



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103702961 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 02

(21) 申请号 201280036588. 5

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 05. 21

C07B 59/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

11305634. 5 2011. 05. 23 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 01. 23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/059344 2012. 05. 21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/160015 EN 2012. 11. 29

(71) 申请人 赛诺菲

地址 法国巴黎

(72) 发明人 J. 阿兹罗特 V. 德道 W. 霍拉

M. 贝勒 L. 纽伯特 D. 米凯利克

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

权利要求书5页 说明书34页

(54) 发明名称

含有 N- 烷基的氙代化合物的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及通过使用氙源和基于钨 (II) 的催化剂将胺的 N 原子的 α 和 / 或 β 位进行氙化的方法。

1. 制备含有至少一个式 N-C-C 的结构要素的氘代化合物 (II) 的方法, 所述式 N-C-C 不为芳族环系的一部分, 且其中在所述结构要素的 α 位的碳原子和 / 或所述结构要素的 β 位的碳原子的氘的量为至少 1%,

所述方法的特征在于使得化合物 (I) 与氘源在式 (2) 的催化剂的存在下反应, 所述化合物 (I) 包含含有至少一个结构要素 N-C-C 的残基, 其中至少一个 H 原子处于所述结构要素的每个碳原子中, 且所述 N-C-C 要素不为芳族环系的一部分,

所述式 (2) 为 1-UH-四-Z-环戊二烯基-(四-Z-2, 4-环戊二烯-1-U)- μ -氢-四-L-二钌 (II) (2), 其中

UH 为 OH、NHR₅ 或者 SH;

U 为 O、NR₅ 或者 S;

R₅ 为 (C₁-C₆) 烷基、苯基或者 -CH₂- 苯基;

Z 彼此独立为 (C₁-C₆) 烷基或者苯基, 其中每个苯基任选被 (C₁-C₆) 烷基或者苯基取代, 其中苯基任选被卤素取代一次或者多次, 且

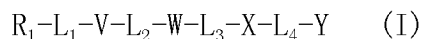
L 为 CO、CN 或者 COD。

2. 权利要求 1 的方法, 其中化合物 (I) 中的所述结构要素为 N-C(H)_m-C(H)_n, 其中 m 为 1 或者 2 且 n 为 1、2 或者 3。

3. 权利要求 1 或者 2 的方法, 其中化合物 (I) 中的所述结构要素为 N-CH₂-CH₂。

4. 权利要求 1-3 中任一项的方法, 其中化合物 (I) 中的含有所述结构要素的残基为 -N(C₂₋₁₂) 亚烷基、-NH(C₂-C₁₂) 烷基、-N((C₁-C₁₂) 烷基)((C₂-C₁₂) 烷基)、-(C₂-C₁₂) 亚烷基 -N((C₁-C₁₂) 烷基)₂、-(C₁-C₁₂) 亚烷基 -N((C₁-C₁₂) 烷基)((C₂-C₁₂) 烷基) 或者 (C₃-C₁₅) 杂环烷基。

5. 权利要求 1-4 中任一项的方法, 其中化合物 (I) 为式 (I) 的化合物:



其中:

R₁ 为

H、

OH、

C(O)-(C₁-C₆) 烷基、

C(O)-V、

C(O)OR₈、

OC(O)-(C₁-C₆) 烷基、

OC(O)NR₇R₈、

OC(O)-V、

C(O)NR₇R₈、

Si-R₇、

OSiR₇、

NR₇-C(O)-(C₁-C₆) 烷基、

NR₇-C(O)O(C₁-C₆) 烷基、

NR₇-C(O)-V、

$C(O)_2R_8$ 、

$NR_7-C(O)-NR_7R_8$ 、

NR_7R_8 、

SR_8 、

$S(O)-(C_1-C_6)$ 烷基、

$S(O)-V$ 、

$S(O)_2NR_7R_8$ 、

$NR_7-SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基、

$NR_7-SO_2-(C_1-C_6)$ 亚烷基 -V、

NR_7-SO_2-V 、

$S(O)_2-(C_1-C_6)$ 烷基、

$S(O)_2-OR_8$ 或者

$OS(O)_2-R_8$ ；

R_7 为 H、 (C_1-C_{12}) 烷基或者苯基；

R_8 为 H、 (C_1-C_{12}) 烷基；

L_1 为：

化学键、

(C_1-C_{12}) 亚烷基、

(C_1-C_6) 亚烯基或者

(C_2-C_6) 亚炔基；

L_2 、 L_3 或者 L_4 彼此独立为基团 $R_2-R_3-R_4$ ，其中：

R_2 和 R_4 彼此独立选自：

化学键、

O、

$C(O)$ 、

$C(O)CO$ 、

$C(O)NR_7$ 、

$NR_7C(O)$ 、

$N(C(O)R_7)$ 、

$C(O)O$ 、

$OC(O)$ 、

NR_7 、

S、

$S(O)$ 、

$S(O)_2$ 、

$S(O)_2-O$ 、

$OS(O)_2$ 、

$S(O)_2NR_7$ 或者

$NR_7S(O)_2$ ；

R₃ 为：

化学键、

(C₁-C₁₂) 亚烷基、

(C₁-C₆) 亚烯基或者

(C₂-C₆) 亚炔基；

条件是如果 R₃ 为化学键，则 R₂ 或者 R₄ 为化学键；

V、W、X 和 Y 为：

化学键、

(C₃-C₈) 环烷基、

(C₅-C₁₅) 杂芳基、

(C₆-C₁₀) 芳基或者

(C₃-C₁₅) 杂环烷基，

其中所述 (C₆-C₁₀) 芳基、(C₅-C₁₄) 杂芳基、(C₃-C₁₅) 杂环烷基或者 (C₃-C₈) 环烷基任选被彼此独立选自 R₉ 的基团取代一次、两次、三次或者四次；

且其中 Y 也可作为 H，

R₉ 为：

卤素、

氧代、

OH、

NO₂、

CN、

SO₂-N=CH-N[(C₁-C₆) 烷基]₂、

SF₅、

CF₃、

C(NH)(NH₂)、

PO₃(R₇)₁₋₃、

R₁、

L₁-R₁、

O-L₁-R₁、

V、

L₁-V 或者

O-L₁-V；

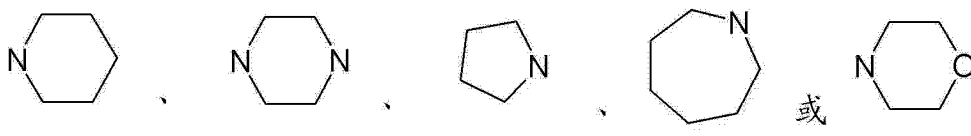
且 R₉ 的 V 取代基可不被 V 取代基进一步取代；

其中在任何烷基或者亚烷基残基中，一个或者多个碳原子任选被 O 取代，条件是两个氧不彼此直接连接，且其中任何烷基或者亚烷基任选被一个、两个或者三个彼此独立选自以下的残基取代：

卤素、氰基、羟基、O(C₁-C₆) 烷基、S(C₁-C₆) 烷基、苯基、O-苯基、苄基、OC(O)(C₁-C₆) 烷基、C(O)(C₁-C₆) 烷基、C(O)O(C₁-C₆) 烷基或者 C(O)OH。

6. 权利要求 5 的方法，其中 R₁ 为 NR₇R₈。

7. 权利要求 5 或者 6 的方法, 其中 R_7 和 R_8 为 (C_1-C_{12}) 烷基。
8. 权利要求 5-7 中任一项的方法, 其中 L_1 为化学键或者 (C_1-C_6) 亚烷基。
9. 权利要求 5-8 中任一项的方法, 其中 R_1-L_1 为 (C_1-C_{12}) 烷基。
10. 权利要求 5-9 中任一项的方法, 其中 V、W、X 或者 Y 中的一个或者多个含有所述结构要素 N-C-C。
11. 权利要求 10 的方法, 其中 V、W、X 或者 Y 中的一个或者多个为 (C_3-C_{15}) 杂环烷基。
12. 权利要求 10 或者 11 的方法, 其中 V、W、X 或者 Y 中的一个或者多个彼此独立选自:



13. 权利要求 5-12 中任一项的方法, 其中 R_2 为化学键、O、CO、 $C(O)O$ 、NH、 $N(C(O)R_7)$ 、 $C(O)NH$ 或者 $NHC(O)$ 。

14. 权利要求 5-12 中任一项的方法, 其中 R_3 为化学键、 (C_1-C_6) 亚烯基或者 (C_1-C_6) 亚烷基, 其彼此独立地任选被 OH、卤素、 $C(O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $OC(O)(C_1-C_6)$ 烷基或者任选取代的苯基取代一次、两次或者三次。

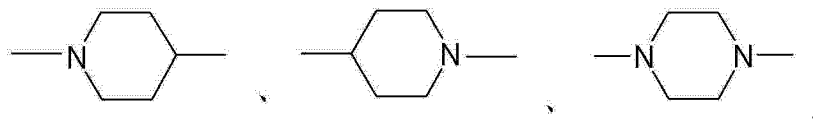
15. 权利要求 5-12 中任一项的方法, 其中 R_4 为化学键、O、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $S(O)_2$ 、NH、 $NHC(O)$ 或者 $C(O)NH$ 。

16. 权利要求 5-15 中任一项的方法, 其中

R_1 为 H、OH 或者 NR_7R_8 ;

L_1 为化学键或者 (C_1-C_6) 亚烷基;

V 为化学键、 (C_6-C_{10}) 芳基优选苯基、 (C_3-C_8) 环烷基、 (C_5-C_{15}) 杂芳基或者 (C_3-C_{15}) 杂环烷基, 优选



L_2 、 L_3 和 L_4 各自为 $R_2-R_3-R_4$, 其中

R_2 为化学键、O、 $S(O)_2$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、NH、 $NHC(O)$ 、 $N(C(O)R_7)$ 或者 $C(O)NH$;

R_3 为化学键、 (C_1-C_6) 亚烯基或者 (C_1-C_6) 亚烷基, 其任选被选自下述的基团取代一次、两次或者三次: (C_1-C_6) 烷基、 $C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基、OH、 $OC(O)-(C_1-C_6)$ 烷基或者 (C_6-C_{10}) 芳基优选苯基, 其中 (C_6-C_{10}) 芳基任选被 R_9 取代一次、两次或者三次;

R_4 为化学键、O、 $S(O)_2$ 、NH、 $NHC(O)$ 、 $C(O)NH$ 、 $C(O)$ 或者 $C(O)O$, 条件是如果 R_3 为化学键, 则 R_2 或者 R_4 为化学键;

W 和 X 彼此独立为化学键、 (C_6-C_{10}) 芳基优选苯基、 (C_3-C_8) 环烷基、 (C_5-C_{15}) 杂芳基或者 (C_3-C_{15}) 杂环烷基, 且

Y 为 H、 (C_6-C_{10}) 芳基优选苯基、 (C_3-C_8) 环烷基、 (C_5-C_{15}) 杂芳基或者 (C_3-C_{15}) 杂环烷基;

且 L_1 和 R_3 中的任何 (C_1-C_6) 亚烷基任选被选自下述的基团取代一次、两次或者三次: 卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 $C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)O(C_1-C_6)$ 烷基、OH、 $OC(O)-(C_1-C_6)$ 烷基或者苯基, 和 / 或一个或者多个碳原子任选被 O 取代;

且在 L_1 、 R_3 、V、W、X 和 Y 中, 任何 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_5-C_{15}) 杂芳基或者 (C_3-C_{15}) 杂环烷基

任选被 R9 取代一次、两次或者三次。

17. 权利要求 1-16 中任一项的方法,其中所述催化剂为 1-羟基-四苯基环戊二烯基-(四苯基-2,4-环戊二烯-1-酮)- μ -氢四羰基二钌(II)。

18. 权利要求 1-17 中任一项的方法,其中所述催化剂以 1-50mol% 的量使用。

19. 权利要求 1-18 中任一项的方法,其中在 N-C-C 结构要素中的每个碳原子的氘的量为至少 10%。

20. 根据权利要求 1-19 中任一项的方法制备的氘代化合物。

含有 N- 烷基的氘代化合物的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及向化合物中与氮原子结合的烷基样残基的 α 和 / 或 β 位引入氘的方法。

背景技术

[0002] 对氘标记的有机化合物的合成存在快速增长的兴趣,这是因为质谱的广泛应用,其作为在药理学、化学和环境研究中的特异性检测和研究工具。

[0003] 例如,氘代有机化合物广泛用作为在用于研究源自环境、动物和人类研究的样品的药物开发中的内标。对于在复杂基质(如血液、尿、胆汁等)中的新药候选物或者相关代谢产物的定量 LC-MS/MS 分析,稳定的同位素标记的内标被认为是必要的以避免基质效应,诸如离子抑制作用或者离子增强作用。MS 内标的类似应用在毒素和食品分析以及食物成分的来源的指定中是必须的。

[0004] 氘代化合物的另外的重要应用是基于氘与其它原子(相比于氢)形成更强的化学键(其因此更难于经化学和代谢断裂)的性质。这就表示在原始代谢氧化位点选择性掺入氘可减缓药物的代谢作用且可减少不期望的代谢产物的形成。阻断主要的代谢途径的另一个结果可能是药物的清除率降低且因此滞留时间更长且效能增强。因此,氘化方法可潜在地导致各种有益效果,包括作用时间更长、安全性分布改善和毒性代谢产物降低水平。

[0005] 除了氘代有机分子之外,氘标记的化合物也广泛地用于新药候选物的代谢和药代动力学的研究。

[0006] 与常规合成(起始于适当的可商购得到的稳定的标记前体)相比,H/D(氢/氘)置换(HDE)可为成本和时间有效的替代方法,特别是当其需要直接在靶标分子或者后期中间体上进行置换时。目前已经公开了对现存的 HDE 方法的综合性评述(Atzrodt et al., Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 7744-7765; Junk et al., J. Chem. Soc. Rev. 1997, 26, 401-406)。对于 HDE 的已知方法可分为三种不同类别:1) pH- 依赖的(酸性/碱性);2) 异种金属催化的;和 3) 同种金属催化的。钌是各种金属中的一种,其已经用于同种和异种 HDE 反应。

[0007] 对于含氮化合物,异种钌催化的 HDE 有效地用于采用 Ru/C 在胺-氮的 α - 位置的脂族伯胺和仲胺的区域特异性氘化(WO2009/005069A1, Wako Pure Chem. Industries)。该反应在 α - 位置以高度区域和化学选择性来进行,然而在 β 位的氢不能用于 HDE 或者仅为不确定地用于 HDE。另外的异种 HDE 方法采用 Pd/C 作为 N- 杂芳族化合物(诸如取代的吡啶、吡啶和咪唑)的氘化的催化剂,如在 EP1561741A1(Wako Pure Chem. Industries) 中所述。

[0008] 对于同种钌催化的 HDE 的现存方法主要采用 $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ 作为与 D_2O (作为氘源)的催化剂。伯醇以及伯胺和仲胺的 α 位的选择性氘化描述于 Takahashi et al. Chem. Lett. 2005, 34, 192-193 中。该反应需要高达 185°C 的高温且高达 10atm 的高压。仲醇和叔胺并未成功应用。在三己基胺的情况下,仅在 α 位观察到少量的 HDE。

[0009] 主要地,含氮化合物的 HDE 的现存方法通常需要强的反应条件、非常长的反应时间,且相对于氮的 α 和 β 选择性通常是低的。因此,仍然存在对于开发有效和选择性氧化含有氮官能团(这些是需要活性药物的通常结构要素)的化合物的适当方法的需要。存在对于用于氧化的脂族氨基的 α 和 β 位的特别兴趣,这是由于它们的代谢反应性和选择性制备具有充足的质量差异(相比于未标记的类似物)的内标 MS 的可能性。

发明内容

[0010] 定义

[0011] 术语 (C_1-C_{12}) 烷基或者 (C_1-C_{12}) 亚烷基应当理解为烃残基,其可为线性的,即直链或者支化的且分别具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或者 12 个碳原子。如果烷基作为另一基团的取代基出现,则这也适用,例如烷氧基(O-烷基)、硫基(S-烷基)或者 $-O(CH_2)_n-$ 基团、烷氧基羰基或者芳基烷基。烷基的实例为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或者己基和支化基团诸如异丙基、异丁基、1-甲基丁基、异戊基、新戊基、2,2-二甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、异己基、仲-丁基、叔-丁基或者叔-戊基。亚烷基的实例为亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基等。

[0012] 一个或者多个氢原子可被卤素特别是氟原子取代,即烷基可被氟化,例如全氟化。氟化烷基的实例为 CF_3 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CF_3 、 OCF_3 或者 $S-CF_3$ 。

[0013] (C_1-C_6) 烯基为例如,乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(=烯丙基)、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、5-己烯基或者 1,3-戊二烯基。其中一个碳原子与作为环的一部分的另外的碳具有双键诸如次甲基($-HC=C$ (C 为环的一部分,例如环己烷))的烯基包括在该定义中。

[0014] (C_2-C_6) 炔基为含有至少一个三键的烷基,例如,乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基(=炔丙基)或者 2-丁炔基。

[0015] (C_3-C_{10}) 环烷基为单环或者二环烷基,其含有 3、4、5、6、7、8、9 或者 10 个环碳原子,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或者环辛基,其也可经取代的和/或不饱和的。环烷基可为饱和的或者部分不饱和的,特别是当烷基与芳基缩合时。例如,环烷基可含有零个、一个或者两个双键。所述不饱和基团的实例为环戊烯基、环己烯基、四氢萘基、 α 或 β -四氢萘酮-、茚满基-或者茚满-1-酮基。环烷基可进一步与一个或者两个苯基环稠合,诸如二苯并[a,d]环庚烯。

[0016] 如果环烷基携带取代基或者作为其它残基的取代基存在,则这也适用,例如环烷基烷基。环烷基可经任何碳原子结合。经取代的环烷基可在相当或者不同位置取代。

[0017] (C_6-C_{10}) 芳基是指芳族环或者环系,其包含稠合的或者以其它方式连接的两个芳族碳环,例如苯基、萘基或者联苯基。苯基为优选的 (C_6-C_{10}) 芳基。

[0018] 在单取代的苯基中,所述取代基可位于 2-位、3-位或者 4-位,其中优选 3-位和 4-位。如果苯基携带两个取代基,则它们可位于 2,3-位、2,4-位、2,5-位、2,6-位、3,4-位或者 3,5-位。在携带三个取代基的苯基中,所述取代基可位于 2,3,4-位、2,3,5-位、2,3,6-位、2,4,5-位、2,4,6-位或者 3,4,5-位。

[0019] 涉及苯基的上述陈述相应地适用于衍生自苯基的二价基团,即亚苯基,其可为未取代的或者取代的 1,2-亚苯基、1,3-亚苯基或者 1,4-亚苯基。上述陈述也相应地适用于

芳基亚烷基中的芳基亚群。在芳基亚群以及亚烷基亚群中也可未取代的或者取代的芳基亚烷基的实例为亚苄基、1-苯基亚乙基、2-苯基亚乙基、3-苯基亚丙基、4-苯基亚丁基、1-甲基-3-苯基-亚丙基。

[0020] 术语 (C_3-C_{15}) 杂环烷基是指取代的和未取代的非芳族 3 至 7 元单环基团、7 至 11 元二环基团和 10 至 15 元三环基团,其在至少一个环中具有至少一个杂原子 (O、S 或者 N)。含有杂原子的 (C_3-C_{15}) 杂环烷基的每个环可含有一个或者两个氧或者硫原子和 / 或一至四个氮原子,条件是在每个环中的杂原子的总数为四个或者更少,且另外的条件是所述环含有至少一个碳原子。例如, C_6 -杂环烷基可含有 5 个碳原子和 1 个氮原子,如在哌啶基的情况下。构成二环和三环基团的稠合环可仅含有碳原子且可为饱和的、部分饱和的或者不饱和的 (芳族)。

[0021] 杂环烷基包括饱和的、部分不饱和的、混合的芳族 / 饱和的以及混合的芳族 / 部分不饱和的环。所述混合基团的实例为 2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英或者 2,2,6-三甲基-色满。

[0022] 氮和硫原子可任选被氧化且氮原子可任选被季铵化。所述 (C_3-C_{15}) 杂环烷基可经任何可用的氮或者碳原子连接。

[0023] 杂环烷基残基可为未取代的或者在相同或者不同的位置被相同或者不同的残基取代一次、两次、三次或者四次,优选一次、两次或者三次。取代可出现在游离的碳原子或者氮原子。

[0024] 单环基团的实例为环氧乙烷基、吡丙啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、二氧杂环戊基例如 1,3-二氧杂环戊基、二氧杂环己基例如 1,4-二氧杂环己基、氧杂环丁烷基、哌啶基、吡咯烷基、咪唑烷基、三唑烷基、六氢嘧啶基、哌嗪基、四氢哒嗪基、三嗪基例如 1,3,5-三嗪基、1,2,3-三嗪基或者 1,2,4-三嗪基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、二硫杂环戊基例如 1,3-二硫杂环戊基、二硫杂环己基、噻唑烷基、噁唑烷基、氧硫杂环戊基 (oxathiolanyl) 例如 1,3-氧硫杂环戊基、吗啉基或者硫吗啉基、二氮杂环庚基例如 1,4-二氮杂环庚基。

[0025] 二环杂环烷基的实例包括氮杂二环 [2.2.2] 辛基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、色满基或者喹啉烷基 (quinilizidinyl)。三环杂环烷基的实例为咕吨基。

[0026] 还涵盖这些化合物的相应的酮 ($C=O$)、N-氧化物和 S-二氧化物诸如 2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂萘基、1-氧化硫吗啉基、二硫化硫吗啉基、1,3-二氧戊环和四氢-1,1-二氧代噻吩基等。

[0027] (C_5-C_{15}) 杂芳基残基为 (C_5-C_6) 单环、(C_8-C_{10}) 二环或者三环芳族环基,其在至少一个所述环中具有至少一个杂原子 (O、S 或者 N)。一个或者多个环原子为氧原子、硫原子和 / 或氮原子。杂芳基可含有 1、2、3 或者 4 个氮原子、1 或者 2 个氧原子、1 或者 2 个硫原子或者各个杂原子的组合。所述杂芳基残基可经所有位置连接,例如 1 位、2 位、3 位、4 位、5 位、6 位、7 位或者 8 位等。

[0028] (C_5-C_6) 单环杂芳基的实例为呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基和四唑基。

[0029] 二环 (C_8-C_{10}) 杂芳基的实例为苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并三唑基、苯并噁二唑基、

苯并噻二唑基、喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、嘌呤基、蝶啶基和噻吩并噻唑基。

[0030] 三环杂芳基的实例包括呋唑基、苯并呋唑基、菲咯啉、吡啶基、菲啶基、吩噻嗪基和咕吨基。

[0031] 还涵盖这些化合物的相应的 N-氧化物和 S-二氧化物。

[0032] 在一个实施方案中，杂芳基残基为单环和二环杂芳基，其形成 (C₅-C₁₀) 杂芳基。在一个实施方案中，(C₅-C₁₀) 杂芳基残基为呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、三唑基、噁二唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、苯并噻吩基、喹啉基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并三唑基和苯并噁二唑基。

[0033] 优选的 (C₅-C₁₀) 杂芳基残基为 (C₅-C₆) 杂芳基。优选的 (C₅-C₆) 杂芳基残基为呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、三唑基、噁二唑基、吡嗪基、嘧啶基和哒嗪基。

[0034] (C₅-C₁₀) 杂芳基残基的优选的实例为噻吩-2-基或者噻吩-3-基、呋喃-2-基或者呋喃-3-基、吡咯-1-基、吡咯-2-基或者吡咯-3-基、咪唑-1-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基或者咪唑-5-基、吡唑-1-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基或者吡唑-5-基、1,2,3-三唑-1-基、1,2,3-三唑-4-基或者1,2,3-三唑-5-基、1,2,4-三唑-1-基、1,2,4-三唑-3-基或者1,2,4-三唑-5-基、四唑-1-基或者四唑-5-基、噁唑-2-基、噁唑-4-基或者噁唑-5-基、异噁唑-3-基、异噁唑-4-基或者异噁唑-5-基、1,2,3-噁二唑-4-基或者1,2,3-噁二唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基或者1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噁二唑-2-基或者1,3,4-噁二唑-5-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基或者噻唑-5-基、异噻唑-3-基、异噻唑-4-基或者异噻唑-5-基、1,3,4-噻二唑-2-基或者1,3,4-噻二唑-5-基、1,2,4-噻二唑-3-基或者1,2,4-噻二唑-5-基、1,2,3-噻二唑-4-基或者1,2,3-噻二唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或者吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基或者嘧啶-6-基、哒嗪-3-基或者哒嗪-4-基、吡咯-1-基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、吡咯-4-基、吡咯-5-基、吡咯-6-基或者吡咯-7-基、苯并咪唑-1-基、苯并咪唑-2-基、苯并咪唑-4-基或者苯并咪唑-5-基、吡唑-1-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基、吡唑-6-基或者吡唑-7-基、喹啉-2-基、喹啉-3-基、喹啉-4-基、喹啉-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基或者喹啉-8-基、异喹啉-1-基、异喹啉-3-基、异喹啉-4-基、异喹啉-5-基、异喹啉-6-基、异喹啉-7-基或者异喹啉-8-基、喹唑啉-2-基、喹唑啉-4-基、喹唑啉-5-基、喹唑啉-6-基、喹唑啉-7-基或者喹唑啉-8-基、噌啉-3-基、噌啉-4-基、噌啉-5-基、噌啉-6-基、噌啉-7-基或者噌啉-8-基、喹啉-2-基、喹啉-3-基、喹啉-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基或者喹啉-8-基、酞嗪-1-基、酞嗪-4-基、酞嗪-5-基、酞嗪-6-基、酞嗪-7-基或者酞嗪-8-基。

[0035] 还公开了代表性的 N-氧化物，例如 1-氧基吡啶-2-基、1-氧基吡啶-3-基或者 1-氧基吡啶-4-基。

[0036] 杂芳基残基可为未取代的或者被相同或者不同的残基取代一次、两次、三次或者四次，优选一次、两次或者三次。

[0037] 卤素是指氟、氯、溴或者碘。

具体实施方式

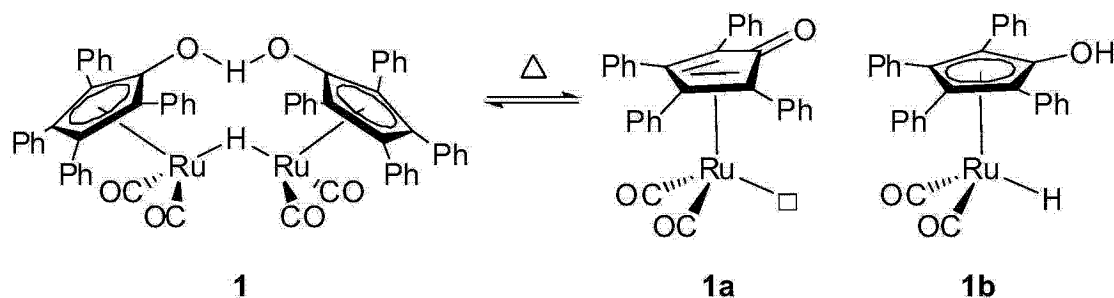
[0038] 目前已经发现在环戊二烯基-钌-络合物内，所谓的 Shvo-催化剂，即 (1-羟

基-四苯基环戊二烯基-(四苯基-2,4-环戊二烯-1-酮)- μ -氢四羰基二钌(II)(参见下图1中的式1)或者其衍生物,可成功地用于在有机化合物的N-原子的 α 和/或 β 位的H/D置换的方法中。

[0039] 已经描述了所述Shvo催化剂且已经用于各种用途(Conley et al. Chem. Rev. 2010, 110, 2294-2312 and Karvembu et al. Coord. Chem. Rev. 2005, 249, 911-918)。

[0040] 所述催化剂可以其二聚物(1)、脱氢(1a)和氢化(1b)单体形式(图1)描述,这些均包括在所述催化剂的范围内。针对所述催化剂的命名和定名目的,使用了显示于1中的结构。

[0041]



[0042] 基于含有水合以及脱水组分的该二金属结构,所述Shvo催化剂在过去用于各个目的,诸如用于醇的催化氧化(例如Csjernijk et al. J. Org. Chem. 2002, 67, 1657-1662)或者外消旋醇的动力学分离(e.g. Verzijl et al. Tetrahedron: Asymmetry 2005, 16, 1603-1610)。

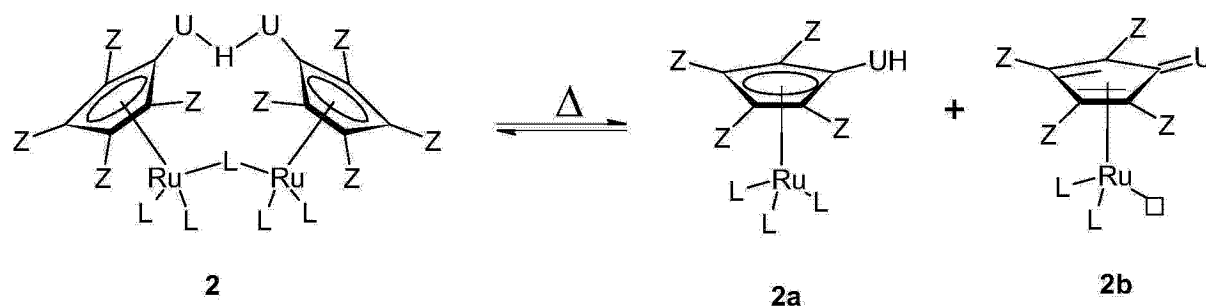
[0043] 最近,所述Shvo-催化剂用于胺的活化且因此用于吲哚的N-烷基化(Bähn et al. Chem. Eur. J. 2010, 16, 3590-3593)、伯胺的烷基化以制备仲胺(Bähn et al. Adv. Synth. Catal. 2008, 350, 2099-2103)和单烷基化的芳基胺的选择性合成(Hollmann et al. Chem. Commun. 2008, 3199-3201; Hollmann et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 8291-8294)。

[0044] 使用该催化剂制备氘代化合物尚未在任何这些公开中描述或者有所暗示,特别是本发明的那些化合物。

[0045] 已经发现Shvo催化剂可用于本发明的方法中。此外,不影响进行氘化反应的一般能力的该催化剂的衍生物包括在用于本发明方法的催化剂的范围内。

[0046] 因此,Shvo催化剂或者其衍生物如下描述于其二聚物前催化剂形式(式2)及其不对称形式(式2a和2b),其具有钌核、4个适当键合的配体(L)(如CO、CN或者COD)以及H、任选取代有彼此独立地选自(C₁-C₆)烷基或者苯基的四个取代基Z的环戊二烯配体,其中苯基任选被卤素优选F或者Cl以及具有氧化对(UH/U)如OH/=O、NHR₅/C=NR₅的基团取代一次或者多次,优选1至3次,其中R₅为(C₁-C₆)烷基、苯基、苄基或者SH/=S,认为其以相同方式工作以开始选择性H/D置换。

[0047]



[0048] (图 2)

[0049] 因此,式(2)的催化剂可用作本发明方法中的催化剂,所述式(2)为

[0050] 1-UH-四-Z-环戊二烯基-(四-Z-2,4-环戊二烯基-1-U)- μ -氢-四-L-二钌(II)(2),

[0051] 其中

[0052] UH为OH、NHR₅或者SH,

[0053] U为O、NR₅或者S,

[0054] R₅为(C₁-C₆)烷基、苯基或者-CH₂-苯基,

[0055] Z彼此独立为(C₁-C₆)烷基或者苯基,其中苯基任选被卤素优选F或者Cl取代一次或者多次,优选1至3次,且

[0056] L为CO、CN或者COD。

[0057] 目前已经发现 Shvo 催化剂或者其衍生物可用于在含有至少一个取代基(含有N-C-C结构要素,诸如包含至少2个与氮连接的碳原子的烷基或者亚烷基,例如乙基或者亚乙基)的化合物中的N原子的 α 和/或 β 位的氙化。

[0058] 在一个实施方案中,本发明涉及用于制备含有至少一个式N-C-C结构要素(其不为芳族环系的一部分)的氙代化合物(II)的方法,且

[0059] 其中在所述结构要素的 α 位的碳原子和/或所述结构要素的 β 位的碳原子的氙的量为至少1%,

[0060] 所述方法的特征在于使得化合物(I)与氙源在式(2)的催化剂的存在下反应,所述化合物(I)包含含有至少一个结构要素N-C-C的残基,其中至少一个H原子处于所述结构要素的每个碳原子中,且所述N-C-C要素不为芳族环系的一部分,

[0061] 所述式(2)为1-UH-四-Z-环戊二烯基-(四-Z-2,4-环戊二烯基-1-U)- μ -氢-四-L-二钌(II)(2),其中

[0062] UH为OH、NHR₅或者SH;

[0063] U为O、NR₅或者S;

[0064] R₅为(C₁-C₆)烷基、苯基或者-CH₂-苯基;

[0065] Z彼此独立为(C₁-C₆)烷基或者苯基,其中每个苯基任选被(C₁-C₆)烷基或者苯基取代,其中苯基任选被卤素优选F或者Cl取代一次或者多次,优选1至3次;且

[0066] L为CO、CN或者COD。

[0067] 式N-C-C的结构要素在此后也称为“结构要素”。对可用于本发明的方法中的化合物(I)的结构无限制。因此,可被氙代的化合物的结构和构成可广泛地变化。唯一的要求是所述化合物包含残基或者取代基(其含有所述结构要素至少一次)且该要素非直接地为

芳族环系的一部分。术语取代基和残基具有相同的含义且可在本申请中交替使用。所述化合物可包含一个或者多个残基,其中每个残基可含有所述结构要素至少一次。

[0068] 在所述结构要素中,并未显示出在 N 上的剩余的两个化学键、在与 N- 原子相邻的 (α) C 原子上的两个额外的化学键以及在第二个 (β) 碳的其它三个另外的化学键。除了具有至少一个与结构要素 (即化合物 (I) 中的所述结构要素为 N-CH-CH) 的每个 C 原子连接的 H 之外,分别连接至 α 碳或者 β 碳的其它的 1 个或者 2 个取代基 (需要其构成含有至少一次所述结构要素的残基) 可彼此独立地选自 H 或者任何其它的有机残基,诸如烷基、芳基、环烷基等。这也应用于 N 原子。所述结构要素也可在如下更详细地描述的环状环系的一部分。

[0069] 理所当然,也需要满足其它常用条件 (诸如在使用的热反应条件下是稳定的)。因此,所述化合物可为胺,诸如三丁基胺,其含有所述结构要素三次,但所述结构要素也可作为络合物多环分子的一部分,诸如在表 1 中显示的羟考酮,或者为具有连接在一起的各个残基的大分子的一部分,如在实施例 1 中显示,包括例如非索非那定或者舒尼替尼。

[0070] 在一个实施方案中,化合物 (I) 中的结构要素为 $N-C(H)_m-C(H)_n$, 其中 m 为 1 或者 2 且 n 为 1、2 或者 3, 优选 n 为 1 或者 2。在本发明的更具体的实施方案中,化合物 (I) 中的结构要素为 N-CH-CH、N-CH₂-CH、NCH-CH₂ 或者 N-CH₂-CH₂。在具体的实施方案中,其为 N-CH₂-CH₂。

[0071] 如所表明的,在与 N- 原子相邻的 (α) C 原子上和 / 或在第二个 (β) C 原子上仅可存在一个 H。所述要素的实例为 N-CHR-CHH-、N-CHR-CHR 或者 N-CH₂-CHR-, 其为作为实例,显示出另外的残基 R, 其可为任何残基或者残基的一部分,但不是 H。实例为 2- 二乙基氨基 -1- 苯基 - 丙 -1- 醇 (参见实施例 15) 或者 3-(4- 氟苯基) -1- 甲基哌嗪 (参见实施例 20)。

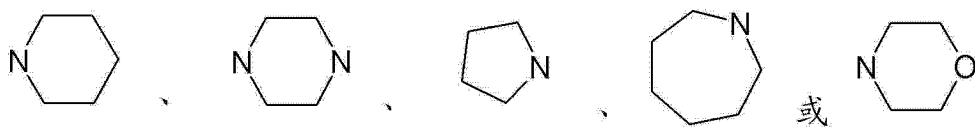
[0072] 所述结构要素可为伯胺、仲胺或者叔胺的一部分,且因此可存在一次、两次或者三次,这取决于在 N 原子上的另外的取代基的种类。例如,在叔胺中,苯基 -N((C₁-C₆) 烷基)₂ 含有两个烷基,因此含有两次所述结构要素。包含连接至含有所述结构要素的一个、两个或者甚至三个残基的 N 原子的氨基继而可在分子中存在一次、两次或者甚至更多次,且因此所述产物可在分子的不同位置被氘代,其中存在所述含有结构要素的氨基。

[0073] 在一个实施方案中,化合物 (I) 中包含所述结构要素的残基为 N(C₂-C₁₂) 亚烷基、-NH(C₂-C₁₂) 烷基、-N((C₁-C₁₂) 烷基)((C₂-C₁₂) 烷基)、-(C₂-C₁₂) 亚烷基 -N((C₁-C₁₂) 烷基)₂、-(C₁-C₁₂) 亚烷基 -N((C₁-C₁₂) 烷基)((C₂-C₁₂) 烷基) 或者 (C₃-C₁₅) 杂环烷基。

[0074] 更具体地,化合物 (I) 中包含所述结构要素的残基为 -NH(C₂-C₁₂) 烷基, 优选 -NH(C₂-C₆) 烷基。在另外的实施方案中,所述残基为 -N((C₁-C₁₂) 烷基)((C₂-C₁₂) 烷基), 优选 -N((C₁-C₆) 烷基)((C₂-C₆) 烷基)。在另外的实施方案中,所述残基为 -(C₁-C₁₂) 亚烷基 -N((C₁-C₁₂) 烷基)((C₂-C₁₂) 烷基), 优选 -(C₁-C₆) 亚烷基 -N((C₁-C₆) 烷基)((C₂-C₆) 烷基)。

[0075] 在另外的实施方案中,化合物 (I) 中包含所述结构要素的残基为 (C₃-C₁₅) 杂环烷基。

[0076] 在本发明方法的另外的实施方案中,化合物 (I) 中包含所述结构要素的残基选自



[0077] 在本发明方法的另外的实施方案中,涉及用于制备含有至少一个式 N-C-C 结构要素(其不为芳族环系的一部分)的氘代化合物(II)的方法,且

[0078] 其中在所述结构要素的 α 位的碳原子和/或所述结构要素的 β 位的碳原子的氘的量为至少 1%,

[0079] 所述方法的特征在于使得化合物(I)与氘源在式(2)的催化剂的存在下反应,所述化合物(I)包含含有至少一个结构要素 N-C-C 的残基,其中至少一个 H 原子处于所述结构要素的每个碳原子中,且所述 N-C-C 要素不为芳族环系的一部分,

[0080] 所述式(2)为如本申请所定义的 1-UH-四-Z-环戊二烯基-(四-Z-2,4-环戊二烯-1-U)- μ -氢-四-L-二钌(II)(2),其中式(I)的化合物为

[0081] $R_1-L_1-V-L_2-W-L_3-X-L_4-Y$ (I)

[0082] 其中:

[0083] R_1 为

[0084] H、

[0085] OH、

[0086] $C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基、

[0087] $C(O)-V$ 、

[0088] $C(O)OR_8$ 、

[0089] $OC(O)-(C_1-C_6)$ 烷基、

[0090] $OC(O)NR_7R_8$ 、

[0091] $OC(O)-V$ 、

[0092] $C(O)NR_7R_8$ 、

[0093] $Si-R_7$ 、

[0094] $OSiR_7$ 、

[0095] $NR_7-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基、

[0096] $NR_7-C(O)O(C_1-C_6)$ 烷基、

[0097] $NR_7-C(O)-V$ 、

[0098] $C(O)_2R_8$ 、

[0099] $NR_7-C(O)-NR_7R_8$ 、

[0100] NR_7R_8 、

[0101] SR_8 、

[0102] $S(O)-(C_1-C_6)$ 烷基、

[0103] $S(O)-V$ 、

[0104] $S(O)_2NR_7R_8$ 、

[0105] $NR_7-SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基、

[0106] $NR_7-SO_2-(C_1-C_6)$ 亚烷基-V、

[0107] NR_7-SO_2-V 、

- [0108] $S(O)_2-(C_1-C_6)$ 烷基、
[0109] $S(O)_2-OR_8$ 或者
[0110] $OS(O)_2-R_8$;
[0111] R_7 为 H、 (C_1-C_{12}) 烷基或者苯基 ;
[0112] R_8 为 H、 (C_1-C_{12}) 烷基 ;
[0113] L_1 为
[0114] 化学键、
[0115] (C_1-C_{12}) 亚烷基优选 (C_1-C_6) 亚烷基、
[0116] (C_1-C_6) 亚烯基或者
[0117] (C_2-C_6) 亚炔基 ;
[0118] L_2 、 L_3 或者 L_4 彼此独立为基团 $R_2-R_3-R_4$, 其中
[0119] R_2 和 R_4 彼此独立选自
[0120] 化学键、
[0121] O、
[0122] $C(O)$ 、
[0123] $C(O)CO$ 、
[0124] $C(O)NR_7$ 、
[0125] $NR_7C(O)$ 、
[0126] $N(C(O)R_7)$ 、
[0127] $C(O)O$ 、
[0128] $OC(O)$ 、
[0129] NR_7 、
[0130] S、
[0131] $S(O)$ 、
[0132] $S(O)_2$ 、
[0133] $S(O)_2-O$ 、
[0134] $OS(O)_2$ 、
[0135] $S(O)_2NR_7$ 或者
[0136] $NR_7S(O)_2$;
[0137] R_3 为
[0138] 化学键、
[0139] (C_1-C_{12}) 亚烷基、
[0140] (C_1-C_6) 亚烯基或者
[0141] (C_2-C_6) 亚炔基 ;
[0142] 条件是如果 R_3 为化学键, 则 R_2 或者 R_4 为化学键 ;
[0143] V、W、X 和 Y 选自
[0144] 化学键、
[0145] (C_3-C_8) 环烷基、
[0146] (C_5-C_{15}) 杂芳基、

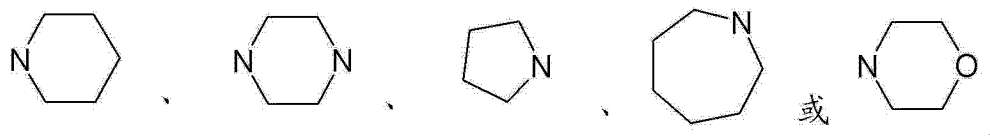
- [0147] (C_6-C_{10}) 芳基或者
- [0148] (C_3-C_{15}) 杂环烷基,
- [0149] 其中所述 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_5-C_{14}) 杂芳基、 (C_3-C_{15}) 杂环烷基或者 (C_3-C_8) 环烷基任选被彼此独立地选自 R_9 的基团取代一次、两次、三次或者四次;
- [0150] 且其中 Y 也可 H,
- [0151] R_9 为
- [0152] 卤素、
- [0153] 氧代、
- [0154] OH、
- [0155] NO_2 、
- [0156] CN、
- [0157] $SO_2-N=CH-N[(C_1-C_6) \text{ 烷基}]_2$ 、
- [0158] SF_5 、
- [0159] CF_3 、
- [0160] $C(NH)(NH_2)$ 、
- [0161] $PO_3(R_7)_{1-3}$ 、
- [0162] R_1 、
- [0163] L_1-R_1 、
- [0164] $O-L_1-R_1$ 、
- [0165] V、
- [0166] L_1-V 或者
- [0167] $O-L_1-V$;
- [0168] 且 R_9 中的 V 取代基可不被 V 取代基进一步取代;
- [0169] 其中在任意的烷基或者亚烷基取代基中, 一个或者多个碳原子任选被 O 取代, 条件是两个氧不彼此直接连接, 且其中任何烷基或者亚烷基任选被彼此独立地选自下述的一个、两个或者三个残基取代: 卤素、氰基、羟基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、 $S(C_1-C_6)$ 烷基、苯基、O- 苯基、苄基、 $OC(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)O(C_1-C_6)$ 烷基或者 $C(O)OH$ 。
- [0170] 式 (II) 的氘代化合物对应的是式 (I) 中的一种, 不同的是具有掺入至含有至少一个所定义的结构要素的残基中的氘。
- [0171] 在式 (I) 的化合物的一个实施方案中, R_1 为 NR_7R_8 。
- [0172] 在一个实施方案中, R_7 和 R_8 为 (C_1-C_{12}) 烷基, 优选 (C_1-C_6) 烷基。
- [0173] 在另外的实施方案中, L_1 为化学键或者 (C_1-C_{12}) 亚烷基, 优选 L_1 为 (C_1-C_{12}) 亚烷基, 更优选 (C_1-C_6) 亚烷基。
- [0174] 在另外的实施方案中, R_1-L_1- 为 $-NH(C_1-C_{12})$ 烷基、 $-N((C_1-C_{12}) \text{ 烷基})_2$ 、 $-(C_1-C_{12})$ 亚烷基 $-N((C_1-C_{12}) \text{ 烷基})_2$ 或者 (C_3-C_{15}) 杂环烷基。
- [0175] 在更具体的实施方案中, R_1-L_1- 为 $-NH(C_1-C_6)$ 烷基。在另外的实施方案中, R_1-L_1- 为 $N((C_1-C_{12}) \text{ 烷基})_2$, 优选 $-N((C_1-C_6) \text{ 烷基})_2$ 。在另外的实施方案中, R_1-L_1- 为 $-(C_1-C_{12})$ 亚烷基 $-N((C_1-C_{12}) \text{ 烷基})_2$, 优选 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基 $-N((C_1-C_6) \text{ 烷基})_2$ 。
- [0176] 在另外的实施方案中, R_1-L_1 为 (C_1-C_{12}) 烷基, 优选 (C_1-C_6) 烷基。

[0177] 在另外的实施方案中,所述结构要素也可作为环状残基的一部分,其中所述 N- 原子为该环状残基的一部分,诸如 (C₃-C₁₅) 杂-环烷基残基。所述残基可为 V、W、X 和 Y 残基中的任一个的一部分。

[0178] 在本发明的方法的另外的实施方案中,式 (I) 的化合物中的残基 V、W、X 或者 Y 中的一个或者多个可包含所述结构要素 N-C-C。

[0179] 在一个实施方案中,V、W、X 或者 Y 中的一个或者多个为 (C₃-C₁₅) 杂环烷基。

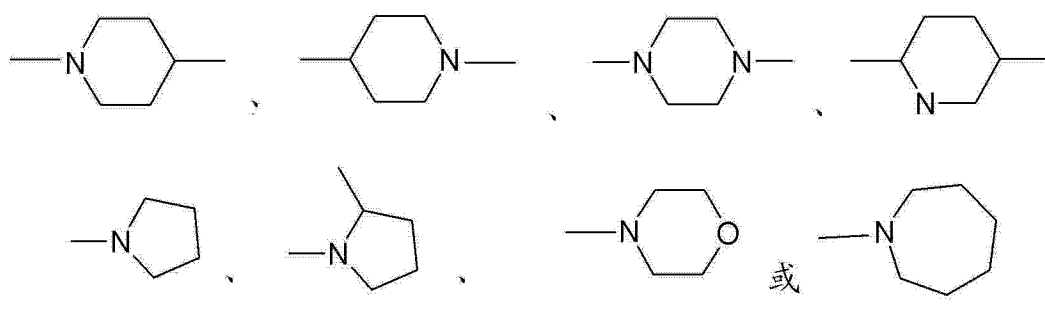
[0180] 在本发明的另外的实施方案中,V、W、X 或者 Y 中的一个或者多个彼此独立选自

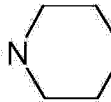


[0181] 所述取代基 L₁、L₂、L₃ 和 L₄ 可在任何碳或者 N 原子连接。

[0182] 更优选地,V、W、X 或者 Y 中的一个或者多个彼此独立选自

[0183]



[0184] 其中 L₁、L₂、L₃ 或者 L₄ 可如所示经化学键 (-) 连接,例如得到 R_1-L_1-N  $-L_2$ 。

[0185] 在式 (I) 的化合物的另外的实施方案中,R₂ 为化学键、O、CO、C(O)O、NH、N(C(O)R₇)、C(O)NH 或者 NHC(O)。

[0186] 在另外的实施方案中,R₃ 为化学键、(C₁-C₆) 亚烯基或者 (C₁-C₆) 亚烷基,其彼此独立地任选被 OH、卤素、C(O)O(C₁-C₆) 烷基、OC(O)(C₁-C₆) 烷基或者任选取代的苯基取代一次、两次或者三次。

[0187] 在另外的实施方案中,R₄ 为化学键、O、C(O)、C(O)O、OC(O)、S(O)₂、NH、NHC(O) 或者 C(O)NH。

[0188] 在所述方法的另外的实施方案中,L₂、L₃ 或者 L₄ 彼此独立为化学键、CO、NH、(C₁-C₆) 亚烯基或者 (C₁-C₆) 亚烷基,其任选被 OH、卤素、C(O)O(C₁-C₆) 烷基取代一次、两次或者三次,且其为任选取代的苯基。

[0189] 在一个实施方案中,V、W、X 或者 Y 中的一个或者多个为 (C₆-C₁₀) 芳基,优选苯基。

[0190] 在另外的实施方案中,R₁ 为 NR₇R₈, L₁ 为 (C₁-C₆) 亚烷基,V、W 和 X 为化学键,L₂、L₃ 和 L₄ 为化学键,Y 为 H。

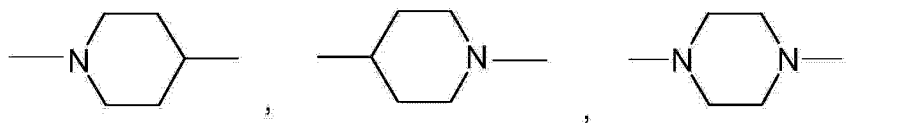
[0191] 在式 (I) 的化合物的另外的实施方案中,R₁ 为 H、OH 或者 NR₇R₈;

[0192] L₁ 为化学键或者 (C₁-C₆) 亚烷基;

[0193] V 为化学键、(C₆-C₁₀) 芳基优选苯基、(C₃-C₈) 环烷基、(C₅-C₁₅) 杂芳基或者 (C₃-C₁₅)

杂环烷基, 优选

[0194]



[0195] L2、L3 和 L4 各自为 R2-R3-R4, 其中

[0196] R2 为化学键、O、S(O)₂、C(O)、C(O)O、OC(O)、NH、NHC(O)、N(C(O)R₇) 或者 C(O)NH;

[0197] R3 为化学键、(C₁-C₆) 亚烯基或者 (C₁-C₆) 亚烷基, 其任选被选自下述的基团取代一次、两次或者三次: (C₁-C₆) 烷基、C(O)-(C₁-C₆) 烷基、OH、OC(O)-(C₁-C₆) 烷基或者 (C₆-C₁₀) 芳基优选苯基, 其中 (C₆-C₁₀) 芳基任选被 R9 取代一次、两次或者三次;

[0198] R4 为化学键、O、S(O)₂、NH、NHC(O)、C(O)NH、C(O) 或者 C(O)O, 条件是如果 R3 为化学键, 则 R2 或者 R4 为化学键;

[0199] W 和 X 彼此独立为化学键、(C₆-C₁₀) 芳基优选苯基、(C₃-C₈) 环烷基、(C₅-C₁₅) 杂芳基或者 (C₃-C₁₅) 杂环烷基, 且

[0200] Y 为 H、(C₆-C₁₀) 芳基优选苯基、(C₃-C₈) 环烷基、(C₅-C₁₅) 杂芳基或者 (C₃-C₁₅) 杂环烷基;

[0201] 且在 L1 和 R3 中的任何 (C₁-C₆) 亚烷基任选被选自下述的基团取代一次、两次或者三次: 卤素、(C₁-C₆) 烷基、C(O)-(C₁-C₆) 烷基、C(O)O(C₁-C₆) 烷基、OH、OC(O)-(C₁-C₆) 烷基或者苯基, 和 / 或一个或者多个碳原子任选被 O 取代;

[0202] 且在 L1、R3、V、W、X 和 Y 中, 任何 (C₆-C₁₀) 芳基、(C₅-C₁₅) 杂芳基或者 (C₃-C₁₅) 杂环烷基任选被 R9 取代一次、两次或者三次。

[0203] 在另外的实施方案中, R₁ 为 NR₇R₈, L₁ 和 V 为化学键, L₂ 为 R2-R3-R4, 其中 R2 为化学键, R3 为 (C₁-C₆) 亚烷基, 其任选被彼此独立选自下述的基团取代一次、两次或者三次: (C₁-C₆) 烷基; C(O)-(C₁-C₆) 烷基; OH、OC(O)-(C₁-C₆) 烷基和苯基, 其中苯基任选被 R9 取代一次、两次或者三次; R4 为化学键、NHC(O) 或者 C(O)NH;

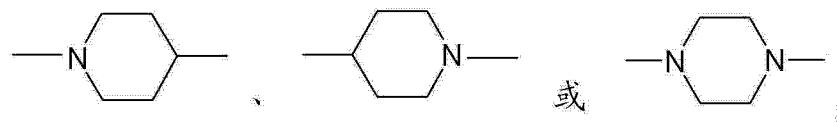
[0204] W 为 (C₃-C₈) 环烷基、(C₅-C₁₅) 杂芳基、(C₆-C₁₀) 芳基或者 (C₃-C₁₅) 杂环烷基, 其任选被独立选自 R9 的基团取代一次、两次、三次或者四次;

[0205] X 为化学键或者 (C₃-C₁₅) 杂环烷基, L3 和 L4 为化学键, 且 Y 为 H。

[0206] 在式 (I) 的化合物的另外的实施方案中, R₁ 为 H 或者 OH; L₁ 为化学键或者 (C₁-C₆) 亚烷基;

[0207] V 为苯基或者 (C₃-C₁₅) 杂环烷基, 优选

[0208]



[0209] L2、L3 和 L4 各自为 R2-R3-R4, 其中

[0210] R2 为化学键、O、NHC(O) 或者 C(O)NH,

[0211] R3 为化学键或者 (C₁-C₆) 亚烷基, 其任选被选自下述的基团取代一次、两次或者三次: 任选被 R9 取代一次、两次或者三次的苯基; (C₁-C₆) 烷基; C(O)-(C₁-C₆) 烷基; OH 或者

OC(O)-(C₁-C₆) 烷基, 且

[0212] R₄ 为化学键、O、S(O)₂、NHC(O) 或者 C(O)NH, 条件是如果 R₃ 为化学键, 则 R₂ 或者 R₄ 为化学键;

[0213] W 和 X 彼此独立为化学键、苯基、(C₅-C₁₅) 杂芳基或者 (C₃-C₁₅) 杂环烷基, 且

[0214] Y 为 H、化学键、苯基、(C₅-C₁₅) 杂芳基或者 (C₃-C₁₅) 杂环烷基;

[0215] 且其中苯基、(C₅-C₁₅) 杂芳基或者 (C₃-C₁₅) 杂环烷基任选被 R₉ 取代一次、两次或者三次。

[0216] 在一个实施方案中, R₉ 为 F、Cl、OH、NH₂、NH((C₁-C₆) 烷基)、N((C₁-C₆) 烷基)₂、(C₁-C₆) 烷基、O(C₁-C₆) 烷基、CF₃、CN、SCH₃、(C₀-C₆) 烷基-SO₂NHCH₃ 或者 PO₃(R₇)₁₋₃。

[0217] 在另外的实施方案中, R₉ 为 F、Cl、CN、OH、NH₂、CF₃、(C₁-C₆) 烷基或者 O(C₁-C₆) 烷基。

[0218] 如下阐述了本发明的另外的实施方案以及用于根据本发明的方法在胺中引入氘的条件。

[0219] 在本发明方法的一个实施方案中, 式 (2) 的催化剂用作为这样的催化剂, 其中 UH 为 OH 且 U 为 O。在另外的实施方案中, UH 为 NHR₅ 且 U 为 NR₅。在一个实施方案中, R₅ 为苯基。在另外的实施方案中, 每个 Z 为任选取代的苯基, 即所述催化剂含有在环戊二烯基上的四苯基。在另外的实施方案中, 所述苯基不被取代。在另外的实施方案中, Z 为未取代的苯基, UH 为 OH, U 为 O 且 L 为 CO, 得到作为催化剂的 1-羟基-四苯基环戊二烯基-(四苯基-2,4-环戊二烯-1-酮)-μ-氢四羰基二钌(II)。

[0220] 所述 Shvo 催化剂为可商购得到的。所述催化剂及其衍生物也可通过将 Ru₃(CO)₁₂ 和四苯基环戊二烯酮或者相应的取代的环戊二烯酮在适当的溶剂(诸如甲醇)中回流一定时间(诸如 2 天)来制备 (Casey et al. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 109), 或者通过在诸如 e-EROS, Encycl. Reagents Org. Synth. 2009, 7, 5557-5564, Mays et al. Organometallics 1989, 8, 1162-1167, Conley et al. Chem. Rev. 2010, 110, 2294-2312 的文献中所述的方法来制备, 或者通过类似于 L. Lewis in J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 743-749 所述的方法来制备。

[0221] 在所述方法中使用的催化剂的量不是关键的。在本发明方法的各种实施方案中, 所使用的催化剂的量可以改变且相对于作为反应底物使用的化合物的通常的范围分别为 0.1mol%-500mol%、1mol%-100mol%、1-50mol%、5mol%-50mol% 或者 5-25mol%。所需的催化剂的量取决于底物以及预期的反应时间且可通过简单的预测量确定。

[0222] 有利的是所述方法对于 α 和 / 或 β 位几乎是特异性的。在根据本发明方法制备的化合物中, 氘代分子在 α 位(结合至 N 原子的碳(C)原子)含有至少一个 D-原子和 / 或在 β 位含有一个 D 原子。如果两个位置均被氘化, 则所述化合物(产物)可含有这样的分子, 其中所述结构要素为 N-CD-CD、N-CD₂-CD、N-CD-CD₂ 或者 N-CD₂-CD₂。如果一个位置被氘化, 则可获得含有 N-CD-C、N-C-CD、N-CDD-C 或者 N-C-CDD 的所述分子。在具有乙基作为残基(不具有另外的化学键, 但在第二个碳具有 H)的化合物中, 可另外获得具有 N-C-CDDD、NCD-CDDD 或者 N-CDD-CDDD 氘化结构的分子。

[0223] 在最终获得的化合物中, 所有这些分子可作为它们的混合物存在。在相对于 β 位的 α 位引入的 D 原子的量以及在 α 位和 β 位引入的氘的量可取决于作为用于本发明方法中的反应的底物使用的总体分子的结构而变化。

[0224] 为了获得氘富集的化合物,需要具有这样的方法,其中可获得含有多于已经存在的氘的化合物,这是由于氘的天然丰度 (0.015%)。在本发明方法的一个实施方案中,获得了在 α 位和 / 或 β 位具有至少 1% 氘的化合物。这包括了在结构要素的 α 位具有至少 1% 氘的分子或者在结构要素的 β 位具有 1% 氘的分子以及在结构要素的 β 位具有 1% 氘的分子。

[0225] 在由本发明方法制备的化合物的另外的实施方案中,在 N-C-C 要素 (在 α 和 / 或 β 位) 中的一个或者两个碳原子的氘的量 (独立于 α 位或者 β 位) 为至少 10%。在其它实施方案中,在 α 和 / 或 β 位的氘的量 (位置彼此独立) 分别为至少 20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或者 90%。在一个实施方案中,氘的量可为 100%。作为实例,氘代化合物在结构要素的 α 位可含有至少 20% 氘和 / 或在结构要素的 β 位可含有至少 50% 氘。

[0226] 给予了分别相对于 α 和 β 位中的 H 原子的总数的氘的百分数。

[0227] 在本发明方法的具体实施方案中,制备了这样的化合物 (II), 其中将结构要素中的 α 和 β 位氘化。

[0228] 本发明的另外的实施方案为氘代化合物, 诸如根据本发明方法制备的化合物 (II)。

[0229] 本发明的方法不需要使用昂贵的氘代起始物质诸如 D_2 气体或者氘化物如 $NaBD_4$ 或者 $LiAlD_4$ 、不成比例的量的溶剂或者其它大量耗资的方法步骤进行多步合成, 且因此可以大规模使用。所述方法容纳了各种官能团且可应用于络合物有机分子结构, 例如药用化合物以及用于植物保护的化合物。

[0230] 在本发明的方法中, 在其中重氢为氘的情况下, 用作为重氢源的氘代溶剂的实例为氘氧化物 (D_2O)、氘代脂族醇诸如氘代甲醇、氘代乙醇 (例如乙醇- d_1 、 $-d_5$ 、 $-d_6$)、氘代丙醇、氘代异丙醇 (例如异丙醇- d_1 和 $-d_8$)、氘代丁醇、氘代叔丁醇、氘代戊醇、氘代己醇、氘代庚醇、氘代辛醇、氘代壬醇、氘代癸醇、氘代十一烷醇和氘代十二烷醇、氘代环状醇诸如氘代环戊醇和氘代环己醇、氘代二醇诸如氘代乙二醇、氘代丙二醇、氘代丁二醇、氘代戊二醇、氘代酮诸如氘代丙酮、氘代甲基乙基酮、氘代甲基异丁基酮、氘代二乙基酮、氘代二丙基酮、氘代二异丙基酮和氘代二丁基酮、氘代环戊酮、氘代环己酮。在一个实施方案中, 使用了氘氧化物和氘代醇。在另外的实施方案中, 使用了氘氧化物、氘代异丙醇和氘代叔丁醇。在另外的实施方案中, 使用了氘氧化物。

[0231] 在另外的实施方案中, 也可并入氚。氚源的具体实例包括氚氧化物 (T_2O)、氘代异丙醇等。因此, 根据本发明方法制备含有氚的式 (II) 的化合物也为本发明的目标。

[0232] 氘代溶剂可为其中分子中的至少一个氢被氘化的溶剂, 例如, 其中羟基中的至少一个氢原子被氘化的氘代醇或者其中至少 α 氢原子被氘替换的酮, 其可在本发明的方法中使用。其中溶剂分子中的所有氢原子被氘代的溶剂是特别优选的。

[0233] 如果所使用的氘代溶剂的量增加, 则本发明的氘化意在继续进行。然而, 在开支方面, 所使用的氘代溶剂的量以通常不少于等摩尔的量 (作为下限) 使用, 优选不少于 10 倍摩尔、20 倍摩尔、30 倍摩尔和 40 倍摩尔的数量级, 且尽管在理论上无限制, 但是上限为在氘代溶剂中所含的重氢原子的约 250 倍摩尔数量级, 优选 150 倍摩尔数量级, 以上的量相对于在底物中可被氘替换的氢原子。

[0234] 在本发明的方法中, 优选的是在氘源中进行纯的氢氘置换 (HDE)。然而, 在其中具

有作为本发明方法中的反应底物的胺官能团的化合物在氘代溶剂中沉淀或者为固体且几乎不溶于氘代溶剂的情况下,需要时,共溶剂可与氘代溶剂组合使用。

[0235] 使用的共溶剂的实例包括未氘化的有机溶剂,且包括醚诸如二甲基醚、乙醚、二异丙基醚、乙基甲基醚、叔丁基甲基醚、1,2-二甲氧基乙烷、环氧乙烷、1,4-二噁烷、二氢吡喃和四氢呋喃;脂族烃诸如己烷、庚烷、辛烷、壬烷、癸烷和环己烷;芳族烃诸如苯、甲苯;卤化溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿和氯苯;或者其它常用溶剂诸如二甲氧基乙烷二甲基甲酰胺、二甲基亚砷或者 N-甲基吡咯烷酮。

[0236] 其它有机共溶剂如果被氘化可用作氘源,但是其为非-氘代形式时也可用作共溶剂,所述其它有机共溶剂选自水、醇诸如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇、戊醇、己醇、庚醇、辛醇、壬醇、癸醇、十一烷醇和十二烷醇;羧酸诸如甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸、异戊酸和特戊酸;酮诸如丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、二乙基酮、二丙基酮、二异丙基酮和二丁基酮。在质子溶剂的情况下,可推荐的是采用氘代形式例如 CH_3OD 代替 CH_3OH 。

[0237] 共溶剂的量可取决于底物而变化且其通常的范围为 10-90% (w/w) (相对于所使用的溶剂的总量)。

[0238] 反应混合物包含作为溶剂的氘源以及式 (I) 的化合物和任选共溶剂,所述共溶剂可为含水的、含水的-有机或者纯的有机化合物,且因此取决于互溶性,所述反应混合物可为均匀的或者不均匀的。

[0239] 对于反应的最适操作,可推荐的是避免强酸或者强碱条件。可为有利的是,缓冲所述反应混合物的 pH。适当的 pH 范围将为 pH3-12。可推荐的是使用游离碱形式的化合物以有效地氘化。因此化合物的盐(例如盐酸盐)在氘化前优选转化为游离碱。

[0240] 所述反应可在密封的玻璃烧瓶、反应容器、密封的压力管或者密封的微波烧瓶最优选地密封的压力管或者密封的微波烧瓶中进行。在本发明的方法中,所使用的反应温度的范围为 100-200°C,优选范围为 110-160°C,且特别优选的范围为 120-150°C。反应温度可通过常规手段如油浴、通过使用加热套或者通过采用微波来调节。然而,加热的类型可影响实现与给定底物相似的氘掺入所需的反应时间。本发明方法中的反应时间可变化且通常的范围为 30 分钟至 100 小时,优选 1 至 50 小时,更优选 1 至 30 小时且更优选 3 至 30 小时。通常常规的加热需要相比于微波增强的反应而言更长的反应时间。

[0241] 过程控制和氘掺入的确定可通过标准 LC-MS 和 NMR 分析来进行。

[0242] 在预期特别高程度的氘化的情况下,可能有利的是除去所使用的溶剂和氘化试剂的混合物且重复 HDE 反应(使用溶剂和氘源的新鲜混合物)。对于给定的氮底物的氘化程度也可通过反应时间、温度和氘化来源的改变来调节。

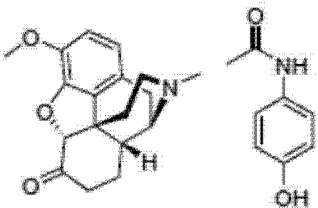
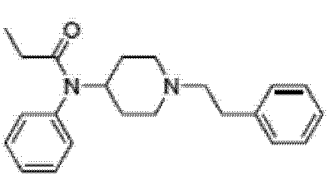
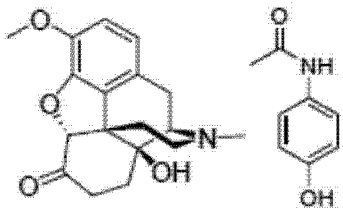
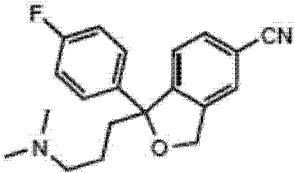
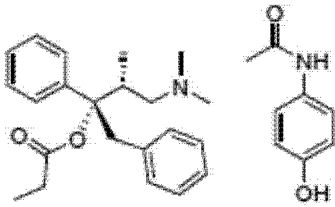
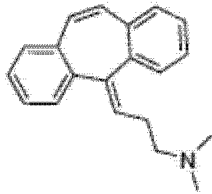
[0243] 在反应完成后,氘代化合物特别是式 (II) 的化合物可通过常规的后处理操作诸如萃取、结晶、蒸馏或者通过采用色谱方法例如硅胶色谱法或者经制备性 HPLC 来分离。

[0244] 作为进行本发明方法的实例,在氩气气氛下向适当的压力管或者微波管中加入底物和 Shvo- 催化剂。加入氘代溶剂,随后将反应体系密封并在搅拌下在油浴中搅拌约 6 至 100 小时或者在微波中搅拌 30 分钟至约 24 小时。反应完成后(使用例如 LC-MS 作为过程控制),将反应混合物冷却至室温。分离有机层并将水相用适当的有机溶剂萃取。然后将合并的有机层的溶剂真空除去并在需要时将粗产物进一步纯化。使得产物经 NMR 进行结构分析和进行质谱测量。

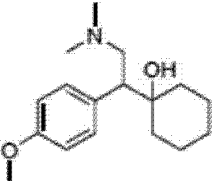
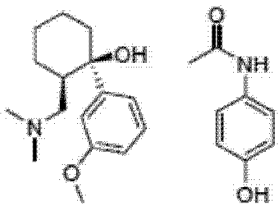
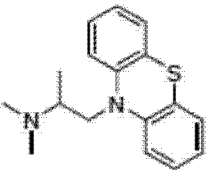
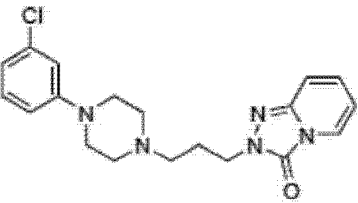
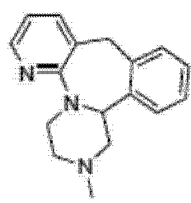
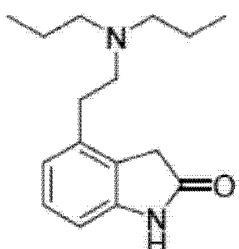
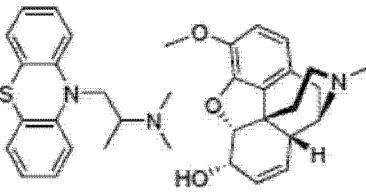
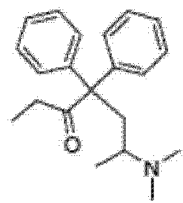
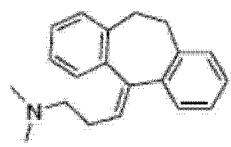
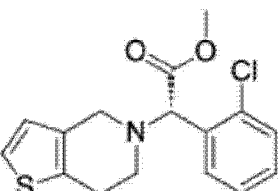
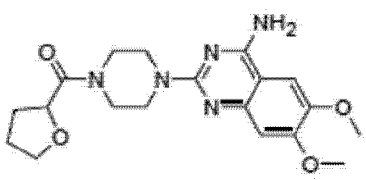
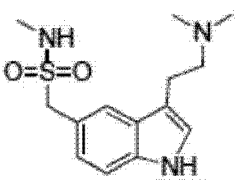
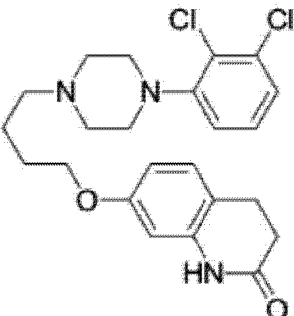
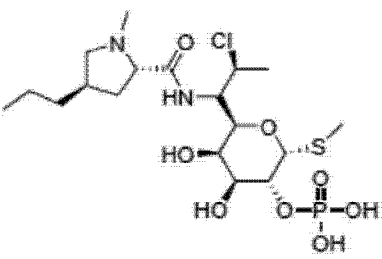
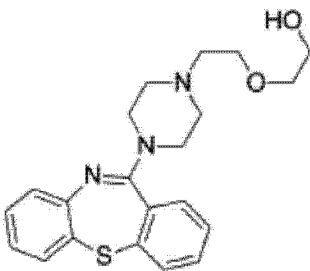
[0245] 在本发明的方法中,其中在结构要素 N-C-C 中,所述 N 任选被一个或者两个 H 取代,即所述结构要素为式 H_2N-C-C 或者 $HN-C-C$ 的基团,结合至胺中的 N 原子的氢或者两个氢可在氘化完成之前彼此独立地用适当的 N 保护基团进行保护(对于适当的保护基团,参见 P. G. M. Wuts, T. W. Greene ;Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th edition, Wiley-Interscience),例如 N- 甲基-、N- 叔丁基-、N- 二苯基甲基-、N- 三苯基甲基-、N- 烯丙基-、N- 炔丙基-、N-3- 乙酰氧基丙基-、N- 甲氧基甲基-、N- 苄基-、N-4- 甲氧基苄基-、N-2, 4- 二甲氧基苄基-、N- 甲氧基苯基-、N-9- 苯基- 芴基-、N- 二苯基亚甲基-、N- 亚苄基-、N-1, 1- 二甲基硫基亚甲基-、2, 5- 二甲基吡咯基(J. Organic Chemistry 1998, 63, 4570)、1, 2- 二(二甲基甲硅烷基)苯(Tetrahedron Letters 1990, 31, 6725)。

[0246] 在另外的实施方案中,下述已知的药物活性化合物如下经其化学式和国际非专利药品名称(INN)所述,其在各个实施方案中含有结构要素 N-C-C,其可根据本发明的方法在对 N 原子的 α 和 / 或 β 位上制备为氘富集的。

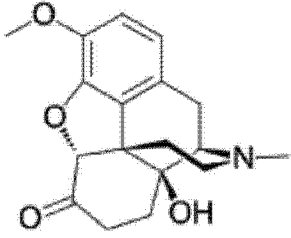
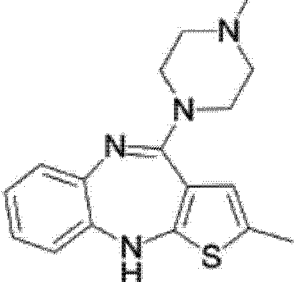
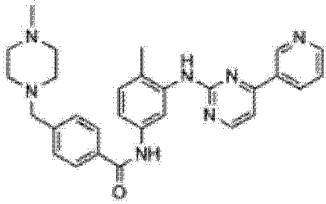
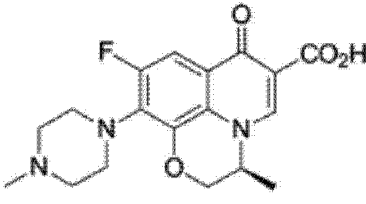
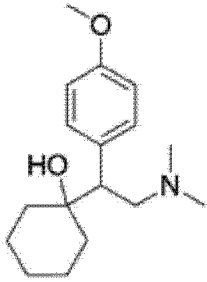
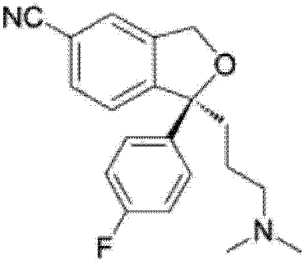
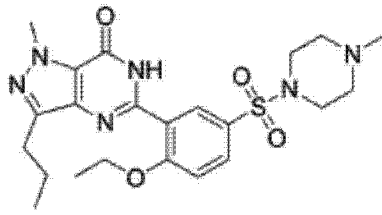
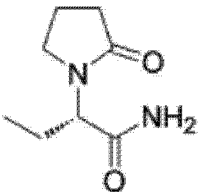
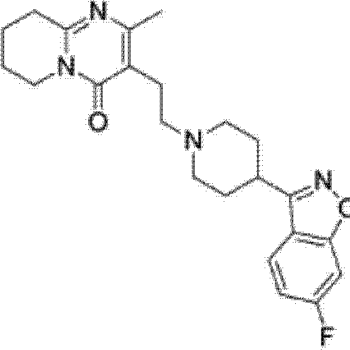
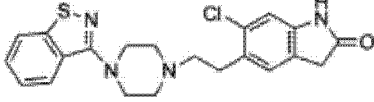
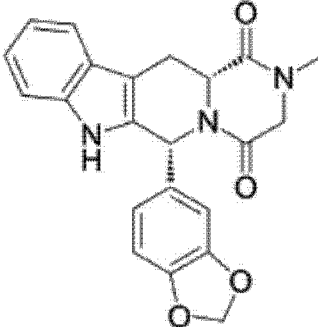
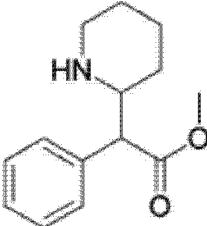
[0247]

 氢可酮	 芬太尼	 羟考酮
 西酞普兰	 右丙氧芬-N	 环苯扎林

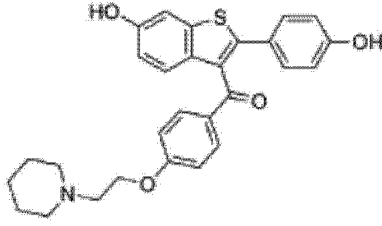
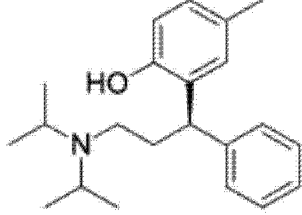
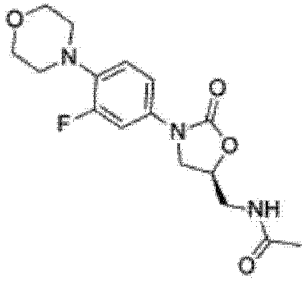
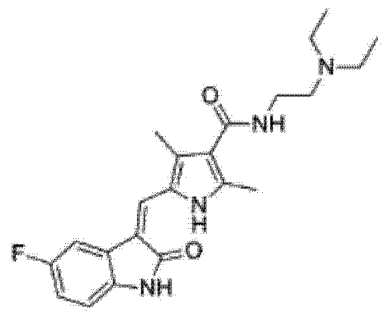
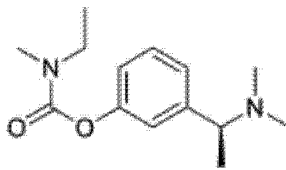
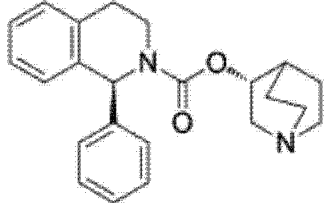
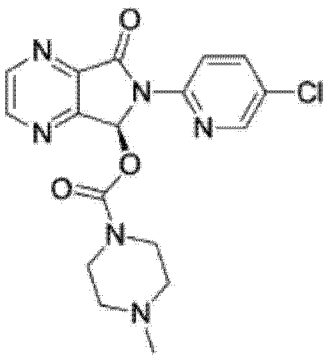
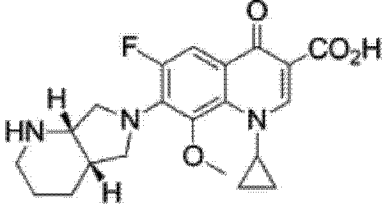
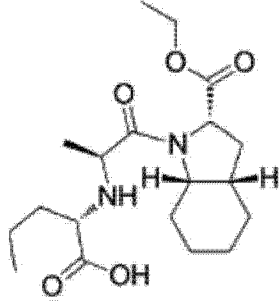
[0248]

 文拉法辛	 曲马多	 异丙萘
 曲唑酮	 米氮平	 罗匹尼罗
 异丙萘/可待因	 美沙酮	 阿米替林
 氯吡格雷	 特拉唑酮	 舒马普坦
 阿立哌唑	 Clindessee (克林霉素磷酸酯阴道乳膏)	 喹硫平

[0249]

 羟考酮	 奥氮平	 伊马替尼
 左氧氟沙星	 文拉法辛	 依他普仑
 昔多芬	 左乙拉西坦	 利培酮
 齐拉西酮	 他达那非	 哌甲酯

[0250]

 雷洛昔芬	 托特罗定	 利奈唑胺
 舒尼替尼	 利凡斯的明	 索非那新
 右佐匹克隆	 莫西沙星	 培哚普利

[0251] 这些化合物中的某些的氧化也描述于实施例中。

[0252] 对于氧化,这些化合物先前可通过本领域所述的方法制备。

[0253] 在下述的实施例中,将进一步详细地解释本发明而不对其进行限制。

[0254] 实施例

[0255] 一般方法 A :在热条件下的胺的氧化

[0256] 向压力管中加入 0.025mmol (5mol% ;相对于底物) Shvo- 催化剂 (1- 羟基 - 四苯基环戊二烯基 - (四苯基 -2, 4- 环戊二烯 -1- 酮) - μ - 氢四羰基二钌 (II)) 并向烧瓶施加氩气。然后加入 0.5mmol 底物、0.1-2mL 甲苯和 0.5-5mL 氘 - 源 (例如 D₂O)。密封反应容器并在 110 至 170°C 加热若干小时 (h)。冷却至室温后,分离有机层。将水相经甲基 - 叔丁基醚 (MTBE) 萃取三次并将合并的有机相经 MgSO₄ 干燥。将溶剂真空除去并将粗产物经硅胶色谱法纯化。

[0257] 在某些试验中,催化剂和底物的比例是可变的。在某些试验中,甲苯可被另外的共溶剂替换或者将其忽略。

[0258] 一般方法 B:在微波条件下的胺的氘化

[0259] 向微波烧瓶中加入 0.05mmol (10mol%, 相对于底物) Shvo- 催化剂并向烧瓶施加氩气。然后分别加入 0.5mmol 底物、0.1-2mL 甲苯和 0.5-5mL 氘-源 (例如 D₂O)。密封反应容器并在微波 (例如 CEM Corporation:Discover SP) 中在 110 至 170°C 加热 1-2 小时 (动态模式, T_{max} 170°C, P_{max} 300W, p_{max} 17 巴, 搅拌:高)。冷却至室温后, 分离有机层。将水相经甲基-叔丁基醚 (MTBE) 萃取三次并将合并的有机相经 MgSO₄ 干燥。将溶剂真空除去并将粗产物经硅胶色谱法纯化。

[0260] 在某些试验中, 催化剂和底物的比例是可变的。在某些试验中, 甲苯可被另外的共溶剂替换或者将其忽略。

[0261] 氘化程度的确定

[0262] 在下述实施例中, 显示了在分离的化合物的各个位置的氢原子的氘化比例。氘化比例是指在反应完成后氘代原子的量与分离的化合物中可氘代氢原子的量的比例。氘化比例以存在于化学式中的结构要素的 α 和 β 位的 [%] 给出。

[0263] 含有 n 个同位素 (各自质量为 m、m+1、...、m+n) 的混合物的每个分子的氘的平均量通过质谱法确定。通过将未氘代的起始物质的平均分子质量由产物混合物的平均分子质量中扣除来进行定量, 而所得的质量差值等于掺入每个分子的氘的平均量。平均分子质量计算为给定的同位素的相对信号强度 A_i 乘以来自质谱的相应的 m_i/z 值的总和。

[0264] 另外地或者可选择地, 氘化可通过 NMR 方法来确定。

[0265] 信号分配 (氘的位置) 通过对氘代和非-氘代化合物的 ¹H NMR 谱进行比较来确定。在某些情况下 (重叠的信号或者复杂的谱), 必须记录 ¹³C NMR 和二维 NMR 谱 (分别为 COSY、NOESY 和质子-碳关联谱) 以判断所述分配。置换的氢的值通过整合剩余的质子信号来确定, 其使用内标诸如对甲氧基苯甲酸或者二噁烷。如果存在非氘代基团的信号, 则在 ¹H NMR 谱中的这些信号可作为内标。使用内标的定量可以如下方式进行: 首先, 测量未标记的起始物质的 ¹H-NMR 谱并确定对于所有信号的 ¹H-NMR 位移; 随后, 将等摩尔量的氘代产物和内标 (例如各 5 μ mol) 在 NMR 管中称量并溶解于适当的氘代有机溶剂例如 DMSO-d₆、CDCl₃、CD₂Cl₂ 中。为了计算掺入至所得的 ¹H-NMR 谱的氘百分数, 将氘代位置的信号的峰面积与来自内标的峰面积进行比较。

[0266] 作为实例, N(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃ (参见实施例 1) 在 N 原子的 α 位含有 6 个 H 原子且在 N 原子的 β 位含有 6 个 H 原子。因此, 在这些位置中的每个位置上可能的氘化的最大值将为 6 个 D, 或者如果将两个位置上的值合在一起将为 12 个 D。在 α 位获得的 92% 的氘化比例 (相应于 5.5 个 D 的平均值), 在与氮相邻的所有位置中发生了 H 与 D 的几乎完全的置换 (参见实施例 1)。与在 β 位获得的 97% 的氘化合在一起, 在最终分离的化合物中的约 89% 的分子在 α 和 β 位上被完全氘代 (100% 的氘化)。

[0267] 在实施例中, 收率是指在反应完成以及后处理之后分离的化合物的收率 (不考虑所述化合物是否被氘化)。

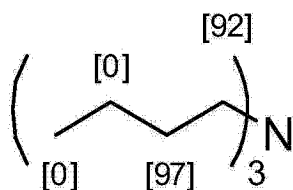
[0268] 材料

[0269] Shvo 催化剂, 其也称为 ((1-羟基-四苯基环戊二烯基)-(四苯基-2,4-环戊二烯-1-酮)- μ -氢四羰基二钌 (II)), 由 Aldrich 可商购得到或者可通过文献中所述的已知方法来制备。

[0270] 除非另作提及,在实施例中所使用的化合物由可商购来源诸如 Aldrich 或者 Acros 获得或者可经本领域已知的方法来制备。

[0271] 实施例 1: 三丁基胺

[0272]



[0273] 所述反应根据一般方法 A 进行：

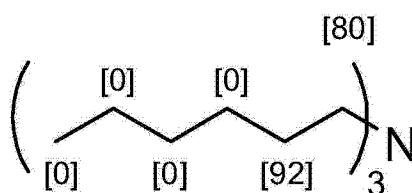
[0274] 0.5mmol (119 μ L) 三丁基胺、0.025mmol (21.7mg) Shvo、1mL D_2O 、1mL 甲苯, 150 $^{\circ}C$, 24 小时。收率 :61%；

[0275] MS(EI, 70eV)m/z (相对强度) : 197 (6), 196 (3), 185 (0) $[M_0]^+$, 153 (11), 152 (100), 151 (41), 108 (28), 107 (9), 64 (6), 48 (5).

[0276] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ = 1.08 (t, J=6.9Hz, 9H), 1.35-1.47 (m, 4H), 1.48-1.52 (m, 0.2H), 2.30-2.35ppm (m, 0.3H).

[0277] 实施例 2: 三己基胺

[0278]



[0279] 所述反应根据一般方法 A 进行：

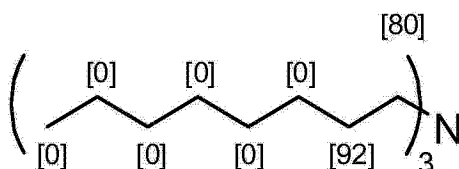
[0280] 0.5mmol (134 μ L) 三己基胺、0.025mmol (21.7mg) Shvo、1mL D_2O 、1mL 甲苯, 150 $^{\circ}C$, 24 小时。收率 :70%；

[0281] MS(EI, 70eV)m/z (相对强度) : 280 (3), 279 (3), 269 (0) $[M_0]^+$, 209 (7), 208 (57), 207 (100), 206 (67), 205 (21), 136 (6), 135 (11), 134 (9), 133 (5), 105 (5), 46 (6), 45 (6), 44 (6), 43 (5).

[0282] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ = 1.07 (t, J=6.9Hz, 9H), 1.39-1.54 (m, 18.2H), 2.48-2.55ppm (m, 1.1H).

[0283] 实施例 3: 三辛基胺

[0284]



[0285] 所述反应根据一般方法 A 进行：

[0286] 0.5mmol (176 μ L) 三辛基胺、0.025mmol (21.7mg) Shvo、1mL D_2O 、1mL 甲苯, 150 $^{\circ}C$, 24 小时。收率 :65%；

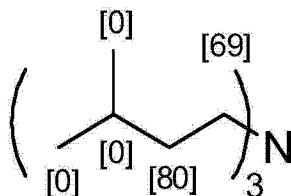
[0287] MS(EI, 70eV)m/z (相对强度) : 364 (3), 363 (3), 362 (2), 353 (0) $[M_0]^+$, 265 (10), 264

(63), 263 (100), 262 (4), 261 (27), 163 (5), 162 (5), 43 (6).

[0288] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ = 1.03 (t, J =6.9Hz, 9H), 1.34-1.51 (m, 30.5H), 2.42-2.54 ppm (m, 1.1H).

[0289] 实施例 4: 三异戊基胺

[0290]



[0291] 所述反应根据一般方法 A 进行:

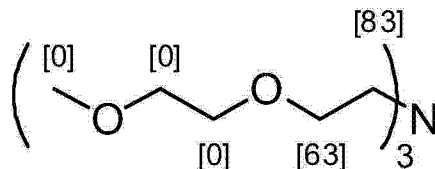
[0292] 0.5mmol (145 μL) 三异戊基胺、0.025mmol (21.7mg) Shvo、1mL D_2O 、1mL 甲苯, 150°C , 24 小时。收率: 75%;

[0293] MS (EI, 70eV) m/z (相对强度): 238 (3), 237 (7), 236 (9), 235 (6), 227 (0) $[\text{M}_0]^+$, 234 (3), 180 (12), 179 (51), 178 (100), 177 (99), 176 (48), 175 (19), 122 (8), 121 (25), 120 (38), 119 (33), 118 (16), 117 (7), 64 (9), 63 (21), 62 (24), 61 (16), 60 (7), 47 (7), 46 (11), 45 (13), 44 (9), 43 (13), 42 (5), 41 (7).

[0294] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ = 0.86 (d, J =6.6Hz, 18H), 1.21-1.34 (m, 1.52H), 1.51 (p, 3H), 2.25-2.44 ppm (m, 2.1H).

[0295] 实施例 5: 三-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙基]-胺

[0296]



[0297] 所述反应根据一般方法 A 进行:

[0298] 0.5mmol (160 μL) 三-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙基]-胺、0.025mmol (21.7mg) Shvo、1mL D_2O 、1mL 甲苯, 150°C , 24 小时。收率: 58%;

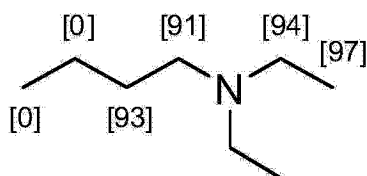
[0299] MS (EI, 70eV) m/z (相对强度): 323 (0) $[\text{M}_0]^+$, 244 (33), 243 (61), 242 (100), 241 (88), 240 (64), 239 (29), 238 (8), 108 (6), 107 (9), 106 (12), 105 (8), 63 (5), 62 (7), 61 (8), 60 (10), 59 (70), 58 (6), 46 (7), 45 (18), 31 (10), 29 (11).

[0300] MS (ESI) m/z (%): 324 (0) $[\text{M}_0+\text{H}]^+$, 328 (2), 329 (10), 330 (14), 331 (20), 332 (19), 333 (16), 334 (14), 335 (5), 336 (1).

[0301] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ = 2.74 (t, J =6.3Hz, 1H), 3.29-3.38 (m, 9H), 3.42-3.64 ppm (m, 15.8H).

[0302] 实施例 6: 丁基二乙基胺

[0303]



[0304] 所述反应根据一般方法 A 进行：

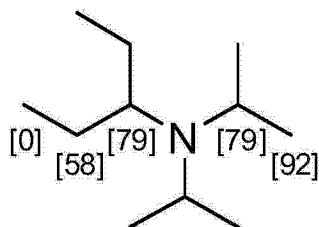
[0305] 0.5mmol (86 μ L) 二乙基丁基胺、0.025mmol (21.7mg) Shvo、1mL D_2O 、1mL 甲苯，150℃，24 小时。收率：57%；

[0306] MS (EI, 70eV) m/z (相对强度)：143 (7), 142 (6), 129 (0) $[M_0]^+$, 125 (5), 99 (6), 98 (10), 97 (73), 96 (16), 81 (13), 80 (8), 66 (9), 65 (8), 46 (8), 34 (9), 30, (7).

[0307] 1H NMR (300MHz, i-PrOH- d_8)： δ = 1.05 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.08–1.16 (m, 0.2H), 1.42 (tq, J=7.1Hz, J=7.2Hz, 2H), 1.47–1.60 (m, 0.2H), 2.50 (s, 0.2H), 2.59ppm (s, 0.3H).

[0308] 实施例 7：(1-乙基-丙基)-二异丙基-胺

[0309]



[0310] 所述反应根据一般方法 A 进行：

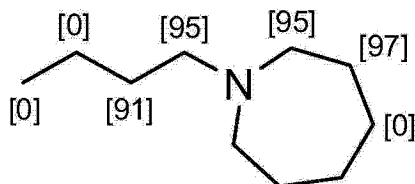
[0311] 0.5mmol (108 μ L) (1-乙基-丙基)-二异丙基-胺、0.025mmol (21.7mg) Shvo、3mL i-PrOH- d_8 ，150℃，24 小时。收率：47%；

[0312] MS (EI, 70eV) m/z (相对强度)：189 (4), 188 (8), 187 (6), 171 (5) $[M_0]^+$, 170 (9), 169 (5), 159 (14), 158 (61), 157 (100), 156 (48), 155 (7), 111 (6), 110 (17), 109 (14), 97 (6), (96 (6), 90 (6), 63 (13), 62 (20), 61 (8), 49 (10), 46 (9), 45 (7).

[0313] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$)： δ = 0.85 (t, J=6.6Hz, 6H), 0.90–0.99 (m, 1.4H), 1.20–1.47 (m, 2H), 2.21–2.38ppm (m, 0.4H).

[0314] 实施例 8：丁基环庚基胺

[0315]



[0316] 所述反应根据一般方法 A 进行：

[0317] 0.5mmol (145 μ L) 丁基环庚基胺、0.025mmol (21.7mg) Shvo、1mL D_2O 、1mL 甲苯，150℃，24 小时。收率：49%；

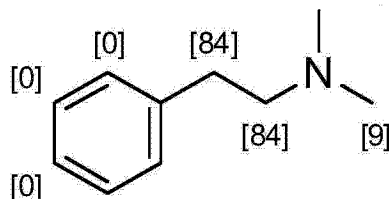
[0318] MS (EI, 70eV) m/z (相对强度)：167 (7), 166 (8), 165 (3), 155 (0) $[M_0]^+$, 123 (7), 122 (100), 121 (95), 120 (32), 64 (12), 63 (11), 46 (9), 45 (7), 44 (6).

[0319] 1H NMR (300MHz, i-PrOH- d_8)： δ = 1.04 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.42 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.47–1.62 (m, 0.2H), 1.70 (s, 4H), 1.72–1.80 (m, 0.1H), 2.48–2.56 (m, 0.1H), 2.64–2.73ppm (

s, 0.2H).

[0320] 实施例 9:N,N-二甲基-(2-苄基乙基)胺

[0321]



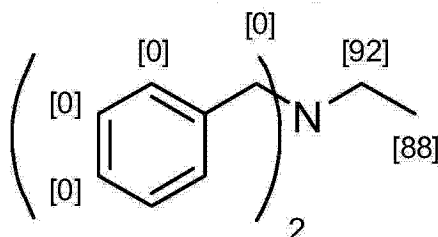
[0322] 所述反应根据一般方法 A 进行：

[0323] 0.5mmol (84 μ L) N,N-二甲基-(2-苄基乙基)胺、0.025mmol (21.7mg) Shvo、1mL 甲苯、3mL i-PrOH-d₈, 150°C, 24 小时。收率：29%；

[0324] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 2.30 (s, 5.4H), 2.45-2.57 (m, 0.4H), 2.71-2.80 (m, 0.2H) 7.15-7.24 (m, 3H), 7.24-7.34ppm (m, 2H).

[0325] 实施例 10:NN-二苄基乙基胺

[0326]



[0327] 所述反应根据一般方法 A 进行：

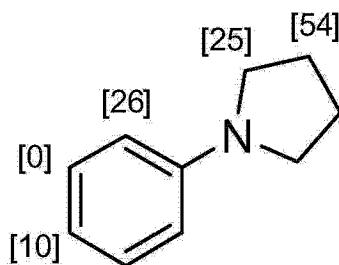
[0328] 0.5mmol (145 μ L) N,N-二苄基乙基胺、0.025mmol (21.7mg) Shvo、1mLD₂O、1mL 甲苯, 150°C, 24 小时。收率：69%；

[0329] MS (EI, 70eV) m/z (相对强度): 231 (4), 230 (10), 229 (5), 225 (0) [M₀]⁺, 214 (5), 213 (23), 212 (54), 211 (10), 181 (6), 153 (7), 93 (6), 92 (24), 91 (100), 65 (11).

[0330] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 1.01 (宽单峰, 0.4H), 2.45 (s, 0.2H), 3.56 (s, 4H), 7.21 (m, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.37ppm (m, 4H).

[0331] 实施例 11:1-苄基-吡咯烷

[0332]



[0333] 所述反应根据一般方法 A 进行：

[0334] 0.5mmol (119 μ L) 1-苄基-吡咯烷、0.025mmol (21.7mg) Shvo、1mLD₂O、1mL 甲苯, 150°C, 24 小时。收率：80%；

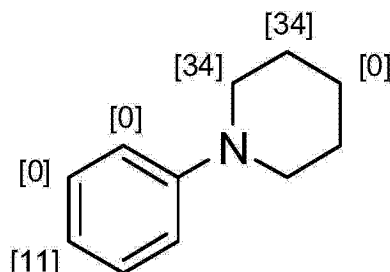
[0335] MS (EI, 70eV) m/z (相对强度): 154 (3), 153 (20), 152 (63), 151 (100), 150 (99), 149 (

65), 148 (19), 147 (4) $[M_0]^+$, 123 (7), 122 (9), 121 (6), 120 (5), 107 (6), 106 (11), 105 (14), 94 (25), 93 (51), 92 (23), 79 (7), 78 (21), 77 (22), 52 (6), 51 (10).

[0336] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ = 1.82–1.96 (m, 3H), 3.12–3.23 (m, 1.8H), 6.48 (m, 1.5H), 6.48 (m, 0.9H) 7.09–7.18ppm (m, 2H).

[0337] 实施例 12: 1- 苯基 - 哌啶

[0338]



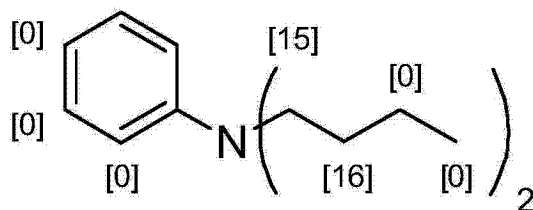
[0339] 所述反应根据一般方法 A 进行：

[0340] 0.5mmol (125 μL) 1- 苯基 - 哌啶、0.025mmol (21.7mg) Shvo、1mL D_2O 、1mL 甲苯，150 $^\circ\text{C}$ ，24 小时。收率：73%；

[0341] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ = 1.42–1.54 (m, 2H), 1.55–1.67 (m, 2.6H), 2.94–3.16 (m, 2.6H), 6.73 (m, 0.9H), 6.85 (m, 2H), 7.09–7.18ppm (m, 2H).

[0342] 实施例 13: N, N- 二丁基苯基胺

[0343]



[0344] 所述反应根据一般方法 A 进行：

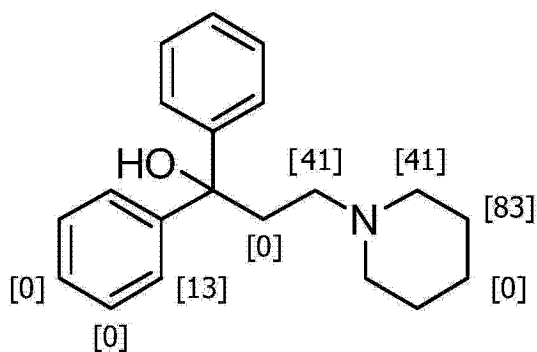
[0345] 1mmol (125 μL) N, N- 二丁基苯基胺、0.01mmol (10.9mg) Shvo、2mL D_2O 、1mL 甲苯，150 $^\circ\text{C}$ ，24 小时。收率：62%；

[0346] MS (EI, 70eV) m/z (相对强度): 208 (4), 207 (10), 206 (18), 205 (26) $[M_0]^+$, 165 (8), 164 (24), 163 (45), 162 (100), 122 (7), 121 (36), 120 (67), 107 (18), 106 (59), 105 (7), 104 (12), 91 (6), 79 (6), 78 (5), 77 (26), 57 (5), 50 (5), 41 (10), 29 (8).

[0347] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ = 0.87 (t, J = 7.4Hz, 6H), 1.16–1.35 (m, 4H), 1.38–1.56 (m, 3.4H), 3.17 (t, J = 7.6Hz, 3.5H), 6.45–6.62 (m, 3H), 7.06–7.15ppm (m, 2H).

[0348] 实施例 14: 1, 1- 二苯基 - 3- 哌啶 - 1- 基 - 丙 - 1- 醇

[0349]



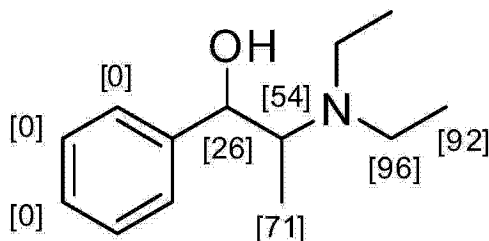
[0350] 所述反应根据一般方法 A 进行：

[0351] 0.5mmol (125 μ L) 1, 1-二苯基-3-哌啶-1-基-丙-1-醇、0.025mmol (21.7mg) Shvo、3mL i-PrOH- d_8 , 150°C, 24 小时。收率：67%；

[0352] MS (EI, 70eV) m/z (相对强度) : 304 (2), 303 (3), 302 (2), 295 (0) [M^+], 181 (7), 180 (9), 179 (8), 178 (6), 121 (6), 120 (8), 119 (6), 107 (30), 106 (89), 105 (100), 104 (40), 103 (11), 93 (7), 92 (11), 91 (10), 90 (6), 78 (7), 77 (16), 60 (5), 45 (5), 44 (5). 1H NMR (300MHz, CD_3OD) : δ = 1.51 (宽单峰, 2H), 1.63-1.78 (m, 0.8H), 2.62-2.72 (m, 1.9H), 2.86-2.95 (m, 1.6H), 3.21 (m, 1.8H), 7.13 (m, 2H), 7.22 (m, 4H), 7.33ppm (m, 3.6H).

[0353] 实施例 15: 2-二乙基氨基-1-苯基-丙-1-醇

[0354]



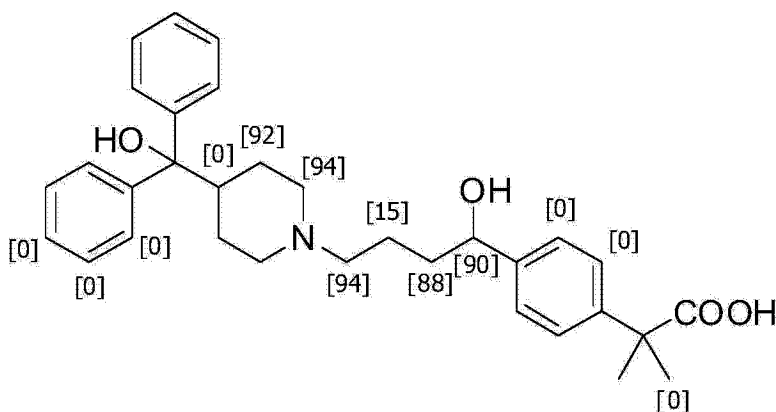
[0355] 所述反应根据一般方法 A 进行：

[0356] 0.5mmol (125 μ L) 2-二乙基氨基-1-苯基-丙-1-醇、0.025mmol (21.7mg) Shvo、3mL i-PrOH- d_8 、1mL 甲苯, 150°C, 24 小时。收率：57%；

[0357] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ = 0.74-0.82 (m, 0.9H), 1.13 (s, 0.5H), 2.40 (s, 0.2H), 2.67-2.79 (m, 0.2H), 4.20-4.27 (m, 0.6H), 4.85-6.00 (宽单峰, 0.9H), 7.28-7.45ppm (m, 5H).

[0358] 实施例 16: 2-(4-{1-羟基-4-[4-(3-羟基-3,3-二苯基-丙基)-哌啶-1-基]-丁基}-苯基)-2-甲基-丙酸, 非索非那定 (INN)

[0359]



[0360] 所述反应根据一般方法 A 进行：

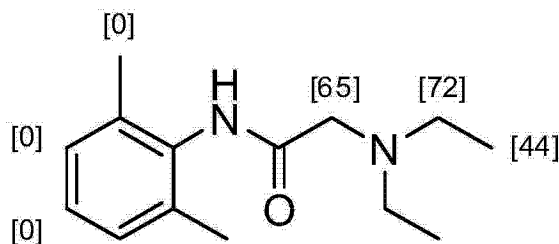
[0361] 0.3mmol (151mg) 非索非那定 (例如 USP No. 4, 254, 129)、0.015mmol (16.3mg) Shvo、3mL i-PrOH-d₈、1mL 甲苯, 150℃, 24 小时。收率: 48%；

[0362] ¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ = 1.28–1.68 (m, 8.5H), 1.83–1.89 (m, 0.2H), 2.00–2.05 (m, 0.1H), 2.34–2.39 (m, 1H), 2.92–2.96 (m, 0.1H), 4.56 (宽单峰, 0.1H), 7.12 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.25 (m, 4H), 7.37 (m, 2H), 7.48ppm (m, 4H)。

[0363] 实施例 17: 2-二乙基氨基-N-(2,6-二甲基-苯基)-乙酰胺；

[0364] 利多卡因 (INN)

[0365]



[0366] 所述反应根据一般方法 B 进行：

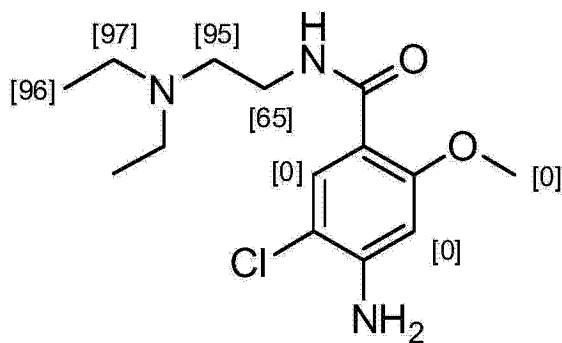
[0367] 0.25mmol (58.6mg) 利多卡因、0.025mmol (27.1mg) Shvo、25mmol (1911 μL) i-PrOH-d₈、500 μL 甲苯, 170℃, 2 小时。收率: 84%；

[0368] MS (EI) m/z (%): 242 (1), 241 (2), 240 (2), 239 (1), 234 (0) [M₀]⁺, 121 (3), 120 (4), 119 (2), 118 (2), 95 (8), 94 (34), 93 (83), 92 (100), 91 (61), 90 (15), 89 (3), 79 (3), 78 (3), 77 (8), 76 (2), 65 (2), 64 (2), 63 (5), 62 (6), 61 (4), 60 (3), 59 (2), 46 (2), 45 (3), 44 (2), 33 (4), 32 (7), 31 (4), 30 (2)。

[0369] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 1.12 (宽多重峰, 3.3H), 2.23 (s, 6H), 2.69 (宽单峰, 1.1H), 3.24 (宽单峰, 0.7H), 7.00–7.15 (宽多重峰, 3H), 8.97ppm (宽单峰, 1H)。

[0370] 实施例 18: 4-氨基-5-氯-N-(2-二乙基氨基-乙基)-2-甲氧基-苯甲酰胺, 甲氧氯普胺 (INN)

[0371]



[0372] 所述反应根据一般方法 B 进行：

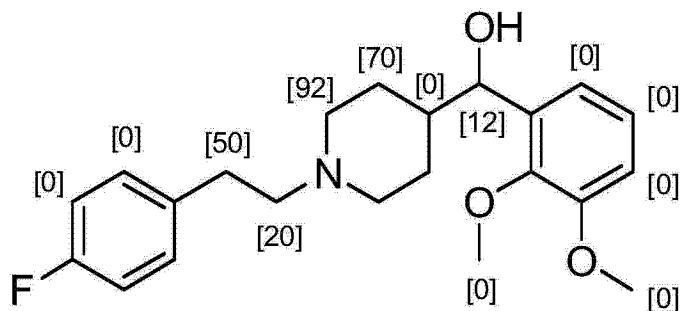
[0373] 0.25mmol (75.0mg) 甲氧氯普胺、0.025mmol (13.6mg) Shvo、400mmol (1800 μ L) D_2O , 150 $^{\circ}C$, 4 小时。收率：23%；

[0374] LC-MS (ESI) m/z (%) : 300 (0) [$^{35}Cl-M_0+H$] $^+$, 302 (0) [$^{37}Cl-M_0+H$] $^+$, 310 (1), 311 (5), 312 (20), 313 (31), 314 (23), 315 (13), 316 (6), 317 (1).

[0375] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ = 1.18 (宽多重峰, 0.1H), 2.82 (宽单峰, 0.1H), 2.90 (宽单峰, 0.1H), 3.66–3.74 (m, 0.6H), 3.92 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.37 ppm (宽单峰, 1H).

[0376] 实施例 19: (R)-(2,3-二甲氧基-苯基)-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌啶-4-yl}-甲醇

[0377]



[0378] 所述反应根据一般方法 B 进行：

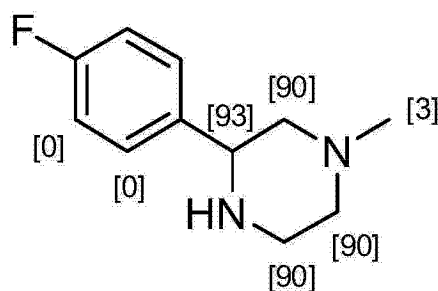
[0379] 0.1mmol (38mg) 底物 (参见例如 USP No. 5, 134, 149)、0.01mmol (10.9mg) Shvo、40mmol (3057 μ L) $i-PrOH-d_8$ 、200 μ L 甲苯, 150 $^{\circ}C$, 4 小时。收率：71%；

[0380] LC-MS (ESI) m/z (%) : 374 (0) [M_0+H] $^+$, 384 (2), 385 (10), 386 (27), 387 (41), 388 (15), 389 (3), 390 (1).

[0381] 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) : δ = 1.21–1.55 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 2.04 (m, 0.2H), 2.50–2.67 (m, 1.6H), 2.80 (m, 1H), 2.95–3.10 (m, 0.2H), 3.86, 3.86 (2s, 6H), 4.65 (d, $J=8.2Hz$, 0.8H), 6.84 (dd, $J=8.0Hz$, $J=1.4Hz$, 1H), 6.90 (dd, $J=7.8Hz$, $J=1.4Hz$, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.04 (t', $J=8.0Hz$, $J=7.8Hz$, 1H), 7.13ppm (m, 2H).

[0382] 实施例 20: 3-(4-氟苯基)-1-甲基哌嗪

[0383]



[0384] 所述反应根据一般方法 B 进行：

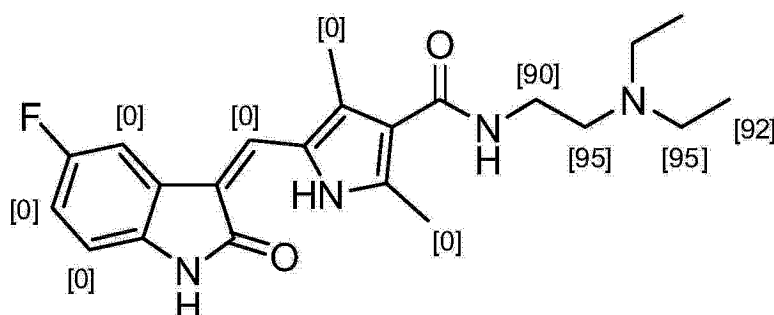
[0385] 0.15mmol (29.1mg) 底物、0.015mmol (16.3mg) Shvo、5mmol (2348 μ L) t-BuOD、1mL 甲苯, 150 $^{\circ}$ C, 2 小时。收率: 74%;

[0386] MS(EI) m/z (%): 202 (1), 201 (4), 200 (2), 194 (0) $[M_0]^+$, 155 (6), 154 (3), 140 (2), 139 (6), 138 (4), 137 (2), 125 (12), 124 (11), 123 (12), 122 (28), 111 (7), 97 (6), 63 (19), 62 (100), 61 (26), 46 (9), 45 (14), 44 (6), 43 (9).

[0387] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ = 2.00 (br, 0.1H), 2.13-2.22 (m, 0.2H), 2.28-2.34 (m, 2.9H), 2.79-2.95 (m, 0.3H), 3.00-3.11 (m, 0.2H), 3.79 (宽单峰, 0.1H), 7.06 (m, 2H), 7.39ppm (m, 2H).

[0388] 实施例 21: N-[2-(二乙基氨基)乙基]-5-[(Z)-(5-氟-1,2-二氢-2-氧代-3H-吡啶-3-亚基)-甲基]-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺; 舒尼替尼 (INN)

[0389]



[0390] 所述反应根据一般方法 B 进行：

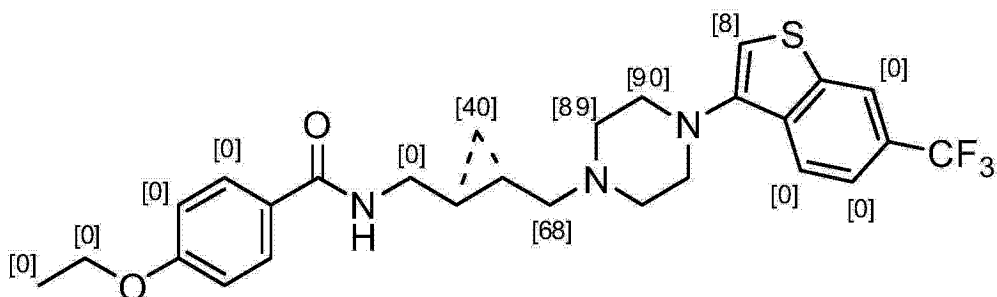
[0391] 0.1mmol (39.8mg) 底物、0.01mmol (10.8mg) Shvo、40mmol (3005 μ L) t-BuOD, 150 $^{\circ}$ C, 4 小时。收率: 67%;

[0392] LC-MS (ESI) m/z (%): 399 (0) $[M_0+H]^+$, 409 (2), 410 (5), 411 (14), 412 (28), 413 (30), 414 (17), 415 (4), 416 (1).

[0393] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 0.77-0.95 (m, 0.7H), 2.42, 2.44 (2s, 6H), 2.44-2.47 (m, 0.2H), 3.25 (d, J=5.5Hz, 0.1H), 6.84 (dd, J=8.7Hz, J=4.6Hz, 1H), 6.91 (ddd, J=9.5Hz, J=8.5Hz, J=2.5Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.74 (dd, J=9.2Hz, J=2.5Hz, 1H), 10.89 (s, 1H), 13.68ppm (s, 1H).

[0394] 实施例 22: 4-乙氧基-N-{4-[4-(6-三氟甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-咪唑-1-基]-丁基}-苯甲酰胺

[0395]



[0396] 所述反应根据一般方法 B 进行：

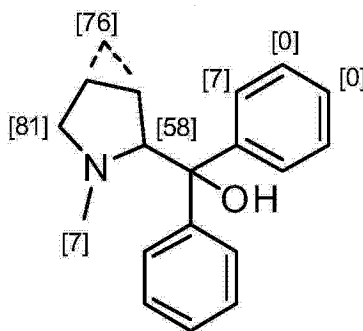
[0397] 0.15mmol (75.8mg) 底物 (可类似于 W002/066469A2, 实施例 27 中所述获得)、0.015mmol (16.7mg) Shvo、30mmol (2817 μ L) tBuOD、1mL 甲苯, 150 $^{\circ}$ C, 2 小时。收率: 66%;

[0398] LC-MS (ESI) m/z (%): 506 (0) $[M_0+H]^+$, 514, (1), 515 (2), 516 (6), 517 (18), 518 (34), 519 (26), 520 (9), 521 (3), 522 (2).

[0399] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 (t, J =7.0Hz, 3H), 1.68 (t, J =6.9Hz, 2.4H), 2.49 (宽多重峰, 0.6H), 2.67 (宽多重峰, 0.8H), 3.10 (宽单峰, 0.5H), 3.47 (m, 2H), 4.05 (q, J =7.0Hz, 2H), 6.55 (br t, 1H), 6.75 (s, 0.9H), 6.89 (m, 2H), 7.56 (dd, J =8.6Hz, J =1.3Hz, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.80 (d, J =8.4Hz, 1H), 8.07ppm (宽多重峰, 1H).

[0400] 实施例 23: ((S)-1-甲基-吡咯烷-2-基)-二苯基-甲醇

[0401]



[0402] 所述反应根据一般方法 B 进行：

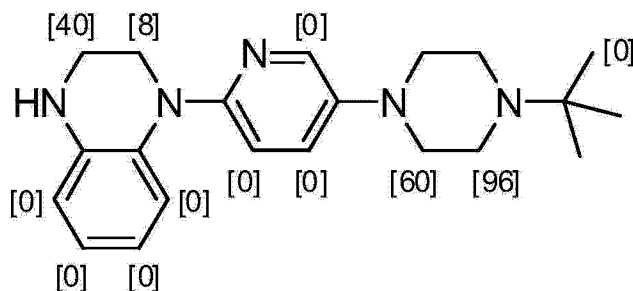
[0403] 0.075mmol (20.1mg) 底物、0.0075mmol (8.7mg) Shvo、30mmol (541 μ L) D_2O 、2mL 甲苯, 150 $^{\circ}$ C, 1 小时。收率: 52%;

[0404] LC-MS (ESI) m/z (%): 268 (0) $[M_0+H]^+$, 269 (4), 270 (13), 271 (22), 272 (22), 273 (16), 274 (14), 275 (7), 276 (1).

[0405] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 1.47-1.67 (m, 0.7H), 1.74 (s, 2.7H), 1.76-1.89 (m, 0.3H), 2.24-2.38 (m, 0.2H), 2.93-3.06 (m, 0.2H), 3.49-3.62 (m, 0.4H), 3.81-5.29 (宽单峰, 0.9H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.14-7.23 (m, 4H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.52-7.61ppm (2H).

[0406] 实施例 24: 1-[5-(4-叔丁基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氢-喹啉

[0407]



[0408] 所述反应根据一般方法 B 进行：

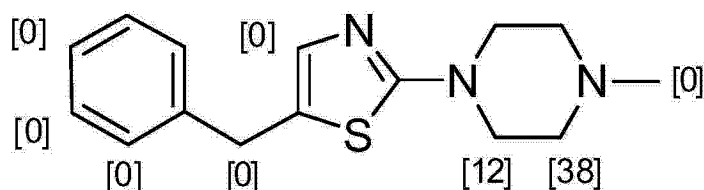
[0409] 0.57mmol (200mg) 底物、0.017mmol (20mg) Shvo、55mmol (1mL) D₂O、13mmol (1mL) i-PrOH-d₈, 150°C, 1.5 小时。收率：76%；

[0410] LC-MS (ESI) m/z (%) : 351 (0) [M₀+H]⁺, 355, (1), 356 (3), 357 (22), 358 (60), 359 (100), 360 (100), 361 (73), 362 (32), 363 (15), 364 (6), 365 (1).

[0411] ¹H NMR (500MHz, ACN-d₃) : δ = 1.10 (s, 9H), 2.70 (宽多重峰, 1.6H), 3.05 (宽单峰, 0.2H), 3.28 (m, 1.2H), 3.83 (m, 1.8H), 4.60 (宽单峰, 1H, NH), 6.51 (t, J=7.1Hz, 1H), 6.61 (dd, J=7.9Hz, J=1.4Hz, 1H), 6.75 (t, J=7.0Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.20 (dd, J=9.0Hz, J=3.0Hz, 1H), 7.92ppm (d, J=3.0Hz, 1H).

[0412] 实施例 25: 1-(5-苄基-噻唑-2-基)-4-甲基-哌嗪

[0413]



[0414] 所述反应根据一般方法 B 进行：

[0415] 0.18mmol (50mg) 底物、0.004mmol (5mg) Shvo、30mmol (541 μL) D₂O、6.5mmol (500 μL) i-PrOH-d₈, 150°C, 18 小时。收率：58%；

[0416] LC-MS (ESI) m/z (%) : 274 (36) [M₀+H]⁺, 275, (90), 276 (100), 277 (80), 278 (40), 279 (25), 360 (100), 280 (8), 281 (3).

[0417] ¹H NMR (500MHz, ACN-d₃) : 2.23 (s, 3H), 2.38 (宽多重峰, 2.5H), 3.35 宽单峰, 3.5H), 3.97 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.23 - 7.30ppm (m, 5H).

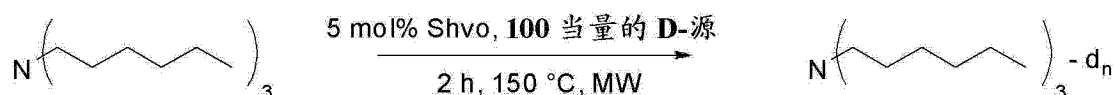
[0418] 优化试验

[0419] 实施例 26

[0420] 向微波烧瓶中加入 0.05mmol (5mol%, 5.4mg) Shvo- 催化剂并向烧瓶施加氩气。然后加入 0.1mmol 底物、200 μL 甲苯和 100 当量的氘源 (例如 D₂O)。密封反应容器并在微波 (例如 CEM Corporation: Discover SP) 中在 150°C 加热小时 (动态模式, T_{max} 150°C, P_{max} 300W, p_{max} 17 巴, 搅拌: 高)。冷却至室温后, 将反应混合物经 LC-MS 分析。

[0421] a) 在该试验中, 研究了氘源对氘化的影响。

[0422]



[0423] 所得结果显示于表 1 中。

[0424] 表 1

[0425]

溶剂	平均 D 含量 1)	LC-MS (ESI) m/z (%)
D ₂ O (200 μ L)	9.4	270 (0) [M ₀ +H] ⁺ , 276 (1), 277 (5), 278 (14), 279 (25), 280 (28), 281 (19), 282 (7), 283 (1).
CD ₃ OD (445 μ L)	10.7	270 (0) [M ₀ +H] ⁺ , 277 (1), 278 (2), 279 (8), 280 (21), 281 (36), 282 (28), 283 (5), 284 (1).
CH ₃ OD (408 μ L)	10.1	270 (0) [M ₀ +H] ⁺ , 277 (1), 278 (7), 279 (17), 280 (26), 281 (30), 282 (16), 283 (2).
CD ₃ OH (432 μ L)	0.7	270 (39) [M ₀ +H] ⁺ , 271 (37), 272 (18), 273 (5), 274 (1).
<i>t</i> -BuOD (942 μ L)	9.8	270 (0) [M ₀ +H] ⁺ , 276 (1), 277 (3), 278 (10), 279 (20), 280 (28), 281 (25), 282 (11), 283 (2).

[0426]

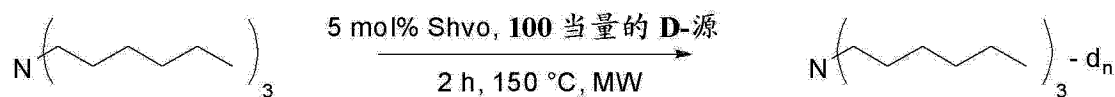
<i>i</i> -PrOH-d ₈ (764 μL)	11.1	270 (0) [M ₀ +H] ⁺ , 278 (1), 279 (4), 280 (16), 281 (33), 282 (39), 283 (7), 284 (1).
<i>i</i> -PrOD (685 μL)	4.4	270 (0) [M ₀ +H] ⁺ , 271 (3), 272 (9), 273 (18), 274 (23), 275 (22), 276 (15), 277 (8), 278 (3), 279 (1).
丙酮-d ₆ (600 μL)	3.2	270 (1) [M ₀ +H] ⁺ , 271 (8), 272 (18), 273 (25), 274 (22), 275 (17), 276 (6), 277 (2).
环己酮-d ₁₀ (1080 mg)	8.6	270 (0) [M ₀ +H] ⁺ , 275 (1), 276 (4), 277 (13), 278 (24), 279 (26), 280 (18), 281 (10), 282 (3), 283 (1).
三氟乙酸-d	0	270 (83) [M ₀ +H] ⁺ , 271 (17).

[0427] 1) 最大值 12

[0428] 实施例 27

[0429] 在该试验中,研究了不同 D-源比例的丙酮 -d₆ 和异丙醇 -d₈ 的效果。

[0430]



[0431] 所得结果显示于表 2 中。

[0432] 表 2

[0433]

丙酮-d ₆	<i>i</i> -PrOH-d ₈	平均 D 含量	LC-MS (ESI) <i>m/z</i> (%)
		1)	
90 当量 (594 μL)	10 当量 (77 μL)	9.2	270 (0) [M ₀ +H] ⁺ , 275 (1), 276 (3), 277 (7), 278 (16), 279 (25), 280 (25), 281 (17), 282 (7), 28 (1).
66 当量 (436 μL)	33 当量 (252 μL)	10.5	270 (0) [M ₀ +H] ⁺ , 277 (1), 278 (4), 279 (11), 280 (24), 281 (33), 282 (23), 283 (4).

[0434]

50 当量 (330 μ L)	50 当量 (384 μ L)	10.9	270 (0) $[M_0+H]^+$, 278 (2), 279 (7), 280 (19), 281 (35), 282 (32), 283 (5), 284 (1).
33 当量 (218 μ L)	66 当量 (505 μ L)	11.0	270 (0) $[M_0+H]^+$, 278 (1), 279 (5), 280 (17), 281 (34), 282 (35), 283 (6), 284 (1).
10 当量 (66 μ L)	90 当量 (688 μ L)	10.6	270 (0) $[M_0+H]^+$, 277 (1), 278 (3), 279 (10), 280 (23), 281 (35), 282 (25), 283 (4).

[0435] 1) 最大值 12