



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103172566 B

(45) 授权公告日 2015. 11. 18

(21) 申请号 201210443036. 8

(22) 申请日 2012. 11. 08

(30) 优先权数据

11/03933 2011. 12. 20 FR

(73) 专利权人 瑟维尔实验室

地址 法国苏雷斯内

(72) 发明人 J-L·雷诺 N·潘尼提尔

J-P·勒库夫 L·韦斯-吕多

S·穆兰

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄草生 林柏楠

(51) Int. Cl.

C07D 223/16(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101386594 A, 2009. 03. 18, 全文.

EP 2202225 A1, 2010. 06. 30, 全文.

US 20050228177 A1, 2005. 10. 13, 对比文件
1 权利要求 1、实施例 1.

Anastassiya Pagnoux-ozherelyeva
等. Knolker's Iron Complex: An Efficient
In Situ Generated Catalyst for Reductive
Amination of Alkyl Aldehydes and Amines.
《Angew. Chem. Int. Ed.》. 2012, 第 51 卷第

4976-4980 页.

Malhari D. Bhor 等. Direct reductive
amination of carbonyl compounds with
primary/secondary amines using recyclable
water-soluble FeII/EDTA complex as
catalyst. 《Tetrahedron Letters》. 2007, 第 49
卷第 965-969 页.

Steffen Fleischer 等. An easy and
general iron-catalyzed reductive amination
of amination of aldehydes and ketones
with anilines. 《Chemistry-An asian
journal》. 2011, 第 6 卷 (第 9 期), 第 2240-2245
页.

Stephan Enthaler. Synthesis of Secondary
Amines by Iron-Catalyzed Reductive
Amination. 《Chemcatchem》. 2010, 第 2 卷 (第 11
期), 第 1411-1415 页.

Tarn C. Johnson 等. (Cyclopentadienone)
iron Shvo Complexes: Synthesis and
Applications to Hydrogen Transfer
Reactions. 《organometallics》. 2011, 第 30 卷
第 1859-1868 页.

审查员 刘健颖

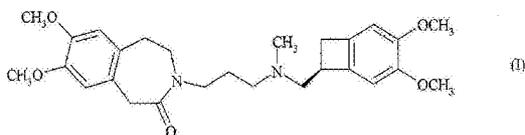
权利要求书3页 说明书9页

(54) 发明名称

合成伊伐布雷定以及其与可药用酸的加成盐
的新方法

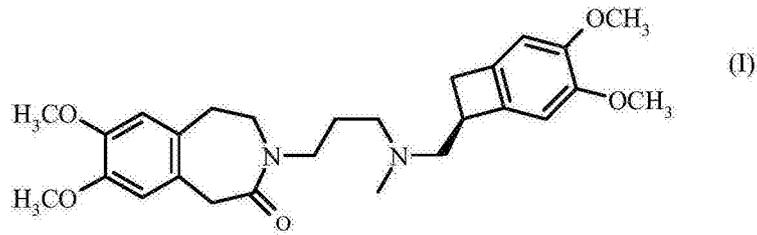
(57) 摘要

本发明涉及合成伊伐布雷定以及其
与可药用酸的加成盐的新方法, 具体来
讲涉及合成式 (I) 的伊伐布雷定、其与
可药用酸的加成盐和其水合物的方法。

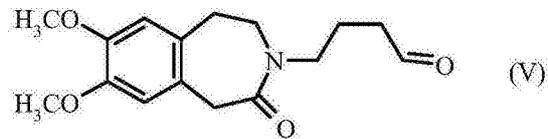


CN 103172566 B

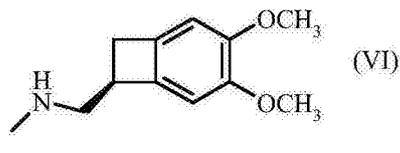
1. 合成式 (I) 的伊伐布雷定的方法：



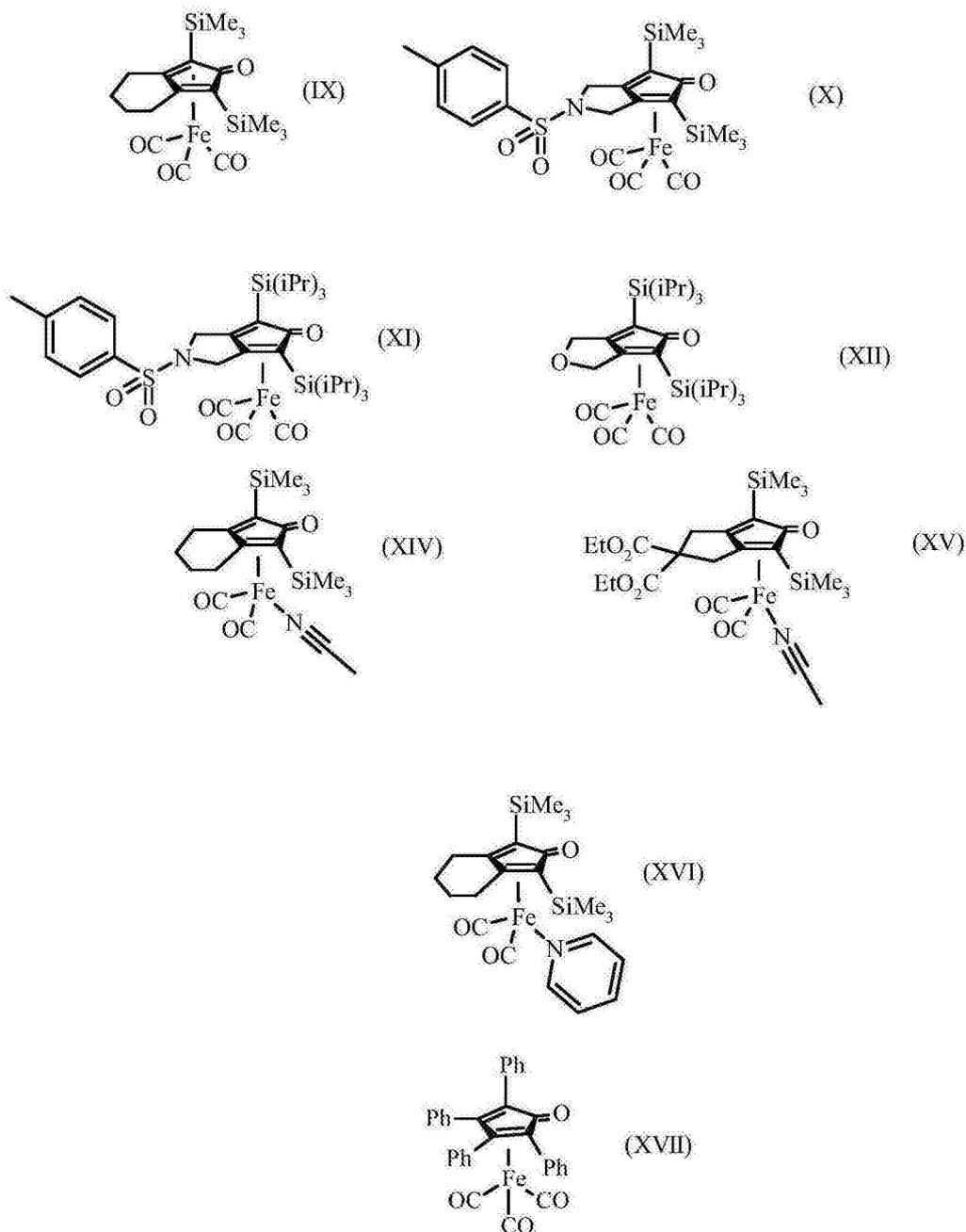
特征在于在铁基催化剂存在下，
 在三甲胺 N-氧化物存在或不存在下，
 在 1 至 20bar 的氢气压下，
 在有机溶剂或有机溶剂的混合物中，
 在 25 至 100℃ 的温度下，
 使式 (V) 化合物：



与式 (VI) 的胺进行还原胺化反应



其中所述铁基催化剂选自：



2. 根据权利要求1所述的合成方法,特征在于在还原胺化反应中使用的催化剂的量是相对于醛而言的1mol%至10mol%。

3. 根据权利要求1至2中任何一项所述的合成方法,特征在于在还原胺化反应中使用的三甲基胺N-氧化物的量是相对于催化剂而言的0至3当量。

4. 根据权利要求3的合成方法,特征在于在还原胺化反应中使用的三甲基胺N-氧化物的量是相对于催化剂而言的0.5至1.5当量。

5. 根据权利要求1至2中任何一项所述的合成方法,特征在于还原胺化反应中的氢气压是1至10bar。

6. 根据权利要求1至2中任何一项所述的合成方法,特征在于还原胺化反应中的溶剂是醇。

7. 根据权利要求6的合成方法,特征在于还原胺化反应中的溶剂是乙醇。

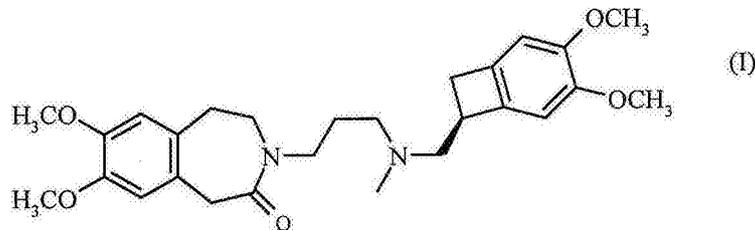
8. 根据权利要求 1 至 2 中任何一项所述的合成方法,特征在于还原胺化反应的温度是 50 至 100℃。

合成伊伐布雷定以及其与可药用酸的加成盐的新方法

技术领域

[0001] 本发明涉及合成式 (I) 的伊伐布雷定：

[0002]



[0003] 或 3-[3-[[[(7S)-3,4-二甲氧基二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-7-基]甲基](甲基)氨基]丙基]-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-2H-3-苯并氮杂萘-2-酮、其与可药用酸的加成盐和其水合物的方法。

背景技术

[0004] 伊伐布雷定和它的可药用酸加成盐、更尤其是它的盐酸盐具有非常有价值的药理学和治疗学性质，尤其是减缓心率的性质，这使得这些化合物可用于治疗或预防心肌缺血的多种临床表现，例如心绞痛、心肌梗塞和相关的节律紊乱，也可用于涉及节律紊乱的多种疾病，尤其是室上性心律失常，并可用于心力衰竭。

[0005] 伊伐布雷定及其与可药用酸的加成盐、更尤其是其盐酸盐的制备和治疗用途已经在欧洲专利说明书 EP 0 534 859 中描述。不幸的是，在该专利说明书中所述的伊伐布雷定合成路线使得仅以 1% 的产率得到预期产物。

[0006] 基于还原胺化反应的另一种伊伐布雷定合成路线已在欧洲专利说明书 EP 1 589 005 中描述。

[0007] 还原胺化是制备胺的有利方法。由于该方法不需要对形成的中间产物亚胺进行分离，所以在还原剂存在下醛和胺之间的该偶联反应广泛地用于合成在制药或农药领域、以及在材料科学中有价值的化合物。

[0008] 通常用于进行还原胺化的程序是：

[0009] ● 使用化学计量的氢化物供体例如氢硼化物 (NaBH_4 、 NaBH_3CN 或 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)，

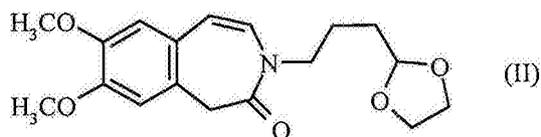
[0010] ● 或催化氢化。

[0011] 氢化物供体的使用产生很多的废弃物并且试剂本身是有毒的。

[0012] 至于催化氢化，还原剂是分子氢的事实确实具有环境价值。专利说明书 EP 1 589 005 中所述的合成按照在下面的第二种路线进行。

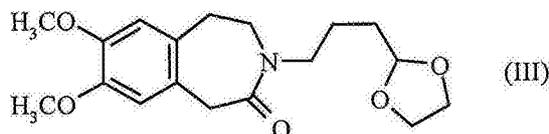
[0013] 专利说明书 EP 1 589 005 描述了如下合成伊伐布雷定盐酸盐：以式 (II) 化合物为原料，

[0014]



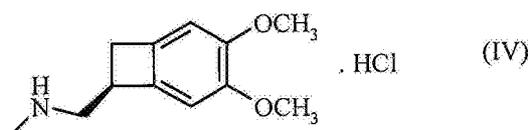
[0015] 使其在氢气和钌催化剂存在下进行催化氢化反应,得到式 (III) 化合物:

[0016]



[0017] 式 (III) 化合物没有被分离,其在氢气和钌催化剂存在下与式 (IV) 化合物反应:

[0018]



[0019] 得到盐酸盐形式的式 (I) 的伊伐布雷定。

[0020] 该合成路线的缺点是使用钌催化剂。

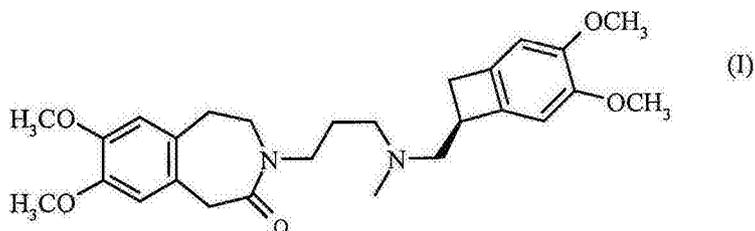
[0021] 与同样用于催化还原胺化反应的金属铑、钯或铱一样,钌是贵金属,其稀缺性(和由此带来的高价格)以及毒性限制了它的可接受性。

[0022] 本申请描述了使得避免使用贵金属成为可能的伊伐布雷定合成路线。

发明内容

[0023] 本发明涉及合成式 (I) 的伊伐布雷定的方法:

[0024]



[0025] 特征在于在铁基 (iron-based) 催化剂存在下,

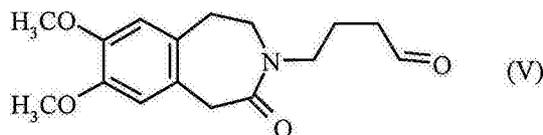
[0026] 在三甲胺 N-氧化物存在或不存在下,

[0027] 在氢气压下,

[0028] 在有机溶剂或有机溶剂混合物中,

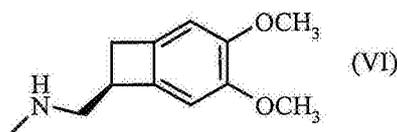
[0029] 使式 (V) 化合物:

[0030]



[0031] 与式 (VI) 的胺进行还原胺化反应:

[0032]



[0033] 与贵金属化合物不同,铁化合物通常是无毒的并且铁盐在自然界中大量存在。它们是对环境无害的金属实体。本发明欲使用此外还易于处理的金属络合物。

[0034] 已知铁络合物在甲硅烷基化的氢化物 (silylated hydrides) 存在下能够催化还原胺化反应 (Enthaler S. ChemCatChem 2010,2,1411-1415),但是对于描述基于催化氢化的还原胺化的文献,仅有两个实例 (Bhanage B.M. 等人 Tet. Lett. 2008,49,965-969; Beller M. 等人. Chem Asian J. 2011,6,2240-2245)。

[0035] Bhanage 所描述的操作条件要求在加热到高的温度的介质中存在由铁 (II) 盐和 EDTA 组成的水溶性络合物,并需要高的氢气压。

[0036] 将该文献中描述的操作条件应用于伊伐布雷定的制备,没有能够获得预期产物。

[0037] 下面的表格对试验进行了概述,所述试验在 20-mL 高压釜中、在 4mL 脱气水的存在下、在 30bar 氢气下进行 18 小时。所述反应以 0.5mmol 的规模、1/1.5 的醛 / 胺比例 (除了行 1 : 醛 / 胺 (1/1) 并加入 1% 对甲苯磺酸) 进行。以 mol% 表示的量是相对于醛计算的。

[0038] Ntf 是三氟甲磺酰胺的缩写。

[0039] 表 1. 用铁 (II) 盐催化的还原胺化反应的结果

[0040]

	铁(II)盐 (mol%)	EDTANa ₂ 的 量(mol%)	温度 (°C)	结果
1	FeSO ₄ ·7 H ₂ O (2)	10	150	0% 伊伐布雷定- 降解
2	FeSO ₄ ·7 H ₂ O (2)	10	85	0% 伊伐布雷定
3	FeCl ₂ ·4 H ₂ O (5)	10	85	0% 伊伐布雷定
4	FeBr ₂ ·4H ₂ O (5)	10	85	0% 伊伐布雷定
5	Fe(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O (5)	10	85	0% 伊伐布雷定
6	Fe(NTf ₂) ₂ ·6H ₂ O (5)	10	85	0% 伊伐布雷定

[0041] Beller 的文献描述在 50bar 氢气、65°C 条件下、在 Fe₃(CO)₁₂ 的甲苯溶液存在下用苯胺衍生物还原胺化不同的醛。

[0042] 将该文献中描述的操作条件应用于伊伐布雷定的制备,没有能够获得预期产物。

[0043] 下面的表格对试验进行了概述,所述试验在 65°C、25bar 氢气下、不同溶剂中的 1.7mol% Fe₃(CO)₁₂ 存在下进行 18 小时。

[0044] 所述反应是在 20-mL 高压釜中、在 4mL 脱气溶剂存在下进行的。

[0045] 所述试验以 1mmol 的规模、1/1 的醛 / 胺比例以及使用 1% 对甲苯磺酸的条件下进行。

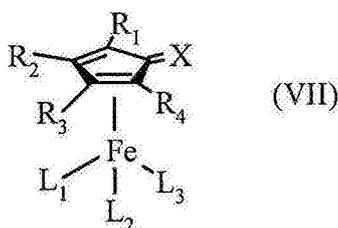
[0046] 表 2. 用 $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$ 催化的还原胺化反应的结果

	溶剂	结果
1	甲苯	0% 伊伐布雷定
2	二氯甲烷	0% 伊伐布雷定
3	四氢呋喃	0% 伊伐布雷定
4	N-甲基吡咯烷酮	0% 伊伐布雷定

[0047]

[0048] 用于式 (V) 化合物和式 (VI) 化合物的还原胺化反应的铁基催化剂优选具有下面的通式：

[0049]



[0050] 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 独立地表示：

[0051] ● 氢原子，或

[0052] ● 基团 $-\text{SiR}_5\text{R}_6\text{R}_7$ ，其中 R_5 、 R_6 和 R_7 独立地表示任选取代的直链或支链的 (C_1 - C_6) 烷基基团或任选取代的芳族或杂芳族基团，或

[0053] ● 任选取代的芳族或杂芳族基团，或

[0054] ● 任选取代的直链或支链的 (C_1 - C_6) 烷基基团，或

[0055] ● 吸电子基团，或

[0056] ● 胺基团，其是脂肪族、芳族、杂芳族的或载有吸电子基团，或

[0057] ● 脂肪族、芳族或杂芳族醚基团，

[0058] 或 R_1 和 R_2 对或 R_2 和 R_3 对或 R_3 和 R_4 对与载有它们的碳原子一起形成 3- 至 7- 元碳环或杂环，

[0059] X 表示：

[0060] ● 氧原子，或

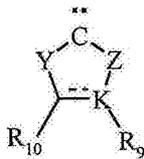
[0061] ● $-\text{NH}$ 基团或氮原子，其被脂肪族、芳族、杂芳族或吸电子基团取代，或

[0062] ● $-\text{PH}$ 基团或磷原子，其被一个或多个脂肪族、芳族或吸电子基团取代，优选形成磷、亚磷酸酯 (phosphite)、亚磷酸酯 (phosphonite)、亚磷酰胺 (phosphoramidite)、次亚磷酸酯 (phosphinite)、磷杂环戊烷 (phospholane) 或磷杂环戊烯 (phospholene) 基团，或

[0063] ● 硫原子，

[0064] L_1 、 L_2 和 L_3 独立地表示羰基、腈、异腈、杂芳族、磷、亚磷酸酯、亚磷酸酯、亚磷酰胺、次亚磷酸酯、磷杂环戊烷、磷杂环戊烯、脂肪族胺、芳族胺、杂芳族胺、载有吸电子基团的胺、脂肪族醚、芳族醚、杂芳族醚、砷、亚砷或亚氨代磺酰 (sulphoximine) 基团或具有下面两式之一的 N- 杂环卡宾基团：

[0065]



[0066] 其中 Y 和 Z 独立地表示硫或氧原子或基团 NR_8 ，其中 R_8 表示任选取代的烷基基团或任选取代的芳族或杂芳族基团，

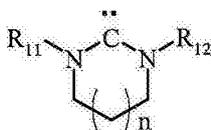
[0067] K 表示碳或氮原子，

[0068] R_9 和 R_{10} 独立地表示氢原子、任选取代的烷基基团、任选取代的芳族或杂芳族基团、卤素原子、脂肪族的、芳族的或杂芳族的醚基团、脂肪族的、芳族的或杂芳族的胺基团，

[0069] 或 R_9 和 R_{10} 对与载有它们的原子一起形成 3- 至 7- 元碳环或杂环，

[0070] 或

[0071]



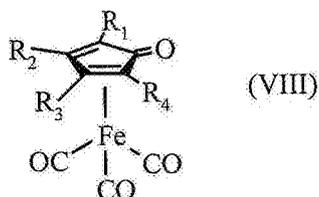
[0072] 其中 R_{11} 和 R_{12} 独立地表示任选取代的烷基基团或任选取代的芳族或杂芳族基团，并且 n 是 1 或 2。

[0073] 吸电子基团是比分子中本来占据该相同位置的氢原子更加吸电子的基团。

[0074] 对于吸电子基团可以提及但不限于下列基团：酯、酸、腈、醛、酮、酰胺、硝基、砷、亚砷、亚氨代磺酰、磺酰胺或磷酸二酯。

[0075] 在本发明的一个实施方案中，在式 (V) 化合物与式 (VI) 化合物的还原胺化反应中使用的铁基催化剂具有下面的通式：

[0076]



[0077] 其中 R_2 和 R_3 各表示氢原子或与载有它们的碳原子一起形成 3- 至 7- 元碳环或杂环，

[0078] 且 R_1 和 R_4 独立地表示：

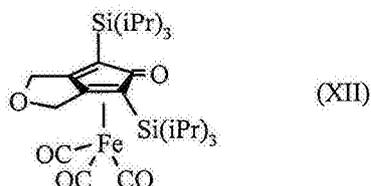
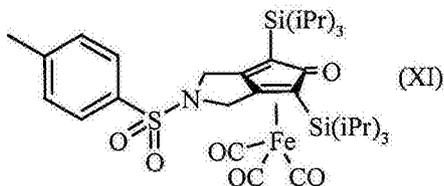
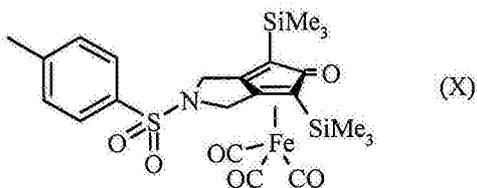
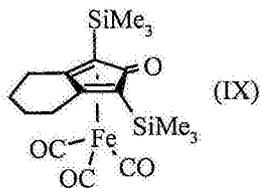
[0079] ●基团 $-\text{SiR}_5\text{R}_6\text{R}_7$ ，其中 R_5 、 R_6 和 R_7 独立地表示任选取代的直链或支链的 (C_1 - C_6) 烷基基团或任选取代的芳基基团，

[0080] ●或任选取代的芳族或杂芳族基团，

[0081] ●或任选取代的直链或支链的 (C_1 - C_6) 烷基基团。

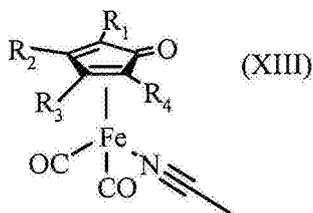
[0082] 在式 (V) 化合物与式 (VI) 化合物的还原胺化反应中使用的式 (VIII) 催化剂优选自下面的催化剂：

[0083]



[0084] 在本发明的另一实施方案中,在式 (V) 化合物与式 (VI) 化合物的还原胺化反应中使用的铁基催化剂具有下面通式:

[0085]



[0086] 其中 R₂和 R₃各自表示氢原子或与载有它们的碳原子一起形成 3- 至 7- 元碳环或杂环,

[0087] 且 R₁和 R₄独立地表示:

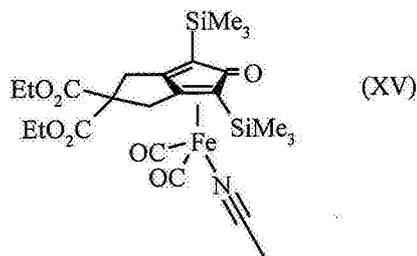
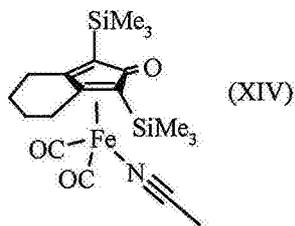
[0088] ● 基团 -SiR₅R₆R₇, 其中 R₅、R₆和 R₇独立地表示任选取代的直链或支链的 (C₁-C₆) 烷基基团或任选取代的芳族或杂芳族基团,

[0089] ● 或任选取代的芳族或杂芳族基团,

[0090] ● 或任选取代的直链或支链的 (C₁-C₆) 烷基基团。

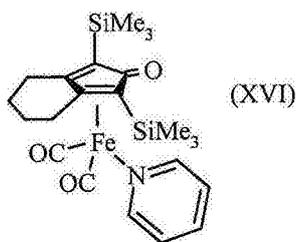
[0091] 在式 (V) 化合物与式 (VI) 化合物的还原胺化反应中使用的式 (XIII) 的催化剂优选选自下面的催化剂:

[0092]



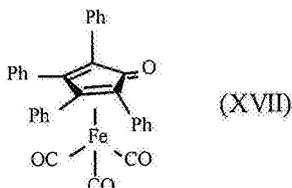
[0093] 在本发明的另一个实施方案中,在式 (V) 化合物与式 (VI) 化合物的还原胺化反应中使用的铁基催化剂具有下式:

[0094]



[0095] 在本发明的另一个实施方案中,在式 (V) 化合物与式 (VI) 化合物的还原胺化反应中使用的铁基催化剂具有下式:

[0096]



[0097] 在式 (V) 化合物与式 (VI) 化合物的还原胺化反应中使用的催化剂的量是相对于醛而言的 1mol% 至 10mol%。

[0098] 在式 (V) 化合物与式 (VI) 化合物的还原胺化反应中使用的三甲基胺 N-氧化物的量是相对于催化剂而言的 0 至 3 当量,更优选相对于催化剂而言的 0.5 至 1.5 当量。

[0099] 在式 (V) 化合物与式 (VI) 化合物的还原胺化反应中的氢气压优选是 1 至 20bar,更优选 1 至 10bar,且甚至更优选 1 至 5bar。

[0100] 对于可用于进行式 (V) 化合物与式 (VI) 化合物的还原胺化反应的溶剂,可以提及但不限于:醇,优选乙醇、异丙醇、三氟乙醇、叔丁醇或甲醇、四氢呋喃、乙酸乙酯、乙腈和二氧六环。

[0101] 优选用于进行式 (V) 化合物与式 (VI) 化合物的还原胺化反应的溶剂是乙醇。

[0102] 式 (V) 化合物与式 (VI) 化合物的还原胺化反应的温度优选是 25 至 100℃、更优选 50 至 100℃、且甚至更优选 80 至 100℃。

具体实施方式

[0103] 用下面的实施例来举例说明本发明。

[0104] 用 70-230 目的硅胶进行柱色谱纯化操作。

[0105] 在 400MHz 记录 ¹H NMR 波谱。

[0106] 化学位移以 ppm 来表示 (内标:TMS)。

[0107] 使用下面的缩写描述峰:

[0108] 单峰 (s)、双峰 (d)、双二重峰 (dd)、三重峰 (t)、四重峰 (q)、多重峰 (m)。

[0109] 本发明的方法中使用的催化剂可以根据下面的出版物中描述的方法制备: Synlett 1992, pp1002-1004, Synlett 1993, pp924-926 和 Advanced Synthesis and Catalysis 2012, 354(4), pp597-601。

[0110] 制备 3-{3-[[{(7S)-3,4-二甲氧基二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-7-基]甲基} (甲基)氨基]丙基}-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-2H-3-苯并氮杂_草-2-酮的一般方法 A

[0111] 在氩气气氛下将 1mmol [(7S)-3,4-二甲氧基二环 [4.2.0] 辛 -1,3,5-三烯 -7-基]-N-甲基甲胺和 1mmol 3-(7,8-二甲氧基 -2-氧代 -1,2,4,5-四氢 -3H-3-苯并氮杂_萘-3-基)丙醛加入到干净且干燥的不锈钢高压釜中。通过三次真空 / 氩气循环将混合物脱气, 并加入 2mL 蒸馏且脱气的乙醇。将溶液在 85°C 搅拌 1 小时。

[0112] 在氩气气氛下、Schlenk 管中, 历经 30 分钟, 制备 5mol% 铁络合物和 5mol% 三甲胺 N-氧化物在 1mL 乙醇中的混合物, 然后将其引入到高压釜中。

[0113] 然后将高压釜置于氢气压 (5bars) 下, 并将反应混合物在 85°C 搅拌 16 小时, 然后使高压釜回到环境温度并解除压力。

[0114] 采用乙酸乙酯作为溶剂, 将反应混合物经去活化的中性氧化铝 (3% 水) 过滤。

[0115] 将粗产物用硅胶纯化 (洗脱剂: 含有 0.5% 三乙胺的戊烷 / 乙酸乙酯 (95/5)), 得到期望的产物。

[0116] 制备 3-{3-[[[(7S)-3,4-二甲氧基二环 [4.2.0] 辛 -1,3,5-三烯 -7-基] 甲基] (甲基) 氨基] 丙基}-7,8-二甲氧基 -1,3,4,5-四氢 -2H-3-苯并氮杂_萘-2-酮的一般方法 B

[0117] 在氩气气氛下将 1mmol [(7S)-3,4-二甲氧基二环 [4.2.0] 辛 -1,3,5-三烯 -7-基]-N-甲基甲胺和 1mmol 3-(7,8-二甲氧基 -2-氧代 -1,2,4,5-四氢 -3H-3-苯并氮杂_萘-3-基)丙醛加入到干净且干燥的不锈钢高压釜中。通过三次真空 / 氩气循环将混合物脱气, 并加入 3mL 蒸馏且脱气的乙醇。将溶液在 85°C 搅拌 1 小时。在氩气气氛下加入铁络合物 (5mol%)。然后将高压釜置于氢气压 (5bar) 下, 并将反应混合物在 85°C 搅拌 16 小时, 然后使高压釜回到环境温度并解除压力。

[0118] 采用乙酸乙酯作为溶剂, 将反应混合物经去活化的中性氧化铝 (3% 水) 过滤。

[0119] 将粗产物用硅胶纯化 (洗脱剂: 含有 0.5% 三乙胺的戊烷 / 乙酸乙酯 (95/5)), 得到期望的产物。

[0120] 实施例 1

[0121] 根据一般方法 A 在式 (IX) 的铁催化剂的存在下制备 3-{3-[[[(7S)-3,4-二甲氧基二环 [4.2.0] 辛 -1,3,5-三烯 -7-基] 甲基] (甲基) 氨基] 丙基}-7,8-二甲氧基 -1,3,4,5-四氢 -2H-3-苯并氮杂_萘-2-酮。

[0122] 产率 = 61%

[0123] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 6.67 和 6.64 (2s, 2H); 6.55 和 6.50 (2s, 2H); 3.79 和 3.78 (2s, 12H); 3.76 (s, 2H); 3.67 (m, 2H); 3.45 (m, 3H); 3.17 (dd, 1H); 2.99 (m, 2H); 2.65 (m, 2H); 2.50 (dd, 1H); 2.37 (t, 2H); 2.26 (s, 3H); 1.72 (q, 2H).

[0124] 实施例 2

[0125] 根据一般方法 A 在式 (X) 的铁催化剂存在下制备 3-{3-[[[(7S)-3,4-二甲氧基二环 [4.2.0] 辛 -1,3,5-三烯 -7-基] 甲基] (甲基) 氨基] 丙基}-7,8-二甲氧基 -1,3,4,5-四氢 -2H-3-苯并氮杂_萘-2-酮。

[0126] 产率 = 63%

[0127] 实施例 3

[0128] 根据一般方法 A 在式 (XI) 的铁催化剂存在下制备 3-{3-[[[(7S)-3,4-二甲氧基

二环 [4.2.0] 辛 -1,3,5- 三烯 -7- 基] 甲基 } (甲基) 氨基] 丙基 } -7,8- 二甲氧基 -1,3,4,5- 四氢 -2H-3- 苯并氮杂萘 -2- 酮。

[0129] 产率 = 79%

[0130] 实施例 4

[0131] 根据一般方法 A 在式 (XII) 的铁催化剂存在下制备 3- {3- [[(7S) -3,4- 二甲氧基二环 [4.2.0] 辛 -1,3,5- 三烯 -7- 基] 甲基 } (甲基) 氨基] 丙基 } -7,8- 二甲氧基 -1,3,4,5- 四氢 -2H-3- 苯并氮杂萘 -2- 酮。

[0132] 产率 = 68%

[0133] 实施例 5

[0134] 根据一般方法 B 在式 (XIV) 的铁催化剂存在下制备 3- {3- [[(7S) -3,4- 二甲氧基二环 [4.2.0] 辛 -1,3,5- 三烯 -7- 基] 甲基 } (甲基) 氨基] 丙基 } -7,8- 二甲氧基 -1,3,4,5- 四氢 -2H-3- 苯并氮杂萘 -2- 酮。

[0135] 产率 = 68%

[0136] 实施例 6

[0137] 根据一般方法 B 在式 (XV) 的铁催化剂存在下制备 3- {3- [[(7S) -3,4- 二甲氧基二环 [4.2.0] 辛 -1,3,5- 三烯 -7- 基] 甲基 } (甲基) 氨基] 丙基 } -7,8- 二甲氧基 -1,3,4,5- 四氢 -2H-3- 苯并氮杂萘 -2- 酮。

[0138] 产率 = 68%

[0139] 实施例 7

[0140] 根据一般方法 B 在式 (XVI) 的铁催化剂存在下制备 3- {3- [[(7S) -3,4- 二甲氧基二环 [4.2.0] 辛 -1,3,5- 三烯 -7- 基] 甲基 } (甲基) 氨基] 丙基 } -7,8- 二甲氧基 -1,3,4,5- 四氢 -2H-3- 苯并氮杂萘 -2- 酮。

[0141] 产率 = 59%

[0142] 实施例 8

[0143] 根据一般方法 B 在式 (XVII) 的铁催化剂存在下制备 3- {3- [[(7S) -3,4- 二甲氧基二环 [4.2.0] 辛 -1,3,5- 三烯 -7- 基] 甲基 } (甲基) 氨基] 丙基 } -7,8- 二甲氧基 -1,3,4,5- 四氢 -2H-3- 苯并氮杂萘 -2- 酮。

[0144] 产率 = 48%