

Patent No. 12,138,276
Petition for Post Grant Review

EXHIBIT 1015



TRANSPERFECT

STATE OF NEW YORK
CITY OF NEW YORK
COUNTY OF NEW YORK

CERTIFICATION

I, Jacqueline Yorke, as an employee of TransPerfect Translations, Inc., do hereby certify, to the best of my knowledge and belief, that the provided French into English translation(s) of the source document(s) listed below are true and accurate:

- EX 1016

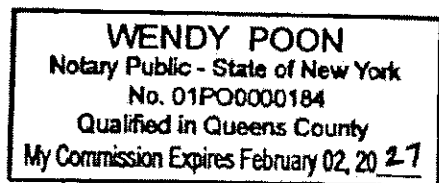
TransPerfect Translations, Inc., a translation organization with over 90 offices on six continents, is a leader in professional translations. TransPerfect Translations, Inc. has over twenty years experience translating into the above language pair, its work being accepted by business organizations, governmental authorities and courts throughout the United States and internationally.

TransPerfect Translations, Inc. affirms that the provided translation was produced in according to our ISO 9001:2015 and ISO 17100:2015 certified quality management system, and also that the agents responsible for said translation(s) are qualified to translate and review documents for the above language pair, and are not a relation to any of the parties named in the source document(s).

Jacqueline Yorke, Project Manager

Sworn to before me this
Monday, June 30, 2025

Signature, Notary Public



Stamp, Notary Public

ORGANIC CHEMISTRY. — *Synthesis of aminoindoles in position 4 or 5 through "arynic" substitution.* Note (*) by Messrs. **MARC JULIA**, **YUNG HUANG** and **JEAN IGOLEN**, presented by Jacques Tréfouël.

A convenient preparation of 5-bromoindole is described as well as its transformation into indoles through amides carrying amino functions in position 4 and 5. A 5-bromotryptamine was cyclized in the -4 summit.

Several highly important indole compounds were substituted in position 4. The atom bonded to the ring is either carbon as in lysergic acid (¹), or oxygen as in psilocybin (¹), or nitrogen as in certain products from the metabolism of tryptamines (²).

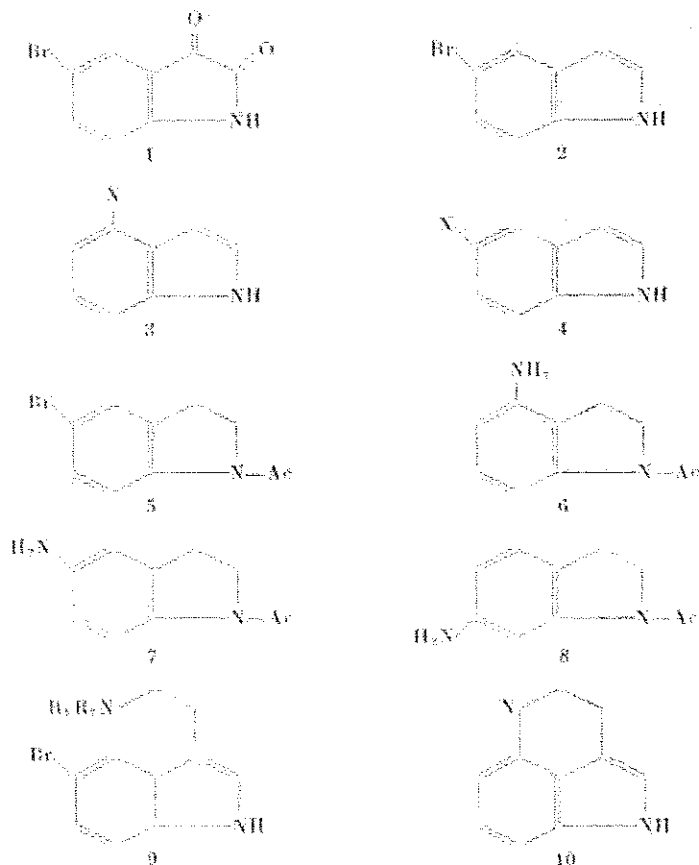
The synthesis of such compounds is not very easy. One of the reasons for this is because the synthesis of the indole ring that uses aniline *m*-substituted derivatives leads to the mixture of 4 and especially -6 substituted indoles. The indole itself reacts through its pyrrole ring. We were able to direct the electrophile substitutions to the benzene ring through transient reduction of the pyrrole ring, the indolines are substituted, in fact, in position 5 [(³), (⁴)].

We examined the possibility of obtaining indoles carrying an amino function through "arynic" substitution (^{5a}) which allowed us (^{5b}) to cyclize an alkyl chain on this position.

The 5-bromoindole 2 was obtained through lithium aluminum hydride reduction (⁶) of the 5-bromoisatin 1 which is easily accessible. By treating it with potassium amide in liquid ammonia, it produced 42% of a 4-amino (3, X = NH₂) and 5-amino (4, X = NH₂) mixture in the proportions of 60 and 40%, which we separated through alumina chromatography and identified in authentic 4-amino (⁷) and 5-amino (⁴) indole samples. The 6-aminoindole (⁴) is absent from the reaction mixture that contains a bit of indole and the starting material. The 5-chloroindole (⁸) (4, X = Cl) produced 40% of the same aminos in slightly different proportions: 77% of 3 (X = NH₂) and 23% of 4 (X = NH₂). The 4-chloroindole (⁹) (3, X = Cl), also produced 45% of a mixture of 75% of 3 (X = NH₂) and 25% of 4 (X = NH₂). This seems to indicate that, in the case of chloroindoles, the substitution is indeed done through "4,5-dihydroindole". A single test was done by replacing the potassium with sodium for 3 (X = Cl), the yield came to 15% with the same proportion of isomers as in the previous case.

The treatment of the 5-bromoindole through lithium piperidine with butyl lithium in ether afforded a yield of 59% of a mixture of two isomer aminos in the proportions of 60% of 3 (X = C₃H₁₀N) and 40% of 4 (X = C₃H₁₀N). Identical products were obtained by treating respectively

the 4-amino and 5-aminoindole with pentamethylene dibromide, which led to the same 4 and 5-piperidinoindoles. (3, X = C₃H₁₀N), F 117-118°, C₁₃H₁₆N₂; (4, X = C₅H₁₀N), F 94-95°, C₁₃H₁₆N₂. The authentic 6-piperidinoindole, F 154-155°, C₁₃H₁₆N₂, prepared using the authentic 6-aminoindole, is absent from the reactive mixture. The proportions obtained should be compared with those provided under the same conditions by halonaphthalenes: 30% α and 70% β piperidine-naphthalenes (⁹).



The treatment of N-acetyl-5-bromoindoline with potassium amide in liquid ammonia afforded a yield of 40% of a mixture constituted of 65% of 6 and 35% of 7 separated by alumina column chromatography and preparative silica plates. The 7 structure was compared through identification with the authentic sample (¹⁰) and through deacetylation and aromatization on manganese dioxide (¹¹) and 5-aminoindole (4, X = NH₂). The absence of 8 in the mixture was confirmed through comparison with an authentic sample (¹²). The structure of 6, F 117-180°, C₁₀H₁₂ON₂, was confirmed through deacetylation and aromatization in 4-aminoindole (3, X = NH₂).

Finally, the 5-bromoindole treated with ethylene oxide⁽¹³⁾ produced corresponding tryptophol, F 84-85°, C₁₀H₁₀ONBr which was transformed using phosphorous tribromide in corresponding bromide ether, which was condensed with aminos to obtain the following 5-bromotryptamines:

- 9, R₁ = R₂ = Me, F 97-98°, C₁₂H₁₃N₂Br;
 R₁ = R₂ = Et, F 84-85°, C₁₄H₁₉N₂Br;
 R₁ = R₂ = Pr, chloral hydrate, F 182-183°, C₁₆H₂₃N₂Br, HCl;
 Pyrrolidine, F 109-110°, C₁₄H₁₇N₂Br;
 R₁ = H, R₂ = Me, F 93-94°, C₁₄H₁₃N₂Br.

This latter amino was cyclized through lithium butyl or phenyl and diethylamino in ether [technique of ⁽¹⁴⁾] in tricyclic compound 10, F 121-123° identified in an authentic sample ⁽¹⁵⁾ provided by Doctor Hester.

(*) Session of June 26, 1967.

⁽¹⁾ D. F. DOWNING in MAXWELL GORDON, *Psychopharmacological agents*, Academic press, New York, 1964, p. 555.

⁽²⁾ F. MÄRKI, A. V. ROBERTSON and B. WITKOP, *J. Amer. Chem. Soc.*, 83, 1986, p. 3341.

⁽³⁾ ^(a) A. P. TERENT'EV and M. N. PREOBRAZHENSKAYA, *Dokl. Akad. Nauk S.S.S.R.*, 118, 1958, p. 302; *Chem. Abstr.*, 52, 1958, p. 11003;

^(b) A. P. TERENT'EV and M. N. PREOBRAZHENSKAYA, *Zhur. Obshch. Khim.*, 29, 1959, p. 317; *Chem. Abstr.*, 53, 1959, p. 21874;

^(c) J. THESING, G. SEMLER and G. MOTH, *Chem. Ber.*, 95, 1962, p. 2205.

⁽⁴⁾ H. E. JOHNSON and D. G. CROSBY, *J. Org. Chem.*, 28, 1963, p. 2794.

⁽⁵⁾ ^(a) R. HUISGEN, *Benzynes chemistry* in A. ZEISS, *Organometallic chemistry*, Reinhold, New York, 1960, p. 36;

^(b) M. JULIA, F. LE COFFIC, J. IGOLEN and M. BAILLARGE, *Comptes rendus*, 264, series C, 1967, p. 118.

⁽⁶⁾ A. CARLSSON, H. CORRODI and T. MAGNUSSON, *Helv. Chim. Acta*, 46, 1963, p. 1231.

⁽⁷⁾ H. PLEININGER, *Chem. Ber.*, 88, 1955, p. 370.

⁽⁸⁾ B. HEATH-BROWN and P. G. PHILPOTT, *J. Chem. Soc.*, 1965, p. 7185.

⁽⁹⁾ F. UHLE, *J. Amer. Chem. Soc.*, 71, 1949, p. 761.

⁽¹⁰⁾ R. IKAN, E. HOFFMANN, E. D. BERGMANN and A. GALUN, *Israel J. Chem.*, 2, 1964, p. 37; *Chem. Abstr.*, 61, 1964, p. 5596 h.

⁽¹¹⁾ A. B. A. JANSEN, J. M. JOHNSON and J. R. SURTEES, *J. Chem. Soc.*, 1964, p. 5573.

⁽¹²⁾ A. P. TERENT'EV and M. N. PREOBRAZHENSKAYA, A. S. BOBKOV and G. M. SORKINA, *Zhur. Obshch. Khim.*, 29, 1959, p. 2541; *Chem. Abstr.*, 54, 1960, p. 10991 h.

⁽¹³⁾ M. JULIA, H. IGOLEN and J. LENZI, *Bull. Soc. chim. Fr.*, 1966, p. 2291.

⁽¹⁴⁾ R. HUISGEN and H. KÖNIG, *Chem. Ber.*, 92, 1959, p. 203.

⁽¹⁵⁾ J. B. HESTER Jr, *J. Org. Chem.*, 29, 1964, p. 1158.

(Pasteur Institute, Therapeutic Chemistry Department,
 28, rue du Docteur-Roux, Paris, 15th.)

CHIMIE ORGANIQUE. — *Synthèse d'indoles aminés en -4 ou -5 par substitution « arynique »*. Note (*) de MM. MARC JULIA, YENG HUANG et JEAN IGOLEX, présentée par M. Jacques Tréfouël.

Une préparation commode du bromo-5 indole est décrite ainsi que sa transformation par des amidures en indoles portant des fonctions aminées en -4 et en -5. Une bromo-5 tryptamine a été cyclisée sur le sommet -6.

Plusieurs composés indoliques fort importants sont substitués en position -4. L'atome lié au noyau est, soit du carbone comme dans l'acide lysérgique (¹), soit de l'oxygène comme dans la psilocybine (¹), soit de l'azote comme dans certains produits du métabolisme des tryptamines (²).

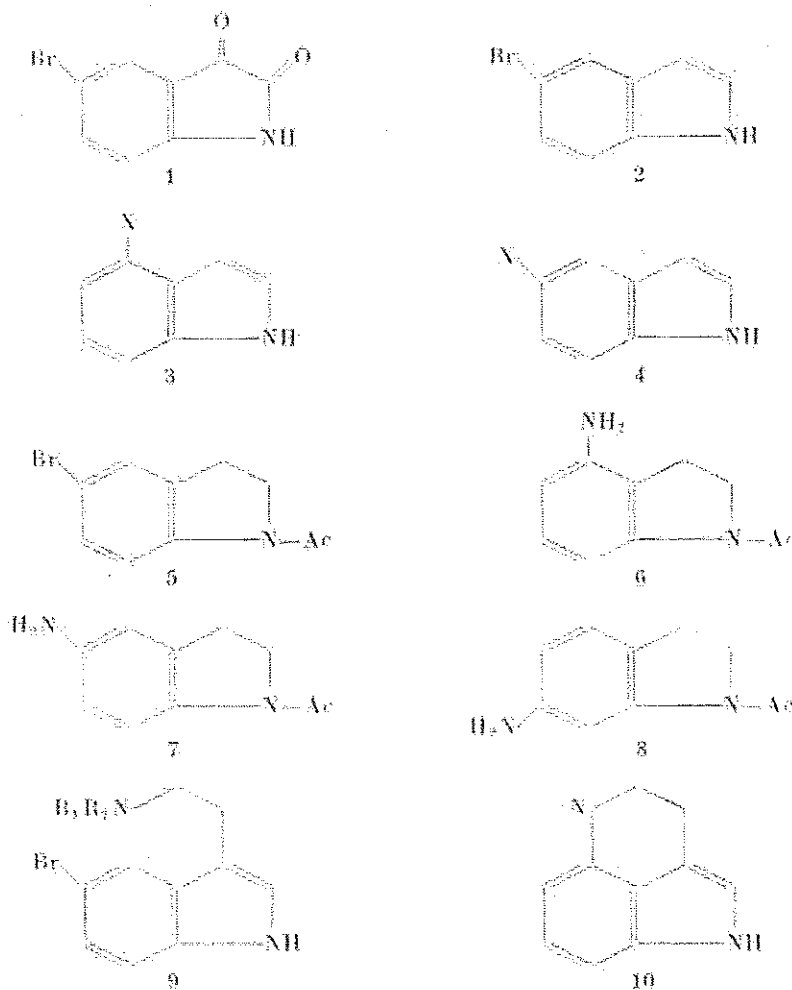
La synthèse de tels composés n'est pas très facile. Une des raisons est que les synthèses du noyau indolique qui utilisent des dérivés de l'aniline *m*-substituée conduisent à des mélanges d'indoles -4 et surtout -6 substitués. L'indole lui-même réagit par son noyau pyrrolique. On a pu diriger les substitutions électrophiles sur le noyau benzénique en réduisant transitoirement le noyau pyrrolique; les indolines se substituent, en effet, en -5 [(³), (⁴)].

Nous avons examiné la possibilité d'obtenir des indoles portant une fonction amine par la substitution « arynique » (^{5a}) qui nous avait permis (^{5b}) de cycliser sur ce sommet une chaîne carbonée.

Le bromo-5 indole 2 a été obtenu par réduction à l'hydruure de lithium et d'aluminium (⁶) de la bromo-5 isatine 1 facilement accessible. Par traitement à l'amidure de potassium dans l'ammoniac liquide, il a fourni 42 % d'un mélange d'amino-4 (3, X = NH₂) et d'amino-5 (4, X = NH₂) dans des proportions de 60 et 40 %, qu'on a séparés par chromatographie sur alumine et identifiés à des échantillons authentiques d'amino-4 (⁷) et d'amino-5 indoles (⁸). L'amino-6 indole (⁹) est absent du mélange réactionnel qui contient un peu d'indole et de produit de départ. Le chloro-5 indole (⁸) (4, X = Cl) a fourni 40 % des mêmes amines dans des proportions un peu différentes : 77 % de 3 (X = NH₂) et 23 % de 4 (X = NH₂). Le chloro-4 indole (⁹) (3, X = Cl) a, lui aussi, fourni 45 % d'un mélange de 75 % de 3 (X = NH₂) et 25 % de 4 (X = NH₂). Cela semble indiquer que, dans le cas des chloroindoles, la substitution s'est bien faite par le « déhydro-4,5 indole ». Un seul essai a été fait en remplaçant le potassium par le sodium pour 3 (X = Cl), le rendement est de l'ordre de 15 % avec les mêmes proportions d'isomères que dans le cas précédent.

Le traitement du bromo-5 indole par la pipéridine lithiée au butyllithium dans l'éther a fourni 59 % d'un mélange de deux amines isomères dans des proportions de 60 % de 3 (X = C₃H₁₀N) et 40 % de 4 (X = C₃H₁₀N). Des produits identiques ont été obtenus en traitant respectivement

l'amino-4 et l'amino-5 indole par le pentaméthylène dibromure, ce qui conduit aux mêmes pipéridino-4 et -5 indoles. (3, $X = C_5H_{10}N$), F 117-118°, $C_{13}H_{16}N_2$; (4, $X = C_5H_{10}N$), F 94-95°, $C_{13}H_{16}N_2$. Le pipéridino-6 indole authentique, F 154-155°, $C_{13}H_{16}N_2$, préparé à partir de l'amino-6 indole authentique, est absent du mélange réactionnel. Les proportions obtenues sont à rapprocher de celles que fournissent dans les mêmes conditions les halonaphtalènes : 30 % α et 70 % β -pipéridino-naphtalènes (').



Le traitement de la bromo-5 N-acétyl-indoline par l'amidure de potassium dans l'ammoniac liquide a fourni 40 % d'un mélange constitué de 65 % de 6 et 35 % de 7 séparés par chromatographie sur colonne d'alumine et plaques préparatives de silice. La structure de 7 a été comparée par identification à l'échantillon authentique (10) et par désacétylation et aromatisation sur bioxyde de manganèse (11) en amino-5 indole (4, $X = NH_2$). L'absence de 8 dans le mélange a été montrée par comparaison avec un échantillon authentique (12). La structure de 6, F 177-178°, $C_{16}H_{12}ON_2$, a été confirmée par désacétylation et aromatisation en amino-4 indole (3, $X = NH_2$).

Enfin le bromo-5 indole traité par l'oxyde d'éthylène ⁽¹³⁾ a fourni le tryptophol correspondant, F 84-85°, C₁₀H₁₀ONBr qui a été transformé par le tribromure de phosphore dans l'éther en bromure correspondant, qui a été condensé avec des amines pour obtenir les bromo-5 tryptamines suivantes :

- 9, R₁ = R₂ = Me, F 97-98°, C₁₂H₁₂N₂Br;
 R₁ = R₂ = Et, F 84-85°, C₁₄H₁₄N₂Br;
 R₁ = R₂ = Pr, chlorhydrate, F 182-183°, C₁₆H₁₆N₂Br, HCl;
 Pyrrolidine, F 109-110°, C₁₁H₁₁N₂Br;
 R₁ = H, R₂ = Me, F 93-94°, C₁₁H₁₃N₂Br.

Cette dernière amine a été cyclisée par le butyl- ou le phényllithium et la diéthylamine dans l'éther [technique de ⁽¹⁴⁾] en composé tricyclique 10, F 121-123° identifié à un échantillon authentique ⁽¹⁵⁾ fourni par le Docteur Hester.

(*) Séance du 26 juin 1967.

(1) D. F. DOWNING dans MAXWELL GORDON, *Psychopharmacological agents*, Academic Press, New York, 1964, p. 555.

(2) F. MARI, A. V. ROBERTSON et B. WITROP, *J. Amer. Chem. Soc.*, 83, 1961, p. 3341.

(3) (a) A. P. TERENT'EV et M. N. PREOBRAZHENSKAYA, *Dokl. Akad. Nauk S. S. S. R.*, 118, 1958, p. 302; *Chem. Abstr.*, 52, 1958, p. 11003i.

(b) A. P. TERENT'EV et M. N. PREOBRAZHENSKAYA, *Zhur. Obshch. Khim.*, 29, 1959, p. 317; *Chem. Abstr.*, 53, 1959, p. 21874i.

(c) J. THESING, G. SEMLER et G. MOYH, *Chem. Ber.*, 95, 1962, p. 2905.

(4) H. E. JOHNSON et D. G. CROSBY, *J. Org. Chem.*, 28, 1963, p. 2794.

(5) (a) R. HUISGEN, *Benzynes chemistry* dans A. ZEISS, *Organometallic chemistry*, Reinhold, New York, 1960, p. 36;

(b) M. JULIA, F. LE COFFIC, J. IGOLEN et M. BAILLARGE, *Comptes rendus*, 264, série C, 1967, p. 118.

(6) A. CARLSSON, H. CORRODI et T. MAGNUSSON, *Helv. Chim. Acta*, 46, 1963, p. 1231.

(7) H. PLEININGER, *Chem. Ber.*, 88, 1955, p. 370.

(8) B. HEATH-BROWN et P. G. PHILPOTT, *J. Chem. Soc.*, 1965, p. 7185.

(9) F. UHLE, *J. Amer. Chem. Soc.*, 71, 1949, p. 761.

(10) R. IRAN, E. HOFFMANN, E. D. BERGMANN et A. GALUN, *Israel J. Chem.*, 2, 1964, p. 37; *Chem. Abstr.*, 61, 1964, p. 5596h.

(11) A. B. A. JANSSEN, J. M. JOHNSON et J. R. SURTRES, *J. Chem. Soc.*, 1964, p. 5573.

(12) A. P. TERENT'EV, M. N. PREOBRAZHENSKAYA, A. S. BOBKOV et G. M. SEROKINA, *Zhur. Obshch. Khim.*, 29, 1959, p. 2541; *Chem. Abstr.*, 54, 1960, p. 10991h.

(13) M. JULIA, H. IGOLEN et J. LENZI, *Bull. Soc. chim. Fr.*, 1966, p. 2291.

(14) R. HUISGEN et H. KÖNIG, *Chem. Ber.*, 92, 1959, p. 203.

(15) J. B. HESTER Jr, *J. Org. Chem.*, 29, 1964, p. 1158.

(Institut Pasteur, Service de Chimie thérapeutique,
 28, rue du Docteur-Roux, Paris, 15^e.)