

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-27150

(43)公開日 平成8年(1996)1月30日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 453/00				
C 0 7 C 381/00		7106-4H		

審査請求 未請求 請求項の数 7 F D (全 3 頁)

(21)出願番号 特願平6-186490

(22)出願日 平成6年(1994)7月14日

(71)出願人 000000354

石原産業株式会社

大阪府大阪市西区江戸堀一丁目3番15号

(72)発明者 重原 格

三重県四日市市石原町1番地 石原産業株式会社四日市事業所内

(72)発明者 澤木 雅彦

三重県四日市市石原町1番地 石原産業株式会社四日市事業所内

(54)【発明の名称】 スピロ (オキシラン-2, 3') キヌクリジンの製造方法

(57)【要約】

【目的】 本発明は哺乳類の中樞神経系の病気などの治療薬の中間体として有用なスピロ (オキシラン-2, 3') キヌクリジンの製造方法に係わり、その製造方法は経済的有利な原料物質を用い工業的实施に適したものである。

【構成】 キヌクリジン-3-オンと、塩基性物質と、トリメチルスルホキソニウムメチルサルフェート又はトリメチルスルホニウムメチルサルフェートを反応させてスピロ (オキシラン-2, 3') キヌクリジンを製造する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 キヌクリジン-3-オンと、塩基性物質と、トリメチルスルホキソニウムメチルサルフェート又はトリメチルスルホニウムメチルサルフェートとを反応させることを特徴とするスピロ（オキシラン-2, 3'）キヌクリジンの製造方法。

【請求項2】 キヌクリジン-3-オンと、塩基性物質と、トリメチルスルホキソニウムメチルサルフェートとを反応させてスピロ（オキシラン-2, 3'）キヌクリジンを製造する請求項1の方法。

【請求項3】 キヌクリジン-3-オンと、塩基性物質と、トリメチルスルホニウムメチルサルフェートとを反応させてスピロ（オキシラン-2, 3'）キヌクリジンを製造する請求項1の方法。

【請求項4】 キヌクリジン-3-オン1モルに対し、塩基性物質を1~5モル並びにトリメチルスルホキソニウムメチルサルフェート又はトリメチルスルホニウムメチルサルフェートを1~5モル反応させてスピロ（オキシラン-2, 3'）キヌクリジンを製造する請求項1の方法。

【請求項5】 ジメチル硫酸とジメチルスルホキシド又はジメチルスルフィドとを反応させてトリメチルスルホキソニウムメチルサルフェート又はトリメチルスルホニウムメチルサルフェートを生成させ、次いでこのものとキヌクリジン-3-オンと塩基性物質とを反応させてスピロ（オキシラン-2, 3'）キヌクリジンを製造する請求項1の方法。

【請求項6】 反応を溶媒の存在下0~200℃で行うスピロ（オキシラン-2, 3'）キヌクリジンを製造する請求項1の方法。

【請求項7】 トリメチルスルホキソニウムメチルサルフェート。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、哺乳類の中樞神経系の病気、特にコリン作用性機能亢進による病気、さらにはシェーグレン症候群といわれる自己免疫疾患などの治療薬、その他医薬、農薬等の中間体として有用なスピロ（オキシラン-2, 3'）キヌクリジン（以下QEと略す）の工業的有利な製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】前記QEについては、例えば特開昭61-280497号公報に記載されており、特にその製造方法に関しては、キヌクリジン-3-オン（以下QOと略す）と、トリメチルスルホキソニウムアイオダイド及び水素化ナトリウムとを反応させ、さらにジメチルスルホキシド（以下DMSOと略す）溶媒を添加して反応させることによってQOをエポキシ化してQEを製造する方法が記載されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】前記QEの製造方法に関しては特に高価なトリメチルスルホキソニウムアイオダイドを原料物質として使用するためにQEの製造コストが増大するので、とりわけ原料物質として大量かつ安価に入手可能なものを使用し、反応工程が短く反応操作も容易なQEの製造方法の出現が希求されている。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者等はかねてより前記課題について、種々探索検討を進める過程で、QOのエポキシ化反応の原料として、トリメチルスルホキソニウムアイオダイドに代えて、市場に大量かつ安価に販売されて容易に入手できるものから誘導される特定の化合物を用いることによって、反応工程が短かく、反応操作性等も損なうことなく、経済的有利にQEを製造し得ること、またこのものが前述の治療薬としての2-メチルスピロ（1, 3-オキサチオラン-5, 3'）キヌクリジン（以下MSOQと略す）に容易に誘導することができることを見出し、本発明を完成した。

【0005】すなわち本発明は、キヌクリジン-3-オンと、塩基性物質と、トリメチルスルホキソニウムメチルサルフェート又はトリメチルスルホニウムメチルサルフェートとを反応させることを特徴とするスピロ（オキシラン-2, 3'）キヌクリジンの製造方法である。

【0006】本発明方法において使用する原料のQOは種々の方法によって製造される。QOは、例えばオーガニック シンセシス・コレクティブ（Organic Synthesis Collective）第5巻、第989頁~第991頁に記載されているように、1-カルボエトキシメチル-4-カルボエトキシドをカリウムエトキシドの存在下で環化させ、得られた反応生成物を抽出して2-カルボエトキシ-3-オキソキヌクリジンを取得し、しかる後このものを脱炭酸することによって製造することができる。

【0007】本発明において使用するトリメチルスルホキソニウムメチルサルフェート又はトリメチルスルホニウムメチルサルフェート（以下それぞれTMSOMS又はTMSMSと略す）は例えばジメチル硫酸とDMSO又はジメチルスルフィドとを等量モル付近で0~200℃に加熱し、反応させることによって容易に製造することができ、またTMSOMSがTMSMSに比し好ましい。これらジメチル硫酸、DMSO又はジメチルスルフィドは市場で大量かつ安価に販売されていて容易に入手できるものである。

【0008】またTMSOMSは無色透明の油状物である。

IRの分析値：1400 cm⁻¹、1230 cm⁻¹にSO₂の伸縮振動

1050 cm⁻¹にSOの伸縮振動

NMRの分析値（DMSO）ppm値、δ 3.2 ppmに（CH₃）₃SOのCH₃シグナルが認められる。

【0009】トリメチルスルホキソニウムメチルサルフェート又はトリメチルスルホニウムメチルサルフェートの使用量は反応条件によって異なり一概に規定できないが、普通、前記QOの1モルに対して、1~5モル好ましくは1モル~2モルである。

【0010】本発明方法において使用する塩基性物質としては種々のものを使用し得るが、具体的には例えばアルカリ金属、水素化アルカリ金属化合物、アルカリ金属アルコキシド、アルカリ金属アルキル化物などがあり、その具体例として例えば水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシド、金属ナトリウム、n-ブチルリチウムなどを挙げることができ、なかでも水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシドが好ましい。

【0011】また塩基性物質の使用量は同様に一概に規定できないが、普通、前記QOの1モルに対して1~5モル、好ましくは1~2モルである。また、本発明方法の反応において使用する溶媒としては種々のものを使用し得るが、例えばクロロホルム、ジメチルスルホキシド、トルエン、アセトニトリルあるいはこれらの混合物を使用することができる。

【0012】本発明方法においてQOと、TMSOMS又はTMSMSと、塩基性物質とを反応させてQOをエポキシ化してQEを製造するには、種々の方法によって行なうことができる。例えば反応槽に直接TMSOMS又はTMSMSと塩基性物質とを溶媒とともに仕込むか、或は反応槽にジメチル硫酸とDMSO又はジメチルスルフィドとを加え0~200℃に加熱して予めTMSOMS又はTMSMSを反応系内に生成させ、その後塩基性物質を溶媒とともに仕込む。次いでそこへ攪拌下にDMSOなどの溶媒を添加してTMSOMS又はTMSMSをイリド化した後、QOを添加して所定時間反応させることによって、QOをエポキシ化してQEを製造することができる。

【0013】本発明方法における反応は同様に一概に規定できないが、普通、0~200℃、望ましくは90~150℃で行ない、また反応系内を窒素ガスなどの不活性雰囲気下で行なうのが望ましい。反応終了後、反応生成物には目的のQEが含まれているので、反応生成物に対し通常実施される精製、分離操作が施される。例えばこの反応生成物から有機層を分取し、また水層はクロロ

ホルムなどの有機溶媒で抽出した後、有機層と抽出液とを合せ、溶媒を減圧下に留去することにより、目的のQEは得られる。

【0014】

【実施例】攪拌機、温度計及び塩化カルシウム管を備えた1リットルの四つ口フラスコに、ジメチルスルホキシド(DMSO)39g(0.5モル)を入れ、次いでジメチル硫酸63g(0.5モル)を添加し、30分間攪拌した後、100℃までに加熱して40時間攪拌下に保持し、トリメチルスルホキソニウムメチルサルフェート(TMSOMS)を生成させた。その後フラスコを20℃まで冷却し、次いでトルエン80gを添加する。フラスコに窒素ガスを通気しながら攪拌下、60%(重量)の水素化ナトリウム20g(0.5モル)を滴下し、次いでDMSO156gを一気に投入し、3時間攪拌した後、50%(重量)キヌクリジン-3-オンのトルエン溶液100g(0.4モル)を20℃を保持しながら滴下した。

【0015】フラスコ内容物を17時間攪拌した後、反応混合物に水140gを投入しクロロホルムで抽出し、そのクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後硫酸ナトリウムを濾別し、さらに溶媒分を留去して目的とするスピロ(オキシラン-2,3')キヌクリジンを39g得た。このものをガスクロマトグラフィーで分析したところ、そのチャートはTMSOMSに代えてトリメチルスルホキソニウムアイオダイドを使用して得られるスピロ(オキシラン-2,3')キヌクリジンの場合と同一のパターンを示した。

【0016】

【発明の効果】本発明によれば、キヌクリジン-3-オン(QO)と塩基性物質とトリメチルスルホキソニウムメチルサルフェート(TMSOMS)又はトリメチルスルホニウムメチルサルフェート(TMSMS)とを原料として用い、医薬、農薬などの中間体として有用なスピロ(オキシラン-2,3')キヌクリジン(QE)を、工業的有利に製造することができる。すなわち、そこでは従来方法に比較して格別の反応工程、反応処理操作、条件の付加をとまなうことなく、大量かつ安価に入手可能なものから誘導できるTMSOMS又はTMSMSを使用してQEに誘導することができる。