【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成22年7月15日(2010.7.15)

【公表番号】特表2009-540008(P2009-540008A)
【公表日】平成21年11月19日(2009.11.19)
【年通号数】公開・登録公報2009-046
【出願番号】特願2009-515575(P2009-515575)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 209/14　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4045　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 43/00　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 209/14
Ａ６１Ｋ 31/4045
Ａ６１Ｐ 43/00　１１１

【手続補正書】
【提出日】平成22年5月27日(2010.5.27)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
Ｎ－ヒドロキシ－３－［４－［［［２－（２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル］アミノ］メチル］フェニル］－２Ｅ－２－プロペンアミドの製造方法であって：
（ａ）水酸化ナトリウムと（Ｅ）－３－（４－｛［２－（２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）－エチルアミノ］－メチル］－フェニル）－アクリル酸メチルエステル塩酸塩を混合して約－１５℃未満の温度で混合物を形成させる工程；そして
（ｂ）ヒドロキシルアミンを前記混合物に加えてＮ－ヒドロキシ－３－［４－［［［２－（２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル］アミノ］メチル］フェニル］－２Ｅ－２－プロペンアミドを形成させる工程
を含んで成る、方法。
【請求項２】
工程（ａ）の温度が約－１０℃未満である、請求項１の方法。
【請求項３】
（Ｅ）－３－（４－｛［２－（２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）－エチルアミノ］－メチル］－フェニル）－アクリル酸メチルエステル塩酸塩がメタノール懸濁液の形態で提供される、請求項１の方法。
【請求項４】
水酸化ナトリウムがメタノール溶液の形態で提供される、請求項１の方法。
【請求項５】
水酸化ナトリウムを（Ｅ）－３－（４－｛［２－（２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）－エチルアミノ］－メチル］－フェニル）－アクリル酸メチルエステル塩酸塩に、約３０分にわたって加える、請求項１の方法。
【請求項６】
水酸化ナトリウムを約２．５当量から約３．５当量の範囲の量で使用する、請求項１の方法。

【請求項７】
ヒドロキシルアミンが水溶液の形態で供給される、請求項１の方法。
【請求項８】
ヒドロキシルアミンを約４当量から約１３当量の範囲の量で使用する、請求項１の方法。
【請求項９】
ヒドロキシルアミンを混合物に、約３０分にわたって加える、請求項１の方法。
【請求項１０】
工程（ａ）の温度で、反応が完了するかまたはほぼ完了するまで撹拌する工程をさらに含む、請求項１の方法。
【請求項１１】
（ｃ）Ｎ－ヒドロキシ－３－［４－［［［２－（２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル］アミノ］メチル］フェニル］－２Ｅ－２－プロペンアミドを結晶化させる工程をさらに含む、請求項１の方法。
【請求項１２】
工程（ｃ）が：
（ｃ１）工程（ｂ）で形成された反応混合物を加熱する；
（ｃ２）反応混合物を撹拌する；
（ｃ３）水を反応混合物に加える；
（ｃ４）反応混合物を濾過して濾液を得る；
（ｃ５）濾液のｐＨを約１０から約１１の範囲のｐＨに調節する；
（ｃ６）Ｎ－ヒドロキシ－３－［４－［［［２－（２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル］アミノ］メチル］フェニル］－２Ｅ－２－プロペンアミドの種晶を濾液に加える；
（ｃ７）懸濁液が得られるまで濾液を撹拌する；
（ｃ８）懸濁液のｐＨを約８．５から約９の範囲のｐＨに調節する；および
（ｃ９）懸濁液を撹拌する、
下位工程を含む、請求項１１の方法。
【請求項１３】
下位工程（ｃ１）から（ｃ９）の全てを、下位工程（ｃ１）の加熱によって得られた温度で行う、請求項１２の方法。
【請求項１４】
反応混合物を約０℃から約２５℃の範囲の温度に加熱する、請求項１２の方法。
【請求項１５】
下位工程（ｃ１）および（ｃ２）を反復して徐々に加熱する、請求項１２の方法。
【請求項１６】
下位工程（ｃ５）において、濾液のｐＨを約１０．３から約１０．７の範囲のｐＨに調節する、請求項１２の方法。
【請求項１７】
（ｄ）Ｎ－ヒドロキシ－３－［４－［［［２－（２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル］アミノ］メチル］フェニル］－２Ｅ－２－プロペンアミドを単離する工程をさらに含む、請求項１１の方法。
【請求項１８】
工程（ｄ）が：
（ｄ１）工程（ｃ）から結晶化したＮ－ヒドロキシ－３－［４－［［［２－（２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル］アミノ］メチル］フェニル］－２Ｅ－２－プロペンアミドを濾過する；および
（ｄ２）結晶化したＮ－ヒドロキシ－３－［４－［［［２－（２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル］アミノ］メチル］フェニル］－２Ｅ－２－プロペンアミドを乾燥させる、

下位工程を含む、請求項１７の方法。
【請求項１９】
工程（ｄ１）で得られた濾過ケーキを洗浄する、請求項１８の方法。
【請求項２０】
（Ｅ）－３－（４－｛［２－（２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）－エチルアミノ］－メチル］－フェニル）－アクリル酸メチルエステル塩酸塩の製造方法であって：
（ａ）２－メチルトリプタミンと（Ｅ）－３－（４－ホルミル－フェニル）－アクリル酸メチルエステルを混合して混合物を形成させる工程；
（ｂ）混合物を、イミン中間体を形成させるのに十分な時間および温度で撹拌する工程；そして
（ｃ）イミン中間体を還元して（Ｅ）－３－（４－｛［２－（２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）－エチルアミノ］－メチル］－フェニル）－アクリル酸メチルエステル塩酸塩を形成させる工程
を含んで成る、方法。
【請求項２１】
工程（ａ）の温度が約２０℃から約２５℃の範囲である、請求項２０の方法。
【請求項２２】
工程（ａ）において、２－メチルトリプタミンと（Ｅ）－３－（４－ホルミル－フェニル）－アクリル酸メチルエステルをメタノールに溶解させる、請求項２０の方法。
【請求項２３】
混合物を約１時間、約２０から約２５℃の範囲の温度で撹拌する、請求項２０の方法。
【請求項２４】
工程（ｃ）が：
（ｃ１）混合物を冷却する；
（ｃ２）水素化ホウ素ナトリウムを混合物に加える；および
（ｃ３）混合物と塩酸を混合して（Ｅ）－３－（４－｛［２－（２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）－エチルアミノ］－メチル］－フェニル）－アクリル酸メチルエステル塩酸塩を沈殿させる、
下位工程を含む、請求項２０の方法。
【請求項２５】
下位工程（ｃ１）の前に混合物を溶媒で希釈する、請求項２４の方法。
【請求項２６】
下位工程（ｃ１）において、混合物を約－１５℃に冷却する、請求項２４の方法。
【請求項２７】
下位工程（ｃ２）において、水素化ホウ素ナトリウムを少量ずつ加える、請求項２４の方法。
【請求項２８】
下位工程（ｃ２）において、水素化ホウ素ナトリウムを約１時間にわたって、温度を約－１５℃から約－１０℃の範囲に維持しながら加える、請求項２４の方法。
【請求項２９】
水素化ホウ素ナトリウムを固体形態で加える、請求項２４の方法。
【請求項３０】
下位工程（ｃ２）の混合物を撹拌した後、下位工程（ｃ３）を行う、請求項２４の方法。
【請求項３１】
予め冷却した塩酸に混合物をゆっくり添加して下位工程（ｃ３）を行う、請求項２４の方法。
【請求項３２】
塩酸を約０℃から約５℃の温度に冷却する、請求項３１の方法。
【請求項３３】

下位工程（ｃ３）が：
（ｃ３ａ）下位工程（ｃ２）の混合物を加熱する；
（ｃ３ｂ）水を混合物に加える；および
（ｃ３ｃ）塩酸を混合物に加えて、（Ｅ）－３－（４－｛［２－（２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）－エチルアミノ］－メチル］－フェニル）－アクリル酸メチルエステル塩酸塩を沈殿させる、
下位工程を含む、請求項２４の方法。
【請求項３４】
下位工程（ｃ３ａ）において、混合物を約２０℃から約２５℃の範囲の温度に約２５分間にわたって加熱する、請求項３３の方法。
【請求項３５】
下位工程（ｃ３ａ）の混合物を撹拌した後、水をゆっくりと加える、請求項３３の方法。
【請求項３６】
塩酸を少量ずつ加える、請求項３３の方法。
【請求項３７】
塩酸を約１．５時間にわたって加える、請求項３４の方法。
【請求項３８】
第１部の塩酸を約１時間にわたって加え、そして第２部の塩酸を約３０分にわたって加える、請求項３５の方法。
【請求項３９】
（ｄ）（Ｅ）－３－（４－｛［２－（２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）－エチルアミノ］－メチル］－フェニル）－アクリル酸メチルエステル塩酸塩を結晶化させる工程をさらに含む、請求項２０の方法。
【請求項４０】
工程（ｄ）が：
（ｄ１）工程（ｃ）においてイミン中間体を還元して形成された懸濁液を加熱する；
（ｄ２）懸濁液を下位工程（ｄ１）の温度で撹拌する；
（ｄ３）懸濁液を冷却する；および
（ｄ４）懸濁液を下位工程（ｄ３）の温度で撹拌する、
下位工程を含む、請求項３９の方法。
【請求項４１】
下位工程（ｄ１）の温度が約６０℃から約６５℃の範囲である、請求項４０の方法。
【請求項４２】
下位工程（ｄ３）の温度が約－１５℃から約－１０℃の範囲である、請求項４０の方法。
【請求項４３】
下位工程（ｄ１）から（ｄ４）を１回以上反復する、請求項４０の方法。
【請求項４４】
（ｅ）（Ｅ）－３－（４－｛［２－（２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）－エチルアミノ］－メチル］－フェニル）－アクリル酸メチルエステル塩酸塩を単離する工程をさらに含む、請求項４０の方法。
【請求項４５】
工程（ｅ）が：
（ｅ１）工程（ｄ）の懸濁液を濾過する；および
（ｅ２）（Ｅ）－３－（４－｛［２－（２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）－エチルアミノ］－メチル］－フェニル）－アクリル酸メチルエステル塩酸塩を乾燥させる、
下位工程を含む、請求項４０の方法。
【請求項４６】
下位工程（ｅ１）で得られた濾過ケーキを洗浄する、請求項４５の方法。

【請求項４７】
２－メチルトリプタミンの製造方法であって：
（ａ）第１温度でフェニルヒドラジンと５－クロロ－２－ペンタノンのエタノール中混合物を得る工程；
（ｂ）エタノールを当該混合物に加え、混合物を還流させる工程；
（ｃ）エタノールを蒸留する工程；
（ｄ）水を残渣溶液に加える工程；そして
（ｅ）残渣溶液を冷却して２－メチルトリプタミンを形成させる工程
を含んで成る方法。
【請求項４８】
工程（ａ）が：
（ａ１）フェニルヒドラジンのエタノール溶液を得る；
（ａ２）当該溶液を約３０℃から約４０℃の範囲の温度に温める；
（ａ３）５－クロロ－２－ペンタノンを反応混合物に加えながら、反応を約３５℃から約４５℃の範囲の温度で保つ；および
（ａ４）反応を約３０分間、工程（ａ３）の温度で保つ、
下位工程を含む、請求項４７の方法。
【請求項４９】
反応混合物を速やかに温めて還流させ、５０分間保つ、請求項４７の方法。
【請求項５０】
工程（ｃ）の前に反応混合物を室温に、約２０分間にわたって冷却する、請求項４７の方法。
【請求項５１】
エタノールを部分的に蒸留する、請求項４７の方法。
【請求項５２】
蒸留を続け、工程（ｅ）の前にさらなる水を残渣混合物に加える、請求項４７の方法。
【請求項５３】
残渣溶液を約２５℃未満の温度に冷却する、請求項４７の方法。
【請求項５４】
（ｆ）２－メチルトリプタミンを単離し、精製する工程をさらに含む、請求項４７の方法。
【請求項５５】
工程（ｆ）が：
（ｆ１）残渣溶液をトルエンで洗浄する；
（ｆ２）２－メチルトリプタミンを単離する；
（ｆ３）２－メチルトリプタミンをトルエンで洗浄する；および
（ｆ４）２－メチルトリプタミンを乾燥させる
下位工程を含む、請求項５４の方法。
【請求項５６】
工程（ｆ３）で冷トルエンを用いる、請求項５５の方法。
【請求項５７】
乾燥を真空下、４５℃で、乾燥による減少＜１％が得られるまで行う、請求項５５の方法。
【請求項５８】
（Ｅ）－３－（４－｛［２－（２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）－エチルアミノ］－メチル］－フェニル）－アクリル酸メチルエステル塩酸塩の製造方法であって：
（ａ）２－メチルトリプタミンと（Ｅ）－３－（４－ホルミル－フェニル）－アクリル酸メチルエステルを混合して混合物を形成させる工程；
（ｂ）前記混合物をイミン中間体が形成されるのに十分な時間および温度で撹拌する工程；

（ｃ）イミン中間体を還元する工程；そして
（ｄ）シーディングして（Ｅ）－３－（４－｛［２－（２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）－エチルアミノ］－メチル］－フェニル）－アクリル酸メチルエステル塩酸塩を形成させる工程
を含んで成る方法。
【請求項５９】
工程（ａ）の温度が約２０℃から約２５℃の範囲である、請求項５８の方法。
【請求項６０】
工程（ａ）において、２－メチルトリプタミンと（Ｅ）－３－（４－ホルミル－フェニル）－アクリル酸メチルエステルをメタノールに溶解させる、請求項５８の方法。
【請求項６１】
工程（ｂ）において、混合物を約３０分間、約２０から約２５℃の範囲の温度で撹拌する、請求項５８の方法。
【請求項６２】
工程（ｃ）が：
（ｃ１）混合物を冷却する；
（ｃ２）水素化ホウ素ナトリウムを混合物に加える；および
（ｃ３）混合物と塩酸を混合する
下位工程を含む、請求項５８の方法。
【請求項６３】
下位工程（ｃ１）の前に混合物を溶媒で希釈する、請求項５８の方法。
【請求項６４】
下位工程（ｃ１）において、混合物を約－１５℃の温度に冷却する、請求項６２の方法。
【請求項６５】
下位工程（ｃ２）において、水素化ホウ素ナトリウムを少量ずつ加える、請求項６２の方法。
【請求項６６】
下位工程（ｃ２）において、水素化ホウ素ナトリウムを約１時間にわたって、温度を約－１５℃から約－１０℃の範囲に維持しながら加える、請求項６２の方法。
【請求項６７】
水素化ホウ素ナトリウムを固体形態で加える、請求項６２の方法。
【請求項６８】
混合物を予め冷却した塩酸にゆっくり加えることによって下位工程（ｃ３）を行う、請求項６２の方法。
【請求項６９】
塩酸を約０℃から約５℃の温度に冷却する、請求項６８の方法。
【請求項７０】
下位工程（ｃ３）が：
（ｃ３ａ）下位工程（ｃ２）の混合物を加熱する；
（ｃ３ｂ）水を混合物に加える；および
（ｃ３ｃ）塩酸を混合物に加える、
下位工程を含む、請求項６８の方法。
【請求項７１】
下位工程（ｃ３ａ）において、混合物を約２０℃から約２５℃の範囲の温度に約２５分間にわたって加熱する、請求項７０の方法。
【請求項７２】
下位工程（ｃ３ａ）の混合物を撹拌した後、水をゆっくりと加える、請求項７０の方法。
【請求項７３】

塩酸を少量ずつ加える、請求項７０の方法。
【請求項７４】
工程（ｄ）が：
（ｄ１）工程（ｃ）においてイミン中間体を還元して形成された懸濁液を加熱する；
（ｄ２）懸濁液を下位工程（ｄ１）の温度で撹拌する；
（ｄ３）懸濁液を冷却する；および
（ｄ４）懸濁液を下位工程（ｄ３）の温度で撹拌する、
下位工程を含む、請求項５８の方法。
【請求項７５】
下位工程（ｄ１）の温度が約６５℃である、請求項７４の方法。
【請求項７６】
下位工程（ｄ３）の温度が約－１５℃から約－１０℃の範囲である、請求項７４の方法。
【請求項７７】
下位工程（ｄ１）から（ｄ４）を１回以上反復する、請求項７１の方法。
【請求項７８】
（ｅ）（Ｅ）－３－（４－｛［２－（２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）－エチルアミノ］－メチル］－フェニル）－アクリル酸メチルエステル塩酸塩を単離する工程をさらに含む、請求項７１の方法。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００３９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００３９】
第３の態様の方法の第３工程において、エタノールを蒸留する。蒸留は、あらゆる好適な手段を用いて行うことができるが、真空蒸留がとりわけこの目的のために好ましい。典型的にはエタノールの部分蒸留を、フラスコ中の体積を測定することによって行う。
【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００４５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００４５】
本発明の具体的な態様は、下記実施例の記載によって示される。これらの実施例は本発明を説明する目的によってのみ開示されており、如何なる意味においても本発明の技術的範囲を限定すると取られてはならないことが理解されるべきである。