[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[7]
C07D453/02
//A61K31/435

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95194002.3

[45]授权公告日 2000 年 1 月 26 日

[11]授权公告号 CN 1048727C

[22]申请日 1995.7.1 [24]颁证日 1999.10.30
[21]申请号 95194002.3
[30]优先权
[32]1994.7.8 [33]US [31]08/272,715
[86]国际申请 PCT/EP95/02556 1995.7.1
[87]国际公布 WO96/01824 英 1996.1.25
[85]进入国家阶段日期 1997.1.7
[73]专利权人 弗·哈夫曼－拉罗切有限公司
地址 瑞士巴塞尔
[72]发明人 C·A·德沃拉克 B·A·克瓦尔茨克
[56]参考文献
EP430190 1991. 6. 5 C07D453/02
审查员 陈 真

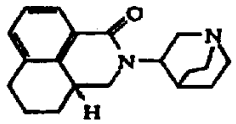
[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 全 菁

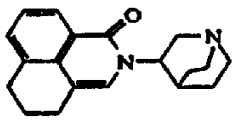
权利要求书 12 页 说明书 23 页 附图页数 0 页

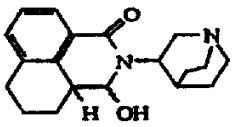
[54]发明名称 制备 2－(1－氮杂双环[2,2,2]辛－3－基)－2,4,5,6,－四氢－1H－苯并[DE]异喹啉－1－酮及其中间产物的方法

[57]摘要

本发明涉及：制备式(2)化合物的方法，该方法包括(A)使式(3)化合 物脱水，或(B)分离式(2)化合物为单个立体异构体，或(C)转化式(2)化合物为可作药用的酸加成盐，或(D)转化式(2)的酸加成盐为非盐 形式；制备式(1)化合物的方法，该方法包括(A)和(B)使式(3)化合物脱水并氢化该化合物，产生 1 的非对映混合物，或(C)分离非对映混合 物为单个立体异构体或其混合物，或(D)转化式(1)化合物为可作药用的 酸加成盐，或(E)转化式(1)的酸加成盐为非盐形式。本发明也涉及式(3)化合物及其制备方法。式 2 和 1 化合物为有效的 5－HT_3受体拮抗剂 ，可用于治疗呕吐、胃肠道疾病、焦虑/抑郁症以及疼痛。


(1)

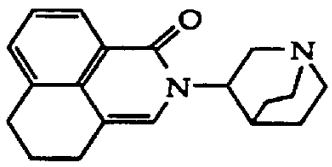

(2)


(3)

ISSN1008-4274

权　利　要　求　书

1．制备式2的2－(1－氮杂双环[2．2．2]辛－3－基)－2，4，5，6－四氢－1H－苯并[d e]异喹啉－1－酮及其盐和各种立体异构体的方法，该方法包括：



2

(A)使2－(1－氮杂双环[2．2．2]辛－3－基)－3－羟基－2，3，3a，4，5，6－六氢－1H－苯并[d e]异喹啉－1－酮脱水，产生2－(1－氮杂双环[2．2．2]辛－3－基)－2，4，5，6－四氢－1H－苯并[d e]异喹啉－1－酮；

(B)选择性地分离2－(1－氮杂双环[2．2．2]辛－3－基)－2，4，5，6－四氢－1H－苯并[d e]异喹啉－1－酮成单个立体异构体；

(C)选择性地转化2－(1－氮杂双环[2．2．2]辛－3－基)－2，4，5，6－四氢－1H－苯并[d e]异喹啉－1－酮为可为药用的酸加成盐；和

(D)选择性地转化2－(1－氮杂双环[2．2．2]辛－3－基)－2，4，5，6－四氢－1H－苯并[d e]异喹啉－1－酮为非盐形式。

2．根据权利要求1的方法，其中2－(1－氮杂双环[2．2．2]辛－3－基)－3－羟基－2，3，3a，4，5，6－六氢－1H－苯并[d e]异喹啉－1－酮为2－(1－氮杂双环[2．2．2]辛－3S－基)－3－羟基－2，3，3a，4，5，6－六氢－1H－苯并[d e]异喹啉－1－酮，且将其脱水，产生2－(1－氮杂双环[2．2．2]辛－3S－基)－2，4，5，6－四氢－1H－苯并[d e]异喹啉－1－酮。

3．根据权利要求1或2的方法，其中用盐酸或硫酸催化脱水。

4．制备式2的2－(1－氮杂双环[2．2．2]辛－3－基)－2，4，5，6

-四氢-1 H-苯并[d e]异喹啉-1-酮及其盐和单个立体异构体的方法，该方法包括:

(A)还原2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3-二氢-1 H-苯并[d e]异喹啉-1,3-二酮,产生2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-羟基-2,3,3 a,4,5,6-六氢-1 H-苯并[d e]异喹啉-1-酮的非对映混合物;

(B)使2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-羟基-2,3,3 a,4,5,6-六氢-1 H-苯并[d e]异喹啉-1-酮的非对映混合物脱水,产生2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,4,5,6-四氢-1 H-苯并[d e]异喹啉-1-酮;

(C)选择性地分离2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,4,5,6-四氢-1 H-苯并[d e]异喹啉-1-酮为单个立体异构体;

(D)选择地转化2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,4,5,6-四氢-1 H-苯并[d e]异喹啉-1-酮为可作药用的酸加成盐; 及

(E)选择性地转化2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,4,5,6-四氢-1 H-苯并[d e]异喹啉-1-酮为非盐形式。

5.根据权利要求4的方法,其中2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3-二氢-1 H-苯并[d e]异喹啉-1,3-二酮为(S)-2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3-二氢-1 H-苯并[d e]异喹啉-1,3-二酮。

6.根据权利要求4或5的方法,其中的还原包括(i)催化氢化(S)-2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3-二氢-1 H-苯并[d e]异喹啉-1,3-二酮,产生2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3 S-基)-2,3,3 a,4,5,6-六氢-1 H-苯并[d e]异喹啉-1,3-二酮的非对映体混合物,然后(ii)用化学还原剂与2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3 S-基)-2,3,3 a,4,5,6-六氢-1 H-苯并[d e]异喹啉-1,3-二酮的非对映体混合物进一步反应,产生2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3 S-基)-3-羟基-2,3,3 a,4,5,6-六氢-1 H-苯并[d e]异喹啉-1-酮的非对映体混合物。

7.根据权利要求4或5的方法,其中(S)-2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[de]异喹啉-1,3-二酮为其酸加成盐,化学还原剂为碱金属氢化物。

8.根据权利要求4或5的方法,其中(S)-2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[de]异喹啉-1,3-二酮为(S)-2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,2-二氢-1H-苯并[de]异喹啉-1,3-二酮三氟乙酸酯或(S)-2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[de]异喹啉-1,3-二酮樟脑磺酸盐,且碱金属氢化物为硼氢化钠。

9.根据权利要求4或5的方法,其中用盐酸或硫酸催化脱水。

10.制备式2的2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,4,5,6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮及其盐和单个立体异构体的方法,该方法包括:

(A)将2-氧杂-1H-2,4,5,6-四氢苯并[de]萘亚甲基-1-酮与1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基胺反应,产生2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮;

(B)使2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮的非对映混合物脱水,产生2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,4,5,6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮;

(C)选择性地分离2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,4,5,6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮为单个立体异构体;

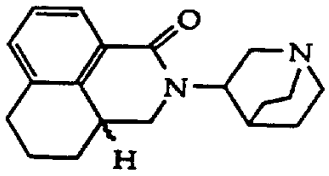
(D)选择地转化2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,4,5,6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮为可作药用的酸加成盐;及

(E)选择性地转化2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,4,5,6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮为非盐形式。

11.根据权利要求10的方法,其中1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基胺为(S)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基胺。

12.根据权利要求10或11的方法，其中用盐酸或硫酸催化脱水反应。

13.制备式1的2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮及其可作药用的盐、各个立体异构体和其混合物的方法，该方法包括：



1

(A)使2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮脱水，产生2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,4,5,6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮；

(B)使2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,4,5,6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮氢化，产生2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮的非对映混合物；

(C)选择性地分离2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮为各个立体异构体或其混合物；

(D)选择性地转化2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮为可作药用的酸加成盐；

(E)选择性地转化2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮的酸加成盐为非盐形式。

14.根据权利要求13的方法，其中2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛

-3-基)-3-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮为2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-3-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮,且将其脱水产生(S)-2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,4,5,6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮。

15.根据权利要求13或14的方法,其中用盐酸或硫酸催化脱水反应。

16.根据权利要求13或14的方法,其中(S)-2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,4,5,6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮被氢化为非盐形式,产生2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮的非对映混合物。

17.根据权利要求13或14的方法,其中2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮的非对映混合物被分离成单个立体异构体。

18.根据权利要求13或14的方法,其中2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮为其可作药用的酸加成盐,并通过选择性结晶将其分离为各个立体异构体。

19.根据权利要求13或14的方法,其中2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮盐酸盐通过选择性结晶2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-2,3,3aS,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮盐酸盐而分离成各个立体异构体。

20.制备式1的2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮、其可作药用的盐、单个立体异构体及其混合物的方法,该方法包括:

(A)还原2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[de]异喹啉-1,3-二酮,产生2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-

酮;

(B)使2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮脱水,产生2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,4,5,6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮;

(C)氢化2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,4,5,6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮,产生2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮的非对映混合物;

(D)选择性分离2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮的非对映混合物为单个立体异构体或立体异构体的混合物;

(E)选择性地转化2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮为可作药用的酸加成盐;及

(F)选择性转化2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮为非盐形式。

21.根据权利要求20的方法,其中2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[de]异喹啉-1,3-二酮为(S)-2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[de]异喹啉-1,3-二酮。

22.根据权利要求20或21的方法,其中的还原包括(i)催化氢化(S)-2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[de]异喹啉-1,3-二酮,产生2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1,3-二酮的非对映体混合物,然后(ii)用化学还原剂与2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1,3-二酮的非对映体混合物进一步反应,产生2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-3-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异

喹啉-1-酮的非对映体混合物。

23.根据权利要求20或21的方法，其中(S)-2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2，3-二氢-1H-苯并[de]异喹啉-1，3-二酮为其酸加成盐，化学还原剂为碱金属氢化物。

24.根据权利要求20或21的方法，其中(S)-2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2，3-二氢-1H-苯并[de]异喹啉-1，3-二酮为(S)-2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2，2-二氢-1H-苯并[de]异喹啉-1，3-二酮三氟乙酸酯或(S)-2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2，3-二氢-1H-苯并[de]异喹啉-1，3-二酮樟脑磺酸盐，且碱金属氢化物为硼氢化钠。

25.根据权利要求20或21的方法，其中用盐酸或硫酸催化脱水，产生(S)-2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2，4，5，6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮。

26.根据权利要求20或21的方法，其中(S)-2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2，4，5，6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮以其非盐形式氢化，产生2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-2，3，3a，4，5，6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮的非对映混合物。

27.根据权利要求20或21的方法，其中2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-2，3，3a，4，5，6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮的非对映混合物被分离为单个立体异构体。

28.根据权利要求20或21的方法，其中2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-2，3，3a，4，5，6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮为其可作药用的酸加成盐，且通过选择性结晶2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-2，3，3aS，4，5，6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮相应的可作药用的酸加成盐将其分离单个立体异构体。

29.根据权利要求20或21的方法，其中2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-2，3，3a，4，5，6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮盐酸盐通过选择性结晶2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-2，3，3aS，4，5，6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮盐酸盐被

分离为单个立体异构体。

30.制备式1的2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮、其可作药用的盐、单个立体异构体及单个立体异构体的混合物的方法,该方法包括:

(A)将2-氧杂-1H-2,4,5,6-四氢苯并[de]萘亚甲基-1-酮与1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基胺反应,产生2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮;

(B)使2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮的非对映混合物脱水,产生2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,4,5,6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮;

(C)氢化2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,4,5,6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮,产生2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮;

(D)选择性分离2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮的非对映混合物为单个立体异构体或立体异构体的混合物;

(E)选择性地转化2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮为可作药用的酸加成盐;

(F)选择性地转化2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮为非盐形式。

31.根据权利要求30的方法,其中1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基胺为(S)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基胺。

32.根据权利要求30或31的方法,其中用盐酸或硫酸催化脱水,产生(S)-2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,4,5,6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮。

33.根据权利要求30或31的方法,其中(S)-2-(1-氮杂双环[2.

2．2]辛-3-基)-2，4，5，6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮以非盐形式氢化，产生2-(1-氮杂双环[2．2．2]辛-3S-基)-2，3，3a，4，5，6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮

34．根据权利要求30或31的方法，其中2-(1-氮杂双环[2．2．2]辛-3S-基)-2，3，3a，4，5，6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮的非对映混合物被分离为单个立体异构体。

35．根据权利要求30或31的方法，其中2-(1-氮杂双环[2．2．2]辛-3S-基)-2，3，3a，4，5，6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮为其可作药用的酸加成盐，且通过选择性结晶2-(1-氮杂双环[2．2．2]辛-3S-基)-2，3，3aS，4，5，6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮相应的可作药用的酸加成盐将其分离单个立体异构体。

36．根据权利要求30或31的方法，其中2-(1-氮杂双环[2．2．2]辛-3S-基)-2，3，3a，4，5，6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮盐酸盐通过选择性结晶2-(1-氮杂双环[2．2．2]辛-3S-基)-2，3，3aS，4，5，6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮盐酸盐被分离为单个立体异构体。

37．制备式1的2-(1-氮杂双环[2．2．2]辛-3S-基)-2，3，3a，4，5，6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮及其可作药用的盐的方法，该方法包括：

(A)在惰性环境下用活性催化剂处理2-(1-氮杂双环[2．2．2]辛-3S-基)-2，3，3aR，4，5，6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮，产生2-(1-氮杂双环[2．2．2]辛-3S-基)-2，3，3aS，4，5，6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮；

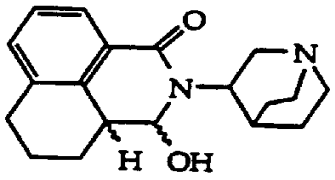
(B)选择性地转化2-(1-氮杂双环[2．2．2]辛-3S-基)-2，3，3aS，4，5，6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮为可作药用的酸加成盐；

(C)选择性转化2-(1-氮杂双环[2．2．2]辛-3S-基)-2，3，3aS，4，5，6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮为非盐形式。

38．根据权利要求37的方法，其中2-(1-氮杂双环[2．2．2]辛

-S-基)-2,3,3aR,4,5,6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮为2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-2,3,3aR,4,5,6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮盐酸盐。

39.下式3的化合物,即2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮,及其盐、单个立体异构体及立体异构体的混合物:



3

40.根据权利要求39的化合物,它为2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-3-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮及其盐。

41.制备2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮及其盐、立体异构体和立体异构体的混合物的方法,该方法包括:

(A)还原2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[de]异喹啉-1,3-二酮,产生2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮的非对映混合物;

(B)选择性分离2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮为单个立体异构体或立体异构体的混合物;

(C)选择性转化2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮为可接受的酸或碱加成盐;

(D)选择性转化2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮为非盐形式。

42.根据权利要求41的方法,其中2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[de]异喹啉-1,3-二酮为(S)-2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[de]异喹啉-1,3-二酮,且将其还原为2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-3-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮。

43.根据权利要求41或42的方法,其中的还原包括(i)催化氢化(S)-2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[de]异喹啉-1,3-二酮,产生2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1,3-二酮的非对映体混合物,然后(ii)用化学还原剂与2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1,3-二酮的非对映体混合物进一步反应,产生2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-3-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮的非对映体混合物。

44.根据权利要求41或42的方法,其中(S)-2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[de]异喹啉-1,3-二酮为其酸加成盐,化学还原剂为碱金属氢化物。

45.根据权利要求41或42的方法,其中(S)-2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[de]异喹啉-1,3-二酮为(S)-2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,2-二氢-1H-苯并[de]异喹啉-1,3-二酮三氟乙酸酯或(S)-2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[de]异喹啉-1,3-二酮樟脑磺酸盐,且碱金属氢化物为硼氢化钠。

46.制备式3的2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮,及其盐、单个立体异构体和立体异构体的混合物的方法,该方法包括:

(A)将2-氧杂-1H-2,4,5,6-四氢苯并[de]萘亚甲基-1-酮

与1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基胺反应，产生2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮;

(B)选择性分离2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮为单个立体异构体或立体异构体的混合物;

(C)选择性转化2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮为可接受的酸或碱加成盐;

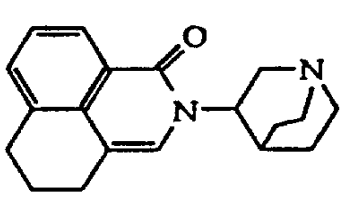
(D)选择性地转化2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮为非盐形式。

47.根据权利要求46的方法，其中1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基胺为(S)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基胺，并将其与2-氧杂-1H-2,4,5,6-四氢苯并[de]萘亚甲基-1-酮反应，产生2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-3-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮。

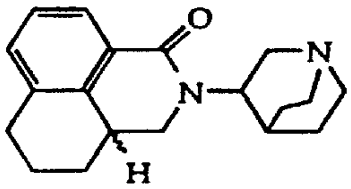
说　　明　　书

制备2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,4,5,6－四氢－1H－苯并[DE]异喹啉－1－酮及其中间产物的方法

本发明涉及制备2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,4,5,6－四氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮(式2)和2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,3,3a,4,5,6－六氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮(式1)化合物及其可作药用盐的新方法。



2



1

这些化合物、其可作药用的盐、各种立体异构体及立体异构体的混合物是有效的5－HT3受体拮抗剂，可用于治疗呕吐、胃肠道疾病、焦虑/抑郁症以及疼痛。

另外，2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,4,5,6－四氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮及其盐、其各种立体异构体及其混合物可用于制备2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,3,3a,4,5,6－六氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮。美国专利5,202,333叙述了一些不同于本发明的这些5－HT3拮抗剂的使用方法及其制备方法。

本发明所涉及的一个方面是制备式2的2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,4,5,6－四氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮及其盐和各种立体异构体的方法，该方法包括：

(A)使2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－3－羟基－2,3,

3a,4,5,6,-六氢-1H-苯并[de]-异喹啉-1-酮脱水,产生2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,4,5,6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮;

(B)选择性地分离2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,4,5,6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮成单个立体异构体;

(C)选择性地转化2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,4,5,6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮为可作药用的酸加成盐;和

(D)选择性地转化2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,4,5,6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮为非盐形式。

本发明涉及的第二个方面是制备式1的2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮及其可作药用的盐、各个立体异构体和其混合物的方法,该方法包括:

(A)使2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-羟基-2,3,3a,4,5,6,-六氢-1H-苯并[de]-异喹啉-1-酮脱水,产生2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,4,5,6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮;

(B)使2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,4,5,6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮氢化,产生2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮的非对映混合物;

(C)选择性地分离2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮为各个立体异构体或其混合物;

(D)选择性地转化2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮为可作药用的酸加成盐;

(E)选择性地转化2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮的酸加成盐为非盐

形式。

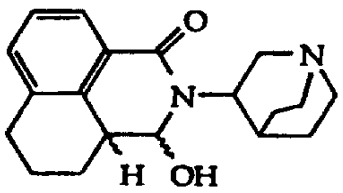
本发明涉及的第三个方面是制备2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－2,3,3aS,4,5,6－六氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮及其可作药用的盐的方法,该方法包括:

(A)在惰性环境下用活性催化剂处理2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－2,3,3aR,4,5,6－四氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮,产生2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－2,3,3aS,4,5,6－四氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮;和

(B)选择性地转化2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－2,3,3aS,4,5,6－四氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮为可作药用的酸加成盐;和

(C)选择性地转化2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－2,3,3aS,4,5,6－四氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮为非盐形式。

本发明也涉及可用作合成中间体的式3化合物,即2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－3－羟基－2,3,3a,4,5,6,－六氢－1H－苯并[de]－异喹啉－1－酮及其盐、单个立体异构体和其混合物,以及其制备方法:



3

本发明涉及的第四个方面是制备式3的2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－3－羟基－2,3,3a,4,5,6,－六氢－1H－苯并[de]－异喹啉－1－酮及其盐、各个立体异构体及立体异构体的混合物的方法,该方法包括:

(A)还原2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,3－二氢－

1H－苯并[de]异喹啉－1,3－二酮为2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－3－羟基－2,3,3a,4,5,6,－六氢－1H－苯并[de]－异喹啉－1－酮的非对映混合物；

(B)选择性地分离2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－3－羟基－2,3,3a,4,5,6,－六氢－1H－苯并[de]－异喹啉－1－酮为各个立体异构体或其混合物；

(C)选择性地转化2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－3－羟基－2,3,3a,4,5,6－六氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮为可接受的酸或碱加成盐；和

(D)选择性地转化2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－3－羟基－2,3,3a,4,5,6,－六氢－1H－苯并[de]－异喹啉－1－酮为非盐形式。

本发明涉及的第五个方面是制备式3的2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－3－羟基－2,3,3a,4,5,6,－六氢－1H－苯并[de]－异喹啉－1－酮及其盐、各个立体异构体和立体异构体混合物的方法，该方法包括：

(A)将2－氧杂－1H－2,4,5,6－四氢苯并[de]萘亚甲基－1－酮与1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基胺反应，得到2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－3－羟基－2,3,3a,4,5,6,－六氢－1H－苯并[de]－异喹啉－1－酮的非对映混合物；

(B)选择性地分离2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－3－羟基－2,3,3a,4,5,6,－六氢－1H－苯并[de]－异喹啉－1－酮为单个立体异构体或立体异构体的混合物；

(C)选择性地转化2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－3－羟基－2,3,3a,4,5,6,－六氢－1H－苯并[de]－异喹啉－1－酮为可接受的酸或碱加成盐；

(D)选择性地转化2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－3－羟基－2,3,3a,4,5,6,－六氢－1H－苯并[de]－异喹啉－1－酮为非盐形式。

定义：

在本文中：

“可作药用”意指可用于制备一般安全、无毒且无生物学或其它不良作用的药物组合物，且既适合人用也适合兽用。

“可作药用的盐”指如上所述可作药用且具有所需药理活性的盐。式1、2、3、4和6的化合物具有碱性氮原子，它能够与有机酸或无机酸反应形成酸加成盐。可接受的无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。可接受的有机酸包括乙酸、丙酸、己酸、庚酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、邻－(4－羟基苯甲酰)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2－乙二磺酸、2－羟基乙磺酸、苯磺酸、对－氯苯磺酸、2－萘磺酸、对－甲苯磺酸、樟脑磺酸、4－甲基双环[2.2.2]辛－2－烯－1－羧酸、葡庚糖酸、4,4′－亚甲双(3－羟基－2－烯－1－羧酸)、3－苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等。

此外，式3化合物的羟基上具有酸性质子，它能够与无机或有机碱反应形成碱加成盐。可接受的无机碱包括氢氧化钠、碳酸钠、氢氧化钾、氢氧化铝和氢氧化钙。可接受的有机碱包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、tromethamine、N－甲基葡糖胺等。

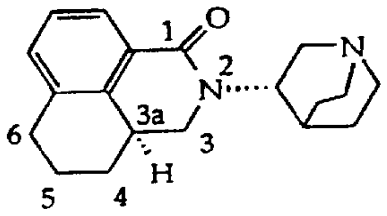
“选择性地”意指后面所述的行为或情况可能发生或可能不发生。该描述包括所述行为或情况发生的情形以及所述行为或情况不发生的情形。例如，“选择性地转化2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－2,3,3aS,4,5,6－四氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮为非盐形式“意指为了使所述的方法落入本发明的范围内而进行向非盐形式的转化或者不进行所述转化，且本发明包括发生转化的方法和不发生转化的方法。

异构化是一种其中化合物具有相同的分子式但在性质或其原子的键合顺序上或其原子的空间排列上不同的现象。其原子在空间上的排列不同的异构体称作“立体异构体”，彼此不成镜像的立体异构体称为“非对映体”，互为镜像的立体异构体为“对映体”或有时称为旋光异构体，与四个不相同取代基相连的碳原子称为“手性中心”。

具有一个手性中心的化合物具有相反手性的两种对映体形式，且可以单个对映体形式或对映体混合物形式存在。含有等量相反手性的各个对映体形式的混合物称为“外消旋混合物”。具有一个以上手性中心的化合物含有2^{n-1}个对映体对，其中 n 为手性中心数。具有一个以上手性中心的化合物可以单个非对映体形式存在，称为“非对映体混合物”，对于本申请，含有一个或多个非对映体的对映体对的非对映体混合物称作“对映体混合物”，而含有两个或多个非对映体但无其相应的对映体的非对映体混合物称作非对映体的“非对映体混合物”。

当存在一个手性中心时，立体异构体的特征可在于该手性中心的绝对构型。绝对构型指与手性中心相连的取代基在空间上的排列。与所考虑的手性中心相连的取代基是按 Cahn、Ingold 和 Prelog 的顺序规则排列，且在括号中引用绝对描述符 R 或 S，其后面跟着的是一连字符和化合物的化学名称(如，(S)－2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,4,5,6－四氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮)。

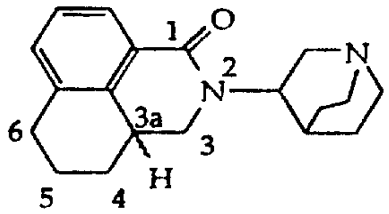
为本发明的目的，当存在两个或多个手性中心时描述符是紧接着手性中心数后引用，如在化合物名称中所出现的一样。当手性中心可为具有单独构型或可为其等量或不等量的混合物时，或者当手性中心只能仅作为等量或不等量的两种构型的混合物存在时，描述符将不出现。因此，其中每一手性中心均为 S－构型的式 I 化合物，即下式的化合物：



被称作 2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－2,3,3aS,4,5,6－六氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮。

其中 3a－碳仅能以构型混合物存在的式 1 化合物，即下式化合

物



被称作2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,3,3a,4,5,6－六氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮,它是2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,4,5,6－四氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮氢化的直接产物。

优选的实施方案:

本发明概述中给出本发明最宽定义的同时,也优选某些方面。例如,优选2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－3－羟基－2,3,3a,4,5,6,－六氢－1H－苯并[de]－异喹啉－1－酮化合物。

一优选的制备2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－3－羟基－2,3,3a,4,5,6－六氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮的方法是将为(S)－2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,3－二氢－1H－苯并[de]异喹啉－1,3－二酮的2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,3－二氢－1H－苯并[de]异喹啉－1,3－二酮还原为2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－3－羟基－2,3,3a,4,5,6,－六氢－1H－苯并[de]－异喹啉－1－酮;优选地,其中的还原包括(i)催化氢化(S)2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,3－二氢－1H－苯并[de]异喹啉－1,3－二酮,优选其酸加成盐如三氟乙酸盐或樟脑磺酸盐,产生2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－2,3,3a,4,5,6－六氢－1H－苯并[de]异喹啉－1,3－二酮的非对映体混合物,然后(ii)用化学还原剂(优选碱金属氢化物如硼氢化钠)与2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－2,3,3a,4,5,6－六氢－1H－苯并[de]异喹啉－1,3－二酮的非对映体混合物进一步反应,产生2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－3－羟基－2,3,3a,4,5,6－六氢

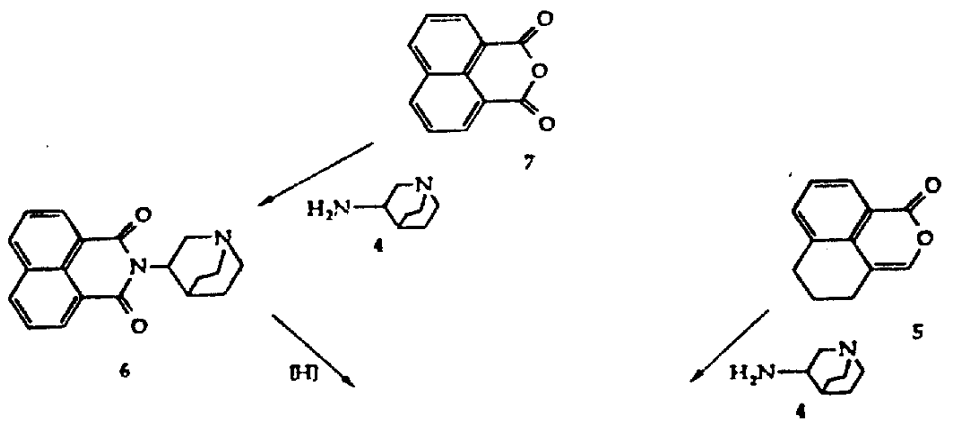
－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮的非对映体混合物。

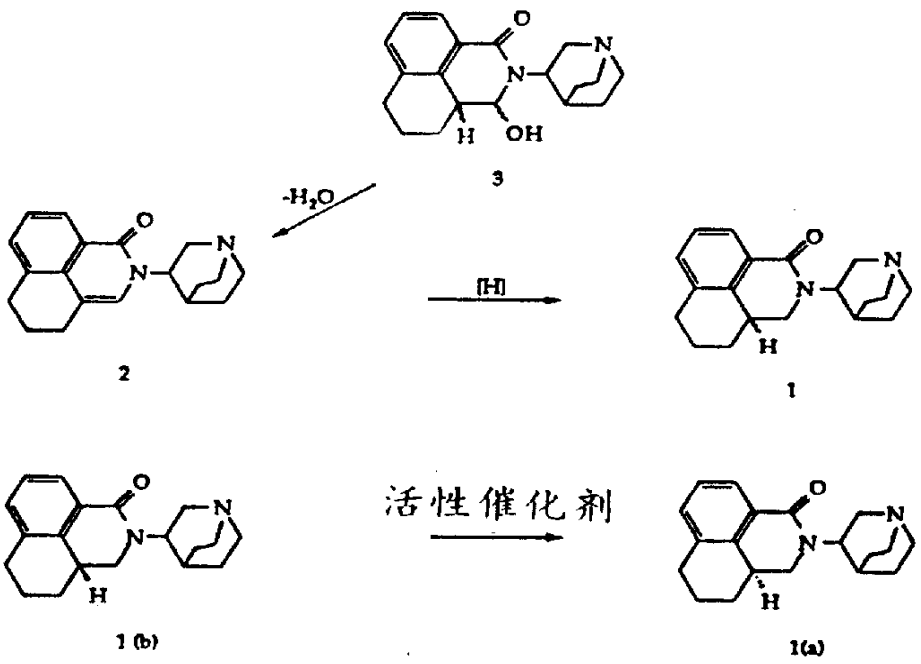
一优选的制备2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,4,5,6－四氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮的方法是其中2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－3－羟基－2,3,3a,4,5,6,－六氢－1H－苯并[de]－异喹啉－1－酮为2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－3－羟基－2,3,3a,4,5,6,－六氢－1H－苯并[de]－异喹啉－1－酮,将其脱水产生(S)－2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,4,5,6－四氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮,优选其中脱水反应被盐酸或硫酸催化,然后将其氢化为非盐形式,产生2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－2,3,3a,4,5,6－六氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮的非对映混合物,再优选通过可作药用的酸加成盐的选择性结晶分离出各个立体异构体,然后按上述方法制备2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－3－羟基－2,3,3a,4,5,6,－六氢－1H－苯并[de]－异喹啉－1－酮。

一优选的转化2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－2,3,3aR,4,5,6,－六氢－1H－苯并[de]－异喹啉－1－酮为2－(1－1氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－2,3,3aS,4,5,6－六氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮的方法是其中2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－S－基)－2,3,3aR,4,5,6－四氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮为2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－2,3,3aR,4,5,6－四氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮盐酸盐。

本发明的方法:

本发明的方法示于下列反应流程中:





其中式1和式3代表对映的或其它的非对映体混合物，式1(a)和(1b)代表单个非对映体或非对映体的非对映混合物，且式2,4和6代表外消旋的或其它的单个对映体或对映体混合物。

2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,3,3a,4,5,6－六氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮(式1)的非对映混合物是通过氢化2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,4,5,6－四氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮(式2)制得。优选地，用非盐形式的式2化合物进行氢化反应，并且是在催化剂[如10%披钯炭(10%Pd/C)，氧化铂(IV)(ptO_2)，铑，5%披铑氧化铝(5%Rh/Al_2O_3)，20%披氢氧化钯炭(Pearlman's 催化剂)，5%披钯硫酸钡(5%$Pd/BaSO_4$)，5%披钯氧化铝(5%Pd/Al_2O_3)，10%披钯碳酸锶(10%$Pd/SrCO_3$)等，优选10%Pd/C)存在下在合适的有机溶剂中进行，该有机溶剂通常为醚、醇、羧酸、酯、酰胺或芳香烃，且优选醚类溶剂[如四氢呋喃(THF)、乙醇、乙酸、乙酸乙酯、N,N－二甲基甲酰胺(DMF)、甲苯等，优选THF]，反应温度为10－40℃，通常为15－30℃，且优选约20℃，压力为0－20psig，通常为0－15psig，优选约5psig，反应时间为20－

144 小时。实例 7 具体叙述了式 1 化合物的制备方法。

或者，在催化剂存在下在适宜的有机溶剂中用式 2 化合物的酸加成盐，优选盐酸盐进行氢化，所用催化剂通常为钯催化剂，且优选 10%Pd/C，所用有机溶剂通常为醇或酯或醇和水的混合物，且优选醇和水的混合物（如乙醇，乙酸乙酯，1/10－10/1 乙醇/水等，优选约 2.4/1 的乙醇/水），反应温度为 10－30℃，通常是 15－25℃，且优选约 20℃，反应压力为 0－50psig，通常是 0－20psig，优选约 5psig，反应时间为 3－64 小时。

式 2 化合物是通过使 2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－3－羟基－2,3,3a,4,5,6,－六氢－1H－苯并[de]－异喹啉－1－酮（式 3）脱水制得。该脱水反应是在酸催化（如浓盐酸的水溶液、浓盐酸的 THF 溶液、氯化氢的异丙醇溶液、硫酸的水和乙醇溶液，优选浓盐酸的水溶液或硫酸的水和乙醇溶液）下进行，反应温度为－40 至 40℃，通常为－20 至 0℃，优选约－10℃，反应时间为 0.1－24 小时。实例 2(b)、4(b)和 6(b)具体叙述了式 2 化合物的制备。

式 3 化合物的非对映混合物是通过还原 2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,3－二氢－1H－苯并[de]异喹啉－1,3－二酮（式 6）制得。该还原反应分两步进行，包括(i)催化氢化式 6 化合物，优选其酸加成盐如三氟乙酸盐或樟脑磺酸盐，产生 2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,3,3a,4,5,6－六氢－1H－苯并[de]异喹啉－1,3－二酮的非对映混合物，和(ii)进一步用化学还原剂还原 2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,3,3a,4,5,6－六氢－1H 苯并[de]异喹啉－1,3－二酮，产生式 3 化合物的非对映混合物。

氢化反应是在适宜的催化剂存在下在适宜的溶剂中进行，优选钯催化剂（如 10%pd/c，5%pd/c，优选 10%pd/c），溶剂通常为醇、醇混合物或醇和水的混合物，优选醇（如乙醇，1/1 甲醇/乙醇，20/1－5/1 乙醇/水等，优选乙醇），反应温度为 30－70℃，通常为 40－60℃，优选约 50℃，反应压力为 0－150psig，通常为 0－50psig，优选约 5psig，反应时间为 24－144 小时。2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,3,3a,4,5,6－六氢－1H－苯并[de]异喹啉－1,3－二酮

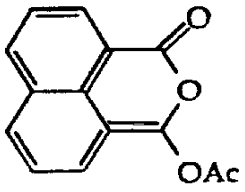
的还原是在适宜的溶剂中用适宜的化学还原剂进行，还原剂优选碱性硼氢化物(如硼氢化钠，硼氢化锂等，优选硼氢化钠)，溶剂通常为醇、混合醇、醇和羧酸的混合物或醇与水的混合物，且优选醇(如甲醇、乙醇、20/1－5/1 的乙醇/水、30/1－5/1 的甲醇/乙酸、10/1－1/10 的乙醇/甲醇等，优选乙醇)，反应温度为－70 至 20℃，优选－70 至－45℃，反应时间为 0.5 至 3 小时。

或者，可通过一步法完成式 6 化合物的还原，该方法包括在钯或铂催化剂(如 ptO_2，10％pd/c 等，优选 ptO_2)存在于适宜的溶剂中氢化非盐形式的式 6 化合物，适宜的溶剂通常为醇或醇与水的混合物，且优选醇如乙醇溶剂。反应温度为－5 至 65℃，通常为 10－30℃，优选约 20℃，压力为 0－200psig，通常为 100－140psig，优选为约 120psig，且反应时间为 24－170 小时。实施例 2(a)和 4(a)具体描述了通过还原式 6 化合物制备式 3 化合物的方法。

或者，通过将 2－氧杂－2,4,5,6－四氢苯并[de]萘－1－酮(式 5)与 1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基胺(式 4)反应来制备式 3 化合物的非对映混合物。该反应可在约 130－160℃进行，通常为 140－150℃，且优选为约 145℃，并需时 4－11 小时。实例 6(a)具体描述了通过式 5 化合物与式 4 胺反应制备式 3 化合物的方法。

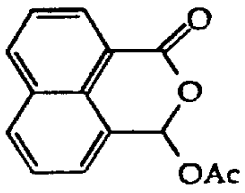
式 6 化合物可通过 1,8－萘二甲酸酐(式 7)与式 4 胺反应制得。该反应在氮气环境下于适宜溶剂中进行，该溶剂通常为醇、醇与二甲苯的混合物、醇与甲苯的混合物或芳香烃，优选为醇(如异丙醇，正丙醇，正丁醇，10/1－/1/10 的异丙醇/二甲苯，10/1－1/10 异丙醇/甲苯，甲苯等，优选正丙醇)，反应温度为 75－115℃，通常为 90－110℃，优选约 100℃，且需时 4－16 小时。实施例 1 和 3 具体描述了式 6 化合物的制备方法。式 4 的胺可从市场上买得或者可按照本领域普通技术人员熟知的方法很容易地制得。

式 5 的化合物可通过如下方法制得：氢化 2－氧杂 1－氧代－2,4,5,6－四氢苯并[de]萘－3－基乙酸酯(式 9)：



9

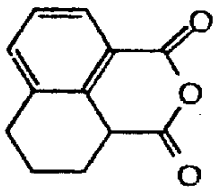
产生2－氧杂－1－氧代－2,3,3a,4,5,6－六氢苯并[de]萘－3－基乙酸酯(式8)：



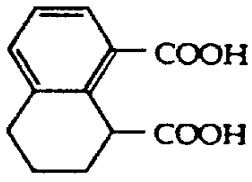
8

然后用酸处理式8化合物。式9化合物的氢化是在催化剂存在下在适宜的溶剂中进行，催化剂通常为钯催化剂，优选10% pd/c，溶剂通常为酯，优选乙酸乙酯，反应温度为10－30℃，通常为15－25℃，优选约20℃，压力为0－20psig，通常为0－10psig，优选约0psig，反应需时4－30小时，处理式8化合物的酸是适宜的无机或有机酸，通常为无机酸如盐酸，且优选6N盐酸，反应温度为50－105℃，通常为80－105℃，优选约100℃，且需时0.5－4小时。实施例5具体描述了式5化合物的制备。

式9化合物可按如下方法制得：氢化1,8－萘二甲酸酐(式7)，产生1,2,3,4－四氢－1,8－萘二甲酸酐(式10(a))和1,2,3,4－四氢－1,8－萘二甲酸(式10(b)的混合物：



10(a)



10(b)

然后用乙酸酐处理式10(a)和10(b)化合物。式7化合物的氢化是在催化剂存在下在适宜有机溶剂中进行，催化剂通常为钯催化剂，且优选10% pd/C，溶剂通常为C_1-C_5烷基酸，优选乙酸，反应温度为70－100℃，通常为80－100℃，且优选约90℃，压力为0－40psig，通

常为 1－10psig，优选约 2.5psig，且需时 24－75 小时。式 10(a)和 10(b)化合物与乙酸酐的反应在 20－130℃，通常为 20－50℃且优选约 20℃下进行，且需时 4－24 小时。

根据反应条件、分离技术和所用的起始物，可将式 1，2，3，4 和 6 的化合物可转化为或制成其非盐形式或盐形式。例如，为使所述方法落入本发明范围之内，可以其非盐形式或酸加成盐形式在本发明方法中使用式 6 化合物，本发明包括其中式 6 化合物为非盐形式的方法及其中式 6 化合物为酸加成盐形式的方法。同样，当用酸使式 3 化合物脱水时形成式 2 化合物的加成盐，随后可在氢化之前将其转化或不转化为式 2 化合物的非盐形式。因此，尽管优选某些形式的式 1，2，3，4 和 6 化合物，但除非特别说明，在本说明书和权利要求书中对某一具体化合物的描述或命名均包括可作药用的或其它形式的非盐形式或盐形式。

式 1，2，3，4 和 6 化合物均含有一个或多个手性中心，且可被分离成或制成单个立体异物体和/或立体异物体的混合物。为使所述的方法落入本发明的范围之内式 1，2，3，4 和 6 的化合物可以单个立体异物体和/或立体异物体的形式存在，本发明包括其中使用单个立体异物体的方法和其中使用立体异物体的混合物的方法。因此，尽管优选式 1，2，3，4 和 6 化合物的某些立体异物体或立体异物体的混合物，但除非特别说明，本说明书和权利要求书中对某一特定化合物的描述或命名均包括单个立体异物体或其外消旋形式或其它形式的混合物。

通过层析，基于溶解性上的差异的分离/解析技术，直接或选择性结晶或任何其它本领域技术人员熟知的方法，可从式 1 化合物的非对映体的非对映混合物中分离出式 1 化合物的的单个主体异物体。例如，通过从适宜的溶剂(通常为醇，优选异丙醇)中重复结晶，可很容易地从 2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－2，3，3a，4，5，6－六氢－1H 苯并[de]异喹啉－1－酮盐酸盐的非对映体混合物制备出 2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－2，3，3aS，4，5，6－六氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮盐酸盐。

可通过如下方法从式1化合物的非对映体的对映体混合物制备出式1化合物的单个立体异构体：用旋光活性的酸(如酒石酸、扁桃酸、苹果酸、2－芳基丙酸、樟脑磺酸等)与非对映体的对映混合物反应，产生非对映体的结晶盐，利用上面所述的任一分离非对映体的方法分离非对映体的结晶盐，然后利用不产生外消旋化的任何技术收回式1化合物的纯的非对映体混合物及旋光活性的酸。Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen 等人在《对映体，外消旋物和解析》(John Wiley & Sons 公司(1981)一书中更详细地描述了用于制备立体异构体的技术。

式1化合物的非对映体的非对映混合物是通过按反应流程Ⅰ进行反应并氢化式2化合物的单个对映体而制得。单个的式2对映体可利用上面所述的任一分离/解析技术从式2化合物的对映体混合物中分离。优选地，可通过按反应流程Ⅰ进行反应并使式3化合物的非对映体的相应的非对映混合物(即2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3R－基)－3－羟基)－2,3,3a,4,5,6－六氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮的非对映体混合物或2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－3－羟基－2,3,3a,4,5,6－六氢－1H 苯并[de]异喹啉－1－酮的非对映体混合物)脱水而制备出式2的单个对映体。式3化合物的非对映体的非对映混合物是一通过按反应流程Ⅰ进行反应并还原式6化合物的单个对映体或通过用式4胺的单个对映体与式5化合物反应而制得。

式6化合物的单个对映体可通过上述分离/解析技术从式6化合物的对映体混合物中分离出来，或者通过按反应流程Ⅰ进行反应并将式7化合物与式4胺的单个对映体反应而制得。式4胺的单个对映体可利用上述任何分离/解析技术从式4胺的对映体混合物中分离。或者，可通过如下方法制备(S)－1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基胺：将1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－酮与(R)－α－烷基苄基胺，优选(R)－1－苯基乙基胺反应，产生相应的(R)－N－(α－烷基苄基)－3－(1－氮杂双环[2.2.2]辛烷)亚胺，还原该亚胺以产生相应的N－(1－1R－苯基烷基)－1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基胺，

并氢解。与(R)－α－烷基苄基胺的反应是在氧化锂存在下在适宜的有机溶剂中进行，该溶剂通常为醚，且优选 THF，反应温度为 10－40℃，通常为 15－30℃，优选约 20℃，并需时 12－84 小时。亚胺的还原可通过催化氢化或使用适宜的化学还原剂完成。

亚胺的氢化是在适宜的催化剂(优选 5% pt/C)存在下在适宜的有机溶剂(通常为醇，优选乙醇)中进行，反应温度为 10－40℃，通常为 15－30℃，优选约 20℃，压力为 0－100psig，通常为 5－50psig，优选约 20psig，需时 1－48 小时。或者，在适宜的有机溶剂(通常为醇，优选乙醇)中，用适宜的化学还原剂，优选碱性硼氢化物(如硼氢化钠，硼氢化锂等，优选硼氢化钠)还原亚胺，反应温度为－15－50℃，通常为 15－30℃，优选 20℃，且需时 15 分钟至 3 小时。

氢解反应是在适宜催化剂存在下在适宜的有机溶剂中氢化 N－CIR－苯基烷基)－1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基胺完成，适宜的催化剂为 10% pd/c，20% pd/c 等，优选 10% pd/c，适宜的溶剂为醇和水混合物，优选 5/1－2/1 的乙醇/水，反应温度为 10－40℃，通常为 15－30℃，优选约 20℃，压力为 0－100psig，通常为 0－20psig，优选约 5psig，反应时间为 5－48 小时。与此类似但以(S)－α－烷基苄基胺代替(R)－α－烷基苄基胺可制备(R)－1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基胺。

可将 2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2，3，3aR，4，5，6－六氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮(式 1(b))转化为 2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2，3，3aS，4，5，6－六氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮(式 1(a))。该转化可通过在惰性环境下(如氮气或氩气，优选氮气)于适宜的溶剂中用活性催化剂处理式 1(b)化合物的酸加成盐(优选盐酸盐)完成，该催化剂通常为已用氢气充气 1－24 小时，通常 1－10 小时且优选至少 3 小时的钯催化剂且优选 10% pd/C，溶剂通常为醇或醇和水的混合物，优选醇与水的混合物(如乙醇，1/1－5/1 的乙醇/水等，优选约 3/1 的乙醇/水)，反应时间为 20－96 小时，通常 40－60 小时，优选至少 48 小时。重复该反应(即充入氢气，然后充入惰性气体)直至转化完全(如 1－10 次)。实施例 8

进一步描述了将2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-2,3,3aR,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮盐酸盐转化为2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-2,3,3aS,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮。

或者,通过在惰性环境下,(如氮气或氩气,优选氮气)下在适宜的有机溶剂中用活性催化剂处理非盐形式的式1(b)化合物可将式1(b)化合物转化为式1(a)化合物,该催化剂通常为已充氢气2-96小时,通常为2-10小时,优选至少4小时的钯催化剂,优选10% pd/c,溶剂通常为醚或醇,优选醚类(如THF,乙醇等,优选THF)。反应时间为20-120小时,通常为40-60小时,优选至少48小时。重复处理(即充入氢气,然后惰性气体)直至转化完全(如1-20次)。

总之,实施本发明的一个实例性方法为:

(A)(i)在催化剂存在下氢化(S)-2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[de]异喹啉-1,3-二酮的酸加成盐,优选三氟乙酸盐或樟脑磺酸盐,产生(S)-2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1,3-二酮的相应酸加成盐的非对映混合物。

(ii)用碱性硼氢化物还原(S)-2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1,3-二酮的酸加成盐的非对映混合物,产生2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-3-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H 苯并[de]异喹啉-1-酮的非盐形式的非对映混合物,

(B)用酸,优选盐酸或硫酸使非盐形式的2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-3-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮的非对映混合物脱水,产生相应的酸加成盐形式的(S)-2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,4,5,6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮,

(C)将(S)-2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,4,5,6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮的酸加成盐转化为非盐形式,

(D)在钯催化剂存在下氢化非盐形式的(S)-2-(1-氮杂双环

[2.2.2]辛－3－基)－2,4,5,6－四氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮,产生非盐形式的2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－2,3,3a,4,5,6－六氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮的非对映混合物,

(E)将非盐形式的2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－2,3,3a,4,5,6－六氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮的非对映混合物转化为可作药用的酸加成盐,优选盐酸盐,及

(F)通过选择性结晶2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－2,3,3aS,4,5,6－六氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮的可作药用的酸加成盐,将2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基))－2,3,3a,4,5,6－六氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮分离为单个立体异构体。

虽然上面所述的方法步骤代表了实施本发明方法的一个具体方法,但应当理解的是在不超出本发明范围的情况下可对该方法步骤进行某些改动。例如,可氢化非盐形式的(S)－2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,3－二氢－1H－苯并[de]异喹啉－1,3－二酮而直接产生非盐形式的2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－3－羟基－2,3,3a,4,5,6－六氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮,或者可氢化可作药用的酸加成盐形式的(S)－2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,4,5,6－四氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮而产生相应的可作药用的酸加成盐形式的2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－2,3,3a,4,5,6－六氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮。

实施例1

(S)－2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,3－二氢－1H－苯并[de]异喹啉－1,3－二酮

在氮气环境下,将纯化的1,8二萘二甲酸酐(10.0g,50mmol)和(S)－1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基胺(6.7g,53mmol)于150ml异丙醇中的混合物回流加热3小时。蒸馏混合物至约100ml,然后冷却,产生结晶沉淀物。过滤回收该沉淀物,用异丙醇(2×50ml)洗

涤，并在氮气/真空炉中于65℃干燥，得到10.9g产物。通过旋转蒸发浓缩滤液，并将残余物在回流下溶于20ml异丙醇。在搅拌下冷却溶液，产生结晶沉淀物。通过过滤回收沉淀物，用异丙醇洗涤(2×10ml)，并在氮气/真空炉中于65℃干燥，得到2.4g产物。

利用0.5%氢氧化铵/10%甲醇/89.5%二氯甲烷，通过－2cm×11cm的快速层析柱洗脱部分上述产物(4.0g)。将含有该产物的级分浓缩为一固体，回流下将其溶于50ml乙酸乙酯和16ml异丙醇。过滤溶液，搅拌约20分钟并在冰－水浴中冷却，得到晶状沉淀。过滤分离出该沉淀，用30ml乙酸乙酯洗涤，并于氮气/真空炉中干燥，得到2.74/g产物。

将滤液浓缩为一固体，回流下将其溶于10ml乙酸乙酯和3ml甲醇。搅拌并在冰－水浴中冷却该溶液1小时，产生晶状沉淀。过滤分离并在氮气/真空炉中干燥该沉淀，得到0.477g产物。合并产物，得到(S)－2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,3－二氢－1H－苯并[de]异喹啉－1,3－二酮(3.218g, 10.59mmol, m.p. 203－203.4℃.[α]D－69.4°(C=0.74, 甲醇)。

实施例2

(S)－2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,4,5,6－四氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－二酮盐酸盐

(a)于室温及氢气环境下将实例1制得的(S)－2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,3－二氢－1H－苯并[de]异喹啉－1,3－二酮(2.5g,8.2mmol)及氧化铂(IV)(0.38g)于60ml乙醇中的混合物搅拌118小时。过滤并浓缩反应混合物，得到泡沫状2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－3－羟基－2,3,3a,4,5,6－六氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮。

(b)将泡沫残余物溶于35ml异丙醇，然后加入氯化氢的异丙醇溶液(4.4M,2.2ml,9.7mmol)。回流加热并蒸馏混合物至约13ml。然后将混合物冷却至室温，并搅拌约18小时。在冰－水浴中冷却该混合物约2小时，产生晶状沉淀。过滤回收该产物并在80℃氮气/

真空炉中干燥4小时，得到(S)－2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,4,5,6－四氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮盐酸盐(1.63g,4.9mmol)，m.p.～300℃(分解).[α]D+54.4°(C=1,氟仿)。

实施例3

(S)－2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,3－二氢－1H－苯并[de]异喹啉－1,3－二酮三氟乙酸盐

于50℃，将(S)－1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基胺二盐酸盐(6.0g,30.1mmol)和氢氧化钾(4g,71mmol)于30ml甲醇中的混合物搅拌1小时。用60ml甲苯稀释该混合物并过滤。用10ml甲苯洗涤滤饼，按维持蒸馏液体积恒定的速度将滤液加至1,8－萘二甲酸酐(6.2g,31.3mmol)的100ml正丙醇蒸馏混合物中。蒸馏该混合物至约75ml，然后回流加热3小时，冷却混合物至约55℃，并滴加3ml三氟乙酸。蒸馏混合物至约60ml，冷却至室温，并搅拌约18小时，得到晶状产物。在冰－水浴中冷却该混合物，同时继续搅拌1.5小时。过滤分离产物，用冷正丙醇洗涤并真空干燥，得到(S)－2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,3－二氢－1H－苯并[de]异喹啉－1,3－二酮三氟乙酸盐(11.8g,28.1mmol)，m.p.224.7－225.5℃.[α]D－27.6°(C=1,甲醇)。

实施例4

(S)－2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,4,5,6－四氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮盐酸盐

(a)(i)在50℃及氢气环境(5psig)下，将实例3制得的(S)－2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,3－二氢－1H－苯并[de]异喹啉－1,3－二酮三氟乙酸盐(10.01g,23.9mmol)和10%披钯炭(7.86g,水含量v60%)于75ml乙醇及75ml甲醇中的混合物搅拌约46小时。过滤反应混合物，并用甲醇(2×50ml)洗涤残余物。浓缩滤液并将残余物溶于100ml异丙醇。浓缩溶液得到泡沫状2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－2,3,3a,4,5,6－六氢－1H－苯并

[de]异喹啉－1,3－二酮三氟乙酸盐(9.321g,22.14mmol)。

(ii)在氮气环境下将残余物溶于100ml乙醇,并将溶液冷却至－35℃至－30℃。在约40分钟内加入硼氢化钠(1.9g,50.2mmol)的50ml乙醇溶液,并将混合物搅拌1小时,得到2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－3－羟基－2,3,3a,4,5,6－六氢－1H－苯并[de]异喹啉－1酮。

(b)用40ml水稀释该溶液,并滴加9ml浓盐酸,加热反应混合物至室温并搅拌约18小时。将一半该溶液(89g)蒸馏至约13ml。将残余混合物在50ml甲苯和5.3g 50%氢氧化钠和5.0ml水之间分配。加热混合物至50－60℃,分离出水层,并于50－60℃用甲苯(2×50ml)萃取。合并甲苯层,于硫酸镁上干燥,过滤并浓缩。残余物溶于25ml异丙醇,然后加入氯化氢的异丙醇溶液(4.4M,2.5ml,11.0mmol)。搅拌该溶液约18小时,然后在冰－水浴中冷却,产生晶状产物。过滤分离该产物,用5ml异丙醇洗涤,并于65－70℃在氮气/真空炉中干燥,得到(S)－2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,4,5,6－四氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮盐酸盐(2.168g,6.6mmol),m.p.～300℃(分解).[α]D＋54.4°(C＝1,氯仿)。

实施例5

2－氧杂－2,4,5,6－四氢苯并[de]萘亚甲基－1－酮

将1,8－萘二甲酸酐(10.0g,50.5mmol)和10%披钯碳(2.5g)于200ml乙酸中的混合物在90℃氢气环境下搅拌73小时。过滤反应混合物,滤渣用乙酸洗涤。浓缩滤液并将残余物溶入75ml乙酸酐。搅拌混合物约18小时并浓缩。残余物溶于20ml甲苯。加热该溶液,并以维持乙烷回流的速率加入75ml已烷。于冰－水浴中冷却混合物,产生晶状产物。过滤分离该产物,用已烷洗涤并于60℃氮气/真空炉中干燥,得到2－氧杂－1－氧代－2,4,5,6－四氢苯并[de]萘亚甲基－3－基乙酸酯(5.83g,23.9mmol),m.p.116－119℃。

在氮气环境下将2－氧杂－1－氧代－2,4,5,6－四氢苯并[de]－萘亚甲基－3－基乙酸酯(3.04g,12.5mmol)和10%披钯炭(2.0g)

于 50ml 乙酸乙酯中的混合物搅拌约 18 小时。过滤混合物并浓缩滤液，将残余物加至 34ml 6N 盐酸中，回流加热该溶液 2 小时，然后用乙酸乙酯萃取(2×50ml)，于硫酸镁上干燥合并的乙酸乙酯提取物，过滤并浓缩。先在 32mm×13cm 柱上使用 8%乙酸乙酯/92%甲苯，再在 32mm×22cm 柱上使用 20%二氯甲烷/80%甲苯对残余物进行纯化，得到 2－氧杂－2,4,5,6－四氢－苯并[de]萘亚甲基－1－酮(0.45g,2.42mmol)，m.p.87－91℃。

实施例 6

(S)－2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,4,5,6－四氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮

(a)将 2－氧杂－2,4,5,6－四氢苯并[de]－萘亚甲基－1－酮(0.252g,1.36mmol)(按实例 5 制得)和(S)－1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基胺(0.1857g,1.5mmol)的混合物在 140℃－150℃加热约 11 小时。将混合物溶于甲醇并浓缩。利用 0.5%氢氧化铵/89%二氯甲烷/10.5%甲醇及 1%氢氧化铵/10%甲醇/89%二氯甲烷，通过快速层析纯化残余物，得到 2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－3－羟基－2,3,3a,4,5,6－六氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮(0.13g,0.42mmol)和(S)－2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,4,5,6－四氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮(0.191g,0.655mmol)。

(b)将上述混合物溶于 0.3ml 浓盐酸和 1.5ml THF，并搅拌该溶液 1 分钟，得到(S)－2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,4,5,6－四氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮盐酸盐的最终溶液。

实施例 7

2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－2,3,3aS,4,5,6－六氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮盐酸盐

将(S)－2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3－基)－2,4,5,6－四氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮盐酸盐(1875g,5.65mol)(按实例

2 制得)及 6l 水、0.46l50%氢氧化钠水溶液和 10.4l 甲苯的混合物加热至 50℃并搅拌。分离水层,并用甲苯(1×6.9l,然后 1×5.8l)萃取。合并甲苯层,浓缩至约 3.61l,用 45l THF 稀释该浓缩物。

于室温及氮气环境下将该有机混合物与 10%披钯炭(2050g,水含量 v60%)一起搅拌 139 小时。在不搅拌情况下将该混合物于氮气环境下放置 2 小时,然后用氮气(8×11psig)充填该环境。过滤混合物,用 6.75l THF 洗涤滤液,并将滤液蒸馏至约 7l。将其用 11.0l 异丙醇稀释,并蒸馏至约 7l 溶液,其中含有 70%2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-2,3,3aS,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮和 30%2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-2,3,3aR,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮。

用 9l 异丙醇稀释该溶液,然后加入 520ml 浓盐酸。回流加热混合物,然后加入 300ml 水。蒸馏混合物至约 8l,冷却 18 小时至室温,然后在冰-水浴中冷却 4 小时,形成晶状沉淀。过滤分离沉淀,用 1.3l 异丙醇洗涤,并于 65℃干燥约 66 小时,得到一干燥固体,其中含有 97%2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-2,3,3aS,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮盐酸盐(A)和 3%2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-2,3,3aR,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮盐酸盐(B)的非对映体混合物(1078.7g,3.329mol),m.p.>280℃,以及含有 13%A 和 87%B 的一种母液。

将 97%A 和 3%B 的非对映体混合物溶于 29.3l 异丙醇。将该溶液回流加热,并加入 1l 水和 2.5l 另外的异丙醇。蒸馏混合物至约 16l,在 2 小时内冷却至 20℃,然后冷却至 5℃,并搅拌约 18 小时,得到晶状沉淀。过滤分离沉淀,并于 68℃氮气/真空炉中干燥,得到 99.1%纯的 2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-2,3,3aS,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮盐酸盐(985.1g,2.949mol),m.p.~303℃(分解)[α]D-90.4°(C=1,氯仿)。

实施例 8

2-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基)-2,3,3aS,4,5,6-六氢

－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮盐酸盐

向得自实例 7 的母液(157g)和 10% 披钯炭(107g，水含量 v60%)与 750ml 水和 2.25l 乙醇混合物中交替充入氢气和氮气 2.5 和 42 小时，3 和 23 小时，3 和 70 小时及 2.5 和 26 小时。然后向混合物中通入氢气 20 小时，并加入亚硫酸氢钠(20g)。搅拌混合物 10 分钟，然后通入氮气 3 分钟。过滤混合物，并用 5% 乙醇/50% 水(2×150ml)洗涤过滤残渣。

浓缩滤液至约 750ml，加入 49ml50% 氢氧化钠水溶液。用乙酸乙酯萃取水溶性混合物(1×1l 和 2×500ml)，合并后的乙酸乙酯萃取物于硫酸钠上干燥。过滤并浓缩乙酸乙酯，残余物溶于 1.2l 乙醇。在冰－水浴中冷却溶液，并加入氯化氢的乙醇(6.7M，65.8ml，441mmol)。冷却混合物 18 小时至室温，然后在冰－水浴中冷却 1 小时，产生晶状沉淀。过滤分离沉淀，用 100ml 乙醇洗涤。并在回流下溶于 1l 乙醇。

将该乙醇溶液冷却约 18 小时至室温，然后在冰－水浴中冷却约 1 小时，产生晶状沉淀。过滤分离沉淀，用 100ml 乙醇洗涤，于 60℃ 氮气/真空炉中干燥 5 小时，并在回流下溶于 1l 乙醇。冷却该溶液至室温，搅拌 6 小时，然后在冰－水浴中冷却 1 小时，产生晶状产物。过滤分离产物，用 100ml 乙醇洗涤，于 60℃ 氮气/真空炉中干燥约 18 小时，用 16 目筛筛分，然后在 60℃ 氮气/真空炉中进一步干燥，得到 2－(1－氮杂双环[2.2.2]辛－3S－基)－2，3，3aS，4，5，6－六氢－1H－苯并[de]异喹啉－1－酮盐酸盐(36.5g，109.3mmol)，m.p.～303℃，[α]D－90.40(C＝1，氯仿)。