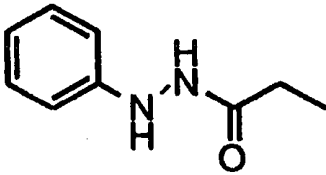
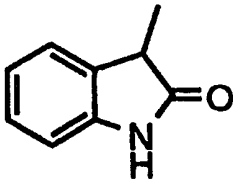




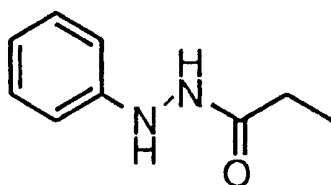
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

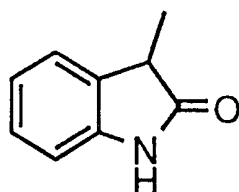
(51) 国際特許分類6 C07D 209/34	A1	(11) 国際公開番号 WO99/36401 (43) 国際公開日 1999年7月22日(22.07.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/00026 (22) 国際出願日 1999年1月8日(08.01.99) (30) 優先権データ 特願平10/6806 1998年1月16日(16.01.98) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 医学情報サービス (MEDICAL INFORMATION SERVICES, INC.)[JP/JP] 〒104-0041 東京都中央区新富1丁目13番21号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 近藤 壽(KONDO, Hisao)[JP/JP] 〒248-0036 神奈川県鎌倉市手広780-25 Kanagawa, (JP) 東川哲郎(HIGASHIKAWA, Tetsuro)[JP/JP] 〒153-0051 東京都目黒区上目黒5-21-5-304 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 瀧野秀雄, 外(TAKINO, Hideo et al.) 〒150-0013 東京都渋谷区恵比寿2丁目36番13号 広尾SKビル4階 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(54)Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF 3-METHYL-2-OXOINDOLINE (54)発明の名称 3-メチル-2-オキシインドリンの製造方法  (1)  (2) (57) Abstract A process for the preparation of 3-methyl-2-oxoindoline of chemical formula (2) by heating propionylphenylhydrazide of chemical formula (1) in the presence of one or more basic calcium compounds, wherein an organic solvent which can stand temperatures of as high as 180 °C or above in the presence of the calcium compounds is used in an amount by weight at least equivalent to that of the hydrazide. By virtue of these constituent features, a yield of as high as 75 % or above can be attained even when the amount of calcium oxide used is reduced to a level corresponding to 15 % (which is ordinary in the prior art). The process has also the advantage of facilitating the reaction control and the post-treatment.		

(57)要約

本発明は、下記化学式（１）で表されるプロピオニルフェニルヒドラジドを１種或いは２種以上の塩基性カルシウム化合物の存在下で加熱して化学式（２）で示される３－メチル－２－オキシインドリンを生成させる方法において、該塩基性カルシウム化合物存在下で１８０℃以上の温度に耐性を有する有機溶媒をプロピオニルフェニルヒドラジドの等倍重量以上用いる３－メチル－２－オキシインドリンの製造方法であり、これら構成により、酸化カルシウムの量を従来技術での使用レベルである１５％相当量に減らしても７５％以上の収率を達成することができた。すなわち、反応のコントロール、後処理が容易になったばかりか高収率を達成できた。



(1)



(2)

PCTに基づいて公開される国際出願のパムフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レソト	SL シエラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BB バルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BF ブルキナ・ファソ	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサオ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BJ ベナン	GR ギリシャ	ML マリ	TT トリニダード・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	MN モンゴル	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MW マラウイ	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴ	IL イスラエル	NE ニジェール	VN ヴィエトナム
CH スイス	IN インド	NL オランダ	YU ユーゴスラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NO ノルウェー	ZA 南アフリカ共和国
CM カメルーン	IT イタリア	NZ ニュージーランド	ZW ジンバブエ
CN 中国	JP 日本	PL ポーランド	
CU キューバ	KE ケニア	PT ポルトガル	
CY キプロス	KG キルギスタン	RO ルーマニア	
CZ チェコ	KP 北朝鮮	RU ロシア	
DE ドイツ	KR 韓国	SD スーダン	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	SE スウェーデン	
EE エストニア	LC セントルシア		

明細書

3-メチル-2-オキシインドリンの製造方法

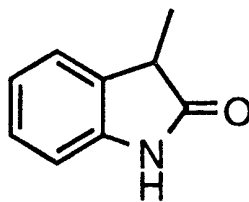
[技術分野]

- 5 本発明は既知の抗炎症薬剤であるケトプロフェン (Ketoprofen) (化学名: 2-(3-ベンゾイルフェニル)プロピオン酸) 他各種ファインケミカルズの製造中間体である3-メチル-2-オキシインドリンの製造技術に関するものである。

[背景技術]

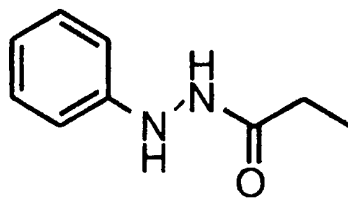
- 10 3-メチル-2-オキシインドリン (化学式 (2)) の製造法は従来から種々の方法が提案されており、その代表的なものとして次の方法が知られている。

(A) α -(2-ニトロフェニル)プロピオン酸を還元する (Ann., 227, 274 (1885))。



(2)

- 15 (B) プロピオニルフェニルヒドラジド (化学式 (1)) を酸化カルシウムで加熱する (Monatsh., 18, 533 (1897))。



(1)

(C) プロピオニルフェニルヒドラジドを水素化カルシウムで加熱する (Org. Syn., Coll. Vol., IV, 657)。

(D) スカトールを過硫酸で酸化する (J. Chem. Soc., 1958, 3

726)。

(E) アニリンと2-クロロプロピオニルクロライドを縮合させて得られた2-クロロプロピオニルアニリドを塩化アルミニウムの存在下に加熱する (Tetrahedron, 24, 6093 (1968)、J. Med. Chem., 25, 446 (1970))。

(F) o-ニトロトルエンをベース存在下、ホルムアルデヒドで2-(2-ニトロフェニル)1,3-プロパンジオールとし次いでジメチルスルフォキシド-ジシクロヘキシルカルボジイミドで脱水酸化して2-(2-ニトロフェニル)プロペナルとする。これを過酸化水素でエポキシドとした後水素化還元する (Bull. Chem. Soc., 62, 4061, (1989))。

しかし、上記従来技術における(A)の方法は出発物質が工業的な方法で製造されておらず、その製造に数多くの工程を要し、実際的ではない。

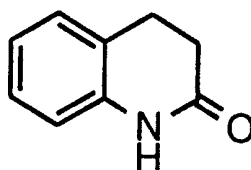
(B)の方法は簡単で優れているが、大量の酸化カルシウム(副原料)を主原料に重量比で4倍程度、モル比で10倍程度使用して反応を進行させる。このため反応後の処理で、残余の酸化カルシウムの処分に関し、発熱を伴いながらの水の添加、中和に大量の塩酸が必要であるため工業的な方法での実行が著しく困難である。

(C)の方法は(B)の方法での酸化カルシウムに代えて水素化カルシウムを使用する方法である。しかし、水素化カルシウムは高価な試薬であって、これを用いること、及び、加熱反応時に急激な反応が起こるためそのコントロールが難しいこと、また反応後処理で過剰の水素化カルシウムを中和処理が著しく困難で工業的な規模での実施は難しい。

(D)の方法は出発原料のスカトールが高価であり、安価な製造方法にはならない。

(E)の方法は追試の結果、再結晶精製においても分離が困難な構造異性体の2-オキサゾリノン(化学式(3))が生成する。この物は主目的物である3-メチル-2-オキソインドリンと分子式が同じでかつ構造が似ており、再結晶などの一般的な精製方法では分離が困難であることから、実際的な優れた方法とはいえない。

3

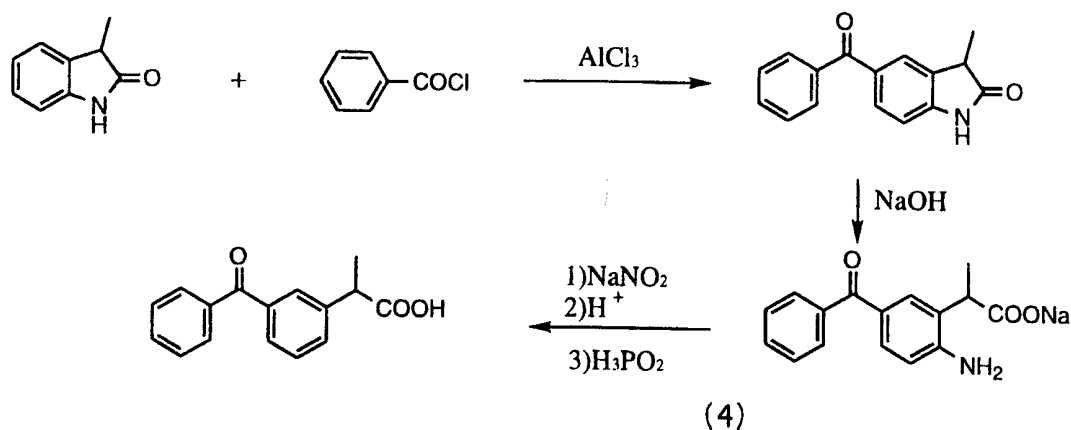


(3)

(F)の方法は工程数が多い上、高価な試薬を用いており工業的な実施は難しい。

5 このような3-メチル-2-オキシインドリンは本発明者等が提案しているケトプロフェンの製造中間体（特願平9-111236号）であり、またその構造からして種々のファインケミカルズ中間体としての役割をも期待できるものでありながら、工業的な製造方法が確立されていないのが現状である。

10 なお、本発明者等により既に提案されたケトプロフェンの製造方法、すなわち、3-メチル-2-オキシインドリン（化学式（2））をベンゾイル化し、次いで生成した5-ベンゾイル-3-メチル-2-オキシインドリンの5員環部のアミド結合を塩基性化合物で開裂し、生成した芳香族アミノ基を水素原子で置換することを特徴とするケトプロフェンの高効率な製造法（特願平9-111236号）の反応式の1例を化学式（4）に示す。



15 上記従来技術で（B）として示した3-メチル-2-オキシインドリンの合成方法は安価な原料を使用しており、優れた方法であるが、上述したように、文献では原料のプロピオニルフェニルヒドラジンに対し4倍重量の酸化カルシウムを

使用しており、反応後の後処理が極めて困難である（後述する参考例 1 参照）。本発明者等は酸化カルシウムの量を減らす検討を行ったが（後述する参考例 2 及び参考例 3 参照）、その結果、収率が大幅に低下することが判った。

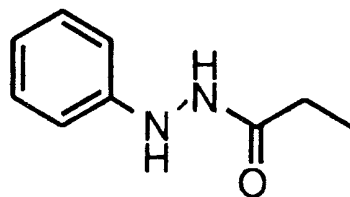
- 5 また、さらに検討を進めた結果、酸化カルシウムの使用量のある領域に設定すると加熱反応が急激に進行し、温度のコントロールが困難となることも判った（後述する参考例 4 参照）。

そこで発明者等はこの反応の 2 つの欠点を解決すべく鋭意検討した結果、反応温度 190～230℃に耐えられるテトラリンのような有機溶媒を使用することにより解決することを見出し、本発明に到達した。

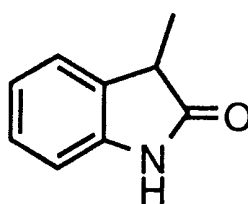
- 10 すなわち、本発明の目的は高効率なケトプロフェン製造の鍵中間体である 3-メチル-2-オキシインドリンの効率的な製造方法を提供することにある。

〔発明の開示〕

- 15 本発明は上記課題を解決するため、請求項 1 に記載の通り、下記化学式（1）で表されるプロピオニルフェニルヒドラジドを 1 種或いは 2 種以上の塩基性カルシウム化合物の存在下で加熱して化学式（2）で示される 3-メチル-2-オキシインドリンを生成させる方法において、該塩基性カルシウム化合物存在下で 180℃以上の温度に耐性を有する有機溶媒をプロピオニルフェニルヒドラジドの等倍重量以上用いる 3-メチル-2-オキシインドリンの製造方法である。



(1)



(2)

上記本発明の構成により、後述する実施例により明らかなように酸化カルシウムの量を従来技術（B）における15%相当量に減らしても75%以上の収率を達成することができた。すなわち、反応のコントロール、後処理が容易になったばかりか高収率を達成できた。

本発明の出発原料のプロピオニルフェニルヒドラジド（化学式（1））は市販フェニルヒドラジンに市販無水プロピオン酸を反応させることにより容易にかつ高収率で合成できる。

また本発明の副原料である塩基性カルシウム化合物としては、酸化カルシウム、炭化カルシウム、水素化カルシウム、カルシウムアルコキシドが好適に使われる。水酸化カルシウム、炭酸カルシウムでは反応しないか、良い結果が得られなかった。

ここで経済性、反応後処理の容易さを考慮すれば酸化カルシウムが最も好適に使用される。また、反応系に塩基性カルシウム化合物が生成する条件、例えば塩化カルシウムと水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシドのような系も本発明の範囲に含まれる。

また、塩基性カルシウム化合物存在下で180℃以上の温度に耐性を有する有

機溶媒としてはテトラリン、ジイソプロピルベンゼンで代表される芳香族性炭化水素、1, 5, 9-シクロデカトリエンで代表される不飽和炭化水素、キシリジン、エチルアニリン、ジエチルアニリン、トリブチルアミン、キノリン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセンで代表される各種アミン類、ジフェニルエーテル、ブチルフェニルエーテル、ヘキシルエーテル、ジエチレングリコールジブチルエーテル等のエーテル類、さらに1, 2, 4-トリクロロベンゼンで代表されるハロゲン系炭化水素が好適に使用されるがこれらに限定されるものではない。これらの中でもテトラリンが安価でかつ取り扱いが容易であることなどを考慮すれば最も好適に使用される。

5

10 なお、塩基性カルシウム化合物存在下で180℃以上の温度に耐性を有する有機溶媒の沸点及び分解温度は通常180℃以上であるが、このような高沸点溶媒のみならず、塩基性カルシウム化合物存在下の加圧環境内で、その沸点及び分解温度が180℃以上である有機溶媒も本発明の180℃以上の温度に耐えられかつ塩基性カルシウム化合物に耐えられる有機溶媒も、そのような加圧下で用いることにより、本発明における塩基性カルシウム化合物存在下で180℃以上の温度に耐性を有する有機溶媒として用いることができる。

15

 なお、本発明の3-メチル-2-オキシインドリンの製造方法は180℃以上で反応を行う必要がある。すなわち、180℃以下では反応が進まないか、或いは著しく遅く、反応を効率的に行うことができない。

20

 塩基性カルシウムの使用量は主原料のプロピオニルフェニルヒドラジドに対し0.2倍重量以上2倍重量以下が使用されるが好適には0.5倍重量以上1.0倍重量以下である。なお、0.2倍重量未満では反応の進行が遅くなると共に収率が著しく低下し、また、2倍重量超用いると反応に関与しない塩基性カルシウムが残留し、その処理に手間・コストがかかるため実際のでない。

25

 また塩基性カルシウム化合物存在下で180℃以上の温度に耐性を有する有機溶媒の使用量は主原料のプロピオニルフェニルヒドラジドに対し、等倍重量以上20倍重量以下用いられるが、好適には3倍重量以上10倍重量以下である。ここで等倍重量以下であると、収率の向上効果、反応のコントロールが不十分となり、また、20倍重量超用いても収率のそれ以上の向上効果はほとんどなく実際

的でない。

[発明を実施するための最良の形態]

以下実施例により本発明を、参考例により従来技術を説明するが、本発明は以下
5 下の例に限定されるものではない。

[参考例1] (従来技術(B)の条件での合成例)

不活性ガス(アルゴンガス)雰囲気下、プロピオニルフェニルヒドラジド(1
0.0g, 0.061mol)と粉末市販酸化カルシウム(40.0g, 0.7
14mol)とを攪拌しながら200℃から徐々に230℃まで温度を上げ反応
10 させた。なお、反応の状況把握はアンモニアガスの発生をチェックすることで行
った。

アンモニアガスの発生の終了を確認後、室温まで冷却し、氷冷下に少しずつ水
(150ml)を加えた。このとき、激しく反応して発熱した。添加終了後、酢
酸エチル(150ml)を加え、さらに同様に市販濃塩酸(120ml)をゆっ
15 くり滴下して中和した。固体の溶解が終了した後、分液して有機層を2回水洗し
た。さらに無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した後濾別した。次いでエバポレ
ーターで溶媒を留去し残留物をゼーベル型蒸留器で減圧蒸留(約1mmHg)し
、留出物を少量の酢酸エチルに溶かし、200mlの三角フラスコに移し、これ
に約150mlのヘキサンを加えたところ3-メチル-2-オキシインドリンの
20 結晶が析出した。濾過後、得られた結晶をヘキサンで洗い乾燥した。得られた3
-メチル-2-オキシインドリン結晶は4.45g(収率:49.6%)であっ
た(構造は標準物質とTLC(Thin Layer Chromatography)でのRf値が一致したことにより確認)。

[参考例2] (参考例1より酸化カルシウムの量を減らした条件での合成例)

25 参考例1と同様に、但し酸化カルシウムの使用量を減らし、プロピオニルフェ
ニルヒドラジド(25.0g、0.152mol)、酸化カルシウム(5.0g
、0.089mol)とをアンモニアガスの発生終了まで反応させ、精製処理後
得られた3-メチル-2-オキシインドリンの結晶は7.42g(収率:33.
2%)であった(構造は標準物質とTLCでのRf値が一致したことにより確認

)。

[参考例3] (参考例2と同様に酸化カルシウムの量を減らした条件での合成例)

参考例2と同様に、但し酸化カルシウムの使用量をさらに減らし、酸化カルシウム (3.75 g、0.067 mol) で反応・精製処理を行った。このときの3-メチル-2-オキシインドリンの収量: 4.86 g (収率: 21.8%) であった (構造は標準物質とTLCでのR_f値が一致したことにより確認)。

[参考例4]

参考例1と同様に、但し、プロピオニルフェニルヒドラジド (5.0 g、0.030 mol)、酸化カルシウム (5.0 g、0.089 mol) とを用い、これらを混合しながら200~205℃に加熱し、徐々に反応を開始させたが途中で激しく反応が進行し反応のコントロールができなかった。

[参考例5] (従来技術(3)での合成条件による合成例)

不活性ガス (アルゴンガス) 雰囲気下、プロピオニルフェニルヒドラジド (25.0 g、0.152 mol) と水素化カルシウム (10.6 g、0.251 mol) とを混合し攪拌しながら195~215℃に加熱すると激しく反応してアンモニアガスを発生した。最終的に230℃まで温度を上げて反応を完結させた。アンモニアガス発生終了後室温まで温度を下げ、メタノール-水 (2:5) (55 ml) の溶液をゆっくりと滴下した。このとき激しく反応して水素ガスが発生した。次いで酢酸エチル (100 ml) を加え、さらに水 (40 ml) を加えた。水素ガスの発生が収まった後、系を濃塩酸 (60 ml) で中和した。その後、一夜放置して固体の未反応水素化カルシウムを完全に分解させた。分液し2回水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別後溶媒留去した。残留物をゼーベル型蒸留器で減圧 (約1 mmHg) 蒸留。留出物を参考例1と同様に精製処理し、3-メチル-2-オキシインドリンの結晶11.71 g (収率: 52.8%) を得た (構造は標準物質とTLCでのR_f値が一致したことにより確認)。

[実施例1]

不活性ガス (アルゴンガス) 雰囲気下、プロピオニルフェニルヒドラジド (25.0 g、0.134 mol)、粉末市販酸化カルシウム (15.0 g、0.2

67mol) にテトラリン (沸点: 207°C、100ml) を加え、攪拌しながら温度を徐々に上げた。190°C付近から反応が始まり190~200°Cの温度を維持しながら1.5時間攪拌し、その後さらに徐々に温度を上げ最終的には220°Cで1.5時間反応させた。このとき、反応がコントロールできなくなるような激しい反応は起こらなかった。次いで室温まで冷却し、氷冷下に水(50ml)を加え、酢酸エチル(200ml)を加えた後、濃塩酸(60ml)をゆっくり加えて中和した。固体が完全に溶解した後分液し、有機層を2回水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別後溶媒を留去した。残留物を減圧蒸留(約1mmHg、沸点38~45°C)し、テトラリンを回収する。残留物を少量の酢酸エチルに溶解させ、ヘキサン(100ml)を加えると3-メチル-2-オキソインドリンの結晶が析出した。濾過後、得られた結晶をヘキサンで洗い乾燥した。その結果、3-メチル-2-オキソインドリンの結晶17.11g(収率: 76.5%)を得た。構造はTLC及び¹H-NMRスペクトル(図1参照。溶媒: 重水素化クロロホルム(CDC1))で確認した。

[実施例2~7]

酸化カルシウム、テトラリンの量を変えて実施例1と同様にして行った。その配合量及び結果を表1に示す。なお表中(1)とは化学式(1)で示されるプロピオニルフェニルヒドラジド、(2)は化学式(2)で示され3-メチル-2-オキソインドリンである。なお、得られた3-メチル-2-オキソインドリンの標準物質とTLCでのRf値が一致したことにより確認した。

表 1

実施例	(1)、g,mol	CaO、g,mol	テトラリン(ml)	反応温度(°C)	反応時間(hr)	(2)の収量(g)	収率(%)
2	25.0,0.152	5.0,0.089	50	200~230	3	10.13	45.3
3	25.0,0.152	5.0,0.089	100	200~220	3	10.53	47.1
4	25.0,0.152	7.5,0.134	100	200~220	3	13.34	59.7
5	25.0,0.152	10.0,0.178	100	200~225	3	16.06	71.9
6	25.0,0.152	20.5,0.365	100	200~230	3	17.60	78.8
7	25.0,0.152	15.0,0.267	150	200~230	3	17.49	78.3

〔実施例 8〕

不活性ガス（アルゴンガス）雰囲気下、実施例 1 と同様にして、但しテトラリンの代わりジイソプロピルベンゼン（沸点：203～210℃，100ml）を用い検討を行った。その結果、3-メチル-2-オキシインドリンの結晶 15.03g（収率：67.2%）を得た。なお、得られた 3-メチル-2-オキシインドリンの構造は標準物質と TLC での R_f 値が一致したことにより確認した。

〔実施例 9〕

不活性ガス（アルゴンガス）雰囲気下、実施例 1 と同様にし、ただし 1, 5, 9-シクロデカトリエン（沸点：237～238℃，50ml）を用いて、プロピオニルフェニルヒドラジド（12.5g、0.076mol）、酸化カルシウム（7.5g、0.134mol）、を 190～220℃で 3 時間反応させた。室温に冷却後、水（30ml）を加え、酢酸エチル（100ml）を加えた後、濃塩酸（30ml）で中和した。この中和以後の処理は実施例 1 と同様にして 3-メチル-2-オキシインドリンの結晶、8.38g（収率：75.0%）を得た。なお、得られた 3-メチル-2-オキシインドリンの構造は標準物質と TLC での R_f 値が一致したことにより確認した。

〔実施例 10～20〕

実施例 9 と同様に、ただし 1, 5, 9-シクロデカトリエンの代わりに各種高沸点溶媒を用いて 3-メチル-2-オキシインドリンを得た。そのときの配合量及び反応条件、収率について表 2 及び表 3 に示した。なお、これら表中（1）とは化学式（1）で示されるプロピオニルフェニルヒドラジド、（2）は化学式（2）で示される 3-メチル-2-オキシインドリンである。なお、得られたこれら 3-メチル-2-オキシインドリンの構造は標準物質と TLC での R_f 値が一致したことにより確認した。

表 2

実施例	溶媒	b.p (°C)	(1), g, mol	CaO, g, mol	反応温度 (°C)	反応時間 (hr)	(2)の収 量(g)	収率 (%)
10	ジフェニルエーテル (50g)	259	12.5, 0.076	7.5, 0.134	200~230	3	8.09	72.4
11	ジエチレングリコール ジベンチルエーテル (50ml)	256	12.5, 0.076	7.5, 0.134	185~220	3	8.16	73.0
12	ブチルフェニルエー テル(50ml)	210.3	12.5, 0.076	7.5, 0.134	200~230	3	8.20	73.4
13	ヘキシルエーテル (50ml)	228~ 229	12.5, 0.076	7.5, 0.134	190~230	3	8.04	72.0
14	トリ-n-ブチルアミン (50ml)	216	12.5, 0.076	7.5, 0.134	200~230	3	6.64	59.4
15	ジエチルアミン (50ml)	217	12.5, 0.076	7.5, 0.134	190~220	3	8.56	76.6

表 3

実施例	溶媒	b.p (°C)	(I), g, mol	CaO, g, mol	反応温度 (°C)	反応時間 (hr)	(2)の収 量(g)	収率 (%)
16	エチルアセリ (50ml)	205	12.5,0.076	7.5,0.134	190~220	3	8.00	71.6
17	1,8-ジブチル シクロ[5.4.0]-7 -カンテン(50g)	80 ~ 83/0.6m mHg	12.5,0.076	7.5,0.134	215~245	3.5	6.74	60.3
18	キリン(50g)	113 ~ 114/17m mHg	12.5,0.076	7.5,0.134	195~225	2.5	7.41	66.3
19	2,4-キシリリン (50ml)	218	12.5,0.076	7.5,0.134	200~220	2	7.46	66.8
20	1,2,4-トリメチ ルベンゼン(50g)	214	12.5,0.076	7.5,0.134	200~225	2	7.12	63.7

〔実施例 2 1〕

プロピオニルフェニルヒドラジド (25.0 g、0.152 mol)、水素化カルシウム (5.5 g、0.130 mol)、テトラリン (50 ml) の混合物を 190~210℃ に加熱し、アンモニアガスの発生が止むまで加熱 (3 hr 程度)。終了後室温まで温度を下げ、その後メタノール-水 (2:5) (30 ml) の溶液をゆっくりと滴下した。このとき激しく反応して水素ガスが発生した。次いで酢酸エチル (100 ml) を加え、さらに水 (30 ml) を加える。水素ガスの発生が収まった後濃塩酸 (30 ml) で中和した。その後一夜放置して固体の未反応水素化カルシウムを完全に分解させた。この系を分液し 2 回水洗し、さらに無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後溶媒留去した。残留物からテトラリンを減圧蒸留で回収した後、ゼーベル型蒸留器で減圧 (約 1 mmHg) 蒸留した。留出物を少量の酢酸エチルに溶かして三角フラスコに移し、これにヘキサン (100 ml) を加えて結晶を析出させ、氷冷し濾過。さらにヘキサンで洗い乾燥し、3-メチル-2-オキシインドリンの結晶 14.0 g (収率: 62.6%) を得た。なお、得られた 3-メチル-2-オキシインドリンの構造は標準物質と TLC での R_f 値が一致したことにより確認した。

〔実施例 2 2〕

プロピオニルフェニルヒドラジド (5.0 g、0.030 mol)、炭化カルシウム (3.0 g、0.058 mol)、テトラリン (20 ml) を攪拌しながら加熱した。210℃ 付近から反応が始まり、220℃ では激しく反応してアンモニアガスが発生した。最終的に 235℃ まで昇温して反応を完結させた。その後室温まで冷却し、水をゆっくり添加して炭化カルシウムを分解した。次いで酢酸エチル (50 ml) を加え、20% 塩酸溶液 (50 ml) を加えて中和した後、一夜放置した。その後分液して、2 回水洗し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥した。セライトを少量加えて濾過し、この濾液から酢酸エチルを留去した。さらにテトラリンを減圧蒸留で回収し、残留物をゼーベル型蒸留器で減圧蒸留した。留出物を少量の酢酸エチルに溶かして三角フラスコに移し、これにヘキサン (30 ml) を加えて結晶を析出させた。さらに氷冷し濾過した後、ヘキサンで洗い乾燥し、3-メチル-2-オキシインドリンの結晶 2.72 g (収率: 6

1. 7%)を得た。なお、得られた3-メチル-2-オキシインドリンの構造は標準物質とTLCでのR_f値が一致したことにより確認した。

[発明の効果]

5 本発明の3-メチル-2-オキシインドリンの製造方法は、高価な水素化カルシウムを用いる必要もなく、また酸化カルシウムの使用量を従来技術に比べ極めて少なくすることが可能でありながら、高収率であるため、コストの大幅な低減が可能となり、また精製或いは後処理が極めて容易となるのでこの後処理に関しても簡略化が可能である。

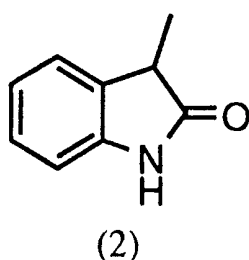
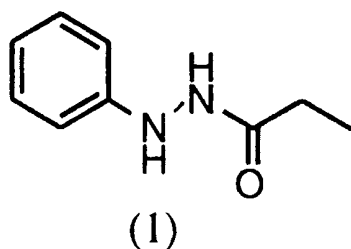
10 このように本発明の3-メチル-2-オキシインドリンの製造方法は極めて効率的で優れた製造方法である。

[図面の簡単な説明]

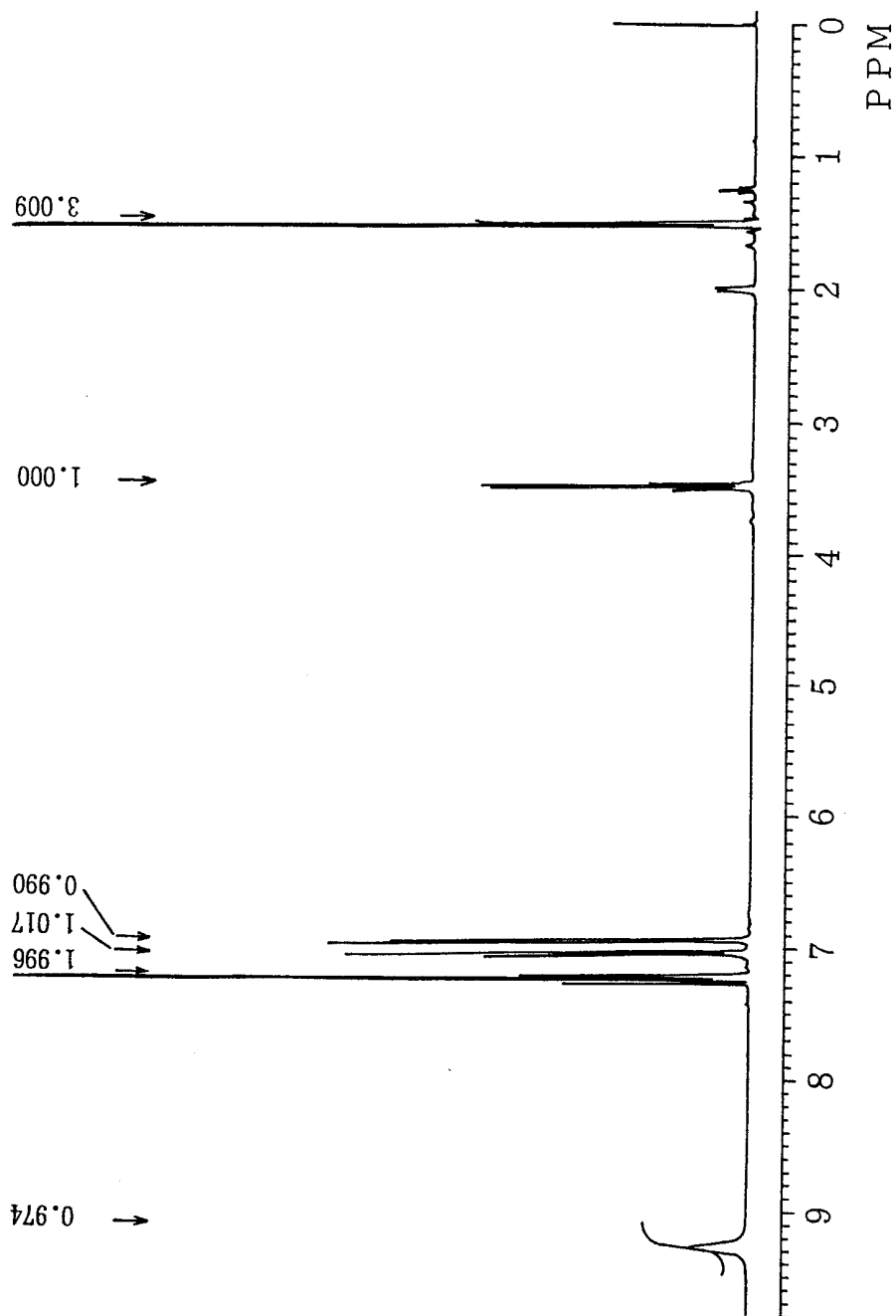
第1図は実施例で得られた3-メチル-2-オキシインドリンの¹H-NMRスペクトルを示す図である。

請求の範囲

1. 下記化学式(1)で表されるプロピオニルフェニルヒドラジドを1種或いは2種以上の塩基性カルシウム化合物の存在下で加熱して化学式(2)で示される3-メチル-2-オキシインドリンを生成させる方法において、該塩基性カルシウム化合物存在下で180℃以上の温度に耐性を有する有機溶媒をプロピオニルフェニルヒドラジドの等倍重量以上用いることを特徴とする3-メチル-2-オキシインドリンの製造方法。



2. 上記塩基性カルシウム化合物が酸化カルシウムであることを特徴とする請求項1記載の3-メチル-2-オキシインドリンの製造方法。
3. 上記有機溶媒がテトラヒドロナフタリン、ジイソプロピルベンゼン、ジエチルアニリン、エチルアニリン、ジエチレングリコールジブチルエーテル、ジフェニルエーテル、ブチルフェニルエーテル、ヘキシルエーテル、または1, 5, 9-シクロドデカトリエンから選ばれた1種以上であることを特徴とする請求項1または請求項2に記載の3-メチル-2-オキシインドリンの製造方法。



第 1 図

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP99/00026

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁶ C07D209/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl.⁶ C07D209/34

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Masao Isobe, et al., "3H-Indole no kenkyuu (I) Oxindole, Indole o heru 3,3-jichikan 3H-Indole no shin gouseihou" Journal of the Pharmaceutical Society of Japan, 94(3), (1974), p.343-50	1-3
Y	LEE, An-Rong et al., "Synthesis pf 1,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2H-indol-2-one Derivatives as Possible Nonsteroidal Cardiotonics", J. Heterocycl. Chem., 32(1), (1995), p.1-11	1-3
Y	JP, 45-28982, B1 (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 21 September, 1970 (21. 09. 70), Full text (Family: none)	1-3
Y	JP, 1-110681, A (Lab. Sobio S.A.), 27 April, 1989 (27. 04. 89), Examples & EP, 303418, A & AU, 8820566, A & DK, 8804452, A & PT, 88224, A	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
2 March, 1999 (02. 03. 99)

Date of mailing of the international search report
16 March, 1999 (16. 03. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/00026

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ C 07 D 209/34

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ C 07 D 209/34

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	磯部正雄ら, "3H-Indoleの研究 (第1報) Oxindole, Indoleを経る 3,3-ジ置換3H-Indoleの新合成法", 薬学雑誌, 94(3), (1974), p. 343-50	1-3
Y	LEE, An-Rong et al., "Synthesis pf 1,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2H -indol-2-one Derivatives as Possible Nonsteroidal Cardiotonics", J. Heterocycl. Chem., 32(1), (1995), p. 1-11	1-3
Y	J P, 45-28982, B1 (住友化学工業株式会社), 21. 9月. 1970 (21. 09. 70), 全文 (ファミリーなし)	1-3

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02. 03. 99

国際調査報告の発送日

16.03.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 C 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 1-110681, A (ラボラトワース・ソビオ・エスア一), 27. 4月. 1989 (27. 04. 89), 実施例&EP, 303418, A&AU, 8820566, A&DK, 8804452, A&PT, 88224, A	1-3