



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년02월13일

(11) 등록번호 10-1493530

(24) 등록일자 2015년02월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 207/16 (2006.01) C07D 207/14 (2006.01)

C07D 207/20 (2006.01) C07D 207/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7030232

(22) 출원일자(국제) 2007년06월07일

심사청구일자 2012년06월07일

(85) 번역문제출일자 2008년12월11일

(65) 공개번호 10-2009-0015969

(43) 공개일자 2009년02월12일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/070564

(87) 국제공개번호 WO 2007/146718

국제공개일자 2007년12월21일

(30) 우선권주장

60/804,527 2006년06월12일 미국(US)

60/867,878 2006년11월30일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO2002022577 A1

전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 N-히드록시-3- [4- [[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸] 아미노] 메틸] 페닐] -2E-2-프로펜 아미드 및 이의 출발 물질의 제조 방법

(57) 요약

N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드 및 이의 출발 물질 (E)-3-[4-[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노메틸]-페닐]-아크릴산 메틸 에스테르 염산염 및 2-메틸트립타민이 신규 합성 방법에 의해 제조된다.

(72) 발명자

파커, 데이비드, 존

미국 07480 뉴 저지주 웨스트 밀포드 릿지 로드
316

슬레이드, 조엘

미국 07836 뉴 저지주 플랜더스 테레서 드라이브
14

특허청구의 범위

청구항 1

(a) 수산화나트륨 및 (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸)-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염을 -10°C 미만의 온도에서 배합하여 혼합물을 형성하는 단계, 및 이후에

(b) 상기 혼합물에 히드록실아민을 첨가하여, N-히드록시-3-[4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]메틸)페닐]-2E-2-프로펜아미드를 형성하는 단계

를 포함하는, N-히드록시-3-[4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]메틸)페닐]-2E-2-프로펜아미드의 제조 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 단계 (a)에서의 온도가 -15°C 미만인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸)-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염이 메탄올 중 현탁액의 형태로 제공되는 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 수산화나트륨이 메탄올 중 용액의 형태로 제공되는 것인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 수산화나트륨이 30분에 걸쳐 (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸)-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염에 첨가되는 것인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 수산화나트륨이 2.5 내지 3.5 당량 범위의 양으로 사용되는 것인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 히드록실아민이 물 중 용액의 형태로 공급되는 것인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 히드록실아민이 4 내지 13 당량 범위의 양으로 사용되는 것인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 히드록실아민이 상기 혼합물에 30분에 걸쳐 첨가되는 것인 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 반응이 완료될 때까지 단계 (a)의 온도에서 교반하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, (c) N-히드록시-3-[4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]메틸)페닐]-2E-2-프로펜아미드를 결정화하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 단계 (c)가

(c1) 단계 (b)에서 형성된 반응 혼합물을 가열하는 하위 단계,

(c2) 반응 혼합물을 교반하는 하위 단계,

- (c3) 반응 혼합물에 물을 첨가하는 하위 단계,
 - (c4) 반응 혼합물을 여과하여 여과액을 제공하는 하위 단계,
 - (c5) 여과액의 pH를 10 내지 11 범위의 pH로 조정하는 하위 단계,
 - (c6) 여과액에 N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드의 시드(seed) 결정을 첨가하는 하위 단계,
 - (c7) 현탁액이 수득될 때까지 여과액을 교반하는 하위 단계,
 - (c8) 현탁액의 pH를 8.5 내지 9 범위의 pH로 조정하는 하위 단계, 및
 - (c9) 현탁액을 교반하는 하위 단계
- 를 포함하는 것인 방법.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

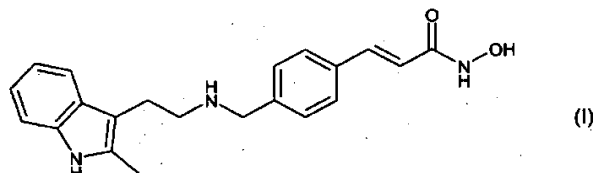
명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드 및 이의 출발 물질의 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 화합물 N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드(대안적으로, N-히드록시-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸)-페닐)-아크릴아미드)는 WO 02/22577에 기재된 바



와 같이 화학식 (I) 을 가진다. 중요 약리학적 성질이 이 화합물로 인한 것이며; 이에 따라, 그것은 히스톤 디아세틸라제 활성의 억제에 대응하는 질병의 치료에 유용한 히스톤 디아세틸라제 억제제로서 사용될 수 있다. 이 화합물을 제조하기 위한 본 발명자들에 의한 과거 노력은 반응 생성물 내의 각종 불순물 및 부산물의 존재로 인해 성공이 제한되었고; 그러한 불순물 및 부산물의 제거는 원하는 생성물의 길고도 고된 재작업/재결정화를 필요로 한다. 이에 따라, 지금까지 N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드의 합성이 복잡하였고, 시간 소모적이었으며, 소규모 합성에 제한되어 왔다.

[0003] 발명의 개요

[0004] 본 발명은 (a) 수산화나트륨 및 (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸)-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염을 약 -10℃ 미만의 온도에서 배합하여 혼합물을 형성하는 단계, 및 이후에 (b) 상기 혼합물에 히드록실아민을 첨가하여, N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드를 형성하는 단계를 포함하는, N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드의 제조 방법에 관한 것이다. 본 방법은 임의적으로 (c) N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드를 결정화하는 단계를 추가로 포함한다. 본 발명의 한 바람직한 실시양태에서, 단계 (c)는 (c1) 단계 (b)에서 형성된 반응 혼합물을 가열하는 하위 단계; (c2) 반응 혼합물

을 교반하는 하위 단계; (c3) 반응 혼합물에 물을 첨가하는 하위 단계; (c4) 반응 혼합물을 여과하여 여과액을 제공하는 하위 단계; (c5) 여과액의 pH를 약 10 내지 약 11 범위의 pH로 조정하는 하위 단계; (c6) 여과액에 N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드의 시드(seed) 결정을 첨가하는 하위 단계; (c7) 현탁액이 수득될 때까지 여과액을 교반하는 하위 단계; (c8) 현탁액의 pH를 약 8.5 내지 약 9 범위의 pH로 조정하는 하위 단계; 및 (c9) 현탁액을 교반하는 하위 단계를 포함한다. 본 방법은 임의적으로 (d) N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드를 단리하는 단계를 추가로 포함한다. 한 바람직한 실시양태에서, 단계 (d)는 (d1) 단계 (c)로부터의 결정화된 N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드를 여과하는 하위 단계; 및 (d2) 결정화된 N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드를 건조시키는 단계를 추가로 포함한다.

[0005]

본 발명은 또한 (a) 2-메틸트립타민 및 (E)-3-(4-포르밀-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르를 배합하여 혼합물을 형성하는 단계; (b) 이민 중간체를 형성하기에 충분한 시간 동안 이민 중간체를 형성하기에 충분한 온도에서 혼합물을 교반하는 단계; (c) 이민 중간체를 환원시켜, (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸]-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르를 형성하는 단계를 포함하는, (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸]-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염의 제조 방법에 관한 것이다. 염산 수용액을 반응 혼합물에 첨가하여 염산염을 형성한다. 본 발명의 한 바람직한 실시양태에서, 단계 (c)는 (c1) 혼합물을 냉각시키는 하위 단계; (c2) 혼합물에 붕소화나트륨을 첨가하는 하위 단계; 및 (c3) 혼합물을 염산과 배합하여, (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸]-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염을 결정화/침전시키는 하위 단계를 포함한다. 다른 한 바람직한 실시양태에서, 하위 단계 (c3)는 (c3a) 하위 단계 (c2)의 혼합물을 가열하는 하위 단계; (c3b) 혼합물에 물을 첨가하는 하위 단계; 및 (c3c) 혼합물에 염산을 첨가하여, (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸]-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염을 결정화하는 하위 단계를 포함한다. 본 방법은 임의적으로 (d) (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸]-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염의 현탁액을 가열하고 냉각시켜, 반응 혼합물 중 잔류 아민-붕소 착체를 분해하는 단계를 추가로 포함한다. 본 발명의 한 바람직한 실시양태에서, 단계 (d)는 (d1) 염산염이 단계 (c)에서 형성될 때 형성되는 현탁액을 가열하는 하위 단계; (d2) 하위 단계 (d1)의 온도에서 현탁액을 교반하는 하위 단계; (d3) 현탁액을 냉각시키는 하위 단계; 및 (d4) 하위 단계 (d3)의 온도에서 현탁액을 교반하는 하위 단계를 포함한다. 본 방법은 임의적으로 (e) (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸]-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염을 단리하는 단계를 추가로 포함한다. 한 바람직한 실시양태에서, 단계 (e)는 (e1) 단계 (d)의 현탁액을 여과하는 하위 단계; 및 (e2) (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸]-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염을 건조시키는 하위 단계를 포함한다.

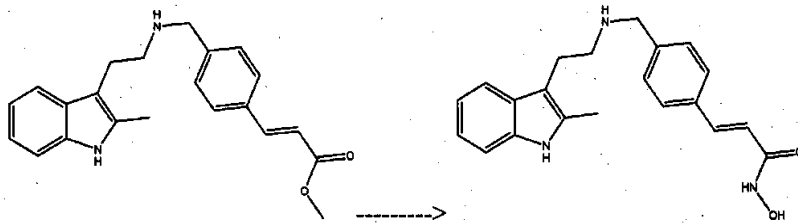
[0006]

본 발명은 또한 (a) 제1 온도에서 에탄올 중 페닐히드라진 및 5-클로로-2-펜타논의 혼합물을 제공하는 단계; (b) 혼합물에 에탄올을 첨가하고, 이들의 혼합물을 환류하는 단계; (c) 에탄올을 증류하는 단계; (d) 잔류액을 물을 첨가하는 단계; (e) 잔류액을 냉각시켜, 2-메틸트립타민을 형성하는 단계를 포함하는, 2-메틸트립타민의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 방법은 임의적으로 (f) 2-메틸트립타민을 단리하고 정제하는 단계를 추가로 포함한다. 본 발명의 더욱 바람직한 실시양태에서, 단계 (f)는 (f1) 잔류액을 톨루엔으로 세정하는 하위 단계; (f2) 2-메틸트립타민을 단리하는 하위 단계; (f3) 2-메틸트립타민을 톨루엔으로 세정하는 하위 단계; 및 (f4) 2-메틸트립타민을 건조시키는 하위 단계를 포함한다.

발명의 상세한 설명

[0007]

본 발명은 (a) 약 -10℃ 미만의 온도에서 (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸]-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염 및 수산화나트륨을 배합하여 혼합물을 형성하는 단계, 및 이후에 (b) 상기 혼합물에 히드록실아민을 첨가하여, 하기 나와 있는 바와 같은 N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드를 형성하는 단계를 포함하는, N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드의 제조 방법에 관한 것이다:



[0008]

[0009]

부가적으로, 본 발명의 방법은 N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드를 결정화하고 단리하는 단계를 포함할 수 있다. 본 발명의 방법은 반응 생성물 단계의 시간 소모적이고 복잡한 재작업/재결정화 단계를 필요로 하지 않는다. 즉, 본 발명의 방법은 고수율 및 충분한 품질로 하나의 단일 공정 단계에서 N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드가 수득되도록 한다.

[0010]

제1 실시양태의 방법의 제1 단계에서, 약 -10°C 미만의 온도에서 (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸)-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염 및 수산화나트륨을 배합하여 혼합물을 형성한다. 보다 바람직하게는, 온도는 약 -15°C 미만이다. 한 실시양태에서, 온도는 약 0°C 이다. 온도는 임의의 적당한 수단을 통해 달성되고 유지될 수 있다. 마찬가지로, 혼합물은 철 및 중금속이 없어야 하는 임의의 적당한 용기에서 제조될 수 있고, 여기에서 반응은 불활성 대기하에서 수행된다. 중금속 및 철(금속성 Fe 및 이의 염)은 히드록실아민의 분해를 촉매하게 된다.

[0011]

전형적으로, (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸)-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염(대안적으로 3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸)-페닐)-(2E)-2-프로펜산 메틸 에스테르로도 알려짐)은 메탄올 중 현탁액의 형태로 제공된다. 바람직하게, (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸)-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염을 적당한 반응 용기에 넣어, 거기에 메탄올을 첨가한 후, 생성된 현탁액을 이어서 약 -10℃ 미만의 온도로 냉각한다. (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸)-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염을 본 발명의 제2 실시 양태의 방법에 따라 제조할 수 있다. (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸)-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염은 바람직하게 1.0 당량으로 정의된다. 전형적으로, 수산화나트륨은 용액, 바람직하게는 메탄올 중 용액의 형태로 제공된다. 수산화나트륨은 상업적으로 입수가 가능한 출발 물질이다. 수산화나트륨은 바람직하게 약 2.5 내지 약 3.5 당량 범위의 양으로 사용된다.

[0012]

바람직하게, 일정 시간에 걸쳐 적당한 반응 용기에서 수산화나트륨의 메탄올 용액을 (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸)-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염의 현탁액에 첨가한다. 보다 바람직하게, 약 -10℃ 미만의 온도를 유지시키면서, 수산화나트륨 용액을 약 20 내지 40분, 바람직하게는 30분의 기간에 걸쳐 첨가한다.

[0013]

제1 실시양태의 방법의 제2 단계에서, 히드록실아민을 제1 단계로부터의 혼합물에 첨가하여, N-히드록시-3-[4-[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드를 형성한다. 제1 단계의 온도, 즉 약 -10℃ 미만의 온도가 이 단계 중에 유지된다.

[0014]

전형적으로, 히드록실아민은 물 중 용액의 형태로 공급된다. 히드록실아민은 상업적으로 입수가능한 출발 물질이다. 히드록실아민은 바람직하게 약 4 내지 약 13 당량 범위의 양으로 사용된다. 바람직하게, 히드록실아민의 수용액, 예를 들어 물 중 50% 용액을, 일정 시간에 걸쳐 적당한 반응 용기에서 (E)-3-(4-{2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노}-메틸)-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염 및 수산화나트륨의 혼합물에 첨가한다. 보다 바람직하게, 약 -10℃ 미만의 온도를 유지시키면서, 히드록실아민 용액을 약 20 내지 24분, 바람직하게는 약 30분의 기간에 걸쳐 첨가한다. 단계 (b)를 수행하는 과정 동안, 단계 (a)에서 수산화나트륨을 위해 사용되는 어떠한 장치 또는 용기와도 접촉되는 것을 피하기 위한 방식으로 히드록실아민을 혼합물에 첨가하도록 주의해야 하고, 예를 들어 동일한 부가 깔대기를 사용해서는 안되며; 즉, 상기 혼합물에 히드록실아민을 첨가하기 전에, 히드록실아민과 수산화나트륨 간의 반응을 피해야 한다. 부가적으로, 히드록실아민의 첨가를 위해 사용되는 모든 용기 및 파이프라인에는 철 및 중금속이 없어야 한다.

[0015]

본 발명의 바람직한 실시양태에서, 반응이 완료되거나 거의 완료될 때까지, 단계 (a)의 온도에서 혼합물을 교반하고; 전형적으로 반응의 완료에는 약 7시간이 걸린다. 반응의 완료는 HPLC에 의해 모니터링될 수 있고; 한 바람직한 실시양태에서, >99.5%의 전환율이 관찰된다.

- [0016] 제1 실시양태의 방법은 (c) N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드를 결정화하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 그러한 단계는 (c1) 단계 (b)에서 형성된 반응 혼합물을 가열하는 하위 단계; (c2) 반응 혼합물을 교반하는 하위 단계; (c3) 반응 혼합물에 물을 첨가하는 하위 단계; (c4) 반응 혼합물을 여과하여 여과액을 제공하는 하위 단계; (c5) 여과액의 pH를 약 10 내지 약 11 범위의 pH로 조정하는 하위 단계; (c6) 여과액에 N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드의 시드 결정을 첨가하는 하위 단계; (c7) 현탁액이 수득될 때까지 여과액을 교반하는 하위 단계; (c8) 현탁액의 pH를 약 8.5 내지 약 9 범위의 pH로 조정하는 하위 단계; 및 (c9) 현탁액을 교반하는 하위 단계 중 임의 단계 또는 모든 하위 단계를 포함할 수 있다. 바람직하게, 단계 (c1) 내지 (c9) 모두는 단계 (c1)에서의 가열로 달성되는 온도에서 수행된다.
- [0017] 단계 (c1)에서, 히드록실아민을 메틸 에스테르 및 수산화나트륨의 혼합물에 첨가할 때, 반응 혼합물이 형성된다. 바람직하게, 반응 혼합물을 약 0℃ 내지 약 25℃ 범위의 온도로 가열한다. 가열은 임의의 적당한 수단에 의해 달성될 수 있다. 단계 (c2)에서, 반응 혼합물을 단계 (c1)의 가열에 의해 달성되는 온도에서 교반한다. 바람직하게, 반응 혼합물을 약 13시간의 기간 동안 교반한다. 본 발명의 한 바람직한 실시양태에서, 단계 (c1) 및 (c2)를 반복하여 점진적 가열을 달성하는데, 즉 반응 혼합물을 먼저 약 0℃ 내지 약 5℃ 범위의 온도로 가열하고, 약 4 내지 6시간, 바람직하게는 5시간 동안 교반한 후, 약 20℃ 내지 약 25℃ 범위의 온도로 가열하고, 추가 약 8 내지 16시간 동안 교반한다.
- [0018] 단계 (c3)에서, 반응 혼합물에 물을 첨가한다. 전형적으로, 탈염수를 약 20 내지 25℃의 온도에서 일정 시간에 걸쳐, 더욱 바람직하게는 약 30분의 기간 동안 첨가하여, 용액을 수득한다.
- [0019] 단계 (c4)에서, 반응 혼합물을 여과하여, 여과액을 제공한다. 여과는 임의의 적당한 수단 또는 여과 매체를 이용하여 달성될 수 있다. 단계 (c4)는 또한 임의적으로 필터 매체를 세정하고, 수득된 여과액에 세정액을 첨가하는 하위 단계를 포함한다.
- [0020] 단계 (c5)에서, 여과액의 pH를 약 10 내지 약 11 범위, 더욱 바람직하게는 약 10.3 내지 약 10.7 범위의 pH로 조정한다. 이 목적을 위해 수성 염산의 첨가가 전형적으로 이용된다.
- [0021] 단계 (c6)에서, 여과액에 N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드의 시드 결정을 첨가한다. 이는 전형적으로 N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드 결정의 수성 현탁액의 도입에 의해 달성된다.
- [0022] 단계 (c7)에서, 현탁액이 수득될 때까지 여과액을 교반한다. 바람직하게, 결정화가 명료해지고 가시화될 때까지, 여과액을 약 30분 내지 수시간의 기간 동안 교반한다.
- [0023] 단계 (c8)에서, 현탁액의 pH를 약 8.5 내지 약 9 범위의 pH로 조정한다. 이 목적을 위해 수성 염산의 첨가가 전형적으로 이용된다.
- [0024] 단계 (c9)에서, N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드가 결정화될 때까지, 현탁액을 교반한다. 바람직하게, 반응이 완료될 때까지, 현탁액을 약 30분 내지 수시간의 기간 동안 교반한다. 제1 실시양태의 방법은 (d) N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드를 단리하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 한 바람직한 실시양태에서, 그러한 단계는 (d1) 단계 (c)로부터의 결정화된 N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드를 여과하는 하위 단계; 및 (d2) 결정화된 N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드를 건조시키는 하위 단계 중 임의 단계 또는 모든 단계를 포함할 수 있다.
- [0025] 단계 (d1)에서, 결정화된 N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드를 여과한다. 여과는 임의의 적당한 수단에 의해 달성할 수 있다. 전형적으로, 필터 케이크를 예를 들어, 탈염수 및 메탄올의 1:1 혼합물로 세정한다.
- [0026] 단계 (d2)에서, 결정화된 N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드를 건조시킨다. 건조는 임의의 적당한 수단에 의해 달성할 수 있다. 약 24시간 동안 45 내지 50℃/1 내지 5 mbar에서 건조시키는 것으로 통상 충분하였다.
- [0027] 본 발명의 제2 실시양태는, 제1 실시양태에서 N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드의 합성에 사용되는 출발 물질들 중 하나인 (E)-3-(4-{[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아

미노]-메틸]-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염의 제조 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명의 제2 실시양태는, (a) 2-메틸트립타민 및 (E)-3-(4-포르밀-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르를 배합하여 혼합물을 형성하는 단계; (b) 이민 중간체를 형성하기에 충분한 시간 동안 이민 중간체를 형성하기에 충분한 온도에서 혼합물을 교반하는 단계; 및 (c) 이민 중간체를 환원시켜, (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸]-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염을 형성하는 단계를 포함하는, (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸]-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염의 제조 방법에 관한 것이다.

[0028]

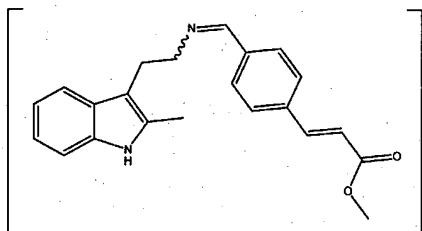
제2 실시양태의 방법의 제1 단계에서, 2-메틸 트립타민 및 (E)-3-(4-포르밀-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르를 배합하여 혼합물을 형성한다. 바람직하게, 온도는 약 20℃ 내지 약 25℃ 범위이다. 혼합물은 임의의 적당한 용기에서 제조될 수 있다. 전형적으로, 2-메틸트립타민 및 (E)-3-(4-포르밀-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 모두를 용매, 예를 들어 메탄올 중에 용해시켜 혼합물을 달성한다.

[0029]

2-메틸트립타민은 공지된 합성법에 따라 제조되거나, 하기 본 발명의 제3 실시양태의 방법에 따라 제조된다. 2-메틸트립타민은 바람직하게 약 0.9 내지 약 1.0 당량 범위의 양으로 사용된다. (E)-3-(4-포르밀-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르는 상업적 출처로부터 구매되거나, 공지된 합성법에 따라 제조될 수 있다. (E)-3-(4-포르밀-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르는 바람직하게 약 1.0 내지 약 1.1 당량 범위의 양으로 사용된다.

[0030]

제2 단계에서, 2-메틸트립타민 및 (E)-3-(4-포르밀-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르의 혼합물을, 하기 이민 중간체를 생성하기에 충분한 시간 동안 및 이에 충분한 온도에서 교반한다:



[0031]

[0032]

바람직하게, 혼합물을 약 20 내지 약 25℃ 범위의 온도에서 약 1시간 동안 교반한다. 제2 실시양태의 방법의 단계 (c)에서, 이민 중간체를 붕소소화나트륨으로 환원시켜, (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸]-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르를 형성한 후에 이를 염산염으로 결정화/침전시킨다. 본 발명의 한 바람직한 실시양태에서, 단계 (c)는 (c1) 혼합물을 냉각시키는 하위 단계; (c2) 혼합물에 붕소소화나트륨을 첨가하는 하위 단계; 및 (c3) 혼합물을 염산과 배합하여, (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸]-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염을 결정화/침전시키는 하위 단계를 포함한다.

[0033]

본 발명의 한 실시양태에서, 하위 단계 (c1) 전에, 혼합물을 용매, 예를 들어 메탄올로 희석한다. 하위 단계 (c1)의 냉각을 임의의 공지된 수단, 예를 들어 빙조, 냉각 자켓 등에 의해 달성할 수 있다. 바람직하게, 혼합물을 약 -10 내지 -20℃, 바람직하게 -15℃의 온도로 냉각한다.

[0034]

하위 단계 (c2)에서의 붕소소화나트륨의 첨가는, 바람직하게 하위 단계 (c1)의 온도를 유지시키면서 일정 시간 동안 분량씩 달성된다. 보다 바람직하게, 첨가 시간은 약 1시간이고, 온도는 약 -15℃ 내지 약 -10℃ 범위에서 유지된다. 바람직하게, 붕소소화나트륨은 고체 형태로, 또한 약 0.4 내지 약 0.7 당량 범위의 양으로 첨가된다.

[0035]

하위 단계 (c3)에서, 혼합물을 산, 예를 들어 염산과 배합하여, (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸]-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염을 침전시킨다. 바람직하게, 이 하위 단계는 하위 단계 (c2)의 혼합물을 교반한 후에 수행된다. 염산과의 배합은 수가지 방식으로 본 발명에 따라 달성될 수 있다. 한 바람직한 방식은, 미리 냉각시켜 둔 염산 수용액에 혼합물을 서서히 첨가하는 것을 포함하고; 전형적으로 염산 용액은 약 0℃ 내지 약 5℃의 온도로 냉각된다.

[0036]

염산과 배합하는 또다른 바람직한 방식은, (c3a) 하위 단계 (c2)의 혼합물을 가열하는 하위 단계; (c3b) 혼합물에 물을 첨가하는 하위 단계; 및 (c3c) 혼합물에 염산을 첨가하여, (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸]-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염을 침전시키는 하위 단계를 포함한다. 하위 단계 (c3a)에서, 혼합물을 약 20 내지 45분, 바람직하게는 약 25분의 기간에 걸쳐 약 20℃ 내지 약 25℃ 범위의 온도로 가열한다. 하위 단계 (c3b)에서, 바람직하게 하위 단계 (c3a)의 혼합물을 교반한 후에 물을 서서히 첨가한다. 하위 단계 (c3c)에서, 바람직하게 염산은 수성이고, 이를 분량씩 서서히 첨가한다. 바람직하게, 염산의 첫 번

제 부분은 반응 혼합물의 pH를 8.5로 조정하기 위해 필요한 만큼의 양이다. 염산 용액을 첨가하여 온도가 20 내지 25℃로 유지되도록 한다. 이어서, 반응 혼합물을 1시간 이상 동안 이 온도에서 교반하여 생성물을 결정화한 후, 염산을 더욱 첨가할 수 있다.

[0037] 제2 실시양태의 방법은 또한 (d) (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸)-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염의 현탁액을 가열하고 냉각시켜, 품질을 향상시키고 여과능을 증가시키는 단계를 포함할 수 있다. 한 바람직한 실시양태에서, 그러한 단계는, (d1) 단계 (c)에서 이민 중간체를 환원시키고 염산을 첨가하여 염산염을 형성할 때에 형성되는 현탁액을 가열하는 하위 단계; (d2) 하위 단계 (d1)의 온도에서 현탁액을 교반하는 하위 단계; (d3) 현탁액을 냉각시키는 하위 단계; 및 (d4) 하위 단계 (d3)의 온도에서 현탁액을 교반하는 하위 단계 중 임의의 단계 또는 모든 단계를 포함할 수 있다. 바람직하게, 하위 단계 (d1)의 온도는 약 60℃ 내지 약 65℃ 범위이고, 가열은 약 30분 내지 약 45분 범위의 시간에 걸쳐 달성된다. 바람직하게, 하위 단계 (d2)의 교반은 약 5분 내지 약 30분 범위의 시간 동안 수행된다. 바람직하게, 하위 단계 (d3)의 온도는 약 -15℃ 내지 약 -10℃ 범위이고, 약 45분 내지 약 1시간 범위의 시간에 걸쳐 수행된다. 바람직하게, 하위 단계 (d4)의 교반은 약 30분 내지 약 수시간 범위의 시간 동안 수행된다. 본 발명의 특히 바람직한 한 실시양태에서, 하위 단계 (d1) 내지 (d4) 모두가 1회 이상 반복되고; 실제로 침전물의 온도는 생성물의 여과 전에 -15℃ 내지 65℃에서 변동된다.

[0038] 본 발명의 제2 실시양태의 방법은 또한 (e) (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸)-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염을 단리하는 단계를 포함할 수 있다. 한 바람직한 실시양태에서, 그러한 단계는, (e1) 단계 (d)의 현탁액을 여과하는 하위 단계; 및 (e2) (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸)-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염을 건조시키는 하위 단계 중 임의의 단계 또는 모든 단계를 포함할 수 있다.

[0039] 단계 (e1)에서, 단계 (d)로부터의 결정화된 (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸)-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염의 현탁액을 여과한다. 여과는 임의의 적당한 수단을 이용하여 달성될 수 있다. 전형적으로, 필터 케이크를 탈염수와 메탄올의 미리 냉각시켜 둔(약 -10℃) 혼합물, 또는 미리 냉각시켜 둔(약 -15℃) 메탄올로 세정한다.

[0040] 단계 (e2)에서, 결정화된 (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸)-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염을 건조시킨다. 건조는 임의의 적당한 수단에 의해 달성될 수 있다. 감압 하, 50℃에서의 건조가 특히 바람직하다.

[0041] 본 발명의 제3 실시양태는 (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸)-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염의 합성에 유용한 출발 물질의 제조 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명의 제3 실시양태는, (a) 제1 온도에서 에탄올 중 페닐히드라진 및 5-클로로-2-펜타논의 혼합물을 제공하는 단계; (b) 혼합물에 에탄올을 첨가하고, 이들의 혼합물을 환류하는 단계; (c) 에탄올을 증류하는 단계; (d) 잔류액에 물을 첨가하는 단계; (e) 잔류액을 냉각시켜, 2-메틸트립타민을 형성하는 단계를 포함하는, 2-메틸트립타민의 제조 방법에 관한 것이다.

[0042] 제3 실시양태의 방법의 제1 단계에서, 페닐히드라진 및 5-클로로-2-펜타논의 혼합물이 제1 온도에서 에탄올 중에 제공된다. 페닐히드라진, 5-클로로-2-펜타논 및 에탄올은 상업적으로 입수가능한 출발 물질이다. 본 발명의 목적 상, 동물 양의 페닐히드라진 및 5-클로로-2-펜타논을 사용하는 것이 바람직하다. 이에 따라, 페닐히드라진은 바람직하게 약 0.5 내지 약 1.5 범위의 양으로 사용되고, 5-클로로-2-펜타논은 바람직하게 약 1 내지 약 2 범위의 양으로 사용된다. 본 발명의 한 바람직한 실시양태에서, 단계 (a)는 (a1) 에탄올 중 페닐히드라진의 용액을 제공하는 하위 단계; (a2) 용액을 약 30℃ 내지 약 40℃ 범위의 온도, 더욱 바람직하게는 약 30 내지 40℃의 온도로 가온하는 하위 단계; (a3) 5-클로로-2-펜타논을 반응 혼합물에 전형적으로 약 15 내지 45분의 기간에 걸쳐 첨가하면서, 반응물을 약 35℃ 내지 약 45℃ 범위의 온도로 유지시키는 하위 단계; 및 (a4) 반응물을 단계 (a3)의 온도에서 약 30 내지 60분의 기간 동안 유지시키는 하위 단계를 포함한다. 이 단계에서, 온도 및 시간 매개변수를 주의하여 조절하는 것이 불순물 조절의 측면에서 중요하다.

[0043] 제3 실시양태의 방법의 제2 단계에서, 혼합물에 에탄올을 첨가하고, 이들의 혼합물을 환류한다. 에탄올을 바람직하게 약 10 내지 약 20부의 양으로 첨가한다. 전형적으로, 반응 혼합물을 즉시 가온 환류하여, 최소 50 내지 60분 동안 유지시킨다. 환류 후, 반응 혼합물을 전형적으로 약 20분의 기간에 걸쳐 실온으로 냉각시킨다.

[0044] 제3 실시양태의 방법의 제3 단계에서, 에탄올을 증류시킨다. 증류는 임의의 적당한 수단을 이용하여 달성될 수 있고; 진공 증류가 이 목적을 위해 특히 바람직하다. 에탄올의 부분 증류는 전형적으로 플라스크 내 체적을 측

정함으로써 수행된다.

- [0045] 제3 실시양태의 방법의 제4 단계에서, 잔류액에 물을 첨가한다. 물을 바람직하게 약 10 내지 약 20부 범위의 양으로 첨가한다. 한 전형적 방법에서, 에탄올을 제거함으로써 동일 조건하에 증류를 수행한 후, 추가의 물을 잔류 혼합물에 첨가한다. 물을 바람직하게 약 10 내지 약 20부 범위의 양으로 첨가한다.
- [0046] 제3 실시양태의 방법의 제5 단계에서, 잔류액을 냉각시켜, 2-메틸트립타민을 형성한다. 전형적으로, 잔류액을 약 25℃ 미만의 온도로 냉각시킨다.
- [0047] 제3 실시양태의 방법은 (f) 2-메틸트립타민을 분리하고 정제하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 단계 (f)는 (f1) 잔류액을 톨루엔으로 세정하는 하위 단계; (f2) 2-메틸트립타민을 분리하는 하위 단계; (f3) 2-메틸트립타민을 톨루엔으로 세정하는 하위 단계; 및 (f4) 2-메틸트립타민을 건조시키는 하위 단계를 포함한다.
- [0048] 단계 (f1)에서, 잔류액을 톨루엔으로 세정한다. 단계 (f2)에서, 2-메틸트립타민을 분리한다. 분리는 임의의 적당한 수단에 의해 달성될 수 있다. 단계 (f3)에서, 2-메틸트립타민을 톨루엔, 바람직하게는 냉 톨루엔, 즉 ≤0℃의 톨루엔으로 세정한다. 단계 (f4)에서, 2-메틸트립타민을 건조시킨다. 건조는 임의의 적당한 수단에 의해 달성될 수 있다. 1% 미만의 LOD가 달성될 때까지 45℃에서 진공하에 건조시키는 것이 특히 바람직하다.
- [0049] 제3 실시양태의 방법을 사용하여, (E)-3-(4-{[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸}-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염의 합성에서의 출발 물질인 2-메틸트립타민을 생성시킬 수 있다.
- [0050] 본 발명의 특정 실시양태가 이제 하기 실시예를 참조로 하여 입증될 것이다. 이 실시예는 단지 본 발명을 설명하기 위해 개시된 것으로서, 어떠한 식으로도 본 발명의 범주를 제한하지 않아야 함을 이해하도록 한다.

실시예

[0051] 실시예 1

[0052] N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드의 제조

[0053] (E)-3-(4-{[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸}-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염(90 g, 233.8 mmole)을 4-목 반응 플라스크에 두고, 메탄올 (475 g)을 첨가한다. 현탁액을 -15℃로 냉각시킨다. 메탄올 (419.2 g) 중 수산화나트륨(28.2 g, 705 mmole)의 용액을 -15℃에서 현탁액에 첨가한 후(첨가 시간 약 30분), 이 온도에서 히드록실아민 용액(물 중 100.3 g의 50% 용액, 50.15 g 히드록실아민, 1518 mmole에 상응함)을 첨가한다(첨가 시간 약 30분). 주의: 수산화나트륨 및 히드록실아민 용액에 대해 각기 상이한 부가 깔대기를 사용하는 것이 중요하다. HPLC에 따라 >99.5 면적%의 전환율이 달성될 때까지, 교반을 추가 7시간 동안 -15℃에서 계속한다. 반응 혼합물을 0℃로 가온하고, 0 내지 5℃에서 5시간 동안 교반하며, 20℃로 가온하고, 교반을 20 내지 25℃에서 8시간 동안 계속한다. 탈염수(225 g)를 20 내지 25℃에서 30분 동안 현탁액에 첨가하여, 용액을 수득한다. 용액을 여과하고, 필터 및 필터 파이프라인을 탈염수(225 g)로 세정한다. 염산 수용액(물 중 약 140 g의 7.8 m/m% 용액)의 첨가에 의해 용액의 pH를 10.3 내지 10.7로 조정한다. 시드 결정을 물(5 g) 중 N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드 유리 염기(80 mg)의 현탁액으로 첨가하고, 현탁액이 형성될 때까지 혼합물을 20 내지 25℃에서 약 30분 동안 교반한다. 이어서, 20 내지 25℃에서 염산 수용액(탈염수 중 약 108 g의 7.8 m/m% 용액)을 첨가함으로써, 현탁액의 pH를 8.5 내지 9.0로 조정하고, 교반을 20 내지 25℃에서 30분 이상 동안 계속한다. 고체 생성물을 여과에 의해 분리하고, 필터 케이크를 탈염수 및 메탄올의 1:1(v/v) 혼합물(140 mL)로 세정한다. 습윤 생성물을 24시간 동안 45 내지 50℃/5 mbar에서 건조시켜, N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드를 수득한다. 수율: 81.15 g; 이론치의 99.3%. HPLC 분석은 3.2 %w/w의 물을 포함한 생성물의 97.6 면적% 순도를 가리켰다. 히드록실아민 함량은 345 ppm인 것으로 나타났고, 이는 <5 ppm 히드록실아민을 갖는 상응하는 락트산염의 제조를 위해 충분하다.

[0054] 실시예 2

[0055] (E)-3-(4-{[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸}-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염의 제조

[0056] 2-메틸트립타민(100 g, 573.8 mmole) 및 (E)-3-(4-포르밀-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르(115 g, 604.6 mmole)을 메탄올(1250 mL) 중에 용해시킨다. 용액을 20 내지 25℃에서 1시간 동안 교반하여, 이민 중간체가 형성되도록 한다. 용액을 메탄올(1250 mL)로 희석하고, -15℃로 냉각시킨다. 온도를 -15℃ 내지 -10℃로

유지시키면서, 붕수소화나트륨(16.25 g, 429.5 mmole)을 약 1시간 동안 수회 분량으로 첨가한다. 반응 혼합물을 이 온도에서 추가 30분 동안 교반하고, 반응 혼합물을 0 내지 5℃에서 미리 냉각시켜 둔 염산 용액(337 g의 물 및 198 g의 메탄올 중 488 g의 농축 염산)에 서서히 첨가함으로써 반응을 켜준다. 현탁액이 형성된다. 부가 깔대기를 메탄올(40 g)로 행구고, 온도를 1시간 내에 60 내지 65℃로 올린다. 현탁액을 60 내지 65℃에서 1시간 동안 교반하고, 온도를 1시간 내에 -15℃로 저하시킨다. 현탁액을 -15℃ 내지 -10℃에서 1시간 동안 교반하고, 생성물을 여과에 의해 단리한다. 습윤 필터 케이크를 물(300 mL) 및 메탄올(600 mL)의 미리 냉각시켜 둔 혼합물(-10℃)로 수회 분량으로 세정한다. 습윤 생성물을 감압하에 50℃에서 건조시켜, (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸)-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염을 생성물로서 수득한다. 생성물은 HPLC에 따르면 통상 >99 면적% 순도를 가진다. IR, NMR 및 HR-MS로 제안된 구조를 확인하였다. 융점: 분해 개시 온도: 251 내지 252℃.

[0057] 실시예 3

[0058] (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸)-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염의 제조

[0059] 2-메틸트립타민(50 g, 287 mmole) 및 (E)-3-(4-포르밀-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르(54.6 g, 287 mmole)를 메탄올(514 g) 중에 현탁시킨다. 용액을 20 내지 25℃에서 1시간 동안 교반하여, 이민 중간체가 형성되도록 한다. 용액을 약 20분 내에 -15℃로 냉각시킨다. 온도를 -15℃ 내지 -10℃로 유지시키면서, 붕수소화나트륨(5.43 g, 143.5 mmole)을 약 1시간 동안 수회 분량으로 첨가한다. 반응 혼합물을 이 온도에서 추가 30분 동안 교반하고, 온도를 약 25분 내에 20 내지 25℃로 올린다. 반응 혼합물을 20 내지 25℃에서 30분 동안 교반하고, 온도를 20 내지 25℃에서 유지시키면서, 물(80 g)을 서서히 첨가한다. 온도가 20 내지 25℃로 유지되고 수소 기체 진화가 조절될 수 있도록 하면서, 염산 수용액(50 g의 물 중 70.5 g의 농축 HCl)을 반응 혼합물에 서서히 첨가한다. 이 경우에 첨가에는 약 1시간이 필요하다. 염산 수용액(50 g 물 중 70.5 g의 농축 HCl)의 제2 분량을 30분 내에 첨가하고, 온도를 30분 내에 65℃로 증가시킨다. 현탁액을 65℃에서 30분 동안 교반하고, 온도를 45분 내에 -15℃로 저하시킨다. -15℃에서 10분 동안 교반한 후, 온도를 다시 65℃로 올리고, 현탁액을 이 온도에서 30분 동안 교반한다. 마지막으로, 현탁액을 45분 내에 -15℃로 냉각시키고, 이 온도에서 추가 30분 동안 교반을 계속한다. 생성물을 여과에 의해 단리하고, 습윤 필터 케이크를 미리 냉각시켜 둔(-15℃) 메탄올(2×150 g)로 세정한다. 습윤 생성물을 감압하에 50℃에서 건조시켜, 순수 (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸)-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염을 생성물로서 수득한다. 생성물은 HPLC에 따르면 통상 >99 면적% 순도를 가진다. IR, NMR 및 HR-MS로 제안된 구조를 확인하였다. 융점: 분해 개시 온도: 251 내지 252℃.

[0060] 실시예 4

[0061] (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸)-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염의 제조

[0062] 2-메틸트립타민(50 g, 287 mmole) 및 (E)-3-(4-포르밀-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르(54.6 g, 287 mmole)를 메탄올(514 g) 중에 현탁시킨다. 용액을 20 내지 25℃에서 1시간 동안 교반하여, 이민 중간체가 형성되도록 한다. 용액을 약 20분 내에 -15℃로 냉각시킨다. 온도를 -15℃ 내지 -10℃로 유지시키면서, 붕수소화나트륨(5.43 g, 143.5 mmole)을 약 1시간 동안 수회 분량으로 첨가한다. 반응 혼합물을 이 온도에서 추가 30분 동안 교반하고, 약 25분 내에 온도를 20 내지 25℃로 올린다. 반응 혼합물을 20 내지 25℃에서 30분 동안 교반하고, 온도를 20 내지 25℃에서 유지시키면서, 물(80 g)을 서서히 첨가한다. 용액의 pH가 8.5에 도달할 때까지, 20 내지 25℃에서 염산 수용액(물 중 약 37.3 g의 21.6 m/m% 용액)을 서서히 첨가함으로써 반응 혼합물의 pH를 8.5로 조정한다. 이 경우에 첨가에는 약 30분이 필요하다. 첨가 완료 후, 반응 혼합물을 20 내지 25℃에서 1시간 동안 교반하여, 결정화한다. 이 단계에서, 용액에 (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸)-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염의 결정을 시딩하여, 결정화를 가속화할 수 있다. 현탁액이 수득된다. 수성 염산(물 중 36 g의 21.6 % m/m HCl 용액)의 제2 분량을 20 내지 25℃에서 30분 동안 현탁액에 첨가한 후, 20 내지 25℃에서 30분 동안 수성 염산(물 중 167.7 g의 21.6 % m/m HCl 용액)의 세 번째 분량을 첨가한다. 현탁액을 65℃로 가열한다. 이어서, 현탁액을 -15℃로 냉각시키고, -10 내지 -15℃에서 30분 동안 교반하여, 결정화를 완료한다. 생성물을 여과에 의해 단리하고, 습윤 필터 케이크를 미리 냉각시켜 둔(-15℃) 메탄올(2×150 g)로 세정한다. 습윤 생성물을 감압하에 50℃에서 건조시켜, 순수 (E)-3-(4-([2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸)-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 염산염을 생성물로서 수득한다. 생성물은 HPLC에 따라 통상 >99 면적% 순도를 가진다. IR, NMR 및 HR-MS로 제안된 구조를 확인하였다. 융점: 분해 개시 온도: 251-252℃.

[0063] 실시예 5

[0064] 2-메틸트립타민의 제조

[0065] 페닐히드라진(64.92 g, 0.60 mol) 및 에탄올(278 g, 350 ml, 200도(proof))을 2-L 둥근 바닥 플라스크에 충전하였다. 용액을 질소하에 교반하고, 35℃로 가온하였다. 반응물을 35 내지 45℃에서 유지시키고, 5-클로로-2-펜타논(74.54 g, 0.60 mol, 97%)을 적하 깔대기로부터 첨가하였다. 온도를 35 내지 41℃에서 유지시켰고, 5-클로로-2-펜타논의 첨가를 30분 내에 완료하였다. 이어서, 반응물을 30분 동안 35 내지 40℃에서 유지시켰다. 이어서, 에탄올(556 g, 700 ml, 190도)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 즉시 가온 환류하고, 50분 동안 유지시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 20분에 걸쳐 실온으로 냉각시켰다.

[0066] 이어서, 플라스크에 진공 증류를 위한 장치를 행하였다. 35 내지 45℃ 수조에서 35 mm Hg하에 에탄올을 사전 제공된 350 ml 눈금(mark)까지 증류하였다(685 g, 820 ml의 증류물 수집). 탈이온수(500 g)를 잔류액에 첨가하였다. 증류를 사전 제공된 400 ml 눈금까지 동일한 조건하에 계속하였다(332 g, 360 ml의 증류물 수집). 탈이온수(400 g)를 탁한 잔류 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 25℃ 미만으로 냉각시켰고, 생성된 혼합물을 톨루엔(2×347 g, 400 ml)으로 세정하였다.

[0067] 생성물(2-메틸트립타민)을 여과에 의해 분리하였다. 케이크를 톨루엔으로 세정하였다(130 g, 150 ml, ≤0℃로 냉각시킴). 1% 미만의 LOD가 달성될 때까지, 생성물을 45℃에서 진공하에 건조시켰다. 이론 수율은 104.5 g 이었고; 실측 수율은 49.2 g이었다.

[0068] 본 발명이 본 발명의 구체적 실시양태를 참고로 하여 상기 기재되었으나, 본원에 개시된 본 발명의 개념을 벗어나지 않도록 하면서 많은 변화, 변형 및 변동이 이루어질 수 있음이 명백하다. 따라서, 첨부된 특허청구범위의 취지 및 넓은 범주 내에 속하는 상기와 같은 모든 변화, 변형 및 변동이 포괄되도록 한다.