

① 日本国特許庁 (JP)

① 特許出願公開

② 公開特許公報 (A)

昭57—130970

⑤ Int. Cl.³
C 07 D 209/08

識別記号

庁内整理番号
6807—4C

④ 公開 昭和57年(1982) 8月13日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 3 頁)

④ 4-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)インドールの製造方法

明石市東朝霧丘18-10

⑦ 発明者 西忠昭

加古川市新神野8丁目11-7

⑦ 発明者 畑啓之

加古川市上荘町国包189-1

① 特 願 昭56-17282

② 出 願 昭56(1981) 2月6日

⑦ 発明者 加藤邦興

明石市魚住町西岡714-1

⑦ 出 願 人 製鉄化学工業株式会社

兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1

⑦ 発明者 河村昌男

明 細 書

1. 発明の名称 4-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)インドールの製造方法

2. 特許請求の範囲

(1) 4-(2,3-エポキシ-プロポキシ)インドールまたはその塩類とフタルイミドを反応させ、生成した4-(2-ヒドロキシ-3-フタルイミノ-プロポキシ)インドールをアルカリで加水分解することを特徴とする4-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)インドールの製造方法。

(2) 4-(2,3-エポキシ-プロポキシ)インドールの塩類が塩酸塩である特許請求の範囲(1)記載の方法。

(3) アルカリがアルカリ金属の水酸化物である特許請求の範囲(1)記載の方法。

(4) アルカリ金属水酸化物が水酸化カリウムである特許請求の範囲(3)記載の方法。

(5) 塩基触媒の存在下に反応を行なう特許請求の範囲(1)記載の方法。

(6) 塩基触媒がトリ-(n-ブチル)アミンである特許請求の範囲(5)記載の方法。

(7) 有機溶媒中で反応を行なう特許請求の範囲(1)記載の方法。

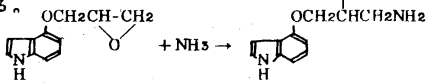
3. 発明の詳細な説明

本発明は4-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)インドールの新規な製造方法に関する。

4-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)インドールは医薬の中間原料として有用であり、たとえば頻脈(洞性頻脈、発作性頻脈)、期外収縮、本態性高血圧症に優れた治療効果を示す有用な化合物である4-(3-イソプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)インドール(一般名ヒンドロール)の原料となる化合物である。

従来4-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロ

ボキシ)インドールの合成法としては、特開昭55-151557に示されている次の方法が知られている。

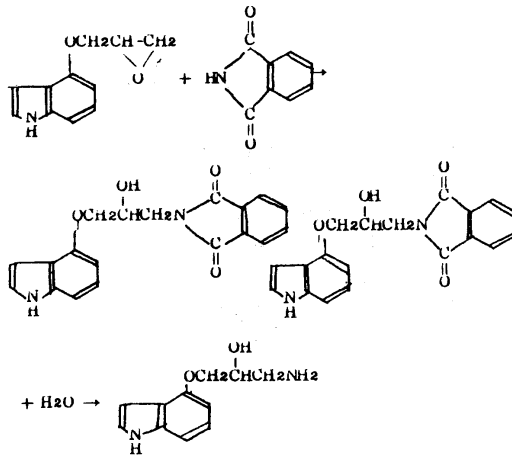


この方法はオートクレーブ等の高圧装置を使用して加圧下に行なう必要があることと、副生物が多く生成することなどの欠点がある。

かかる状況に鑑み本発明者は4-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)インドールの合成法について研究を重ねた結果、4-(2.3-エポキシ-プロポキシ)インドールまたはその塩類をフタルイミドを反応させこれを加水分解すれば収率よく4-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)インドールが得られることを知り本発明に判った。

本発明の目的は工業的に有利な4-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)インドールを製造する方法を提供するにあり、その要旨は下記の式に示すごとく、4-(2.3-エポキシ-プロポ

キシ)インドールとフタルイミドを反応させ、生成した4-(2-ヒドロキシ-3-フタルイミノ-プロポキシ)インドールをアルカリで加水分解することを特徴とする4-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)インドールの製造方法である。



本発明に使用される4-(2.3-エポキシ-プロポキシ)インドールは常法、たとえば4-ヒドロキシインドールとエピクロロヒドリンを水酸化ナトリウムの存在下で縮合反応させて容易に得られる。

本発明の4-(2.3-エポキシ-プロポキシ)インドールとフタルイミドの反応は有機溶媒中に行なうのが望ましい。有機溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサソラン、イソチルエーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類が使用されるが、メタノール等アルコール類を使用するのが望ましい。

反応にあたって触媒の添加は不可欠ではないが、第三級アミン等の塩基触媒を添加すれば好ましい結果を与える場合が多い。

反応温度は0~180℃の広い範囲で実施しうるが、40~100℃の範囲で反応させるのが好ましい。これ以下では反応速度が遅く、これ以上

では収率が低下するので好ましくない。

4-(2.3-エポキシ-プロポキシ)インドールは通常フリーの形で使用するが、塩酸塩の形で使用する方が取扱上便利な場合もある。

4-(2-ヒドロキシ-3-フタルイミノ-プロポキシ)インドールの加水分解に使用されるアルカリとしては、アルカリ金属、アルカリ土類金属の水酸化物または炭酸塩が使用されるが、中でもアルカリ金属の水酸化物が好ましい。アルカリ金属水酸化物としては LiOH 、 NaOH 、 KOH などがあるが、 KOH を使用すると好ましい結果を与える場合が多い。

加水分解の温度は50~120℃の範囲で実施できるが、中でも90~105℃の範囲で実施すると良い結果を与える。

以下、実施例を示して本発明の方法を更に詳細に説明する。

実施例1

4-(2-ヒドロキシ-3-フタルイミノ-プロ

特開昭57-130970(3)

ポキシ)インドールの製造

4-(2,3-エポキシ-プロポキシ)インドール 17.2 g (0.091モル), フタルイミド 13.4 g (0.091モル), トリ(n-ブチル)アミン 0.185 g (0.001モル) およびメタノール 30 ml を 100 ml の攪拌装置を備えた容器に入れ、窒素気流下 65°C に保つて 16 時間反応させた後、冷却し、分別して 4-(2-ヒドロキシ-3-フタルイミノ-プロポキシ)インドールの黄色結晶 26.9 g (0.080モル)を得た。収率は 88% であつた。

4-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)インドールの製造

4-(2-ヒドロキシ-3-フタルイミノ-プロポキシ)インドール 10.0 g (0.030モル) および 10% KOH 200 g を 300 ml の攪拌装置を備えた容器に入れ、窒素気流下、100~102°C に保つて 10 時間反応させた。冷却後酢酸エチル 200 ml で生成物を抽出し、抽液を硫酸マグ

(0.024モル)を得た。収率は 80% であつた。

出願人 製鉄化学工業株式会社

代表者 松本 暁

ネシウムで脱水した後、酢酸エチルを留去して淡褐色の固体を得た。この乾固物を酢酸エチル-シクロヘキサン混合溶媒で再結晶させ、4-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)インドール 5.25 g (0.0255モル)を得た。収率は 85% であつた。

実施例 2

4-(2-ヒドロキシ-3-フタルイミノ-プロポキシ)インドールの製造

メタノールのかわりにテトラヒドロフランを使用した以外は実施例 1 と同様にして 4-(2-ヒドロキシ-3-フタルイミノ-プロポキシ)インドール 22.9 g (0.0683モル)を得た。収率は 75% であつた。

4-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)インドールの製造

KOH のかわりに NaOH を使用した以外は、実施例 1 と同様にして 4-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)インドール 4.94 g