

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102036986 A

(43) 申请公布日 2011. 04. 27

(21) 申请号 200980118133. 6

*C07D 487/14* (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 03. 26

(30) 优先权数据

08153750. 8 2008. 03. 31 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 11. 19

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2009/053588 2009. 03. 26

(87) PCT申请的公布数据

W02009/121791 EN 2009. 10. 08

(71) 申请人 力奇制药公司

地址 斯洛文尼亚卢布尔雅那

(72) 发明人 S·皮尔茨

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 贾士聪

(51) Int. Cl.

*C07D 471/04* (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 9 页

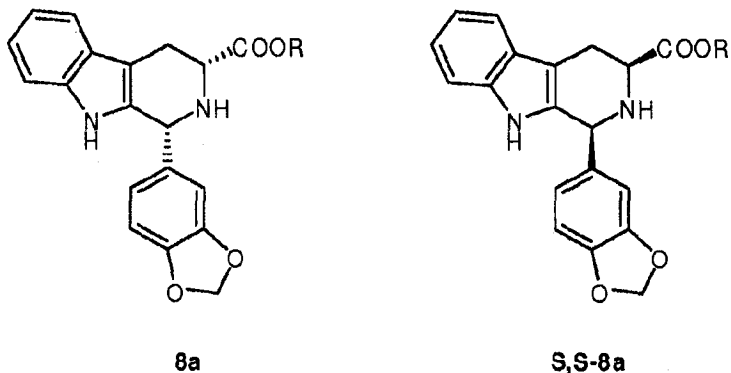
(54) 发明名称

色氨酸向  $\beta$ -咪啉衍生物的转化

(57) 摘要

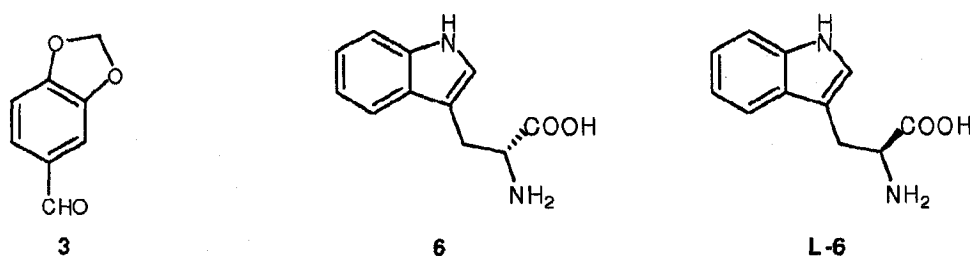
本发明属于有机化学领域, 涉及用于制备异构体纯的  $\beta$ -咪啉化合物的新的缩短的 Pictet-Spengler 型反应, 所述异构体纯的  $\beta$ -咪啉化合物可用于合成他达拉非。

1. 制备式 (8a) 和 (S, S-8a) 的异构体纯的顺式- $\beta$ -咪啉化合物的方法,



其中 R = H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基,

其包括使适合的异构体色氨酸 (6, L-6) 与胡椒醛 (3) 在无机酸存在下在溶剂中反应, 所述反应以一锅式方式进行,



2. 权利要求 1 所述的方法, 其中式 (8a) 的顺式- $\beta$ -咪啉化合物是通过 D-色氨酸 (6) 与胡椒醛 (3) 反应制备的。

3. 权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中所述无机酸选自盐酸、氢溴酸和硫酸。

4. 权利要求 1 至 3 中任意一项所述的方法, 其中 R = H, 所述反应在非氯化非质子溶剂中在一个步骤中进行, 无需分离异构体或进行异构化。

5. 权利要求 4 所述的方法, 其中所述溶剂选自 1,4-二噁烷、四氢咪喃、2-甲基-四氢咪喃和乙腈。

6. 权利要求 2 所述的方法, 其中 R = C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基, 所述反应在 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 醇中进行, 无需制备和分离色氨酸酯。

7. 权利要求 6 所述的方法, 其中所述醇选自甲醇和乙醇。

8. 权利要求 2 至 7 中任意一项所述的方法, 其中所述顺式- $\beta$ -咪啉化合物进一步与氯乙酰氯和甲胺反应, 得到他达拉非。

9. 权利要求 2 至 8 中任意一项所述的方法, 其中所述无机酸相对于色氨酸以 1.1-2 当量的浓度存在。

10. 权利要求 9 所述的方法, 其中所述无机酸相对于色氨酸以 1.1-1.3 当量的浓度存在。

11. 无机酸和非氯化非质子溶剂一起在色氨酸与胡椒醛偶联中的用途。

12. 权利要求 11 所述的用途, 其中所述无机酸相对于色氨酸以 1.1-2 当量的浓度存在。

13. 权利要求 11 或 12 所述的用途, 其中所述色氨酸是 D-色氨酸。

色氨酸向  $\beta$ - 咔啉衍生物的转化

## 发明领域

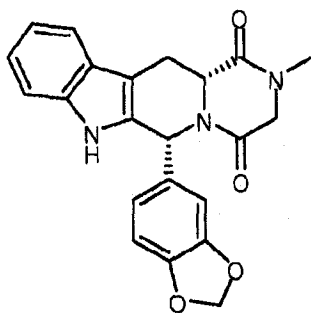
[0001] 本发明属于有机化学领域,涉及用于制备异构体纯的  $\beta$ - 咔啉化合物的新的缩短的 Pictet-Spengler 型反应。

[0002] 更具体地,本发明涉及 D- 色氨酸与胡椒醛在无机酸存在下在溶剂中反应,生成顺式- $\beta$ - 咔啉化合物,其进一步与氯乙酰氯和甲胺反应,生成他达拉非。

[0003] 发明背景

[0004] 他达拉非(式 1),即 (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a- 六氢-2- 甲基-6-(3,4- 亚甲二氧基苯基)-吡嗪并[2',1':6,1]吡啶并[3,4-b] 咪唑-1,4- 二酮,是属于选择性磷酸二酯酶(PDE5)抑制剂组的药学活性物质,用于治疗勃起功能障碍。该分子首次公开于 W095/19978 中范围更广的一组潜在活性分子中。

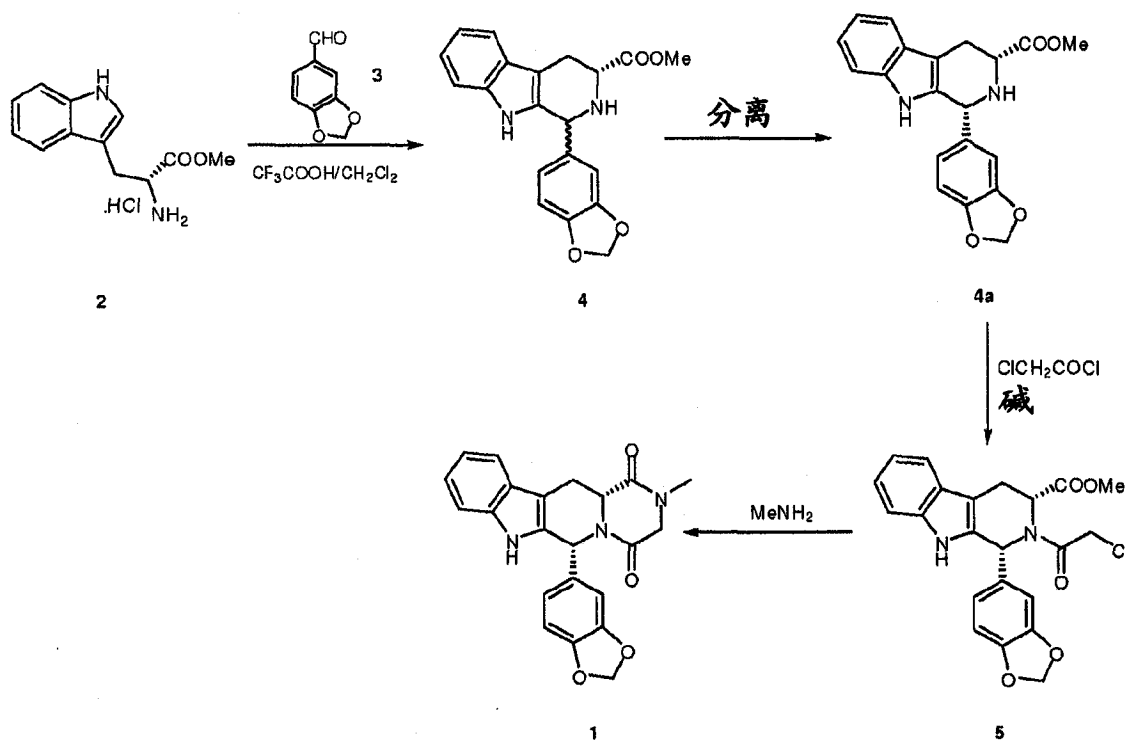
[0005]



1

[0006] 第一个制备方法公开于上述专利申请中,如流程图 1 所示:

[0007]



流程图 1

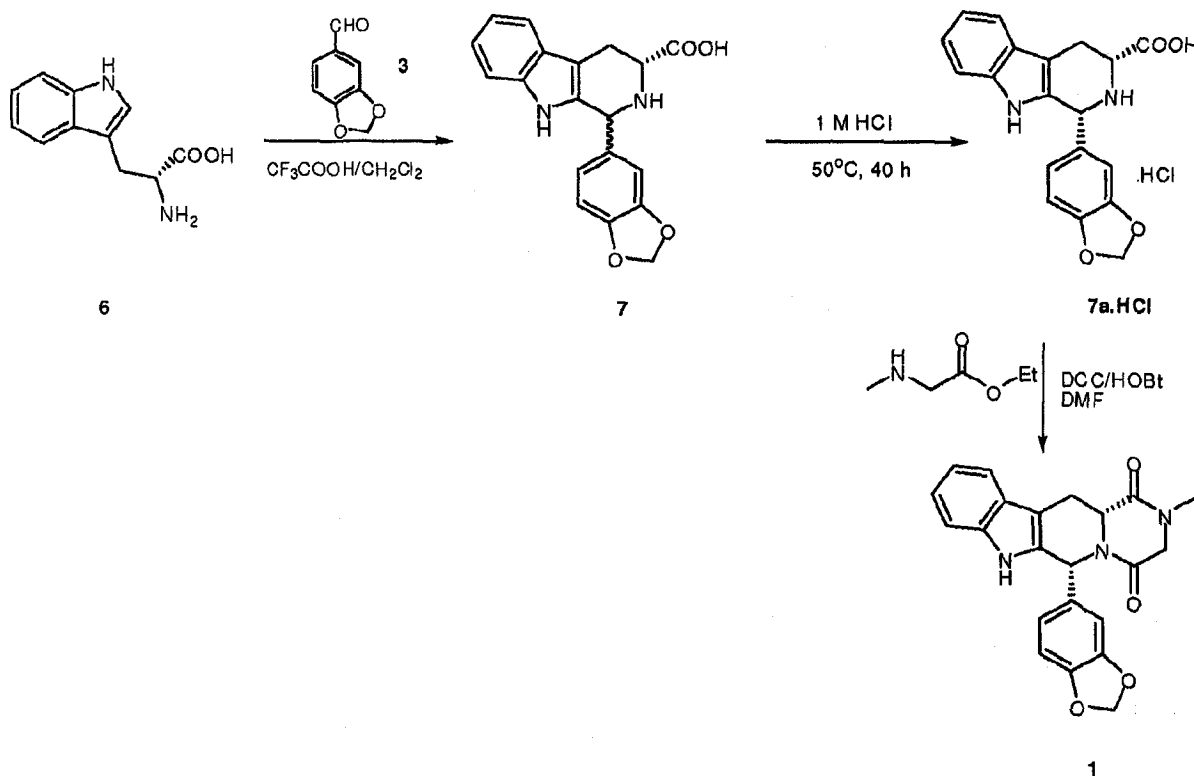
[0008]

[0009] 简要地描述,该方法包括 D-色氨酸甲酯 (2) 与胡椒醛缩合,得到  $\beta$ -咔啉酯 (4) 的顺式和反式异构体的混合物,将其用柱色谱法分离。用氯乙酰氯处理顺式异构体 (4a),得到取代的咔啉 (5),最后将其用甲胺环化成他达拉非。该合成方法的关键步骤是第一步中所谓的 Pictet-Spengler 反应。挥发性和腐蚀性的三氟乙酸的使用、顺式和反式  $\beta$ -咔啉化合物的分离以及低收率是其作为有效的工业化方法的主要障碍。

[0010] 后来的文献说明试图超越该方法的不足。WO 04/011463 不再使用三氟乙酸,而使用在 Pictet-Spengler 反应过程中顺式异构体 (4a) 在其中沉淀的溶剂。这使得反式异构体自发转化成顺式异构体 (4a),并且显著提高了收率。WO 05/068464 使用分子筛提高收率,WO 06/110893 使用了毒性更低的溶剂,WO 07/052283 使用了高沸点溶剂。但所有这些方法都使用了 D-色氨酸甲酯 (2),其不是常用的原料。它通常由 D-色氨酸 (6) 和亚硫酸酐制备,而亚硫酸酐是不适宜工业生产的试剂。

[0011] WO 07/100387 中描述了第一次尝试在 Pictet-Spengler 反应中使用酸形式的 D-色氨酸 (6) (流程图 2),但是得到了  $\beta$ -咔啉酸的顺式和反式异构体的混合物 (7),将其分离,然后在含有相对于色氨酸浓度为 2 当量的盐酸水溶液中加热 40 小时转化为纯的顺式异构体 (7a. HCl)。然后用 N-甲基甘氨酸酯和偶联试剂将顺式- $\beta$ -咔啉酸转化成粗品他达拉非,最后将其纯化。

[0012]



[0013] 流程图 2

[0014] 尚未发现有文献公开异构体色氨酸与胡椒醛的一锅式 (one-pot) 反应, 得到顺式- $\beta$ -吡啶化合物。

[0015] 因此, 仍然存在缩短和简化合成  $\beta$ -吡啶化合物中的 Pictet-Spengler 操作的问题。

[0016] 发明概述

[0017] 本发明的第一个实施方案提供了通过使适合的异构体色氨酸与胡椒醛在无机酸存在下在溶剂中反应制备异构体纯的  $\beta$ -吡啶化合物的 Pictet-Spengler 方法。

[0018] 本发明的另一个实施方案提供了 D-色氨酸与胡椒醛在无机酸存在下在溶剂中的反应, 生成顺式- $\beta$ -吡啶化合物。

[0019] 本发明的另一个实施方案提供了 L-色氨酸与胡椒醛在无机酸存在下在溶剂中的反应, 生成顺式- $\beta$ -吡啶化合物。

[0020] 本发明的另一个实施方案提供了 D-色氨酸与胡椒醛在无机酸存在下在非质子溶剂中的一个步骤的反应, 生成顺式- $\beta$ -吡啶化合物, 无需分离顺式和反式异构体或进行异构化。

[0021] 本发明的另一个实施方案提供了顺式- $\beta$ -吡啶羧酸的转化, 得到他达拉非。

[0022] 本发明的另一个实施方案提供了 D-色氨酸与胡椒醛在无机酸存在下在醇中的一个步骤的反应, 生成顺式- $\beta$ -吡啶酯, 无需制备和分离色氨酸酯。

[0023] 本发明的另一个实施方案提供了用氯乙酰氯和甲胺进行的顺式- $\beta$ -吡啶酯的转化, 得到他达拉非。

[0024] 本发明的另一个实施方案提供了无机酸在色氨酸与胡椒醛偶联中的用途。

[0025] 本发明的另一个实施方案提供了包含他达拉非的药物组合物, 其中他达拉非是由

D-色氨酸制备的。

[0026] 本发明的另一个实施方案提供了根据本发明中所公开的方法之一制备的他达拉非在制备治疗勃起功能障碍或相关障碍的药物中的用途。

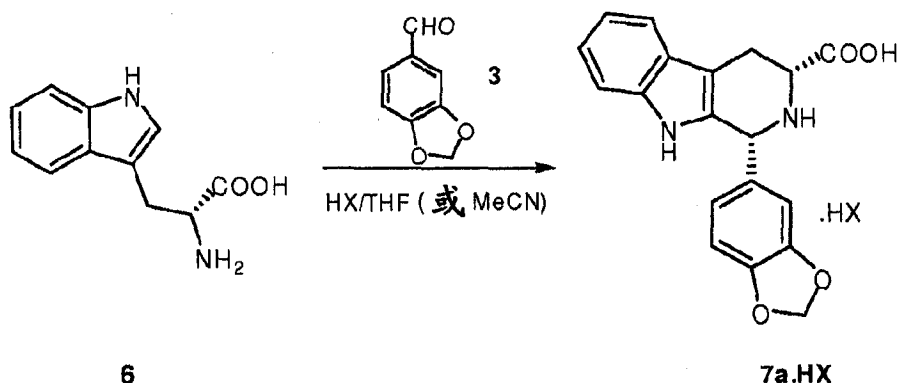
[0027] 本发明的另一个实施方案提供了一种药物制剂,其包含至少一种药学上可接受的赋形剂和根据本发明中所公开的方法之一制备的他达拉非。

[0028] 本发明的另一个实施方案提供了根据本发明中所公开的方法之一制备的他达拉非与至少一种药学上可接受的成分一起用于制备药物制剂的用途。

[0029] 发明详述

[0030] 已知Pictet-Spengler反应是 $\beta$ -氨基烷基取代的吲哚与醛在较强的无机酸或有机酸存在下缩合生成 $\beta$ -咪啉化合物的反应。在合成他达拉非的一般方法中,使用了D-色氨酸酯和胡椒醛。如果使用酸形式的D-色氨酸而非D-色氨酸酯并且在常规介质如醇或氯化溶剂中进行反应,只得到复杂的混合物,需要将其进一步转化为纯的顺式- $\beta$ -咪啉化合物。但我们令人惊奇地发现,如果在溶剂和至少一种无机酸的混合物中进行酸形式的D-色氨酸与胡椒醛之间的Pictet-Spengler反应,只得到一种异构体,不需要进一步将反式异构体转化为顺式异构体或对其进行分离(流程图3)。这就是说,转化能以一锅式方式进行。特别适合使用的溶剂是至少一种非氯化的非质子溶剂。

[0031]



[0032]

流程图 3

[0033] 有用的非氯化的非质子溶剂可优选选自醚、酯和腈,优选选自1,4-二噁烷、四氢呋喃、2-甲基-四氢呋喃和乙腈。在反应流程图3中,表明THF或MeCN是供替代的优选选择,但是可以相应地使用其它溶剂。

[0034] 反应流程图3中HX代表的无机酸可选自强无机酸,优选盐酸、氢溴酸和硫酸,更优选盐酸。因此X代表相应的酸阴离子,例如分别代表氯离子、溴离子、硫酸根离子等。

[0035] 在一个举例说明的优选的实施方案中,将D-色氨酸混悬在每克色氨酸5-100ml、优选8-30ml非氯化的非质子溶剂中,所述非氯化的非质子溶剂例如烷基醚、烷基酯、1,4-二噁烷、四氢呋喃、2-甲基-四氢呋喃和乙腈。加入胡椒醛(3),然后加入1-5当量盐酸,优选1.1-2当量,更优选1.1-1.9当量,甚至更优选1.1-1.3当量。将混合物加热至约40°C-回流温度,优选加热至回流温度,并且在该温度下搅拌16小时-10天,优选3-4天。将得到的浆液过滤,得到纯顺式形式的所需的(7a.HCl)(1R,3R- $\beta$ -咪啉)。

[0036] 在实施本发明的一种方式中,可以将得到的酸(7a.HCl)按照已知的操作使用碳

二亚胺缩合方法转化为他达拉非,不转化成酯。

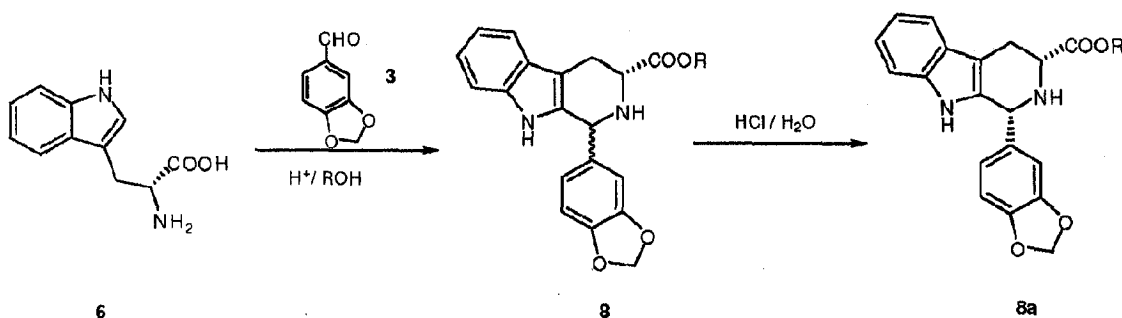
[0037] 在另一种常规方式中,将酸(7a)首先转化为烷基酯。因此,将所述酸在 $C_1-C_4$ 醇中在无机酸存在下加热,所述 $C_1-C_4$ 醇优选选自甲醇、乙醇、正丙醇,所述无机酸选自强无机酸,优选盐酸、氢溴酸、硫酸。将羧酸溶解在每克色氨酸 10-100ml、优选每克色氨酸 20-50ml 醇中,然后加入 1-10 当量、优选 1.1-2 当量、更优选 1.1-1.9 当量、甚至更优选 1.1-1.3 当量无机酸。将混合物加热至约  $40^{\circ}\text{C}$  - 回流温度,优选加热至约  $60^{\circ}\text{C}$  - 回流温度,并且将混合物在该温度下搅拌 12-72 小时、优选 24-36 小时。然后减压蒸除溶剂,得到(8)的约 1:1 的顺式和反式异构体的混合物。

[0038] 将得到的(8)的顺式和反式异构体的混合物按常规方法转化为纯顺式异构体(8a),其如他处所述,将得到的产物通过与氯乙酰氯在三乙胺或其它合适的碱存在下在二氯甲烷中反应进一步转化为氯乙酰基衍生物(5)。然后将该衍生物与甲胺在合适的碱存在下在乙醇中反应,得到他达拉非。

[0039] 本发明公开了一个令人惊奇的现象,即酸性水介质使 1,3-二取代的咪唑化合物以顺式异构体的形式沉淀,而酸性醇溶液使其进行反方向的异构化。如果打算用酯制备他达拉非以避免使用二环己基碳二亚胺(DCC),则使用色氨酸作为原料将需要另一种方法来减少反应步骤的数量。

[0040] 因此,在本发明的另一个实施方案中,尝试了通过使用催化量的无机酸在醇性介质中进行 Pictet-Spengler 缩合制备中间体酸(7a.HX)。通常催化量是足够的,例如在 D-色氨酸甲酯盐酸盐(2)与胡椒醛的缩合中,盐酸部分足够使反应可行。如果胡椒醛与酸形式的 D-色氨酸(6)在催化量的无机酸存在下在甲醇中反应,只得到复杂的混合物。但是我们令人惊奇地发现在过量的无机酸中,反应以更明确的方式进行,并且也包括羧基的酯化,残留极少量的未酯化的羧酸。鉴于酸与醇之间的反应达到平衡这一一般事实,酯化的完全程度也是令人惊奇的,所述事实在制备色氨酸酯中可见到,其中在酸性甲醇中的酯化是不完全的,并且必须使用亚硫酸氯。该转化如流程图 4 所示:

[0041]



[0042]

流程图 4

[0043] 在一个举例说明的优选的实施方案中,将 D-色氨酸在室温下混悬在每克色氨酸 5-50ml、优选每克色氨酸 6-12ml  $C_1-C_4$ 醇中,所述醇优选选自甲醇、乙醇或正丙醇,加入胡椒醛。然后将混合物用无机酸处理,所述无机酸选自强无机酸,优选盐酸、氢溴酸、硫酸,更优选盐酸,其是浓水溶液的形式,或者是气态氯化氢或溴化氢的形式。所用的酸的量在 1-5 当量之间,优选在 1.2-2 当量之间。将溶液加热至约  $40^{\circ}\text{C}$  - 回流温度,优选加热至  $60-70^{\circ}\text{C}$ ,

并且在该温度下搅拌 12 小时 -6 天, 优选 3-4 天。然后部分蒸除溶剂, 将剩余物溶解在每克色氨酸 10-50ml、优选每克色氨酸 20-30ml 二氯甲烷或乙酸乙酯中, 用每克色氨酸 10-30ml 1N 氢氧化钠水溶液洗涤。蒸发有机相, 得到 (8) 的约 1 : 1 的顺式和反式异构体的混合物, 其中 R 代表 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基, 优选甲基或乙基。

[0044] 然后可以将该 (8) 的顺式和反式异构体的混合物按常规方法转化为纯的顺式异构体 (8a), 然后如上文已经描述的那样进一步转化为他达拉非。

[0045] 此外, Pictet-Spengler 缩合和异构化可以以一锅式方法进行。在一个优选的举例说明的实施方案中, 将 D- 色氨酸在室温下混悬在每克色氨酸 5-50ml、优选每克色氨酸 6-12ml 醇中, 所述醇优选是 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 醇, 更优选选自甲醇、乙醇或正丙醇; 加入胡椒醛。然后将混合物用无机酸处理, 所述无机酸选自强无机酸, 更优选盐酸、氢溴酸、硫酸, 优选盐酸, 其是浓水溶液的形式, 或者是气态氯化氢或溴化氢的形式。所用的酸的量在 1-5 当量之间, 优选在 1.1-2 当量之间, 更优选在 1.1-1.9 当量之间, 甚至更优选在 1.1-1.3 当量之间。将溶液加热至约 40°C - 回流温度, 优选加热至 60-70°C, 并且在该温度下搅拌 12 小时 -6 天, 优选 3-4 天。然后将混合物用每克色氨酸 5-50ml、优选每克色氨酸 10-20ml 水稀释, 从混合物中减压蒸除有机溶剂。加入 0.2-10 当量、优选 0.5-2 当量盐酸, 其是浓水溶液的形式, 或者是氯化氢的形式, 将该混合物在 0°C 至回流温度的温度下、优选在 50-60°C 下搅拌 24-72 小时。

[0046] 上述简化的方法合并了两个在甲醇或乙醇溶剂中进行的独立反应: 形成甲酯和 β- 咪啉的 1 位的异构化, 体现为 D- 色氨酸向顺式 -β- 咪啉 (8a) 的直接转化, 大大减少了技术操作的数量。完成该转化后, 将混合物冷却, 简单滤出沉淀, 任选地进行干燥, 通过与氯乙酰氯在三乙胺或其它合适的碱存在下在二氯甲烷中反应进一步转化为氯乙酰基衍生物 (5)。然后使该衍生物与甲胺在合适的碱存在下在乙醇中反应, 生成他达拉非。

[0047] 本发明的所有 Pictet-Spengler 反应均可以从 L- 色氨酸起始, 得到相应的 1S, 3S- 顺式 -β- 咪啉化合物, 将其进一步转化为他达拉非对映体。

[0048] 可将本发明的任何方法所制备的他达拉非和赋形剂根据本领域已知的方法配制成药物制剂。

[0049] 本发明的方法所制备的他达拉非适合在任何药物制剂中用于药学用途。

[0050] 然后可以将本发明的方法所制备的和相应地配制的他达拉非用于治疗勃起功能障碍或相关障碍。

[0051] 本发明提供了一种治疗勃起功能障碍或相关障碍的方法, 其包括与药学上可接受的稀释剂或载体一起施用治疗有效量的他达拉非。

[0052] 以下实施例举例说明了本发明的方法, 但不用于限制本发明的范围。

#### [0053] 实施例 1

[0054] (1R, 3R)-1, 2, 3, 4- 四氢 -1-(3, 4- 亚甲二氧基苯基)-9H- 吡啶并 [3, 4-b] 咪啉 -3- 甲酸盐酸盐的制备

[0055] 将 D- 色氨酸 (7.96g, 39mmol) 混悬于 THF (60ml) 中, 用氮气净化烧瓶。加入胡椒醛 (6.46g, 43mmol), 将混合物在室温下搅拌 5 分钟。加入浓盐酸水溶液 (4ml) 并将溶液加热至回流。将得到的浆液回流 3 天。然后将混悬液冷却至 0-5°C, 滤出产物, 用冷 THF 洗涤并在室温下真空干燥 18 小时, 得到 9.6g 产物 (98% 面积)。

[0056] 实施例 2

[0057] (1R,3R)-1,2,3,4-四氢-1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-甲酸盐酸盐的制备

[0058] 将 D-色氨酸 (2g, 10mmol) 混悬于乙腈 (150ml) 中, 用氮气净化烧瓶。加入胡椒醛 (1.65g, 11mmol), 将混合物在室温下搅拌 5 分钟。加入浓盐酸水溶液 (1ml), 将混合物加热至回流。将得到的浆液回流 3 天。然后将混悬液冷却至 0-5°C, 滤出产物, 用冷水洗涤, 在 40°C 下真空干燥 18 小时, 得到 3.1g 产物 (99.8% 面积)

[0059] 实施例 3

[0060] (1R,3R)-1,2,3,4-四氢-1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-甲酸盐酸盐的制备

[0061] 将 D-色氨酸 (4g, 19.6mmol) 混悬于 1,4-二噁烷 (40ml) 中, 用氮气净化烧瓶。加入胡椒醛 (3.25g, 21.7mmol), 将混合物在室温下搅拌 5 分钟。加入浓盐酸水溶液 (2ml), 将溶液加热至 65°C。将得到的浆液在 65°C 下搅拌 16 小时。然后将混悬液冷却至 0-5°C, 滤出产物, 用 1,4-二噁烷洗涤, 在 40°C 下真空干燥 18 小时, 得到 3.6g 产物 (99.7% 面积)。

[0062] 实施例 4

[0063] (1R,3R)-1,2,3,4-四氢-1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯盐酸盐的制备

[0064] 将 (1R,3R)-1,2,3,4-四氢-1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-甲酸盐酸盐 (1g) 溶解于甲醇 (50ml) 中, 加入浓盐酸 (1ml)。将混合物回流 24 小时。然后蒸除溶剂, 得到约 1 : 1 的顺式和反式异构体的混合物。加入 1M 盐酸 (40ml), 将混合物在 50°C 下加热并搅拌 36 小时。滤出沉淀, 用冷水洗涤, 在 40°C 下真空干燥, 得到 0.63g 产物。

[0065] 实施例 5

[0066] (1R,3R)-1,2,3,4-四氢-1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯盐酸盐的制备

[0067] 将 D-色氨酸 (7.96g, 39mmol) 混悬于甲醇 (60ml) 中, 用氮气净化烧瓶。加入胡椒醛 (6.46g, 43mmol), 将混合物在室温下搅拌 5 分钟。加入浓盐酸 (4ml), 将混合物加热至回流。将溶液回流 4 天。将反应混合物减压蒸发至约 50% 原体积, 然后用二氯甲烷 (200ml) 和 1M NaOH 水溶液 (200ml) 稀释。分离各相, 将水相再次用二氯甲烷 (100ml) 萃取。合并有机相, 用盐水 (100ml) 洗涤, 蒸发, 得到约 1 : 1 的顺式和反式异构体的混合物。

[0068] 然后将该残余物在 1M 盐酸 (50ml) 与水 (100ml) 的混合物中加热并在 60°C 下搅拌 36 小时。然后将混悬液冷却至 0-5°C, 过滤, 用二异丙醚洗涤, 在 40°C 下真空干燥 18 小时, 得到 10.6g 产物 (96% 面积)。

[0069] 实施例 6

[0070] (1R,3R)-1,2,3,4-四氢-1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-甲酸乙酯盐酸盐的制备

[0071] 将 D-色氨酸 (4g, 19.6mmol) 混悬于乙醇 (60ml) 中, 用氮气净化烧瓶。加入胡椒醛 (3.25g, 21.7mmol), 将混合物在室温下搅拌 5 分钟。加入浓盐酸 (2ml), 将混合物加热至回流。将溶液回流 3 天。将反应混合物蒸发至约 50% 原体积, 然后用二氯甲烷 (100ml) 和

1M NaOH 水溶液 (100ml) 稀释。分离各相,将水相再次用二氯甲烷 (50ml) 萃取。合并有机相,用盐水 (30ml) 洗涤,蒸发,得到约 1 : 1 的顺式和反式异构体的混合物。

[0072] 然后将该残余物在 1M 盐酸 (25ml) 与水 (50ml) 的混合物中在 60°C 下加热 36 小时。然后将混悬液冷却至 0-5°C,过滤,用二异丙醚洗涤,在 40°C 下真空干燥 18 小时,得到 4.8g 产物 (96.4% 面积)。

#### [0073] 实施例 7

[0074] (1R,3R)-1,2,3,4-四氢-1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸甲酯盐酸盐的制备

[0075] 将 D-色氨酸 (7.96g, 39mmol) 混悬于甲醇 (60ml) 中,用氮气净化烧瓶。加入胡椒醛 (6.46g, 43mmol),将混合物在室温下搅拌 5 分钟。加入浓硫酸 (1.33ml),将混合物加热至回流。将溶液回流 4 天。将反应混合物蒸发至约 50% 原体积,然后用二氯甲烷 (200ml) 和 1M NaOH 水溶液稀释。分离各相,将水相再次用二氯甲烷 (100ml) 萃取。合并有机相,用盐水 (100ml) 洗涤,蒸发,得到约 1 : 1 的顺式和反式异构体的混合物。

[0076] 然后将该残余物在 1M 盐酸 (50ml) 与水 (100ml) 的混合物中加热并在 60°C 下搅拌 36 小时。然后将混悬液冷却至 0-5°C,过滤,用二异丙醚洗涤,在 40°C 下真空干燥 18 小时,得到 9.8g 产物 (97% 面积)。

#### [0077] 实施例 8

[0078] (1R,3R)-1,2,3,4-四氢-1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸甲酯盐酸盐的制备

[0079] 将 D-色氨酸 (4g, 19.6mmol) 混悬于甲醇 (50ml) 中,用氮气净化烧瓶。加入胡椒醛 (3.25g, 21.7mmol),将混合物在室温下搅拌 5 分钟。加入浓盐酸 (2ml),将混合物加热至回流。将溶液回流 3 天。将反应混合物减压蒸发至约 50% 原体积,然后用水 (50ml) 稀释,从混合物中减压蒸除剩余的甲醇。加入 1M 盐酸 (25ml),将混合物在 60°C 下搅拌 36 小时。然后将混悬液冷却至 0-5°C,过滤,用二异丙醚洗涤,在 40°C 下真空干燥 18 小时,得到 4.6g 产物。

#### [0080] 实施例 9

[0081] (1R,3R)-1,2,3,4-四氢-1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸乙酯盐酸盐的制备

[0082] 将 (1R,3R)-1,2,3,4-四氢-1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸盐酸盐 (1g) 溶解于乙醇 (50ml) 中,加入浓盐酸 (1ml)。将混合物回流 24 小时。然后蒸除溶剂,得到约 1 : 1 的顺式和反式异构体的混合物。加入 1M 盐酸 (40ml),将混合物在 50°C 下加热并搅拌 36 小时。滤出沉淀,用冷水洗涤,在 40°C 下真空干燥,得到 0.68g 产物。

#### [0083] 实施例 10

[0084] (6R,12aR)-1,2,3,4-四氢-2-氯乙酰基-1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸甲酯的制备

[0085] 将实施例 8 制备的 (1R,3R)-1,2,3,4-四氢-1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸甲酯盐酸盐 (3.5g) 混悬于无水二氯甲烷 (50ml) 中,加入三乙胺 (3.3ml)。将溶液冷却至 0°C,滴加氯乙酰氯 (0.91ml)。将溶液在 0°C 下搅拌 6 小时。加入

异丙醇 (30ml), 减压蒸除二氯甲烷。然后将混合物在 0℃ 下冷却并搅拌 2 小时。滤出固体, 干燥, 得到 3g 产物。

[0086] 实施例 11

[0087] (6R, 12aR)-2, 3, 6, 7, 12, 12a-六氢-2-甲基-6-(3, 4-亚甲二氧基苯基)-吡嗪并[2', 1':6, 1]吡啶并[3, 4-b]吡啶-1, 4-二酮的制备

[0088] 将实施例 10 制备的 (6R, 12aR)-1, 2, 3, 4-四氢-2-氯乙酰基-1-(3, 4-亚甲二氧基苯基)-9H-吡啶并[3, 4-b]吡啶-3-甲酸甲酯 (2.5g) 在室温下混悬于甲醇 (37.5ml) 中。加入甲胺溶液 (40% 水溶液) (1.5ml), 用氮气净化烧瓶。将混合物加热至 50℃ 并在 50℃ 下搅拌 6 小时。将混合物冷却至 0℃ 并在 0℃ 下搅拌 1 小时。滤出产物, 用甲醇洗涤, 干燥, 得到 2.1g 产物。

[0089] 实施例 12

[0090] (1S, 3S)-1, 2, 3, 4-四氢-1-(3, 4-亚甲二氧基苯基)-9H-吡啶并[3, 4-b]吡啶-3-甲酸盐酸盐的制备

[0091] 将 L-色氨酸 (7.96g, 39mmol) 混悬于 THF (60ml) 中, 用氮气净化烧瓶。加入胡椒醛 (6.46g, 43mmol), 将混合物在室温下搅拌 5 分钟。加入浓盐酸水溶液 (4ml), 将溶液加热至回流。将得到的浆液回流 3 天。然后将混悬液冷却至 0-5℃, 滤出产物, 用冷 THF 洗涤, 在室温下真空干燥 18 小时, 得到 9.3g 产物 (98% 面积)。

[0092] 实施例 13

[0093] (1S, 3S)-1, 2, 3, 4-四氢-1-(3, 4-亚甲二氧基苯基)-9H-吡啶并[3, 4-b]吡啶-3-甲酸甲酯盐酸盐的制备

[0094] 将 L-色氨酸 (32g, 157mmol) 混悬于甲醇 (240ml) 中, 用氮气净化烧瓶。加入胡椒醛 (26g, 173mmol), 将混合物在室温下搅拌 5 分钟。加入浓盐酸 (16ml), 将混合物加热至回流。将溶液回流 3 天。将反应混合物冷却至室温, 然后用乙酸乙酯 (800ml) 和 1M NaOH 水溶液 (800ml) 稀释。分离各相, 将水相再次用乙酸乙酯 (400ml) 萃取。合并有机相, 用水 (400ml) 洗涤, 蒸发, 得到约 1 : 1 的顺式和反式异构体的混合物。

[0095] 然后将该残余物在 1M 盐酸 (200ml) 与水 (400ml) 的混合物中加热至 60℃ 并在该温度下搅拌 18 小时。然后将混悬液冷却至 0-5℃, 过滤, 用二异丙醚洗涤, 在 40℃ 下真空干燥 18 小时, 得到 38g 产物 (93% 面积)。