disolución se agita durante 1 hora a 20-25°C, para permitir la formación del intermedio imina. La disolución se enfría a -15°C en alrededor de 20 minutos. Se añade borohidruro sódico (5,43 g, 143,5 mmoles) en varias partes durante alrededor de 1 hora mientras se mantiene la temperatura a -15°C a -10°C. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos adicionales a esta temperatura y la temperatura se eleva a 20-25°C en alrededor de 25 minutos. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a 20-25°C y se añade agua (80 g) lentamente mientras se mantiene la temperatura a 20-25°C. Una disolución acuosa de ácido clorhídrico (70,5 g de HCl concentrado en 50 g de agua) se añade lentamente a la mezcla de reacción de manera que la temperatura se mantiene a 20-25°C y la evolución de gas hidrógeno puede controlarse. La adición necesita alrededor de 1 hora en este caso. Una segunda parte de disolución acuosa de ácido clorhídrico (70,5 g de HCl concentrado en 50 g de agua) se añade 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 disminuye a -15°C en 45 minutos. Después de 10 minutos agitando a -15°C, la temperatura se eleva de nuevo a 65°C y la suspensión se agita durante 30 minutos a esta temperatura. Finalmente, la suspensión se enfría a -15°C en 45 minutos y la agitación se continúa durante 30 minutos adicionales a esta temperatura. El producto se aísla por filtración y la torta de filtrado húmeda se lava con metanol pre-enfriado (-15°C) (2 x 150 g). El producto húmedo se seca a 50°C a presión reducida para obtener sal de hidrocloreto de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]fenil)-acrílico puro como producto. El producto tiene normalmente >99% en área de pureza según HPLC. IR, RMN y HR-MS confirmó la estructura propuesta. Punto de fusión: la descomposición comienza a 251-252°C.

Ejemplo 4

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

Se suspenden 2-metiltriptamina (50 g, 287 mmoles) y éster metílico de ácido (E)-3-(4-formil-fenil)-acrílico (54,6 g, 287 mmoles) en metanol (514 g). La disolución se agita durante 1 hora a 20-25°C, para permitir la formación del intermedio imina. La disolución se enfría a -15°C en alrededor de 20 minutos. Se añade borohidruro sódico (5,43 g, 143,5 mmoles) en varias partes durante alrededor de 1 hora mientras se mantiene la temperatura a -15°C a -10°C. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos adicionales a esta temperatura y la temperatura se eleva a 20-25°C en alrededor de 25 minutos. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a 20-25°C y se añade agua

(80 g) lentamente mientras se mantiene la temperatura a 20-25°C. El pH de la mezcla de reacción se ajusta a 8,5 mediante la lenta adición de una disolución acuosa de ácido clorhídrico (alrededor de 37,3 g de una disolución al 21,6% de m/m en agua) a 20-25°C, hasta que el pH de la disolución alcanza 8,5. La adición necesita alrededor de 30 minutos en este caso. Después de la terminación de la adición, la mezcla de reacción se agita durante una hora a 20-25°C para permitir la cristalización. En esta etapa, la disolución puede sembrarse con cristales de sal de hidrocloreuro de éster metílico de 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 parte de ácido clorhídrico acuoso (36 g de una disolución de HCl al 21,6% en m/m en agua) se añade a la suspensión durante 30 minutos a 20-25°C, seguido por la adición de una tercera parte de ácido clorhídrico acuoso (167,7 g de una disolución de HCl al 21,6% en m/m en agua) durante 30 minutos a 20-25°C. La suspensión se calienta a 65°C. Después, la suspensión se enfría a -15°C y se agita durante 30 minutos a -10 a -15°C para completar la cristalización. El producto se aísla por filtración y la torta de filtrado húmeda se lava con metanol pre-enfriado (-15°C) (2 x 150 g). El producto húmedo se seca a 50°C a presión reducida para obtener sal de hidrocloreuro de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico puro como producto. El producto tiene normalmente >99% en área de pureza según HPLC. IR, RMN y HR-MS confirmó la estructura propuesta. Punto de fusión: la descomposición comienza a 251-252°C.

Ejemplo de referencia 5

Preparación de 2-metiltriptamina

Se cargaron fenilhidracina (64,92 g, 0,60 moles) y etanol (278 g, 350 ml, 200 grados) a un matraz de fondo redondo de 2 L. La disolución se agitó en nitrógeno y se calentó a 35°C. La reacción se mantuvo a 35-45°C, y se añadió 5-cloro-2-pentanona (74,54 g, 0,60 moles, 97%) desde una bureta. La temperatura se mantuvo entre 35-41°C y la adición de 5-cloro-2-pentanona se completó en 30 minutos. Después la reacción se mantuvo a 35-40°C durante 30 minutos. Después, se añadió etanol (556 g, 700 ml, 190 grados) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó inmediatamente a reflujo y se mantuvo durante 50 minutos. Entonces la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente durante 20 minutos.

El matraz se equipó entonces para destilación al vacío. Se destiló etanol a 35 mm Hg, en un baño de agua a 35-45°C a una marca de 350 ml proporcionada anteriormente (recogida de 685 g, 820 ml de destilado). Se añadió agua desionizada (500 g) a la disolución residual. La destilación se continuó en las mismas condiciones a una marca de 450 ml proporcionada anteriormente (recogida de 332 g, 360 ml de destilado). Se añadió agua desionizada (400 g) a la mezcla residual turbia. La mezcla se enfrió a menos de 25°C y la mezcla resultante se lavó con tolueno (2 x 347 g, 400 ml).

El producto (2-metiltriptamina) se aisló por filtración. La torta se lavó con tolueno (130 g, 150 ml, enfriado a ≤ 0°C). El producto se secó al vacío a 45°C hasta que se obtiene un LOD de < 1%. El rendimiento teórico fue 104,5 g; el rendimiento real fue 49,2 g.

REIVINDICACIONES

1. Un método para fabricar sal de hidrocloreuro de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico que comprende las etapas de:
 - (a) combinar 2-metiltriptamina y éster metílico de ácido (E)-3-(4-formil-fenil)-acrílico para formar una mezcla;
 - 5 (b) agitar la mezcla durante un tiempo y a una temperatura suficiente para formar un intermedio imina; y
 - (c) reducir el intermedio imina para formar la sal de hidrocloreuro de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico;en donde la etapa (c) comprende las sub-etapas de:
 - (c1) enfriar la mezcla;
 - 10 (c2) añadir borohidruro sódico a la mezcla; y
 - (c3) combinar la mezcla con ácido clorhídrico para precipitar la sal de hidrocloreuro de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico.
2. El método según la reivindicación 1, en donde la mezcla se diluye con disolvente antes de la sub-etapa (c1).
3. El método según la reivindicación 1, en donde la mezcla se enfría a una temperatura de aproximadamente -10 a -20°C en la sub-etapa (c1).
4. El método según la reivindicación 1, 2 o 3 en donde el borohidruro sódico en la sub-etapa (c2) se añade en partes durante un periodo de tiempo mientras se mantiene la temperatura de la sub-etapa (c1).
5. El método según la reivindicación 4, en donde el borohidruro sódico en la sub-etapa (c2) se añade durante aproximadamente 1 hora mientras la temperatura se mantiene a un intervalo de aproximadamente -15°C a aproximadamente -10°C.
6. El método según la reivindicación 5, en donde la sub-etapa (c3) se lleva a cabo después de un periodo de agitación de la mezcla de la sub-etapa (c2).
7. El método según la reivindicación 6, en donde la sub-etapa (c3) se realiza mediante la lenta adición de la mezcla a ácido clorhídrico pre-enfriado.
8. El método según la reivindicación 6, en donde la sub-etapa (c3) comprende las sub-etapas de:
 - (c3a) calentar la mezcla de la sub-etapa (c2);
 - (c3b) añadir agua a la mezcla; y
 - (c3c) añadir ácido clorhídrico a la mezcla para precipitar la sal de hidrocloreuro de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico.
9. El método según la reivindicación 8, en donde la mezcla se calienta a una temperatura que oscila de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C durante un periodo de tiempo de aproximadamente 25 minutos en la sub-etapa (c3a).
10. El método según la reivindicación 8, en donde se añade agua lentamente después de un periodo de agitación de la mezcla de la sub-etapa (c3a).
11. El método según la reivindicación 8, en donde el ácido clorhídrico se añade en partes.
12. El método según la reivindicación 9, en donde el ácido clorhídrico se añade durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1,5 horas.
13. El método según la reivindicación 10, en donde una primera parte de ácido clorhídrico se añade durante aproximadamente 1 hora y una segunda parte de ácido clorhídrico se añade durante aproximadamente 30 minutos.
14. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 que comprende además la etapa de (d) cristalizar la sal de hidrocloreuro de éster metílico de ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-acrílico.
15. El método según la reivindicación 14, en donde la etapa (d) comprende las sub-etapas de:
 - (d1) calentar la suspensión formada cuando el intermedio imina se reduce en la etapa (c);
 - (d2) agitar la suspensión a la temperatura de la sub-etapa (d1);

(d3) enfriar la suspensión; y

(d4) agitar la suspensión a la temperatura de la sub-etapa (d3).