

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D453/02

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95193952.1

[45]授权公告日 2000 年 1 月 5 日

[11]授权公告号 CN 1048013C

[22]申请日 1995.5.9 [24]颁证日 1999.8.21

[21]申请号 95193952.1

[30]优先权

[32]1994.5.14 [33]GB [31]9409705.2

[86]国际申请 PCT/EP95/01757 1995.5.9

[87]国际公布 WO95/31456 英 1995.11.23

[85]进入国家阶段日期 1997.1.3

[73]专利权人 史密丝克莱恩比彻姆有限公司

地址 英国英格兰米德尔塞克斯郡

[72]发明人 S·M·布罗米治 M·沃义耳

E·A·发卢克 M·J·休斯

J·吉特林汉姆 G·T·波列特

[56]参考文献

EP392803 1990.8.17 C07D53/02

审查员 陈 真

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

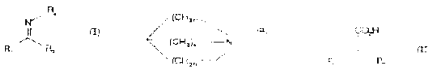
代理人 吴玉和 王景朝

权利要求书 3 页 说明书 12 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 氮杂二环衍生物的制备方法

[57]摘要

制备式(I)化合物或其药学上可接受的盐的方法,其中R₁表示(a),其中r表示2至4的整数,s表示1或2,t表示0或1;R₂是OR₄基,在此R₄是C₁₋₄烷基,C₂₋₄链烯基或C₂₋₄炔基或OCOR₅基,在此R₅是氢或R₄;R₃是CN;所述方法包括使式(II)化合物其中R'₁是R₁或可转化为R₁的基团,和R'₃是吸电子基团,与亚硝酸源反应,其后将所得=NOH基转化为=NR₂,其中R₂如式(I)定义,当R'₁和R'₃不是R₁和R₃时将其转化为R₁和R₃,其后非强制性地形成药学上可接受的盐。

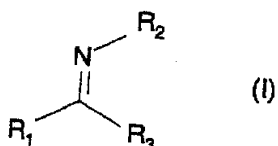


ISSN 1000-8427

权 利 要 求 书

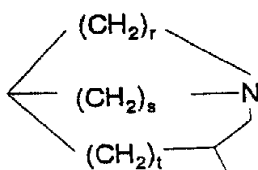
1、制备式(I)化合物或其药学上可接受的盐的方法

5



其中 R_1 表示

10



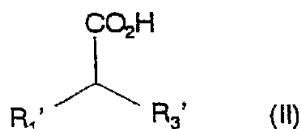
其中 r 表示 2 至 4 的整数, s 表示 1 或 2 而 t 表示 0 或 1;

15 R_2 是 OR_4 基, 在此 R_4 是氢, C_{1-4} 烷基, C_{2-4} 链烯基或 C_{2-4} 炔基或 OCOR_5 基, 在此 R_5 是氢或 R_4 ; 和

R_3 是 CN ;

所述方法包括使式(II)化合物

20



25 其中 R_1' 是 R_1 或可转化成 R_1 的基团, R_3' 是 CN , 与亚硝酸源反应, 然后可任选地或必要时, 将所得 $=\text{NOH}$ 基转化为 $=\text{NR}_2$, 其中 R_2 如式(I)中定义, 当 R_1' 和 R_3' 不是 R_1 和 R_3 时, 将其转化为 R_1 和 R_3 , 其后非强制性地形成盐, 条件是, 当 R_2 不是 OH 时, 该盐为药学上可接受的盐。

2、按照权利要求 1 的方法, 其中 (r, s, t) 是 $(2, 2, 0)$ 和 R_2 是甲氧基。

30

3、按照权利要求 1 的方法, 其中 R_2 是 OH 。

4、按照权利要求 1 的方法, 其中亚硝酸源是碱金属亚硝酸盐。

5、按照权利要求4的方法，其中所述亚硝酸盐是亚硝酸钠。

6、按照权利要求1的方法，其中式(I)化合物的不同立体异构体形式被彼此分离。

7、按照权利要求6的方法，其中通过用2,3:4,6-二-O-异亚丙基-2-酮-L-古洛糖酸处理来拆分R₂不是OH的式(I)化合物的光学异构体。

8、按照权利要求7的方法，其中外消旋化合物[R, S]- α -(甲氧亚氨基)- α -(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)乙腈被拆分成R-(Z)异构体，其中包括用2,3:4,6-二-O-异亚丙基-2-酮-L-古洛糖酸处理该外消旋化合物，分离拆分出的R-(Z)异构体为晶状古洛糖酸盐，用强碱非强制性地外消旋化该母液，通过重复该处理方法得到又一份拆分出的R-(Z)异构体古洛糖酸盐，其后将拆分出的R-(Z)异构体转化为游离碱或药学上可接受的盐。

9、按照权利要求6的方法，其中外消旋化合物[R, S(Z)]- α -(肟基)- α -(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)乙腈被拆分出R-(Z)异构体，其中包括用L-(+)-酒石酸或D-(+)-苹果酸处理该外消旋化合物，分离拆分出的R-(Z)异构体为晶状酒石酸盐或苹果酸盐并其后将该盐转化为游离碱。

10、按照权利要求1的方法，生成[R-(Z)]- α -(甲氧亚氨基)- α -(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)乙腈或其药学上可接受的盐，其中包括用碱处理按权利要求9制备的[R-(Z)]- α -(肟基)- α -(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)乙腈，甲基化该产物并于其后非强制性地形成药学上可接受的盐。

11、按照权利要求1的方法，用于制备[R-(Z)]- α -(甲氧亚氨基)- α -(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)乙腈。

12、按照权利要求1的方法，用于制备[R-(Z)]- α -(甲氧亚氨基)- α -(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)乙腈一盐酸盐。

13、按照权利要求10的方法，用于制备[R-(Z)]- α -(甲氧亚氨基)- α -(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)乙腈。

14、按照权利要求10的方法，用于制备[R-(Z)]- α -(甲氧亚氨基)- α -(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)乙腈一盐酸盐。

15、如权利要求 1 中定义的式(I)化合物, 其中 R_2 是 OH, 和 R'_1 是 R_1 , 为两性离子形式。

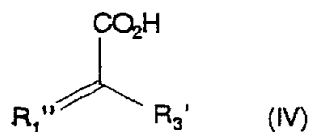
16、权利要求 15 的化合物, 选自: 下述一组化合物: 两性离子 $[R, S - (Z)] - \alpha - (\text{脞基}) - \alpha - (1 - \text{氮杂二环}[2.2.2]\text{辛} - 3 - \text{基})\text{乙腈}$ 或两性离子 $[R - (Z)] - \alpha - (\text{脞基}) - \alpha - (1 - \text{氮杂二环}[2.2.2]\text{辛} - 3 - \text{基})\text{乙腈}$ 。

17、如权利要求 1 中定义的式(II)化合物。

18、权利要求 17 的化合物, 它是 $\alpha - \text{氟基} - 1 - \text{氮杂二环}[2.2.2]\text{辛烷} - 3 - \text{乙酸}$ 。

19、式(IV)化合物:

10



15 其中 R_1'' 是可通过氢化双键转化成 R_1' 的基团, R_1' 和 R_3' 如权利要求 1 定义。

20、权利要求 19 的化合物, 它是 $1 - \text{氮杂二环}[2.2.2]\text{辛} - 3 - \text{亚基氟基乙酸}$ 。

说明书

氮杂二环衍生物的制备方法

本发明涉及具有药物活性的化合物的制备方法。

5 EP - A - 0392803(Beecham Group P.L.C.)公开了某些氮杂二环化合物,它们通过作用于中枢神经系统内毒碱受体而增强乙酰胆碱的功能。

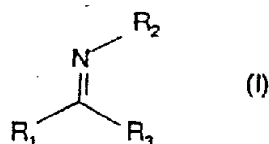
从而这些化合物具有治疗和/或预防哺乳动物痴呆的潜在用途。也公开了多种制备方法。

10 WO 93/17018 和 WO 92/03433 公开了制备 EP - A - 0392803 中所公开的某些化合物的有用中间体的某些用途。

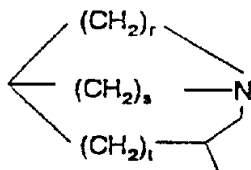
我们现已开发了一种制备 EP - A - 0392803 中公开的一组化合物的改进方法。

本发明提供一种制备式(I)化合物或其药学上可接受的盐的方法:

15



20 其中 R_1 表示



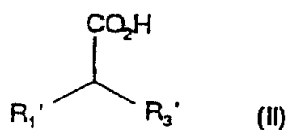
25

r 表示 2 至 4 的整数, s 表示 1 或 2 而 t 表示 0 或 1;

R_2 是 OR_4 基, 其中 R_4 是 C_{1-4} 烷基, C_{2-4} 链烯基或 C_{2-4} 炔基, 或 $OCOR_5$ 基团, 其中 R_5 是氢或 R_4 ;

R_3 是 CN;

30 所述方法包括使式(II)化合物



5

其中 R'_1 是 R_1 或易转化为 R_1 的基团, 和 R'_3 是吸电子基团, 和亚硝酸源反应, 此后将所得 $=\text{NOH}$ 基转化为 $=\text{NR}_2$, 其中 R_2 如式(I)中所定义, 当 R'_1 和 R'_3 不是 R_1 和 R_3 时, 将其转化为 R_1 和 R_3 , 其后非强制性地形成药学上可接受的盐。

10 式(I)化合物可以包括几何异构体如E和Z的若干立体异构体形式存在, 对某些化合物, 以包括对映体的若干立体异构体形式存在。使用一般的方法可将不同的立体异构体彼此分离开来。

如果需要, 用酸可将式(I)化合物制成酸加成盐, 所述的酸如一般的药学上可接受的酸, 例如盐酸、氢溴酸、磷酸、乙酸、富马酸、水相酸、
15 柠檬酸、乳酸、扁桃酸、酒石酸、草酸和甲磺酸。

术语药学上可接受的盐包括溶剂化物和水合物。这样, 当式(I)化合物或其药学上可接受的盐形成溶剂化物或水合物时, 这些也构成本发明范围。

优选的(r, s, t)组合包括(2, 2, 0), (2, 1, 1), (3, 1, 1),
20 (2, 1, 0)和(3, 1, 0), 最优选(2, 2, 0)。

在 R_2 中的 R_4 和 R_5 基团优选选自甲基、乙基、烯丙基和炔丙基。 R_2 的合适含意包括甲氧基、乙氧基、烯丙氧基、炔丙氧基和乙酰氧基, 优选甲氧基。

适合的吸电子基团的实例包括 CN , CO_2R 和 $\text{CON}(\text{R})_2$, 其中各 R
25 独立地是 H 、 C_1-8 烷基、 C_2-8 链烯基、 C_2-8 炔基、 C_3-8 环烷基、 C_3-8 环烷基 C_1-4 烷基或芳基 C_1-4 烷基, 其中芳基选自非强制性取代的苯基和萘基。苯基和萘基上的取代基的适合的实例包括 1 个或多个, 例如 1 至 3 个选自卤素、羟基、 C_1-4 烷氧基和 C_1-4 烷基的取代基。 R'_3 优选是 CN 。

30 在与亚硝酸源反应之前, 式(II)化合物可以能水解为游离酸的酯形式被提供。

式(II)化合物与亚硝酸源的反应, 例如与亚硝酸碱金属盐如亚硝酸

钠的反应可以在含水酸如盐酸中例如在 0 °C 至 50 °C 完成。

碱化后，反应生成式(III)化合物：



10 当 R'₁ 是 R₁ 在此(r, s, t)是(2, 2, 0)而 R'₃ 是 CN, 或(III)化合物的 Z 异构体可以以反应混合物中以两性离子形式结晶出来。两性离子形式的式(III)化合物是新的并且本身形成本发明的一部分。

式(III)肟的 = NOH 基可以通过常规途径转化为 = NR₂, 例如 R₂ 是 OCOR₅ 的化合物可用酰化剂如酰卤例如乙酰氯使其酰化。R₂ 是 OR₄ 的化合物可用烷基化剂使其烷基化, 烷基化剂如甲苯磺酸甲酯(对甲苯磺酸甲酯)或烷基卤, 例如甲基碘。烷基化优选在 - 20 °C - 40 °C, 更优选 0 °C - 40 °C, 例如 18 °C - 36 °C, 最优选低于 35 °C 下进行, 优选在烷基化之前用碱例如叔丁醇钾处理式(III)肟。

不是 CN 的 R'₃ 基团通常可以将其转化成 CN, 例如如果需要通过转化为伯酰胺然后进行脱水。

20 不是 R₁ 的 R'₁ 的实例包括适合的氮杂环前体, 它可如例如 EP0392803 中所述被环化。

式(I)化合物的不同立体异构体形式可用一般的方法将一个从另一个中分离出来, 例如用色谱分离方法或者在处理式(I)化合物或前面的中间如式(III)化合物时, 可使用手性拆分试剂分离对映体, 这些试剂如 L - (+)酒石酸, D - (+) - 苹果酸, 古洛糖酸衍生物如 2, 3:4, 6 - 二 - O - 异亚丙基 - 2 - 酮 - L - 古洛糖酸, 樟脑磺酸, 二苯甲酰基酒石酸, 扁桃酸和(S) - (+) - 和(R) - (-) - 1,1' - 联萘 - 2,2' - 二基磷酸氢盐, 或用手性色谱法拆分。为了拆分(r,s,t)是(2,2,0), R₂ 是甲氧基和 R₃ 是 CN 的式(I)化合物, 特别优选 2, 3:4, 6 - 二 - O - 异亚丙基 - 2 - 酮 - L - 古洛糖酸并能分离 E/Z 几何异构体。拆分方法构成本发明的另一方面。由分离得到的不期望的对映体可用强碱如叔丁醇钾处理而被外消旋化, 所得的对映体和几何异构体混合物再进行分离以提供所需的异构体。为拆分 R'₁ 是 R₁, (r, s, t)是(2, 2, 0)和 R'₃ 是 CN 的式(III)

25

30

化合物, L - (+) - 酒石酸和 D - (+) 苹果酸是特别优选的, 拆分方法构成本发明的另一方面。

因此, 本发明从而提供了拆分由本发明方法非强制性地获得的[R, S] - α - (甲氧基亚氨基) - α - (1 - 氮杂二环[2.2.2]辛 - 3 - 基)乙腈的方法, 包括用 2, 3:4, 6 - 二 - O - 异亚丙基 - 2 - 酮 - L - 古洛糖酸处理外消旋化合物, 分离拆分出的为晶状古洛糖酸盐的 R - (Z)异构体, 用强碱非强制性地消旋母液, 通过重复所述处理方法获得另一份拆分出的 R - (Z)异构体古洛糖酸盐, 并在其后将拆分出的 R - (Z)异构体转化为游离碱或药学上可接受的盐。

10 本发明进一步提供了拆分外消旋[R, S - (Z)] - α - (肟基) - α - (1 - 氮杂二环[2.2.2]辛 - 3 - 基)乙腈的方法, 包括用 L - (+) - 酒石酸或 D - (+) - 苹果酸处理用本方法非强制性获得的外消旋化合物, 分离拆分出的为晶状酒石酸盐或苹果酸盐的 R - (Z)异构体, 然后将所述盐转化为游离碱。

15 在制备所期望的(r, s, t)是(2, 2, 0), R₂是甲氧基和 R₃是CN的式(I)化合物的 R - (Z)异构体中, 优选得到如上述的式(III)中间体化合物的 Z 异构体。在 = NOH 基甲基化之前, 可将式(III)肟的 Z 异构体拆分为所期望的 R 对映体。业已发现碱处理拆分出的肟不会产生不期望的肟外消旋化, 甲基化平稳地产生所需要的最终化合物的 R - (Z)异构体。此甲基化方法构成本发明另一部分。

20 本发明从而提供了制备[R - (Z)] - α - (甲氧基亚氨基) - α - (1 - 氮杂二环[2.2.2]辛 - 3 - 基)乙腈或其药学上可接受的盐的方法, 包括用碱处理用本发明拆分方法非强制性地获得的[R - (Z)] - α - (肟基) - α - (1 - 氮杂二环[2.2.2]辛 - 3 - 基)乙腈, 甲基化该产物, 然后非强制性地生成药学上可接受的盐。

25 甲基化可引起在肟氮原子上的某些烷基化得到氮羰基。甲基化后用碱如 K₂CO₃ 水溶液于升高的温度如 50 - 60 °C 水解反应混合物导致除去氮羰基副产物。

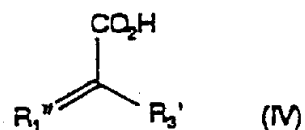
如果需要, 通过从适合的溶剂如水(对式(III)化合物而言)或乙酸乙酯/甲醇(对式(I)化合物而言)重结晶手性盐, 可以达到较高的对映体纯度。

本发明也提供制备式(III)化合物的方法, 包括用亚硝酸源如碱金属

亚硝酸盐与式(II)化合物反应, 然后, 当 R'_1 和 R'_3 不是 R_1 和 R_3 时, 将其转化为 R_1 和 R_3 并于其后非强制性地形成盐。

式(II)化合物可从相应的式(IV)化合物或其酯制备:

5



式中 R''_1 是可通过氢化该双键转化成 R'_1 的基团,

其方法是按照标准工艺氢化, 接着非强制性地酯水解并分别将 R'_1 和 R'_3 转化为 R_1 或 CN 。

10

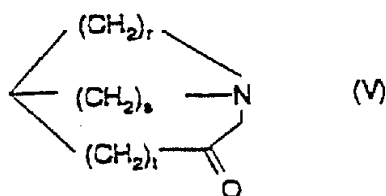
式(IV)化合物和其酯的还原优选按下述方式进行: 在大气压或升高的压力下, 在贵金属催化剂如钯/碳存在下用氢处理式(IV)化合物和其酯。可以分离所得式(II)化合物, 或将反应产物直接用于与亚硝酸源的反应。

15

式(II)和(IV)化合物是新的, 因此构成本发明的一部分。

用化合物 $R'_3 \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 或其酯与式(V)化合物反应:

20



接着非强制性地分别将 R'_1 和/或 R'_3 转化为 R_1 或 CN 来制备式(IV)化合物。

25

式(V)化合物的反应可在碱, 如氢氧化钠, 水溶液中, 于中等温度, 例如室温至 50°C 下进行。

当 R'_3 基是羧基衍生物如烷氧羰基时, 用上述的转化方法可将其转化为氰基, 但优选在氢化或与碱金属亚硝酸盐反应前进行。

然而, 如上所述, R'_3 优选是氰基并不需要转化。

30

式(V)中间体是已知化合物(例如在 Thill 等 J.Org. Chem., 1968,33,4376 中所述)或可以类似地制备。

式(I)化合物在治疗中的用途如 EP - 0392803 中所述。

下面的实施例说明本发明。

实施例 1

制备[R, S - (Z)] - α - (脞基) - α - (1 - 氮杂二环[2.2.2]辛 - 3 - 基)乙腈

5 方法 A

步骤 1. 制备 1 - 氮杂二环[2.2.2]辛 - 3 - 亚基氰基乙酸

将奎宁环二酮盐酸盐(32g, 0.2 mol)和氰基乙酸(20.2g, 1,2 当量)在水(65ml)中的混合物进行机械搅拌直至得到溶液。然后浸入冰 - 水浴中将该溶液冷至约 10 °C, 搅拌下, 于 1 小时期间分批加入氢氧化钠片
10 (27.0g, 3.4 当量), 同时用冰浴保持反应温度为 15 - 25 °C。然后将所得溶液于约 20 °C 再搅拌 1.5 小时, 其后沉淀该产物钠盐的稠悬浮液, 该混合物的温度升至 25 °C。

室温下继续搅 1 小时, 然后于 0.5 小时期间滴加浓 HCl(37ml), 通过外部冷却保持混合物温度于约 20 °C。当加入酸后悬浮液就溶解, 得
15 到一种近似的溶液, 在加酸的后期沉淀出产物的游离酸。细心调节该混合物的最终 pH 为 pH7, 然后再继续搅拌 0.5 小时, 接着将混合物于室温放置 48 小时。然后再搅拌, 同时冷至 0 - 5 °C 三小时, 接着进行吸滤。用少量冰冷却水洗涤滤并, 然后干燥, 首先吸滤, 然后于 40 - 45 °C, 高真空下过夜。产量: 34.0g (90%)。

20 NMR (250 MHz, D₂O) δ = 2.02 - 2.17 (2H, m), 2.19 - 2.34 (2H, m), 3.30 - 3.57 (5H, m), 4.61 (2H, s).

步骤 2 制备 α - 氰基 - 1 - 氮杂二环[2.2.2]辛烷 - 3 - 乙酸

将步骤 1 的腈酸(20g, 0.1 mol)悬浮于水(100ml)中并加入 5 % Pd -
25 C 糊(87L 型, 61 % 湿度, 3.0g)。于氢气中大气压下剧烈搅拌该混合物 22 小时。然后经过硅藻土吸滤, 得到还原了的腈酸溶液, 其性质和纯度通过蒸发等分试样的 NMR(D₂O)来检验。步骤 2 产物的溶液直接用于下一步骤。

30 NMR (250 MHz, D₂O) δ = 1.85 - 2.24 (4.35H, m), 2.30 - 2.36 (0.65H, m), 2.63 - 2.80 (1H, m), 3.08 - 3.45 (5H, m) 3.56 - 3.77 (1H, m).

步骤 3 制备标题化合物

用冰浴于搅拌下将步骤 2 的溶液冷至 0 - 5 °C，此时于 1 - 2 分钟期间也加入浓 HCl (19ml, 0.24 mol)。于 1 小时期间滴加 NaNO₂(17g, 0.25 mol)水(230ml)溶液，同时保持温度为 0 - 5 °C。最初生成浅蓝色溶液，然后变成浅绿色，气体(CO₂)释放也变得十分明显。加入完成后，将该混合物于冰浴中搅拌，同时使其缓慢温热至室温过夜。由碱化和蒸发等分试样得到的残留物的 NMR(D₂O)表明存在肟的 E:Z 混合物(约 1:4 比率)。搅拌该中性反应混合物并滴加 NaOH (4.17g, 0.1 mol)水(6ml)溶液碱化至 pH8-9，10 分钟期间沉淀出产物两性离子 Z - 异构体。搅拌该悬浮液同时冷至 0 - 5 °C 三小时，然后于吸滤前，于上述温度下将其放置过夜。用少量冰冷却水洗涤滤并，然后吸滤干燥，再于 40 - 45 °C 高真空干燥，得到实施例 1 标题化合物。产量：12.6g (68%)。

NMR (250 MHz, D₂O) δ = 1.82 - 1.88 (3H, s),
3.43 (5H, m), 3.50 - 3.65 (1H, m), 3.67 -

15 用浓 HCl (20ml) 酸化过滤得到的母液，然后使其于室温放置 18 小时，将主要存在的 E 异构体转化为 Z - 异构体。用 40 % NaOH 水溶液碱化至 pH 为 8 - 9，产出第二份标题化合物，将其用类似方法滤出并干燥。产量：2.2g (12%)。

方法 B

20 步骤 1 制备 1 - 氮杂二环[2.2.2]辛 - 3 - 亚基氰基乙酸

于 30 分钟期间将 40 % NaOH 水溶液(370ml, 3.7 mol)加入搅拌过的 3 - 奎宁环二酮盐酸盐(600g, 3.7 mol)的水(300ml)悬浮液中，同时保持温度 15 - 25 °C。然后将所得化合物冷至 15 °C，在 30 分钟期间以稳定的液流形式加入氰基乙酸(380g, 4.5 mol)的水(150ml)溶液，同时搅拌并保持温度为 15 - 20 °C。加入结束后，于 45 分钟分步加入再一份 40 % NaOH 水溶液(900ml, 9.0 mol)，同时搅拌并保持温度 15 - 20 °C。然后将所得浅红色溶液于室温搅拌 2 小时，然后冷至 15 °C。播入真正的 1 - 氮杂二环[2.2.2]辛 - 3 - 亚基氰基乙酸钠晶种诱发生成相同的结晶，然后将该混合物再冷至 7 °C，同时进行搅拌直至得到该钠盐稠浆液。于此温度再搅拌 45 分钟后，以稳定的液流形式于 45 分钟期间加入浓 HCl (725ml)和水(725ml)的混合物，同时搅拌并保持温度于 15 - 20 °C。调节 pH 至 7 后，将步骤 1 产物的浆液于室温再搅拌 45 分钟，然后直接

用于步骤2。

步骤2 制备 α -氰基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-乙酸

将10 % Pd-C 催化剂(487 型, 干粉, 66g)加入步骤1 产物的浆液中, 然后于氢气中大气压下将该混合物搅拌 65 小时。通过硅藻土吸滤, 得到步骤2 产物的溶液, 通过蒸发的等分试样的 NMR(D₂O)检验其性质和纯度。该溶液直接用于下一步骤。

步骤3 制备标题化合物

搅拌下将步骤2 溶液冷至 7 °C 并于 5 分钟期间加入浓 HCl (790 ml, 9.3 mol)。将搅拌过的混合物冷至 4 °C, 然后于 1 小时期间加入 NaNO₂(360g, 5.2 mol)的水(510ml + 60ml 洗液)溶液, 同时保持温度为 4 - 6 °C。最初生成的很浅的蓝色溶液变成浅绿色, 同时产生气体(CO₂)也变得十分明显。加入完成后, 将该混合物于 4 - 6 °C 再搅拌 2 小时, 然后使其缓慢温热至室温过夜。从中和并蒸发过的等分试样得到的残留物的 NMR (D₂O)表明, 肟的 E:Z 混合物(~1:5)与少量未反应的 3-奎宁环二酮(3 - 4%)共同存在。

将该反应混合物进行搅拌并于 1 小时期间以稳定的液流形式加入 40 % NaOH 水溶液(390 ml, 3.9 mol), 同时保持温度于 20 - 25 °C。在加入期间沉淀出两性离子 Z-肟产物。继续加入 40 % NaOH 水溶液直至最终达到 pH8 - 9。搅拌下将所得 Z-肟悬浮液冷至 4 - 5 °C 并于此温度保持 2 小时, 然后吸滤。用冰冷却水(600ml)洗涤滤并, 吸干过夜。于 50 - 55 °C 高真空下将产物最终干燥至恒重, 得到标题化合物。产量: 455g(以 3-奎宁环二酮盐酸盐计 68 %)。

实施例 2

制备 [R - (Z)]- α -(肟基)- α -(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)乙腈

步骤 1

向从实施例 1 得来的搅拌过的外消旋两性离子[R, S - (Z)]- α -(肟基)- α -(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)乙腈(20.0g, 0.11 mol)在水(148ml) 中的悬浮液中于 35 °C 加入于 30 °C 的 L(+)酒石酸(16.8g, 0.11 mol)的水(100ml)溶液。将所得混合物温热至 50 °C, 得到均相溶液, 然后将其于室温搅拌 20 小时。滤出晶状产物, 用水(20ml)洗涤然后在过滤器上吸干。

步骤 2

由步骤 1 得来的潮湿固体用水(49ml)浆化并加热至 95 °C, 得到均相溶液。室温下搅拌该溶液, 不时加入真正的 [R - (Z)] - α - (肟基) - α - (1 - 氮杂二环[2.2.2]辛 - 3 - 基)乙腈 L - (+) - 酒石酸盐晶种晶体, 直至开始结晶。室温下继续搅拌 16 小时。滤出晶状产物, 用水(8ml)洗涤, 然后吸干, 以得到高对映体纯的酒石酸盐(e.e.>99%), (2.5g, 68%)。

NMR (250 MHz, DMSO) δ = 1.65 (2H, m), 1.85 (2H, m), 2.22 (1H, m), 2.95-3.20 (5H, m), 3.35 (2H, d, J = 7Hz), 4.05 (2H, s).

步骤 3

10 将从步骤 2 得来的[R - (Z)] - α - (肟基) - α - (1 - 氮杂二环[2.2.2]辛 - 3 - 基)乙腈 L - (+) - 酒石酸盐(12.5g, 38 mmol)在水(60 ml)中的浆液进行搅拌并加热至 95 °C, 得到均相溶液。将氢氧化钠水液(10M)以 0.5ml 为一份加入该溶液中。绘制出溶液的 pH 对所加碱体积的曲线, 确定第二次快速 pH 变化为加碱的终点。总共加入 7.5ml 碱。将混合物
15 冷至 0 °C, 然后于此温度下搅拌 1.5 小时。滤出晶状固体, 用小体积冷水洗涤, 然后于 60 °C 真空干燥, 得到高对映体纯(e.e.>99.8%)标题化合物(6.3g, 93%)。

NMR (400 MHz, DMSO) δ = 1.38 (1H, m), 1.48 (1H, m), 1.60 (2H, m), 2.00 (1H, m), 2.65-2.75 (5H, m), 2.90-3.05 (2H, m), 13.10 (1H, s, br).

20

实施例 3

制备 [R, S - (Z)] - α - (甲氧亚氨基) - α - (1 - 氮杂二环[2.2.2]辛 - 3 - 基)乙腈

25 将由实施例 1 得来的两性离子[R, S - (Z)] - α - (肟基) - α - (1 - 氮杂二环[2.2.2]辛 - 3 - 基)乙腈(35.1g, 196 mmol)悬浮于 DMSO(250ml)和 THF(175ml)的混合物中并于氮气下搅拌同时冷至 10 °C。将叔丁醇钾(21.9g, 195 mmol)一次加入并继续搅拌约 0.5 小时, 直至产生黄色溶液。升温至 15 °C, 然后用外部冷却降温。用丙酮/CO₂ 浴使该溶液温度降至 - 1 °C, 在 45 分钟期间滴加入甲苯磺酸甲酯(36.0g, 194 mmol)的 THF(75ml)溶液, 同时保持反应温度为 0 - 2 °C。将混合物于 0 - 5 °C 再搅拌 0.5 小时, 在此期间生成稠的黄色悬浮液。加入冰
30 冷却水(100ml), 将所得溶液转入含另一份水(100ml)的分液漏斗中。用

EtOAc(200ml + 5 × 130ml 份)萃取该混合物并用水(3 × 40ml)然后用盐水(20ml + 40ml)洗涤合并的萃取液, 接着在 Na₂SO₄上干燥。蒸发得到标题化合物为流动的黄色油, 通过 HPLC 相对测定纯度为 91 %。产量: 29.4g (78%)。

5 NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 1.40 - 1.55 (1H, m), 1.58 - 1.80 (3H, m), 2.07-2.20 (1H, m), 2.60 - 3.14 (6H, m), 3.20 - 3.34 (1H, m), 4.08 (3H, s).

实施例 4

10 制备 [R - (Z)] - α - (甲氧亚氨基) - α - (1 - 氮杂二环[2.2.2]辛 - 3 - 基)乙腈

方法 A

拆分[R, S - (Z)] - α - (甲氧亚氨基) - α - (1 - 氮杂二环[2.2.2]辛 - 3 - 基)乙腈

15 向从实施例 3 得来的[R, S - (Z)] - α - (甲氧亚氨基) - α - (1 - 氮杂二环[2.2.2]辛 - 3 - 基)乙腈(105.3 mg, 0.55 mmol)的乙醇(0.1 ml)溶液中加入 2,3:4,6 - 二 - O - 异亚丙基 - 2 - 酮 - L - 古洛糖酸一水合物(79.7 mg, 0.27 mmol)的乙醇(0.5ml)溶液。于室温搅拌所得溶液, 然后放置 16 小时。滤出晶状产物, 用小体积冷乙醇洗涤, 然后于 60 °C 真空干燥, 得到标题化合物为它的 2,3:4,6 - 二 - O - 异亚丙基 - 2 - 酮 - L - 古洛糖酸盐(44.5 mg, 34%), 高对映体纯(e.e.>97%)。

20 NMR (250 MHz, DMSO) δ = 1.20 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.60 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.16 (1H, m), 2.75-3.15 (5H, m), 3.20 (2H, m), 3.85 (1H, m), 3.95-4.10 (2H, m), 4.05 (3H, s), 4.20 (1H, m), 4.66 (1H, s).

方法 B

25 拆分[R, S] - α - (甲氧亚氨基) - α - (1 - 氮杂二环[2.2.2]辛 - 3 - 基)乙腈的 E/Z 混合物

步骤 1

30 将[R, S - (E, Z)] - α - (甲氧亚氨基) - α - (1 - 氮杂二环[2.2.2]辛 - 3 - 基)乙腈(41g)溶于乙酸乙酯(100ml), 加入 2,3:4,6 - 二 - O - 异亚丙基 - 2 - 酮 - L - 古洛糖酸一水合物(22.5g, 0.077 mol)的乙酸乙酯(400 ml)溶液。放置 16 小时产生结晶。过滤分离该晶体, 得到 2,3:4,6 - 二 - O - 异亚丙基 - 2 - 酮 - L - 古洛糖酸盐(19.3g, 0.041 mol,

54%)。

步骤 2

用 5 % 碳酸钾水溶液洗涤[R, S - (E, Z)] - α - (甲氧亚氨基) - α - (1 - 氮杂二环[2.2.2]辛 - 3 - 基)乙腈的乙酸乙酯溶液(在步骤 1 中结晶得到的母液), 然后用饱和碳酸钾水溶液洗涤并浓缩。将残留物溶于 THF(约 30(重量)%溶液), 加入叔丁醇钾(5(重量)%)。1 小时后反应物在乙酸乙酯和 5 % 碳酸钾水溶液间分配。分离有机相, 洗涤(5% K₂CO₃ 水液), 干燥, 经硅胶过滤并浓缩, 得到外消旋混合物。

该外消旋混合物用作按步骤 1 拆分的原料。

10 实施例 5

制备 [R - (Z)] - α - (甲氧亚氨基) - α - (1 - 氮杂二环[2.2.2]辛 - 3 - 基)乙腈一水合物

方法 A

步骤 1 - 分离标题化合物为游离碱

15 将从实施例 4, 方法 B, 步骤 1 得到的盐(86g)溶于水(400ml)中, 用饱和碳酸钾水溶液碱化该溶液。用乙酸乙酯(500ml)萃取该溶液并用 5 % 碳酸钾水溶液(2 × 100ml), 然后用饱和碳酸钾水溶液(2 × 20ml)洗涤萃取液。再用 400ml 乙酸乙酯萃取合并的水相并如上洗涤萃取液。用碳酸钾干燥合并的乙酸乙酯萃取液并浓缩至得到游离碱(38g)。

20 步骤 2 - 生成盐(标题化合物)

将从步骤 1 得到的游离碱(63g, 0.33 mol)溶于异丙醇(500ml)并加入浓盐酸(28ml, 0.33 mol)。用乙酸乙酯(11)稀释该混合物并过滤收集固体, 用乙酸乙酯(2 × 100ml)洗涤并于减压下(1mm Hg)于室温干燥 4 小时, 得到标题化合物(43.9g)。

25 浓缩母液至 250ml 并加入乙酸乙酯(500ml)得到第二份产物。按上述洗涤并干燥(14.3g)。

方法 B

30 将由实施例 2 得到的两性离子[R - (Z)] - α - (脞基) - α - (1 - 氮杂二环[2.2.2]辛 - 3 - 基)乙腈悬浮于 DMSO(42ml)和 THF(12ml)的混合物中并于氮气氛下搅拌同时冷至 7 °C。一次加入叔丁醇钾(3.76g, 33 mmol)。移去冷浴, 继续搅拌 15 分钟, 在此期间生成均相溶液并将温度升至 13 °C。将该溶液冷至 7 °C, 然后滴加入甲苯磺酸甲酯(6.84g, 37 mmol)

的 THF (6ml) 溶液, 同时保持反应混合物温度为 $\leq 13\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。于室温搅拌生成物混合物 2 小时, 然后一次加入碳酸钾水溶液(0.2M, 30ml)。将温度升至约 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, 然后再升至 $55 - 60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 并于此温度下保持 2 小时。用乙酸乙酯($3 \times 30\text{ml}$)萃取该生成物溶液, 用碳酸钾水溶液(0.2M, 18ml)和水 (18ml) 洗涤合并的萃取液。加入丙 - 2 - 醇(100ml)并蒸发该溶液至体积 10-20ml。然后再加入另一份丙 - 2 - 醇(60ml)并再蒸发该溶液至体积 10 - 20ml。加入丙 - 2 - 醇使体积增至 27ml 并将该溶液冷至 $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。搅拌下缓慢加入浓盐酸(2.0ml, 24 mmol), 保持温度低于 $12\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。将该混合物搅拌 15 分钟, 然后滴加入乙酸乙酯(60ml)。将混合物于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 存放 16 小时, 然后滤出晶状固体, 用小体积乙酸乙酯洗涤, 然后于真空于 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 干燥, 得到标题化合物(3.1g, 40%)。

NMR (250 MHz, DMSO) $\delta = 1.75$ (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.33 (1H, m), $3.05-3.28$ (4H, m), $3.28-3.55$ (3H, m), 4.08 (3H, s), 11.12 (1H, s, br).

15 缩略语:

DMSO	二甲基亚砷
THF	四氢呋喃
EtOAc	乙酸乙酯

20