

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2007.06.07	(73) Titular(es): NOVARTIS AG LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL CH
(30) Prioridade(s): 2006.06.12 US 804527 P 2006.11.30 US 867878 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2009.03.11	(72) Inventor(es): JOEL SLADE MURAT ACEMOGLU JOGINDER S. BAJWA DAVID JOHN PARKER US CH US US
(45) Data e BPI da concessão: 2013.04.03 121/2013	(74) Mandatário:

(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA PRODUZIR N-HIDROXI-3-[4-[[[2-(2-METIL-1H-INDOL-3-IL)ETIL]AMINO]METIL]FENIL]-2E-2-PROPENAMIDA E MATERIAIS DE PARTIDA PARA ESSE FIM**

(57) Resumo:
N-HIDROXI-3-[4-[[[2-(2-METIL-1H-INDOL-3-IL)ETIL]- AMINO]METIL]FENIL]-2E-2-PROPENAMIDA E MATERIAIS DE PARTIDA PARA ESSE FIM SÃO PREPARADOS ATRAVÉS DE NOVOS MÉTODOS SINTÉTICOS.

RESUMO

"PROCESSO PARA PRODUZIR N-HIDROXI-3-[4-[[2-(2-METIL-1H-INDOL-3-IL)ETIL]AMINO]METIL]FENIL]-2E-2-PROPENAMIDA E MATERIAIS DE PARTIDA PARA ESSE FIM"

N-hidroxi-3-[4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida e materiais de partida para esse fim são preparados através de novos métodos sintéticos.

DESCRIÇÃO

"PROCESSO PARA PRODUZIR N-HIDROXI-3-[4-[[[2-(2-METIL-1H-INDOL-3-IL)ETIL]AMINO]METIL]FENIL]-2E-2-PROPENAMIDA E MATERIAIS DE PARTIDA PARA ESSE FIM"

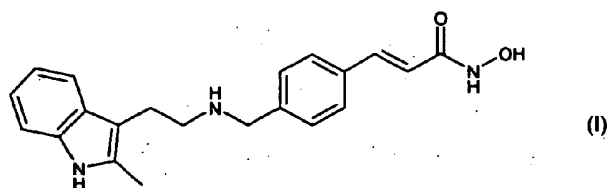
ANTECEDENTES DO INVENTO

Domínio do invento

Este invento refere-se a um processo para produzir a N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida e materiais de partida para esse fim.

Técnica Anterior Relacionada

O composto N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida (alternativamente, N-hidroxi-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil}-fenil)-acrilamida), tem a fórmula



tal como descrita no documento WO 02/22577. São

atribuídas valiosas propriedades farmacológicas a este composto; deste modo, este pode ser utilizado, por exemplo, como inibidor da histona desacetilase na terapia de doenças que respondem à inibição da atividade da histona desacetilase. Tentativas prévias dos inventores para produzir este composto tiveram um sucesso limitado devido à presença de várias impurezas e subprodutos no produto da reação; a remoção de tais impurezas e dos subprodutos requer retrabalho/recristalização demorados e tediosos do produto desejado. Deste modo, a síntese da N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida tem sido até este momento complicada, consumidora de tempo e limitada a síntese em pequena escala.

SUMÁRIO DO INVENTO

O presente invento refere-se a um método para produzir a N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida compreendendo os passos de: (a) combinação de hidróxido de sódio e sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)acrílico para formar uma mistura a uma temperatura de menos do que cerca de -10°C; e subsequentemente (b) adição de hidroxilamina à mistura para formar a N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida. O método compreende ainda opcionalmente o passo (c) cristalização da N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida. Numa forma de

concretização preferida do invento, o passo (c) compreende os subpassos de: (c1) aquecimento da mistura reacional formada no passo (b); (c2) agitação da mistura reacional; (c3) adição de água à mistura reacional; (c4) filtração da mistura reacional para proporcionar um filtrado; (c5) ajuste do pH do filtrado a uma gama de pH variando de cerca de 10 a cerca de 11; (c6) adição de cristais semente de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida ao filtrado; (c7) agitação do filtrado até resultar numa suspensão; (c8) ajuste do pH da suspensão a um pH que varia de cerca de 8,5 a cerca de 9; e (c9) agitação da suspensão. O método compreende ainda opcionalmente (d) o isolamento da N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida. Numa forma de concretização preferida, o passo (d) compreende os subpassos de: (d1) filtração da N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristalizada do passo (c); e (d2) secagem da N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristalizada.

A presente descrição descreve também um método para produzir o sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)-acrílico compreendendo os passos de : (a) combinação da 2-metiltriptamina e do éster metílico do ácido (E)-3-(4-formil-fenil)acrílico para formar uma mistura; (b) agitação da mistura durante um período e a uma temperatura suficiente para formar um intermediário de imina; (c)

redução do intermediário de imina para formar o éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)acrílico. Adição da solução de ácido clorídrico aquoso à mistura reacional para formar o sal cloridrato. Numa forma de concretização preferida da descrição, o passo (c) compreende os subpassos de: (c1) arrefecimento da mistura; (c2) adição de boro-hidreto de sódio à mistura; e (c3) combinação da mistura com ácido clorídrico para cristalizar/precipitar o sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)acrílico. Numa outra forma de concretização preferida da descrição, o subpasso (c3) compreende os subpassos de: (c3a) aquecimento da mistura do subpasso (c2); (c3b) adição de água à mistura; e (c3c) adição de ácido clorídrico à mistura para cristalizar o sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)acrílico. O método compreende ainda opcionalmente o passo (d) de aquecimento e arrefecimento da suspensão do sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)acrílico para decompor os complexos de amina-boro residual na mistura reacional. Numa forma de concretização preferida da descrição, o passo (d) compreende os subpassos de: (d1) aquecimento da suspensão formada quando o sal cloridrato é formado no passo (c); (d2) agitação da suspensão à temperatura do subpasso (d1); (d3) arrefecimento da suspensão; e (d4) agitação da suspensão à temperatura do subpasso (d3). O método compreende ainda opcionalmente o passo (e) de isolamento do

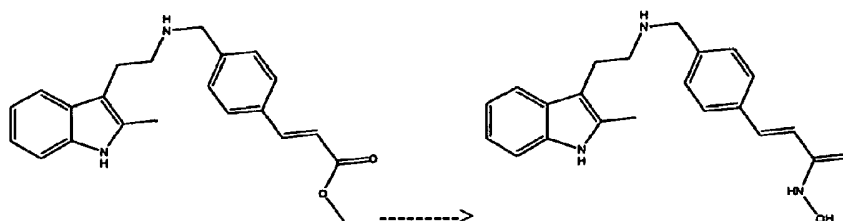
sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)acrílico. Numa forma de concretização da descrição preferida, o passo (e) compreende os subpassos de: (e1) filtração da suspensão do passo (d); e (e2) secagem do sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)acrílico.

A presente descrição refere-se ainda a um método para produzir 2-metiltriptamina compreendendo os passos de: (a) proporcionar uma mistura de fenil-hidrazina e 5-cloro-2-pentanona em etanol a uma primeira temperatura; (b) adição de etanol à mistura e refluxo da mistura; (c) destilação do etanol; (d) adição de água à solução residual; (e) arrefecimento da solução residual para formar 2-metiltriptamina. Numa forma de concretização preferida da presente descrição, o método compreende ainda o passo de (f) isolamento e purificação da 2-metiltriptamina. Em formas de concretização mais preferidas da presente descrição, o passo (f) inclui os subpassos de: (f1) lavagem da solução residual com tolueno; (f2) isolamento da 2-metiltriptamina; (f3) lavagem da 2-metiltriptamina com tolueno; e (f4) secagem da 2-metiltriptamina.

DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

O presente invento refere-se a um método para produzir N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida compreendendo os passos

de: (a) combinação do sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)acrílico e hidróxido de sódio para formar uma mistura a uma temperatura de menos de cerca de -10°C e subsequentemente (b) adição de hidroxilamina à mistura para formar a N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, tal como mostrada abaixo:



Adicionalmente, o método do invento pode compreender os passos de cristalização e isolamento da N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida. O método do invento não requer passos consumidores de tempo, de complicado retrabalho/re-cristalização dos produtos reacionais. Por outras palavras, o método do invento permite a produção da N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida num único passo de processo com elevado rendimento e qualidade suficiente.

No primeiro passo do método da primeira forma de concretização, o sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)acrílico e hidróxido de sódio são combinados a uma temperatura de menos do que cerca de -10°C para formar uma mistura. Mais preferencialmente a temperatura é inferior a

cerca de -15°C. A temperatura pode ser alcançada e mantida através de qualquer meio adequado. Do mesmo modo, a mistura pode ser feita em qualquer vaso adequado que deve ser isento de ferro e de metais pesados em que a reação é realizada sob atmosfera inerte. Os metais pesados e o ferro (Fe metálico e os seus sais) catalizariam a decomposição da hidroxilamina.

Tipicamente o sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil}fenil)acrílico (alternativamente conhecido como éster metílico do ácido 3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil}fenil)-(2E)-2-propenóico) é proporcionado sob a forma de uma suspensão em metanol. Preferencialmente, o sal de cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil}fenil)acrílico é colocado num vaso reacional adequado a que é adicionado metanol e a suspensão resultante é então arrefecida a uma temperatura de menos do que cerca de -10°C. O sal de cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil}fenil)acrílico pode ser preparado de acordo com o método de uma segunda forma de concretização desta descrição descrita abaixo. O sal de cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil}fenil)acrílico é preferencialmente definido como 1,0 equivalente. Tipicamente, o hidróxido de sódio é proporcionado sob a forma de uma solução, preferencialmente em metanol. Hidróxido de sódio é um material de partida comercialmente disponível. O hidróxido de sódio

é preferencialmente utilizado numa quantidade variando de cerca de 2,5 a cerca de 3,5 equivalentes.

Preferencialmente, uma solução de hidróxido de sódio em metanol é adicionada a uma suspensão de sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)acrílico num vaso reacional adequado ao longo de um certo período de tempo. Mais preferencialmente, a solução de hidróxido de sódio é adicionada ao longo de um período de tempo de cerca de 20-40 minutos, preferencialmente 30 minutos, ao mesmo tempo que se mantém a temperatura a menos de cerca de -10°C.

No segundo passo do método da primeira forma de concretização, é adicionada hidroxilamina à mistura do primeiro passo para formar N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida. A temperatura do primeiro passo, ou seja, inferior a cerca de -10°C é mantida durante este passo.

Tipicamente a hidroxilamina é fornecida sob a forma de uma solução em água. A hidroxilamina é um material de partida comercialmente disponível. A hidroxilamina é preferencialmente utilizada numa quantidade variando de cerca de 4 até cerca de 13 equivalentes. Preferencialmente uma solução aquosa de hidroxilamina, por exemplo, uma solução a 50% em água, é adicionada à mistura do sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)acrílico e hidró-

xido de sódio num vaso reacional adequado ao longo de um período de tempo. Mais preferencialmente, a solução de hidroxilamina é adicionada ao longo de um período de tempo de cerca de 20-24 minutos, preferencialmente cerca de 30 minutos, ao mesmo tempo que se mantém a temperatura a menos do que cerca de -10°C . No decurso da condução do passo (b), deve ter-se o cuidado de adicionar a hidroxilamina à mistura de modo a evitar o contacto com qualquer dispositivo ou vaso utilizado para o hidróxido de sódio no passo (a), por exemplo, não deve ser utilizado o mesmo funil de adição; por outras palavras, a reação entre a hidroxilamina e o hidróxido de sódio deve ser evitada antes da adição de hidroxilamina à mistura. Adicionalmente, todos os vasos e tubagens utilizadas para a adição da hidroxilamina devem ser isentos de ferro e metais pesados.

Numa forma de concretização preferida do presente invento, a mistura é agitada à temperatura do passo (a) até a reação se completar ou quase completar; tipicamente, para completar a reação, demora-se cerca de 7 horas. O completamento da reação pode ser monitorizado por HPLC; numa forma de concretização preferida, observa-se uma conversão de $>99,5\%$.

O método da primeira forma de concretização pode compreender ainda o passo (c) de cristalização da N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]-fenil]-2E-2-propenamida. Numa forma de concretização preferida do presente invento, um tal passo pode incluir qualquer um ou todos os subpassos de: (c1) aquecimento da

mistura reacional formada no passo (b); (c2) agitação da mistura reacional; (c3) adição de água à mistura reacional; (c4) filtração da mistura reacional para proporcionar um filtrado; (c5) ajuste do pH do filtrado a um pH variando de cerca de 10 até cerca de 11; (c6) adição de cristais semente de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida ao filtrado; (c7) agitação do filtrado até resultar numa suspensão; (c8) ajuste do pH da suspensão a um pH variando de cerca de 8,5 a cerca de 9; e (c9) agitação da suspensão. Preferencialmente todos os passos (c1) a (c9) são realizados à temperatura alcançada para o aquecimento do passo (c1).

No passo (c1), a mistura reacional é formada quando a hidroxilamina é adicionada à mistura do éster metílico e hidróxido de sódio. Preferencialmente, a mistura reacional é aquecida até uma temperatura de cerca de 0°C até cerca de 25°C. O aquecimento é efetuado através de qualquer meio adequado. No passo (c2), a mistura reacional é agitada à temperatura alcançada no aquecimento do passo (c1). Preferencialmente, a mistura reacional é agitada durante um período de tempo de cerca de 13 horas. Numa forma de concretização preferida do presente invento, os passos (c1) e (c2) são repetidos para se conseguir um aquecimento gradual, ou seja, a mistura reacional é primeiro aquecida até uma temperatura variando de cerca de 0°C até cerca de 5°C e agitada durante cerca de 4-6 horas, preferencialmente 5 horas e então aquecida a uma temperatura variando de cerca de 20°C até cerca de 25°C e agitada durante mais 8-16 horas adicionais.

No passo (c3) é adicionada água à mistura reacional. Tipicamente, é adicionada água desmineralizada durante um período de tempo, mais preferencialmente durante um período de tempo de cerca de 30 minutos a uma temperatura entre cerca de 20-25°C, para se conseguir uma solução.

No passo (c4), a mistura reacional é filtrada para proporcionar um filtrado. A filtração pode ser conseguida utilizando qualquer meio adequado ou meio de filtração; o passo (c4) compreende opcionalmente também o subpasso de lavagem e filtração do meio e adição do lavado ao filtrado obtido.

No passo (c5) o pH do filtrado é ajustado a um pH variando de cerca de 10 até cerca de 11, mais preferencialmente de cerca de 10,3 até cerca de 10,7. A adição de ácido clorídrico aquoso é tipicamente utilizada para este fim.

No passo (c6), cristais de semente de N-hidroxí-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida são adicionados ao filtrado. Isto é tipicamente efetuado por introdução de uma suspensão aquosa de cristais de N-hidroxí-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida.

No passo (c7), o filtrado é agitado até resultar uma suspensão. Preferencialmente o filtrado é agitado

durante um período de cerca de 30 minutos a várias horas, até a cristalização se tornar evidente e visível.

No passo (c8) o pH da suspensão é ajustado a um pH variando de cerca de 8,5 até cerca de 9. A adição de ácido clorídrico aquoso é tipicamente usada para este fim.

No passo (c9) a suspensão é agitada até a N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristalizar. Preferencialmente a suspensão é agitada durante um período de cerca de 30 minutos até várias horas até a reação se completar. O método da primeira forma de concretização pode ainda compreender o passo (d) de isolamento da N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida. Numa forma de concretização preferida do presente invento, um tal passo pode incluir qualquer um ou todos os subpassos: (d1) filtração da N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristalizada do passo (c); e (d2) secagem da N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristalizada.

No passo (d1), a N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida é filtrada. A filtração pode ser conseguida utilizando qualquer meio adequado. Tipicamente o bolo de filtração é lavado com, por exemplo, uma mistura de 1:1 de água desmineralizada e metanol.

No passo (d2), a N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristalizada é seca. A secagem pode ser conseguida através de qualquer meio adequado. Uma secagem a 45-50°C/1-5 mbar durante cerca de 24 horas foi usualmente suficiente.

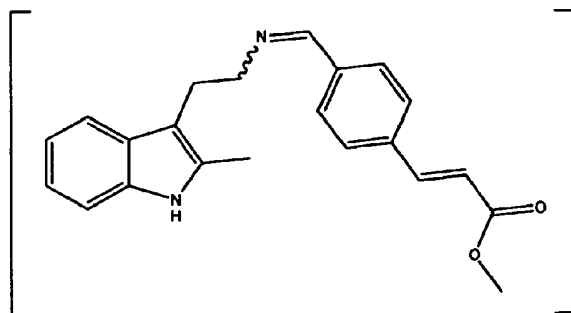
Uma segunda forma de concretização da presente descrição refere-se a um método para produzir o sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)acrílico, um dos materiais de partida utilizados na síntese da N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida na primeira forma de concretização. Em particular, uma segunda forma de concretização da presente descrição refere-se a um método para produzir o sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)acrílico compreendendo os passos de: (a) combinação da 2-metiltriptamina e éster metílico do ácido (E)-3-(4-formil-fenil)acrílico para formar uma mistura; (b) agitação da mistura durante um tempo e a uma temperatura suficiente para formar um intermediário de imina; e (c) redução do intermediário de imina para formar o sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)acrílico.

No primeiro passo do método da segunda forma de concretização, a 2-metiltriptamina e o éster metílico do ácido (E)-3-(4-formil-fenil)acrílico são combinados para formar uma mistura. Preferencialmente, a temperatura varia

de cerca de 20°C até cerca de 25°C. A mistura pode ser feita em qualquer vaso adequado. Tipicamente a 2-metil-triptamina e o éster metílico do ácido (E)-3-(4-formil-fenil)acrílico são dissolvidos num solvente, por exemplo, metanol, para se conseguir a mistura.

A 2-metiltriptamina é produzida de acordo com sínteses conhecidas ou de acordo com o método da terceira forma de concretização da descrição abaixo. A 2-metil-triptamina é preferencialmente utilizada numa quantidade variando de cerca de 0,9 até cerca de 1,0 equivalentes. O éster metílico do ácido (E)-3-(4-formil-fenil)acrílico pode ser adquirido de uma fonte comercial ou produzido de acordo com sínteses conhecidas. O éster metílico do ácido (E)-3-(4-formil-fenil)acrílico é preferencialmente utilizado numa quantidade variando de cerca de 1,0 até cerca de 1,1 equivalentes.

No segundo passo, a mistura de 2-metiltriptamina e do éster metílico do ácido (E)-3-(4-formil-fenil)acrílico é agitada durante um tempo e a uma temperatura suficiente para produzir o intermediário de imina



Preferencialmente a mistura é agitada durante 1 hora a uma temperatura variando de cerca de 20°C até cerca de 25°C. No passo (c) do método da segunda forma de concretização, o intermediário de imina é reduzido com boro-hidreto de sódio para formar o éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)acrílico, que é subsequentemente cristalizado/precipitado como sal cloridrato. Numa forma de concretização preferida da descrição, o passo (c) compreende os subpassos de: (c1) arrefecimento da mistura; (c2) adição de boro-hidreto de sódio à mistura; e (c3) combinação da mistura com ácido clorídrico para cristalizar/precipitar o sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-[4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)acrílico.

Numa forma de concretização da descrição, a mistura é diluída com solvente, por exemplo, metanol, antes do subpasso (c1). O arrefecimento do subpasso (c1) pode ser conseguido através de qualquer meio conhecido, por exemplo, banho de gelo, camisa de arrefecimento, etc. Preferencialmente a mistura é arrefecida até uma temperatura de cerca de -10 a -20°C, preferencialmente -15°C.

A adição do boro-hidreto de sódio no subpasso (c2) é, preferencialmente, realizada em porções durante um período de tempo enquanto se mantém a temperatura do subpasso (c1). Mais preferencialmente, o tempo de adição é de cerca de 1 hora e a temperatura é mantida na gama de cerca de -15°C até cerca de -10°C. Preferencialmente o

boro-hidreto de sódio é adicionado sob forma sólida e numa quantidade variando de cerca de 0,4 até cerca de 0,7 equivalentes.

No subpasso (c3), a mistura é combinada com um ácido, por exemplo, ácido clorídrico para precipitar o sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-([2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)acrílico. Preferencialmente este subpasso é realizado após um período de agitação da mistura do subpasso (c2). A combinação com o ácido clorídrico pode ser realizada de acordo com esta descrição de várias maneiras. Uma maneira preferida compreende a lenta adição da mistura à solução aquosa de ácido clorídrico pré-arrefecida; tipicamente a solução de ácido clorídrico é arrefecida até uma temperatura de cerca de 0°C até cerca de 5°C.

Outra maneira preferida de combinação com o ácido clorídrico compreende os subpassos de: (c3a) aquecimento da mistura do subpasso (c2); (c3b) adição de água à mistura; e (c3c) adição de ácido clorídrico à mistura para precipitar o sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-([2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)acrílico. No subpasso (c3a), a mistura é aquecida a uma temperatura variando de cerca de 20°C até cerca de 25°C durante um período de tempo de cerca de 20-45 minutos, preferencialmente cerca de 25 minutos. No subpasso (c3b), é adicionada água lentamente, preferencialmente após um período de agitação da mistura do subpasso (c3a). No subpasso (c3c),

preferencialmente o ácido clorídrico é aquoso e adicionado lentamente às porções. Preferencialmente, a primeira porção do ácido clorídrico é tanto quanto o necessário para ajustar o pH da mistura reacional a 8,5. A solução de ácido clorídrico é adicionada de forma a que a temperatura seja mantida a 20-25°C. Subsequentemente, a mistura reacional é agitada a esta temperatura durante, pelo menos, uma hora para permitir a cristalização do produto, antes de ser adicionado mais ácido clorídrico.

O método da segunda forma de concretização pode também compreender o passo de (d) aquecimento e arrefecimento da suspensão do sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]-fenil)acrílico para melhorar a qualidade e aumentar a filtrabilidade. Numa forma de concretização, um tal passo pode incluir qualquer um ou todos os subpassos de: (d1) aquecimento da suspensão formada quando o intermediário de imina é reduzido e ácido clorídrico é adicionado para formar o cloridrato no passo (c); (d2) agitação da suspensão à temperatura do subpasso (d1); (d3) arrefecimento da suspensão; e (d4) agitação da suspensão à temperatura do subpasso (d3). Preferencialmente a temperatura do subpasso (d1) varia de cerca de 60°C até cerca de 65°C e o aquecimento é realizado ao longo de um período de tempo variando de cerca de 30 minutos até cerca de 45 minutos. Preferencialmente a agitação do subpasso (d2) é realizada durante um período de tempo variando de cerca de 5 minutos até cerca de 30 minutos. Preferencialmente a temperatura do subpasso (d3)

varia de cerca de -15°C até cerca de -10°C e é usada durante um período de tempo de cerca de 45 minutos até cerca de 1 hora. Preferencialmente a agitação do subpasso (d4) é realizada durante um período de tempo variando de cerca de 30 minutos até cerca de várias horas. Numa forma de concretização particularmente preferida desta descrição, todos os subpassos (d1) até (d4) são repetidos uma ou mais vezes; com efeito, a temperatura do precipitado oscila entre -15°C e 65°C antes da filtração do produto.

O método da segunda forma de concretização da descrição pode também compreender o passo (e) isolamento do sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)acrílico. Numa forma de concretização preferida, um tal passo pode incluir qualquer um ou todos os subpassos de: (e1) filtração da suspensão do passo (d); e (e2) secagem do sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)acrílico.

No passo (e1), a suspensão do sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)acrílico cristalizado do passo (d) é filtrado. A filtração pode ser realizada utilizando qualquer meio adequado. Tipicamente o bolo de filtração é lavado com, por exemplo, uma mistura pré-arrefecida (cerca de -10°C) de água desmineralizada e metanol ou metanol pré-arrefecido (cerca de -15°C).

No passo (e2) o sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)acrílico cristalizado é seco. A secagem pode ser conseguida através de qualquer meio adequado. A secagem a 50°C a pressão reduzida é particularmente preferida.

Uma terceira forma de concretização da presente descrição refere-se a um método para produzir um material de partida útil na síntese do sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)acrílico. Em particular, a terceira forma de concretização da presente descrição refere-se a um método para produzir a 2-metiltriptina compreendendo os passos de: (a) proporcionar uma mistura de fenil-hidrazina e 5-cloro-2-pentanona em etanol a uma primeira temperatura; (b) adição de etanol à mistura e refluxo da mistura; (c) destilação do etanol; (d) adição de água à solução residual; (e) arrefecimento da solução residual para formar a 2-metiltriptamina.

Num primeiro passo do método da terceira forma de concretização, uma mistura de fenil-hidrazina e 5-cloro-2-pentanona é proporcionada em etanol a uma primeira temperatura. A fenil-hidrazina, 5-cloro-2-pentanona e etanol são materiais de partida comercialmente disponíveis. Para fins desta descrição, é preferido utilizar quantidades equimolares de fenil-hidrazina e 5-cloro-2-pentanona. Deste modo, a fenil-hidrazina é preferencialmente utilizada numa quantidade variando de cerca de 0,5 até cerca de 1,5, e a

5-cloro-2-pentanona é preferencialmente utilizada numa quantidade variando de cerca de 1 até cerca de 2. Numa forma de concretização preferida da presente descrição, o passo (a) compreende os subpassos (a1) proporcionar uma solução de fenil-hidrazina em etanol; (a2) aquecimento da solução a uma temperatura variando de cerca de 30°C até cerca de 40°C, mais preferencialmente uma temperatura de cerca de 30-40°C; (a3) manutenção da reação a uma temperatura variando de cerca de 35°C até cerca de 45°C, enquanto o 5-cloro-2-pentanona é adicionada à mistura reacional, tipicamente ao longo de um período de tempo de cerca de 15-45 minutos; e (a4) manutenção da reação durante um período de cerca de 30-60 minutos à temperatura do passo (a3). Neste passo, é importante um controlo cuidadoso dos parâmetros de temperatura e do tempo em termos de controlo das impurezas.

No segundo passo o método da terceira forma de concretização, é adicionado etanol à mistura e a mistura é refluxada. O etanol é preferencialmente adicionado numa quantidade variando de cerca de 10 até cerca de 20 partes. Tipicamente, a mistura reacional é imediatamente aquecida até refluxo e mantém-se durante um mínimo de 50-60 minutos. Após refluxo, a mistura reacional é tipicamente arrefecida até à temperatura ambiente durante um período de tempo de cerca de 20 minutos.

No terceiro passo do método da terceira forma de concretização, o etanol é destilado. A destilação pode ser

realizada utilizando qualquer meio adequado; a destilação por vácuo é particularmente preferida para este fim. A destilação parcial do etanol é tipicamente realizada medindo o volume no balão.

No quarto passo do método da terceira forma de concretização, é adicionada água à solução residual. A água é preferencialmente adicionada numa quantidade variando de cerca de 10 até cerca de 20 partes. Num processo típico, a destilação é continuada nas mesmas condições removendo etanol e então água adicional é adicionada à mistura reacional. A água é, preferencialmente, adicionada numa quantidade variando de cerca de 10 até cerca de 20 partes.

No quinto passo do método da terceira forma de concretização, a solução residual é arrefecida para formar 2-metiltriptamina. Tipicamente, a solução residual é arrefecida a uma temperatura de menos do que cerca de 25°C.

O método da terceira forma de concretização pode ainda compreender o passo (f) de isolamento e purificação da 2-metiltriptamina. Em formas de concretização preferidas do presente invento, o passo (f) inclui os subpassos de: (f1) lavagem da solução residual com tolueno; (f2) isolamento da 2-metiltriptamina; (f3) lavagem da 2-metiltriptamina com tolueno; e (f4) secagem da 2-metiltriptamina.

No passo (f1), a solução residual é lavada com tolueno. No passo (f2), a 2-metiltriptamina é isolada. O

isolamento pode ser conseguido através de qualquer meio adequado. No passo (f3), a 2-metiltriptamina é lavada com tolueno, preferencialmente tolueno frio, ou seja, $\leq 0^{\circ}\text{C}$. No passo (f4), a 2-metiltriptamina é seca. A secagem pode ser conseguida através de qualquer meio adequado. A secagem sob vácuo a 45°C até um LOD $< 1\%$ ser obtido é particularmente preferida.

O método da terceira forma de concretização pode ser utilizado para produzir 2-metiltriptamina que é um material de partida na síntese do sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)acrílico.

Formas de concretização específicas do invento serão agora demonstradas com referência aos exemplos seguintes. Deve entender-se que estes exemplos são apenas descritos como via de ilustração do invento.

EXEMPLO 1

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

Sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)acrílico (90 g, 233,8 mmol) é colocado num balão de 4 tubuladuras e é adicionado metanol (475 g). A suspensão é arrefecida a -15°C . Uma solução de hidróxido de sódio (28,2 g, 705 mmol)

em metanol (419,2 g) é adicionada à suspensão a -15°C (tempo de adição cerca de 30 minutos), seguido de adição da solução de hidroxilamina (100,3 g de uma solução a 50% em água, correspondendo a 50,15 g de hidroxilamina, 1518 mmol) a esta temperatura (tempo de adição cerca de 30 minutos). Precaução: é importante utilizar diferentes funis de adição para o hidróxido de sódio e as soluções de hidroxilamina, respetivamente. A agitação é continuada a -15°C durante 7 horas adicionais até se conseguir uma conversão $>99,5\%$ da área de acordo com HPLC. A mistura reacional é aquecida a 0°C , agita-se durante 5 horas a $0-5^{\circ}\text{C}$, aquece-se a 20°C e a agitação é continuada durante 8 horas a $20-25^{\circ}\text{C}$. Água desmineralizada (225 g) é adicionada à suspensão a $20-25^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos para se obter uma solução. A solução é filtrada e o filtro assim como as tubagens do filtro são lavados com água desmineralizada (225 g). o pH da solução é ajustado a 10,3-10,7 por adição de uma solução aquosa de ácido clorídrico (cerca de 140 g de uma solução a 7,8% m/m em água). Cristais semente são adicionados como uma suspensão de uma base livre de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida (80 mg) em água (5 g) e a mistura é agitada durante cerca de 30 minutos a $20-25^{\circ}\text{C}$, até se formar uma suspensão. O pH da suspensão é então ajustado a 8,5-9,0 por adição de uma solução aquosa de ácido clorídrico (cerca de 108 g de uma solução a 7,8% m/m em água desmineralizada) a $20-25^{\circ}\text{C}$ e a agitação é continuada durante, pelo menos, 30 minutos a $20-25^{\circ}\text{C}$. O produto sólido é isolado por filtração e o bolo de filtração é lavado com uma mistura 1:1 (v/v) de água

desmineralizada e metanol (140 ml). O produto húmido é seco a 45-50°C/5 mbar durante 24 horas para se obter N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida. Rendimento: 81,15 g; 99,3% do teórico. Análise por HPLC indicou uma pureza de 97,6% da área para o produto, que compreendia 3,2% p/p de água. Verificou-se que o teor de hidroxilamina era de 345 ppm, o que é suficiente para a preparação do sal lactato correspondente com hidroxilamina < 5 ppm.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 2

Preparação do sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]-fenil)acrílico

2-Metiltriptamina (100 g, 573,8 mmol) e éster metílico do ácido (E)-3-(4-formil-fenil)acrílico (115 g, 604,6 mmol) são dissolvidos em metanol (1250 ml). A solução é agitada durante 1 hora a 20-25°C, para permitir a formação do intermediário de imina. A solução é diluída com metanol (1250 ml) e arrefecida a -15°C. Boro-hidreto de sódio (16,25 g, 429,5 mmole) é adicionado em várias porções durante cerca de 1 hora enquanto se mantém a temperatura a -15°C a -10°C. A mistura reacional é agitada durante 30 minutos adicionais a esta temperatura e a reação é terminada por adição lenta da mistura reacional a uma solução pré-arrefecida de ácido clorídrico (488 g de ácido clorídrico concentrado em 337 g de água e 198 g de metanol)

a 0-5°C. Forma-se uma suspensão. O funil de adição é enxaguado com metanol (40 g) e a temperatura é elevada a 60-65°C no espaço de 1 hora. A suspensão é agitada durante 1 hora a 60-65°C e a temperatura é baixada até -15°C no espaço de 1 hora. A suspensão é agitada durante 1 hora a -15°C a -10°C e o produto é isolado por filtração. O bolo de filtração húmido é lavado em várias porções com uma mistura pré-arrefecida (-10°C) de água (300 ml) e metanol (600 ml). O produto húmido é seco a 50°C sob pressão reduzida para se obter sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{{2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino}metil}fenil)acrílico como produto. O produto tem usualmente > 99% de área de pureza de acordo com HPLC. IV, RMN e HR-MS confirmaram a estrutura proposta. Ponto de fusão: a decomposição incia-se a 251-252°C.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 3

Preparação do sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{{2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino}metil}fenil)acrílico

2-Metiltriptamina (50 g, 287 mmol) e éster metílico do ácido (E)-3-(4-formil-fenil)acrílico (54,6 g, 287 mmol) são suspensos em metanol (514 g). A solução é agitada durante 1 hora a 20-25°C, para permitir a formação do intermediário de imina. A solução é arrefecida a -15°C no espaço de cerca de 20 minutos. Boro-hidreto de sódio (5,43 g, 143,5 mmol) é adicionado em várias porções durante

cerca de 1 hora ao mesmo tempo que se mantinha a temperatura a -15°C a -10°C . A mistura reacional é agitada durante 30 minutos adicionais a esta temperatura e a temperatura é elevada a $20-25^{\circ}\text{C}$ no espaço de cerca de 25 minutos. A mistura reacional é agitada durante 30 minutos a $20-25^{\circ}\text{C}$ e água (80 g) é lentamente adicionada ao mesmo tempo que se mantinha a temperatura a $20-25^{\circ}\text{C}$. Uma solução aquosa de ácido clorídrico (70,5 g de HCl concentrado em 50 g de água) é lentamente adicionada à mistura reacional de forma a que a temperatura seja mantida a $20-25^{\circ}\text{C}$ e a evolução do hidrogénio gasoso pode ser controlada. A adição necessita de cerca de 1 hora neste caso. Uma segunda porção da solução aquosa de ácido clorídrico (70,5 g de HCl concentrado em 50 g de água) é adicionada no espaço de 30 minutos e a temperatura é elevada até 65°C no espaço de 30 minutos. A suspensão é agitada durante 30 minutos durante 65°C e a temperatura é baixada até -15°C no espaço de 45 minutos. Após 10 minutos de agitação a -15°C , a temperatura é elevada novamente a 65°C e a suspensão é agitada durante 30 minutos a esta temperatura. Finalmente, a suspensão é arrefecida a -15°C no espaço de 45 minutos e a agitação é continuada durante 30 minutos a esta temperatura. O produto é isolado por filtração e o bolo de filtração húmido é lavado com metanol pré-arrefecido (-15°C) (2 x 150 g). O produto húmido é seco a 50°C sob pressão reduzida para se obter o sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)acrílico como produto. O produto tem usualmente uma pureza > 99% de área de acordo com HPLC. IV, RMN HR-MS confirmou a

estrutura proposta. Ponto de fusão: a decomposição iniciou-se a 251-252°C.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 4

Preparação do sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil}-fenil)acrílico

2-Metiltriptamina (50 g, 287 mmol) e éster metílico do ácido (E)-3-(4-formil-fenil)acrílico (54,6 g, 287 mmol) são suspensos em metanol (514 g). A solução é agitada durante 1 hora a 20-25°C, para permitir a formação do intermediário de imina. A solução é arrefecida a -15°C no espaço de cerca de 20 minutos. Boro-hidreto de sódio (5,43 g, 143,5 mmol) é adicionado em várias porções durante cerca de 1 hora ao mesmo tempo que se mantinha a temperatura a -15°C a -10°C. A mistura reacional é agitada durante 30 minutos adicionais a esta temperatura e a temperatura é elevada a 20-25°C no espaço de cerca de 25 minutos. A mistura reacional é agitada durante 30 minutos a 20-25°C e água (80 g) é lentamente adicionada ao mesmo tempo que se mantinha a temperatura a 20-25°C. O pH da mistura reacional é ajustado a 8,5 com lenta adição de uma solução aquosa de ácido clorídrico (cerca de 37,3 g de uma solução a 21,6% m/m em água), até o pH da solução atingir 8,5. A adição necessita de cerca de 30 minutos neste caso. Após se completar a adição, a mistura reacional é agitada durante uma hora a 20-25°C para permtir a cristalização.

Neste estágio, a solução pode ser adicionada com cristais semente do sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)acrílico para acelerar a cristalização. Uma suspensão é obtida. Uma segunda porção do ácido clorídrico aquoso (36 g de 21,6% m/m da solução de HCl em água) é adicionada à suspensão no espaço de 30 minutos a 20-25°C seguido da adição de uma terceira porção de ácido clorídrico aquoso (167,7 g de 21,6% m/m da solução de HCl em água) é adicionada à suspensão no espaço de 30 minutos a 20-25°C. A suspensão é aquecida a 65°C. Então a suspensão é arrefecida a -15°C e agitada durante 30 minutos a -10°C a -15°C para completar a cristalização. O produto é isolado por filtração e o bolo de filtração húmido é lavado com metanol pré-arrefecido (-15°C) (2 x 150 g). O produto húmido é seco a 50°C sob pressão reduzida para se obter o sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)acrílico puro como produto. O produto tem usualmente uma pureza > 99% de área de acordo com HPLC. IV, RMN HR-MS confirmou a estrutura proposta. Ponto de fusão: a decomposição iniciou-se a 251-252°C.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 5

Preparação de 2-metiltriptamina

Fenil-hidrazina (64,92 g, 0,60 mol) e etanol (278 g, 350 ml, 200 proof) foram carregados foram carregados para um balão de fundo redondo de 2 l. A solução foi

agitada sob atmosfera de azoto e aquecida a 35°C. A reação foi mantida a 35-45°C e 5-cloro-2-pentanona (74,54 g, 0,60 mol, 97%) foi adicionada através de um funil. A temperatura foi mantida entre 35-41°C e a adição de 5-cloro-2-pentanona foi completada em 30 minutos. A reação foi mantida a 35-40°C durante 30 minutos. A seguir foi adicionado etanol (556 g, 700 ml, 190 proof) à mistura reacional. A mistura reacional foi imediatamente aquecida a refluxo e mantida durante 50 minutos. Então, a mistura reacional foi arrefecida até à temperatura ambiente ao longo de 20 minutos.

O balão foi então equipado para destilação a vácuo. O etanol foi destilado a 35 mm Hg, num banho de água a 35-45°C até chegar a uma marca prévia de 350 ml (recolha de 685 g, 820 ml de destilado). Água desionizada (500 g) foi adicionada à solução residual. A destilação foi continuada sob as mesmas condições até uma marca previamente feita de 450 ml (recolha de 332 g, 360 ml de destilado). Foi adicionada água desionizada (400 g) à mistura residual turva. A mistura foi arrefecida a menos de 25°C e a mistura reacional lavada com tolueno (2 x 3347 g, 400 ml).

O produto (2-metiltriptamina) foi isolado por filtração. O bolo foi lavado com tolueno (130 g, 150 ml, arrefecido a $\leq 0^{\circ}\text{C}$). O produto foi seco sob vácuo a 45°C até se obter um LOD < 1%. O rendimento teórico foi de 104,5 g; o rendimento real foi de 49,2 g.

Embora o invento tenha sido descrito atrás com

referência a formas de concretização específicas deste, torna-se evidente que muitas alterações, modificações e variações podem ser feitas sem se sair do conceito inventivo aqui descrito. De acordo com isto, pretende englobar-se todas estas alterações, modificações e variações que caíam dentro do espírito e domínio alargado das reivindicações em anexo.

Lisboa, 20 de junho de 2013

REIVINDICAÇÕES

1. Método para produzir a N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida compreendendo os passos de:

(a) combinação de hidróxido de sódio e sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)acrílico para formar uma mistura a uma temperatura inferior a cerca de -10°C; e subsequentemente

(b) adição de hidroxilamina à mistura para formar a N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida.

2. Método da reivindicação 1, em que a temperatura no passo (a) é inferior a cerca de -15°C.

3. Método da reivindicação 1, em que o sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil]fenil)acrílico é proporcionado sob a forma de uma suspensão em metanol.

4. Método da reivindicação 1, em que o hidróxido de sódio é proporcionado sob a forma de uma solução em metanol.

5. Método da reivindicação 1, em que o hidró-

xido de sódio é adicionado ao sal cloridrato do éster metílico do ácido (E)-3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil-amino]metil]fenil)acrílico ao longo de cerca de 30 minutos.

6. Método da reivindicação 1, em que o hidróxido de sódio é utilizado numa quantidade variando de cerca de 2,5 a cerca de 3,5 equivalentes.

7. Método da reivindicação 1, em que a hidroxilamina é fornecida sob a forma de uma solução em água.

8. Método da reivindicação 1, em que a hidroxilamina é utilizada numa quantidade de cerca de 4 até cerca de 13 equivalentes.

9. Método da reivindicação 1, em que a hidroxilamina é adicionada à mistura ao longo de 30 minutos.

10. Método da reivindicação 1, compreendendo ainda o passo de agitação à temperatura do passo (a) até a reação se completar ou quase se completar.

11. Método da reivindicação 1, compreendendo ainda o passo (c) de cristalização da N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida.

12. Método da reivindicação 11, em que o passo (c) compreende os subpassos de:

- (c1) aquecimento da mistura reacional formada no passo (b);
- (c2) agitação da mistura reacional;
- (c3) adição de água à mistura reacional;
- (c4) filtração da mistura reacional para proporcionar um filtrado;
- (c5) ajuste do pH do filtrado a um pH variando de cerca de 10 a cerca de 11;
- (c6) adição de cristais semente de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida ao filtrado;
- (c7) agitação do filtrado até resultar uma suspensão;
- (c8) ajuste do pH da suspensão a um pH variando de cerca de 8,5 a cerca de 9; e
- (c9) agitação da suspensão.

13. Método da reivindicação 12, em que todos os subpassos (c1) a (c9) são realizados à temperatura alcançada pelo aquecimento do subpasso (c1).

14. Método da reivindicação 12, em que a mistura reacional é aquecida a uma temperatura variando de cerca de 0°C a cerca de 25°C.

15. Método da reivindicação 12, em que os subpassos (c1) e (c2) são repetidos para se conseguir aquecimento gradual.

16. Método da reivindicação 12, em que o pH do

filtrado é ajustado a um pH variando de cerca de 10,3 a cerca de 10,7 no subpasso (c5).

17. Método da reivindicação 11, compreendendo ainda o passo (d) de isolamento da N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida.

18. Método da reivindicação 17, em que o passo (d) compreende os subpassos de:

(d1) filtração da N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristalizada do passo (c); e

(d2) secagem da N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida cristalizada.

19. Método da reivindicação 18, em que um bolo de filtração obtido no subpasso (d1) é lavado.

Lisboa, 20 de junho de 2013

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 0223577 A