

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2017 年 3 月 23 日 (23.03.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/045648 A1

(51) 国际专利分类号:

C07C 243/04 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
C07C 211/48 (2006.01) C07D 215/58 (2006.01)
C07D 295/30 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
C07D 205/04 (2006.01) C07D 217/02 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01) C07D 241/54 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/099239

(22) 国际申请日: 2016 年 9 月 18 日 (18.09.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201510601080.0 2015 年 9 月 18 日 (18.09.2015) CN

(71) 申请人: 正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。

(72) 发明人: 张寅生 (ZHANG, Yinsheng); 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。高勇 (GAO, Yong); 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。柳英帅 (LIU, Yingshuai); 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。林志强 (LIN, Zhiqiang); 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。

(74) 代理人: 北京林达刘知识产权代理事务所 (普通合伙) (LINDA LIU & PARTNERS); 中国北京市东城区北三环东路 36 号北京环球贸易中心 C 座 16 层, Beijing 100013 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条(3))。

(54) Title: PREPARATION METHOD FOR DEUTERATED COMPOUND

(54) 发明名称: 一种氘代化合物的制备方法

(57) Abstract: The present invention relates to the field of chemical synthesis, and specifically to a preparation method for a deuterated compound. The preparation method comprises: converting a non-deuterated compound at least containing one structural element having a C-N-X formula into a corresponding deuterated compound in the presence of a deuterium source, wherein X indicates nitroso, nitro, hydroxy, cyan or alogen, the used deuterium source is selected from heavy water or deuterated alcohol, and the deuterium source is easy to obtain; the cost is low, the operation is simple and convenient, the preparation is easy, the deuteration time is short, the deuteration rate is high, the primary deuteration rate can be up to above 90 percent, a deuteration process has no use of high-toxicity reagent, and the preparation method is green and environment-friendly, and is particularly suitable for being applied to develop deuterated medicine.

(57) 摘要: 本发明属于化学合成领域, 具体而言涉及一种氘代化合物的制备方法。本发明的制备方法, 是在氘源的存在下, 将至少含有一个式 C-N-X 的结构要素非氘代化合物转化为相应的氘代化合物, 其中 X 为亚硝基、硝基、羟基、氰基或卤素, 所用的氘源选自重水或氘代醇, 氘源容易获得, 且价格较低, 操作简便易制备, 氘代时间短, 氘代率高, 一次氘代率可达 90% 以上, 所述氘代过程没有使用毒性大的试剂, 绿色环保, 特别适合于开发氘代药物。



WO 2017/045648 A1

一种氘代化合物的制备方法

技术领域

本发明涉及化学合成领域，具体而言涉及一种氘代化合物的制备方法。

背景技术

氢有三种同位素：氕 (^1H , Hydrogen, Protium)，氘 (^2H , Deuterium) 和氚 (^3H , Tritium)。其中氘 (^2H 或 D) 是得到最广泛使用的同位素之一，它是自然界中存在的氢 (^1H , 氕) 的一种稳定同位素，无放射性，是由 Urey 于 1932 首次在水中发现。氘的原子核是由一个中子和一个质子组成，而氢 (氕) 只有一个质子。氘在自然界中的含量大约为 0.015%，目前大量的氘元素是从水中以氘代水的形式分离出来，其含量可达 99.9%。氘代水又叫重水，是目前最经济而易得的氘源。

氘同位素及其氘代化合物在众多研究领域得到广泛地应用，氘代化合物不仅可以用作临床药品分析的内标、可以用于研究药代动力学、药物代谢途经和药物毒理学，近几年来，氘代化合物本身可以作为更好的药物来开发。

氘代化合物的合成，特别是氘代胺化合物的合成包括以下几种：

1) 用氘代的小分子化合物为起始氘代源法-如氘代卤代烷烃的烷基化、氘代伯仲胺与醛酮的还原胺基化；

2) 用氘代还原试剂法-如氘代四氢钾铝还原酰胺；

3) 用金属催化的氢 (H) 与氘 (D) 交换法。

上述几种都有各自的缺点，从而限制了其应用。方法1) 合成路线长和繁锁，氘代原料较贵；方法2) 的氘代还原试剂价格高、不易得，目前氘代四氢钾铝 (LiAlD_4) 市场短缺；方法3) 的金属催化剂价格昂贵、氘代率难以达到要求。目前国外市场上有少量常用氘代胺类化合物供应，但不仅价格昂贵而且供应有限，如氘代哌嗪最多供应5克，价格每克高达500美元。昂贵的价格使开发氘代化合物及药物难以实现。因此，亟待开发一种成本低且制备简单易操作的氘代胺类化合物的制备方法。

发明内容

技术问题

本发明提供一种成本低、氘代率高且制备简单易操作的氘代化合物的制备方法。

解决方案

本发明提供一种氘代化合物 I 的制备方法，包括在氘源和碱的存在下，非氘代化合物 I 进行反应制备氘代化合物 I，

所述非氘代化合物 I 为至少含有一个式 C-N-X 的结构要素的化合物，且其中所述式 C-N-X 的结构要素的 C 原子至少与一个氢原子连接，所述式 C-N-X 的结构要素的 N 原子不与氢原子连接，

所述氘代化合物 I 为所述非氘代化合物 I 的所述结构要素中，与 N 直接相连接的原子上的氢原子被氘原子全部取代后得到的化合物，该化合物至少含有一个式 C-N-X 的结构要素，且其中所述式 C-N-X 的结构要素的 C 原子至少与一个氘原子连接，所述式 C-N-X 的结构要素的 N 原子不与氘原子或氢原子连接，且与 N 直接相连接的原子不与氢原子连接，

其中 X 为亚硝基、硝基、羟基、氰基或卤素。

本发明还提供一种氘代化合物 II 的制备方法，包括本发明的制备方法制备得到的氘代化合物 I 在还原剂的存在下进行反应制备氘代化合物 II，

其中所述氘代化合物 II 为所述氘代化合物 I 的所有式 C-N-X 的结构要素转化为式 C-NH 或 C-ND 的结构要素后的化合物或其盐。

本发明还提供一种氘代化合物 III 的制备方法，包括本发明的制备方法制备得到氘代化合物 I 在还原剂的存在下进行反应制备氘代化合物 III，

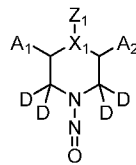
其中所述氘代化合物III为所述氘代化合物I的所有式C-N-X的结构要素转化为式C-N-NH₂的结构要素后的化合物或其盐。

根据本发明的制备方法制备得到的氘代化合物I用于制备含有氘代化合物I'结构片段的化合物用途,所述氘代化合物I'结构片段是指所述氘代化合物I的全部或部分式C-N-X的结构要素转化为式C-N的结构要素后的结构片段。

根据本发明的制备方法制备得到氘代化合物II用于制备含有氘代化合物II'结构片段的化合物用途,所述氘代化合物II'结构片段是指所述氘代化合物II的全部或部分式C-NH或C-ND的结构要素转化为式C-N的结构要素后的结构片段。

根据本发明的制备方法制备得到的氘代化合物III用于制备含有氘代化合物III'结构片段的化合物用途,所述氘代化合物III'结构片段是指所述氘代化合物III的全部或部分式C-N-NH₂的结构要素转化为式C-N的结构要素后的结构片段。

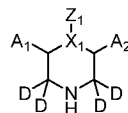
本发明还提供一种式I所示的氘代化合物,



式 I

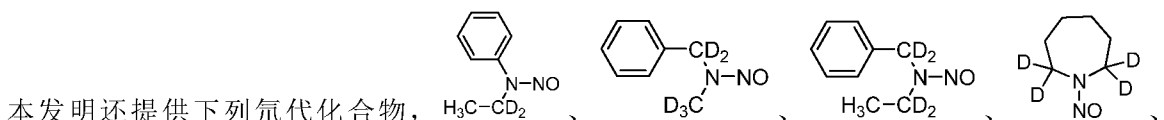
其中X₁选自CH或N; A₁、A₂或Z₁各自独立的选自氢、卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、烷氧基羰基、烷硫基、氰基、羟基、硝基、亚硝基、羧基和氨基,其中上述基团任选地被一种或多种下述取代基取代: 卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、卤素取代的低级烷基、环烷基、卤素取代的环烷基、低级烷氧基、卤素取代的低级烷氧基、低级烷硫基、卤素取代的低级烷硫基、单-烷基氨基、二-烷基氨基、环烷基氨基和任选被一个或多个卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基取代的芳基或杂芳基; 优选地, A₁和A₂各自独立的选自氢, Z₁选自乙基、羟乙基、亚硝基、苯基、6-硝基-吡啶-3-基、苄基、N-甲基哌嗪-1-基、吗啉-1-基或1H-吡唑-1-基; 其中, 当X₁为N时, Z₁不为甲基, 优选不为甲基、亚硝基、硝基、羟基、氰基或卤素; 其中, 当X₁为CH时, A₁、A₂、Z₁不同时为氢, 且当X₁为CH, A₁和A₂同时为氢时, Z₁不为氟或羟基。

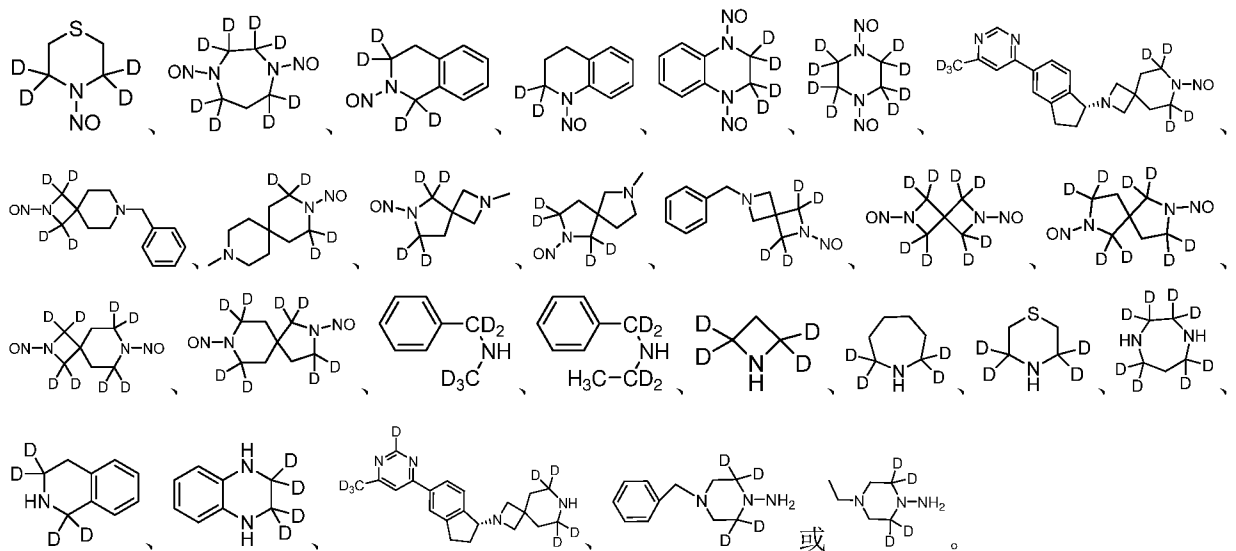
本发明还提供一种式II所示的氘代化合物,



式 II

其中X₁选自CH或N; A₁、A₂或Z₁各自独立的选自氢、卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、烷氧基羰基、烷硫基、氰基、羟基、硝基、亚硝基、羧基和氨基,其中上述基团任选地被一种或多种下述取代基取代: 卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、卤素取代的低级烷基、环烷基、卤素取代的环烷基、低级烷氧基、卤素取代的低级烷氧基、低级烷硫基、卤素取代的低级烷硫基、单-烷基氨基、二-烷基氨基、环烷基氨基和任选被一个或多个卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基取代的芳基或杂芳基; 优选地, A₁和A₂各自独立的选自氢, Z₁选自乙基、羟乙基、亚硝基、苯基、6-硝基-吡啶-3-基、苄基、N-甲基哌嗪-1-基、吗啉-1-基或1H-吡唑-1-基。





有益效果

本发明氘代化合物的制备方法，所用氘源为重水或者氘代醇，氘源容易获得，且价格较低，操作简便易制备，氘代时间短，氘代率高，一次氘代率可达90%以上，所述氘代过程和后续转化过程没有使用毒性大的试剂，绿色环保，特别适合应用于开发氘代药物，使大规模工业化生产氘代药物成为可能。

具体实施方式

一方面，本发明提供了一种氘代化合物I的制备方法，包括在氘源和碱的存在下，非氘代化合物I进行反应制备氘代化合物I；

所述非氘代化合物I为至少含有一个式C-N-X的结构要素的化合物，且其中所述式C-N-X的结构要素的C原子至少与一个氢原子连接，所述式C-N-X的结构要素的N原子不与氢原子连接；

所述氘代化合物I为所述非氘代化合物I的所述结构要素中，与N直接相连接的原子上的氢原子被氘原子全部取代后得到的化合物，该化合物至少含有一个式C-N-X的结构要素，且其中所述式C-N-X的结构要素的C原子至少与一个氘原子连接，所述式C-N-X的结构要素的N原子不与氘原子或氢原子连接，且与N直接相连接的原子不与氢原子连接；

其中X为亚硝基(N=O或NO)、硝基(NO₂)、羟基(OH)、氰基(CN)或卤素，优选为亚硝基，更具体地，所述式C-N-X的结构要素优选为式C-N-N=O的结构要素；

其中所述氘源选自重水(D₂O)或C₁-C₄的氘代醇中的一种或几种，优选为重水、氘代乙醇-D(EtOD)、氘代甲醇-D(MeOD)或氘代甲醇-D₄(CD₃OD)中的一种或几种，最优选为重水、氘代乙醇-D、氘代甲醇-D、重水与氘代乙醇-D的混合溶剂、重水与氘代甲醇-D的混合溶剂或者重水与氘代甲醇-D₄的混合溶剂；

需要说明的是，在氘代化合物的制备过程中，所述式C-N-X的结构要素的C原子至少与一个氘原子连接，但并不排除C-N-X的结构要素以外的其它基团上的氢原子被氘取代。

在本发明的一些实施方案中，所述氘源中含有重水，且重水的含量以体积比表示占氘源的30%以上，优选占50%以上，更优选占70%以上，最优选占90%以上，在本发明的一些具体实施方案中，重水与氘代乙醇-D的混合溶剂中的重水占氘源的50%；在本发明的另一些具体实施方案中，重水与氘代甲醇-D的混合溶剂中的重水占氘源的50%；在本发明的再一些具体实施方案中，重水与氘代甲醇-D₄的混合溶剂中的重水占氘源的50%；在本发明的还一些具体实施方案中，所述氘源中重水以体积比表示占氘源的100%；

其中所述反应的温度不大于90℃，优选为不大于85℃，最优选为不大于80℃，在本发明的一些具体实施方案中，所述反应的温度为70-80℃；在本发明的一些更加具体实施方案中，所述反应的温度

为70℃、75℃或80℃；

其中所述碱包括但不限于C₁-C₄的醇钠、C₁-C₄的醇钾、碳酸钠 (Na₂CO₃)、碳酸钾 (K₂CO₃)、碳酸铯 (Cs₂CO₃)、碳酸锂 (Li₂CO₃)、氘氧化钠 (NaOD)、氘氧化钾 (KOD)、叔丁醇锂 (LiOtBu) 或氘化钠 (NaD) 的一种或几种, 优选为碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸锂、氘氧化钠、氘氧化钾、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇锂、叔丁醇钾、叔丁醇钠或氘化钠的一种或几种, 更优选为氘氧化钠 (NaOD)、甲醇钠 (NaOMe)、乙醇钠 (NaOEt) 或叔丁醇锂 (LiOtBu) 中的一种或几种;

其中所述反应可以根据需要选择合适的反应时间, 在本发明的一些具体实施方案中, 所述反应时间可为5-24小时, 例如可以是5小时、10小时、15小时或24小时;

任选的, 其中所述反应的体系还可以包括一种或多种不含活泼氢的有机溶剂, 例如四氢呋喃或二氧六环; 在本发明的一些具体实施方案中, 四氢呋喃与氘源的体积比为2:1, 所述氘源是重水; 在本发明的另一些具体实施方案中, 二氧六环与氘源的体积比为2:1, 所述氘源是重水;

任选的, 其中所述反应可以加入相转移催化剂或表面活性剂, 所述相转移催化剂的非限制性例子包括四丁基溴化铵或冠醚, 所述表面活性剂的非限制性例子包括十二烷基硫酸钠或十六烷基三甲基溴化铵;

任选的, 其中所述反应在氮气或氩气保护下进行的。

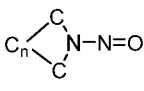
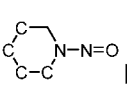
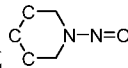
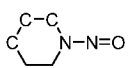
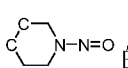
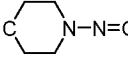
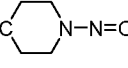
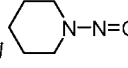
在本发明的一些实施方案中, 所述非氘代化合物I包含式 $\text{C}^{\text{C}}\text{N-X}$ 的结构要素, 优选为包含式 $\text{C}^{\text{C}}\text{N-N=O}$ 的结构要素, 更优选包含式 $\text{C}^{\text{C}}\text{N-N=O}$ 或 $\text{C}^{\text{C}}\text{N-N=O}$ 的结构要素, 最优选包含式 $\text{C}^{\text{C}}\text{N-N=O}$ 、 $\text{C}^{\text{C}}\text{N-N=O}$ 或 $\text{C}^{\text{C}}\text{N-N=O}$ 的结构要素。

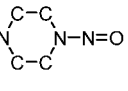
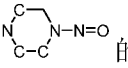
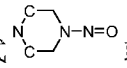
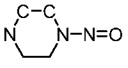
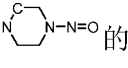
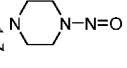
在本发明的一些实施方案中, 所述非氘代化合物I包含式 $\text{C}^{\text{C}}\text{N-N=O}$ 的结构要素, 且该结构要素中的N原子不在任何一个环状结构中; 优选地, 所述式 $\text{C}^{\text{C}}\text{N-N=O}$ 的结构要素为式 $\text{C}^{\text{C}}\text{N-N=O}$ 或 $\text{C}^{\text{C}}\text{N-N=O}$ 的结构要素; 更优选为式 $\text{C}^{\text{C}}\text{N-N=O}$ 、 $\text{C}^{\text{C}}\text{N-N=O}$ 或 $\text{C}^{\text{C}}\text{N-N=O}$ 的结构要素。

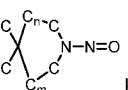
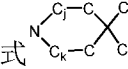
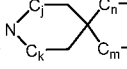
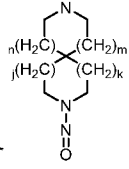
在本发明的一些实施方案中, 所述非氘代化合物I包含至少两个式 $\text{C}^{\text{C}}\text{N-N=O}$ 的结构要素; 优选地, 至少有两个式 $\text{C}^{\text{C}}\text{N-N=O}$ 的结构要素中的N原子在同一环状结构中; 更优选为包含式 $\text{O=N-N}^{\text{C}_n}\text{C}_m\text{N-N=O}$ 的结构要素, 其中n=0-7且m=0-7, 优选为n=0-4且m=0-4; 更优选地, n=1且m=1。

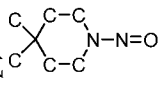
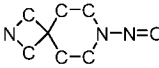
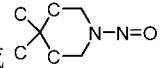
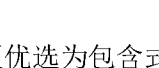
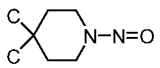
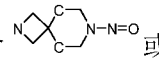
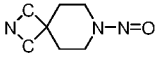
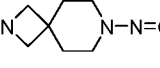
在本发明的一些实施方案中, 所述非氘代化合物I包含式 $\text{X}^{\text{C}_n}\text{C}_m\text{N-N=O}$ 、 $\text{X}^{\text{C}_n}\text{C}_m\text{N-N=O}$ 或 $\text{X}^{\text{C}_n}\text{C}_m\text{N-N=O}$ 的结构要素, 其中X选自C、N、O或S, 其中n=0-7且m=0-7, 优选为n=0-4且m=0-4; 更优选地, 当X选自C且n和m均为1时, 该结构要素中至少有一个碳原子与非氢的基团相连接; 更优选为当X选自C时, n和m不同时为1。

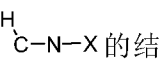
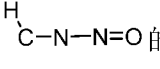
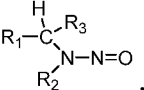
在本发明的一些实施方案中, 所述非氘代化合物I包含式 $\text{C}_n^{\text{C}}\text{N-N=O}$ 的结构要素, 其中n=1-4; 优选地, 当n=3时, 该结构要素中至少有一个碳原子与非氢的基团相连接; 更优选地, n不为3。

在本发明的一些具体实施方案中, 所述式  的结构要素为式  的结构要素, 优选为式  或  的结构要素, 更优选为式  的结构要素, 进一步优选为式  的结构要素, 最优选地, 含所述结构要素  的化合物不为 。

在本发明的一些具体实施方案中, 所述非氙代化合物I包含式  的结构要素, 优选包含式  的结构要素, 更优选为包含式  或  的结构要素, 进一步优选为包含式  的结构要素, 最优选为包含式  的结构要素。

在本发明的一些具体实施方案中, 所述非氙代化合物I包含式  的结构要素, 优选为包含式  的结构要素, 更优选为包含式  的结构要素, 最优选为包含式  的结构要素; 其中n=0-4、m=0-4、j=0-4且k=0-4, 优选为n=0-1、m=0-1、j=0-1且k=0-1。

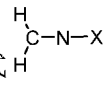
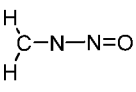
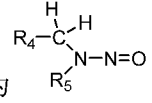
在本发明的一些更加具体实施方案中, 所述非氙代化合物I包含式  的结构要素, 优选为包含式  或  的结构要素, 更优选为包含式  或  的结构要素, 进一步优选包含式  或  的结构要素, 最优选为包含式  的结构要素。

在本发明的一些实施方案中, 所述式C-N-X的结构要素为式  的结构要素, 优选为式  的结构要素; 具体地, 所述非氙代化合物I的结构为 , 其中R₁、R₂和R₃各自独立的选自氢、卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、烷氧基羰基、烷硫基、氰基、羟基、硝基、亚硝基、羧基和氨基, 且R₂不为氢, 其中上述基团任选地被一种或多种下述取代基取代: 卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、卤素取代的低级烷基、环烷基、卤素取代的环烷基、低级烷氧基、卤素取代的低级烷氧基、低级烷硫基、卤素取代的低级烷硫基、单-烷基氨基、二-烷基氨基、环烷基氨基和任选被一个或多个卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基取代的芳基或杂芳基; 或者R₁和R₂相互连接共同形成3-12元的环;

优选地, R₁和R₃各自独立的选自氢、卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、烷氧基羰基、烷硫基、氰基、羟基、硝基、亚硝基、羧基和氨基, 且R₂选自烷基; 其中上述基团任选地被一种或多种下述取代基取代: 卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、卤素取代的低级烷基、环烷基、卤素取代的环烷基、低级烷氧基、卤素取代的低级烷氧基、低级烷硫

基、卤素取代的低级烷基硫基、单-烷基氨基、二-烷基氨基、环烷基氨基和任选被一个或多个卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫基取代的芳基或杂芳基；或者R₁和R₂相互连接共同形成3-7元的环；

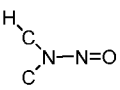
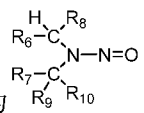
更优选地，R₁和R₃各自独立的选自氢、烷基、苯基和羧基，且R₂选自烷基，其中烷基任选的被苯基或羧基取代；或者R₁和R₂相互连接共同形成3-7元的环。

在本发明的一些实施方案中，所述式C-N-X的结构要素为式  的结构要素，优选为式  的结构要素；具体地，所述非氘代化合物I的结构为 ，其中R₄和R₅各自独立的

选自氢、卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、烷氧基羰基、烷硫基、氰基、羟基、硝基、亚硝基、羧基和氨基，且R₅不为氢，其中上述基团任选地被一种或多种下述取代基取代：卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、卤素取代的低级烷基、环烷基、卤素取代的环烷基、低级烷氧基、卤素取代的低级烷氧基、低级烷硫基、卤素取代的低级烷硫基、单-烷基氨基、二-烷基氨基、环烷基氨基和任选被一个或多个卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基取代的芳基或杂芳基；或者R₄和R₅相互连接共同形成3-12元的环；

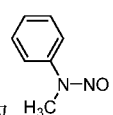
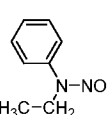
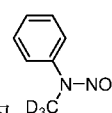
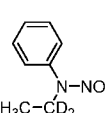
优选地，R₄独立的选自氢、卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、烷氧基羰基、烷硫基、氰基、羟基、硝基、亚硝基、羧基和氨基，且R₅选自烷基，其中上述基团任选地被一种或多种下述取代基取代：卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、卤素取代的低级烷基、环烷基、卤素取代的环烷基、低级烷氧基、卤素取代的低级烷氧基、低级烷硫基、卤素取代的低级烷硫基、单-烷基氨基、二-烷基氨基、环烷基氨基和任选被一个或多个卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基取代的芳基或杂芳基；或者R₄和R₅相互连接共同形成3-7元的环；

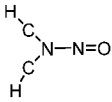
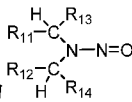
更优选地，R₄选自氢、烷基、苯基和羧基，且R₅选自烷基，其中烷基任选的被苯基或羧基取代；或者R₄和R₅相互连接共同形成3-7元的环。

在本发明的另一些实施方案中，所述式C-N-X的结构要素为式  的结构要素，优选为式  的结构要素；具体地，所述非氘代化合物I的结构为 ，其中R₆、R₇、R₈、R₉和R₁₀

各自独立的选自氢、卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、烷氧基羰基、烷硫基、氰基、羟基、硝基、亚硝基、羧基和氨基，其中上述基团任选地被一种或多种下述取代基取代：卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、卤素取代的低级烷基、环烷基、卤素取代的环烷基、低级烷氧基、卤素取代的低级烷氧基、低级烷硫基、卤素取代的低级烷硫基、单-烷基氨基、二-烷基氨基、环烷基氨基和任选被一个或多个卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基取代的芳基或杂芳基；或者R₆和R₇相互连接共同形成3-12元的环；或者R₆和R₇相互连接共同形成3-12元的环并且R₈和R₉相互连接共同形成3-12元的环；

优选地，R₆、R₇、R₈、R₉和R₁₀各自独立的选自氢、烷基、苯基和羧基，其中烷基任选的被苯基或羧基取代；或者R₆和R₇相互连接共同形成3-7元的环。

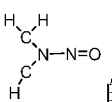
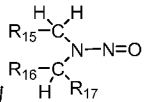
在本发明的一些具体实施方案中，所述非氘代化合物I的结构为  或者 ，相应的，制备得到的氘代化合物I的结构为  或者 。

在本发明的另一些实施方案中, 所述式 C-N-X 的结构要素为式  的结构要素, 优选为式  的结构要素; 具体地, 所述非氘代化合物 I 的结构为 , 其中 R₁₁、R₁₂、R₁₃ 和 R₁₄

各自独立的选自氢、卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、烷氧基羰基、烷硫基、氰基、羟基、硝基、亚硝基、羧基和氨基, 其中上述基团任选地被一种或多种下述取代基取代: 卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、卤素取代的低级烷基、环烷基、卤素取代的环烷基、低级烷氧基、卤素取代的低级烷氧基、低级烷硫基、卤素取代的低级烷硫基、单-烷基氨基、二-烷基氨基、环烷基氨基和任选被一个或多个卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基取代的芳基或杂芳基; 或者 R₁₁ 和 R₁₂ 相互连接共同形成 3-12 元的环;

优选地, 当 R₁₁ 和 R₁₂ 相互连接共同形成 6 元的环时, 所形成的环至少被一个卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基或氨基取代, 或者至少被一个取代或未取代的低级烷基、卤素取代的低级烷基、环烷基、卤素取代的环烷基、杂环烷基、卤素取代的杂环烷基、低级烷氧基、卤素取代的低级烷氧基、低级烷硫基、卤素取代的低级烷硫基、单-烷基氨基、二-烷基氨基或环烷基氨基取代; 或者 R₁₁ 和 R₁₂ 相互连接共同形成 3-12 元的环并且 R₁₃ 和 R₁₄ 相互连接共同形成 3-12 元的环;

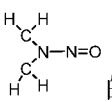
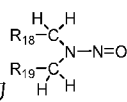
优选地, R₁₁、R₁₂、R₁₃ 和 R₁₄ 各自独立的选自氢、烷基、苯基和羧基, 其中烷基任选的被苯基或羧基取代; 或者 R₁₁ 和 R₁₂ 相互连接共同形成 3-7 元的环。

在本发明的另一些实施方案中, 所述式 C-N-X 的结构要素为式  的结构要素, 优选为式  的结构要素; 具体地, 所述非氘代化合物 I 的结构为 , 其中 R₁₅、R₁₆ 和 R₁₇ 各自独立的

选自氢、卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、烷氧基羰基、烷硫基、氰基、羟基、硝基、亚硝基、羧基和氨基, 其中上述基团任选地被一种或多种下述取代基取代: 卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、卤素取代的低级烷基、环烷基、卤素取代的环烷基、低级烷氧基、卤素取代的低级烷氧基、低级烷硫基、卤素取代的低级烷硫基、单-烷基氨基、二-烷基氨基、环烷基氨基和任选被一个或多个卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基取代的芳基或杂芳基; 或者 R₁₅ 和 R₁₆ 相互连接共同形成 3-12 元的环;

优选地, R₁₅、R₁₆ 和 R₁₇ 各自独立的选自氢、烷基、苯基和羧基, 其中烷基任选的被苯基或羧基取代; 或者 R₁₅ 和 R₁₆ 相互连接共同形成 3-7 元的环;

优选地, 当 R₁₅ 和 R₁₆ 相互连接共同形成 6 元的环时, 所形成的环至少被一个卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基或氨基取代, 或者至少被一个取代或未取代的低级烷基、卤素取代的低级烷基、环烷基、卤素取代的环烷基、杂环烷基、卤素取代的杂环烷基、低级烷氧基、卤素取代的低级烷氧基、低级烷硫基、卤素取代的低级烷硫基、单-烷基氨基、二-烷基氨基或环烷基氨基取代。

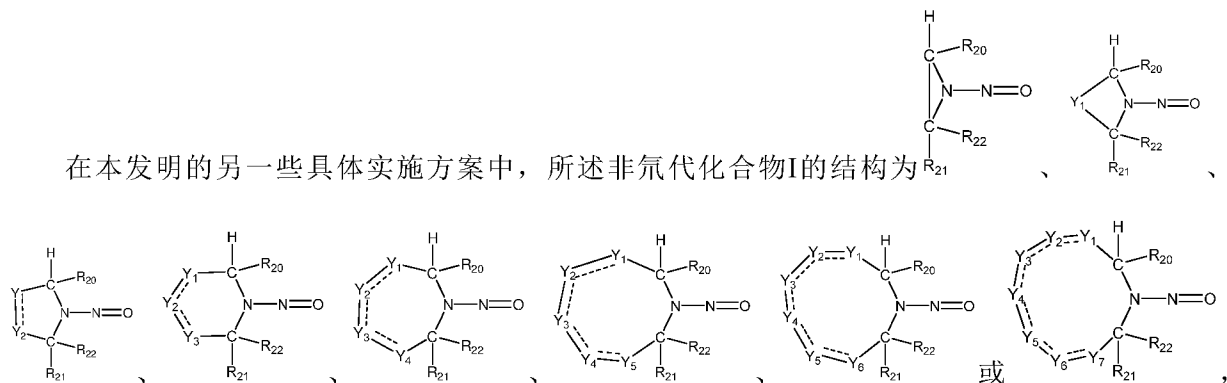
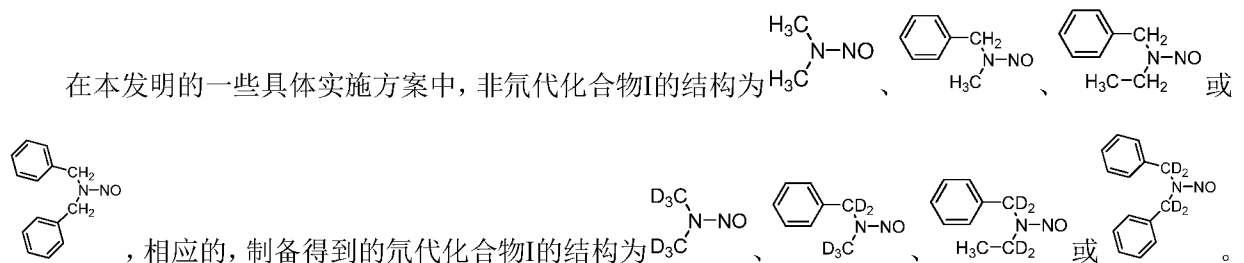
在本发明的另一些实施方案中, 所述式 C-N-X 的结构要素为式  的结构要素, 优选为式  的结构要素; 具体地, 所述非氘代化合物 I 的结构为 , 其中 R₁₈ 和 R₁₉ 各自独立的

选自氢、卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、烷氧基羰基、烷硫

基、氰基、羟基、硝基、亚硝基、羧基和氨基，其中上述基团任选地被一种或多种下述取代基取代：卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、卤素取代的低级烷基、环烷基、卤素取代的环烷基、低级烷氧基、卤素取代的低级烷氧基、低级烷硫基、卤素取代的低级烷硫基、单-烷基氨基、二-烷基氨基、环烷基氨基和任选被一个或多个卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基取代的芳基或杂芳基；或者 R_{18} 和 R_{19} 相互连接共同形成 3-12 元的环；

优选地，当 R_{18} 和 R_{19} 相互连接共同形成 6 元的环时，所形成的环至少被一个卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基或氨基取代，或者至少被一个取代或未取代的低级烷基、卤素取代的低级烷基、环烷基、卤素取代的环烷基、杂环烷基、卤素取代的杂环烷基、低级烷氧基、卤素取代的低级烷氧基、低级烷硫基、卤素取代的低级烷硫基、单-烷基氨基、二-烷基氨基或环烷基氨基取代；

优选地， R_{18} 和 R_{19} 各自独立的选自氢、烷基、苯基和羧基，其中烷基任选的被苯基或羧基取代；或者 R_{18} 和 R_{19} 相互连接共同形成 3-7 元的环。

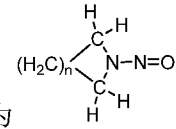


其中所述结构中， Y_1 至 Y_7 的每相邻的两个基团的连接方式为单键连接或者双键连接，所述 Y_1 至 Y_7 的每相邻的两个基团还可以相互连接共同形成 3-12 元的环，例如形成取代或未取代的苯环；优选地，当 Y_1 - Y_3 相互连接共同形成 6 元的环时，所形成的环至少被一个卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基或氨基取代，或者至少被一个取代或未取代的低级烷基、卤素取代的低级烷基、环烷基、卤素取代的环烷基、杂环烷基、卤素取代的杂环烷基、低级烷氧基、卤素取代的低级烷氧基、低级烷硫基、卤素取代的低级烷硫基、单-烷基氨基、二-烷基氨基或环烷基氨基取代。

Y_1 至 Y_7 的每个基团各自独立的选自 $C(R_{23})(R_{24})$ 、 $N(R_{25})$ 、 $N(C(O)R_{26})$ 、 $NHC(O)$ 、 $C(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $C(O)NH$ 、 $N(N=O)$ 或 $N(NO_2)$ ，优选为 $C(R_{23})(R_{24})$ 、 $N(R_{25})$ 、 O 、 S 或 $N(N=O)$ ，更优选为 CH_2 、 $N(R_{25})$ 、 O 、 S 或 $N(N=O)$ ；其中， R_{23} 和 R_{24} 能够相互连接共同形成 3-12 元的环，优选形成 4-6 元的环；

其中 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 和 R_{26} 各自独立的选自氢、卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、烷氧基羰基、烷硫基、氰基、羟基、硝基、亚硝基、羧基和氨基，其中上述基团任选地被一种或多种下述取代基取代：卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、卤素取代的低级烷基、环烷基、卤素取代的环烷基、低级烷氧基、卤素取代的低级烷氧基、低级烷硫基、卤素取代的低级烷硫基、单-烷基氨基、二-烷基氨基、环烷基氨基和任选被一个或多个卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基取代的芳基或杂芳基。

在本发明的另一些具体实施方案中,所述非氘代化合物I的结构为



,相应的,制备

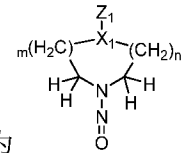
得到的氘代化合物I为 ,其中n=0-7;当n为0时,为价键,表示三元环;具体地,非氘代化

合物I的结构为 、 、 或 ,相应的,制备得到的氘代化合物I为



或 ,相应的,制备得到的氘代化合物I为 、 或 。

在本发明的再一些具体实施方案中,所述非氘代化合物I的结构为

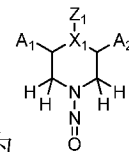


,制备得到的氘

代化合物I相应的为 ,其中n=0-7且m=0-7,优选为n=1-7且m=1-7,更优选为n=1且m=1;X₁选自CH或N;Z₁选自氢、卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、烷氧基羰基、烷硫基、氰基、羟基、硝基、亚硝基、羧基和氨基,其中上述基团任选地被一种或多种下述取代基取代:卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、卤素取代的低级烷基、环烷基、卤素取代的环烷基、低级烷氧基、卤素取代的低级烷氧基、低级烷硫基、卤素取代的低级烷硫基、单-烷基氨基、二-烷基氨基、环烷基氨基和任选被一个或多个卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基取代的芳基或杂芳基,优选为乙基、羟乙基、亚硝基、苯基、6-硝基-吡啶-3-基、苄基、N-甲基哌嗪-1-基、吗啉-1-基或1H-吡唑-1-基;优选地,当X₁为CH时,m、n不同时为1,且Z₁不为氢;再优选地,当X₁为N时,Z₁不为亚硝基,优选不为亚硝基、硝基、羟基、氰基或卤素,进一步优选地,当X₁为N时,Z₁不为H;当m,n同时为0时,为价键,表示四元环。

需要说明的是,当非氘代化合物I转化为氘代化合物I时,所述基团Z₁上的氢原子可以部分或全部转化为氘原子,也可以全部不转化为氘原子。

在本发明的再一些具体实施方案中,所述非氘代化合物I的结构为

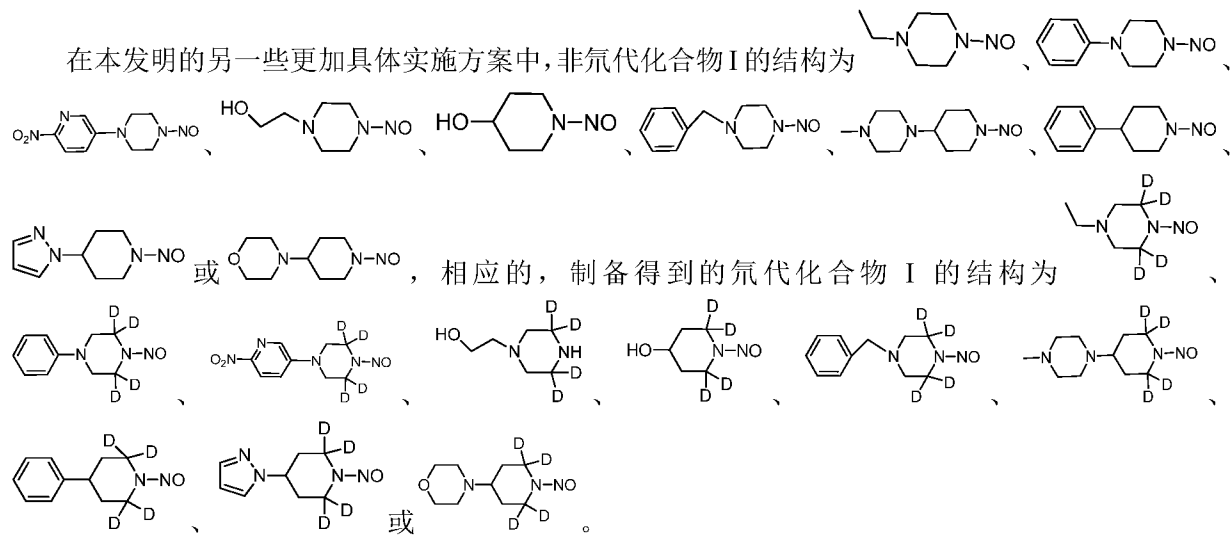


,制备得到的氘代化

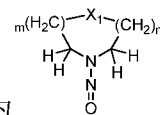
合物I相应的为 ,其中X₁选自CH或N;A₁、A₂或Z₁各自独立的选自氢、卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、烷氧基羰基、烷硫基、氰基、羟基、硝基、亚硝基、羧基和氨基,其中上述基团任选地被一种或多种下述取代基取代:卤素、羟基、硝基、亚硝基、

羧基、氨基、低级烷基、卤素取代的低级烷基、环烷基、卤素取代的环烷基、低级烷氧基、卤素取代的低级烷氧基、低级烷硫基、卤素取代的低级烷硫基、单-烷基氨基、二-烷基氨基、环烷基氨基和任选被一个或多个卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基取代的芳基或杂芳基；优选地， A_1 和 A_2 各自独立的选自氢， Z_1 选自乙基、羟乙基、亚硝基、苯基、6-硝基-吡啶-3-基、苄基、N-甲基哌嗪-1-基、吗啉-1-基或1H-吡啶-1-基；优选地，当 X_1 为CH时， A_1 、 A_2 、 Z_1 不同时为氢；优选地，当 X_1 为N时， Z_1 不为亚硝基，优选不为亚硝基、硝基、羟基、氰基或卤素；进一步优选地，当 X_1 为N时， Z_1 不为氢。

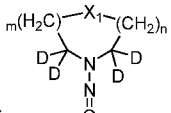
需要说明的是，当非氘代化合物I转化为氘代化合物I时，所述基团 Z_1 上的氢原子可以部分或全部转化为氘原子，也可以全部不转化为氘原子。



在本发明的再一些具体实施方案中，所述非氘代化合物I的结构为

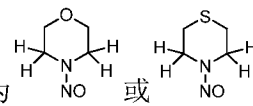


得到的氘代化合物I为

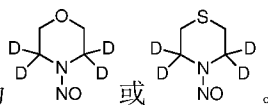


，其中 $n=0-7$ 且 $m=0-7$ ，优选为 $n=1-7$ 且 $m=1-7$ ，更优选为 $n=1$ 且 $m=1$ ； X_1 选自 CH_2 、O、S 或 NH；再优选地，当 X_1 为 CH_2 时， $m+n \neq 3$ 。当 m ， n 同时为 0 时，为价键，表示四元环。

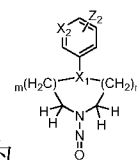
在本发明的再一些更加具体实施方案中，所述非氘代化合物I的结构为



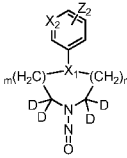
应的，制备得到的氘代化合物I为



在本发明的再一些具体实施方案中，所述非氘代化合物I的结构为

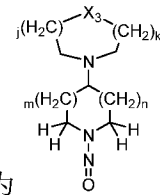


合物I相应的为

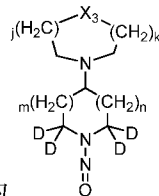


，其中 $n=1-7$ 且 $m=1-7$ ，优选为 $n=1$ 且 $m=1$ ； X_1 和 X_2 各自独立的选自 CH 或 N；

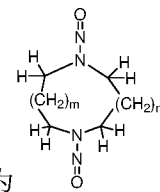
Z₂选自氢、卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、烷氧基羰基、烷硫基、氰基、羟基、硝基、亚硝基、羧基和氨基，其中上述基团任选地被一种或多种下述取代基取代：卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、卤素取代的低级烷基、环烷基、卤素取代的环烷基、低级烷氧基、卤素取代的低级烷氧基、低级烷硫基、卤素取代的低级烷硫基、单-烷基氨基、二-烷基氨基、环烷基氨基和任选被一个或多个卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基取代的芳基或杂芳基，优选为氢。



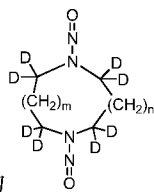
在本发明的再一些具体实施方案中，所述非氘代化合物 I 的结构为



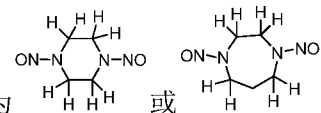
化合物 I 相应的为



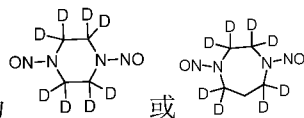
在本发明的再一些具体实施方案中，所述非氘代化合物 I 的结构为



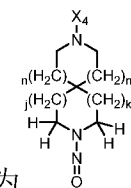
化合物 I 相应的为



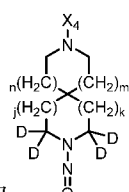
在本发明的再一些更具体实施方案中，非氘代化合物 I 的结构为



得到的氘代化合物相应的为



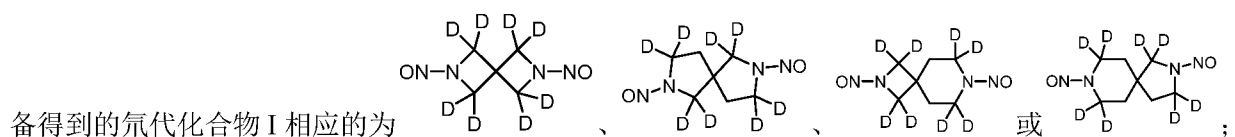
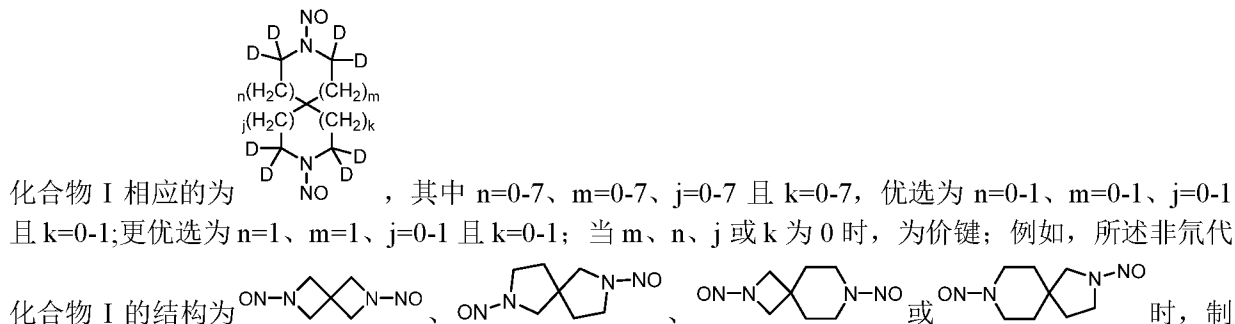
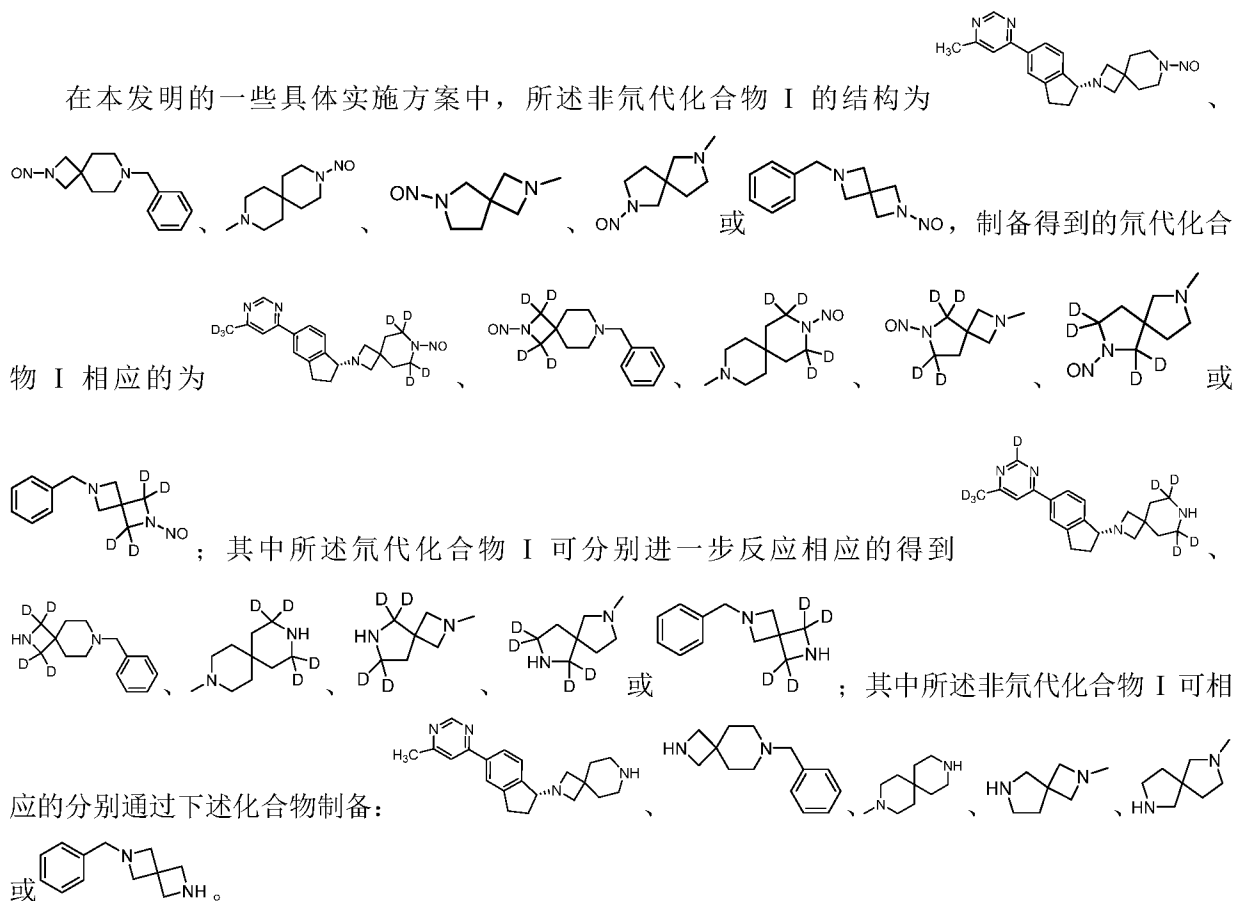
在本发明的再一些具体实施方案中，所述非氘代化合物 I 的结构为

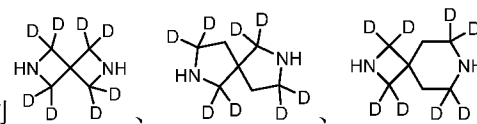
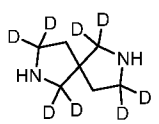
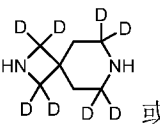


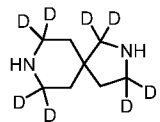
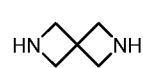
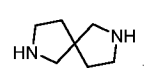
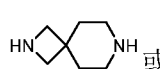
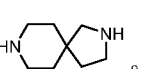
合物 I 相应的为

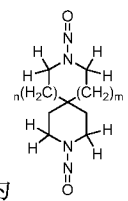
取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基；优选 X_4 不为氢。

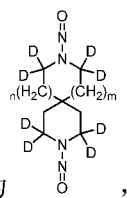
需要说明的是，当非氙代化合物 I 转化为氙代化合物 I 时，所述基团 X_4 上的氢原子可以部分或全部转化为氙原子，也可以全部不转化为氙原子。

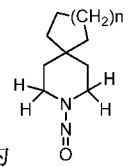


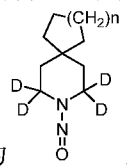
其中所述氘代化合物 I 可分别进一步反应相应的得到 、、 或

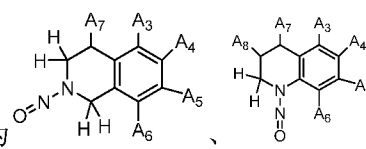
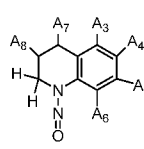
; 其中所述非氘代化合物 I 可相应的分别通过下述化合物制备: 、、 或 。

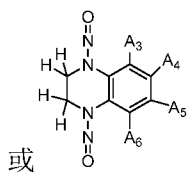
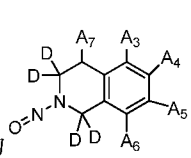
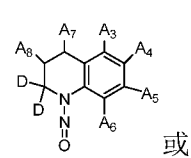
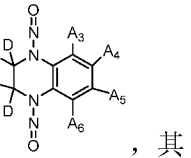
在本发明的再一些具体实施方案中, 所述非氘代化合物 I 的结构为  , 制备得到的氘代化

合物 I 相应的为  , 其中 $n=1-7$ 且 $m=1-7$, 优选为 $n=1$ 且 $m=1$ 。

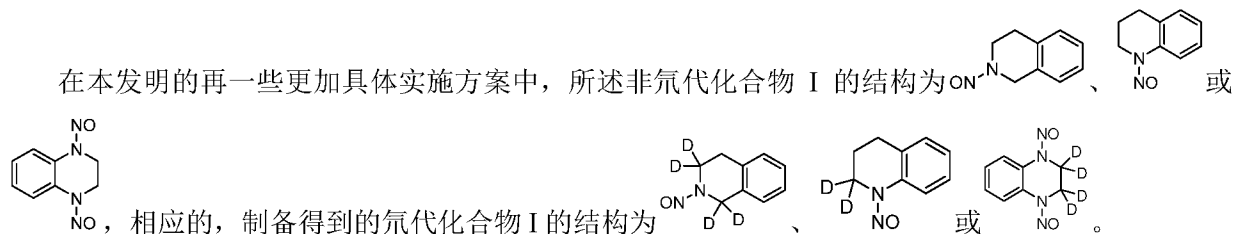
在本发明的再一些具体实施方案中, 所述非氘代化合物 I 的结构为  , 制备得到的氘代化

合物 I 相应的为  , 其中 $n=0-7$, 优选为 $n=0-3$; 当 n 为 0 时, 为价键。

在本发明的还一些具体实施方案中, 所述非氘代化合物 I 的结构为 、、

或  , 制备得到的氘代化合物 I 相应的为 、 或  , 其

中 A_3 、 A_4 、 A_5 、 A_6 、 A_7 和 A_8 各自独立的选自氢、卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、烷氧基羰基、烷硫基、氰基、羟基、硝基、亚硝基、羧基和氨基, 其中上述基团任选地被一种或多种下述取代基取代: 卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、卤素取代的低级烷基、环烷基、卤素取代的环烷基、低级烷氧基、卤素取代的低级烷氧基、低级烷硫基、卤素取代的低级烷硫基、单-烷基氨基、二-烷基氨基、环烷基氨基和任选被一个或多个卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基取代的芳基或杂芳基; 优选地, A_3 、 A_4 、 A_5 、 A_6 、 A_7 和 A_8 各自独立的选自氢。



在本发明的另一些具体实施方式中,所述反应是先在 Al-Ni 合金和碱的存在下进行,然后再加入酸(例如盐酸);更进一步的是先在 Al-Ni 合金和氘氧化钠或甲醇钠的存在下进行,然后再加入酸(例如盐酸);更进一步是在 Al-Ni 合金、氘氧化钠或甲醇钠、以及重水的存在下进行,然后再加入酸(例如盐酸)。

在本发明的再一些具体实施方式中,所述反应是在 Raney 镍的存在下进行;更进一步的是在 Raney 镍和氘代甲醇-D 的存在下进行。

在本发明的还一些具体实施方式中,所述反应是在 $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 的存在下进行;更进一步的是在 $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 和正丁醚的存在下进行。

在本发明的又一些具体实施方式中,所述反应是在碘化钐的存在下进行;进一步的是在碘化钐和四氢呋喃存在下进行;更进一步是在碘化钐、四氢呋喃、水和胺(例如三乙胺)的存在下进行。

在本发明的再一些具体实施方式中,所述反应是先在碘化钐、四氢呋喃和甲醇的存在下进行,再在酸酐(例如三氟乙酸酐)的存在下进行反应,最后在碘化钐、四氢呋喃和六甲基磷酰三胺或甲醇的存在下进行反应。

任选的,所述反应在氮气或氩气的保护下进行。

再一方面,本发明提供一种氘代化合物 III 的制备方法,包括氘代化合物 I 在还原剂的存在下进行反应制备氘代化合物 III;

所述氘代化合物 I 为上述非氘代化合物 I 的所述结构要素中,与 N 直接相连接的原子上的氢原子被氘原子全部取代后得到的化合物,该化合物至少含有一个式 C-N-X 的结构要素,且其中所述式 C-N-X 的结构要素的 C 原子至少与一个氘原子连接,所述式 C-N-X 的结构要素的 N 原子不与氘原子或氢原子连接,且与 N 直接相连接的原子不与氢原子连接;

所述氘代化合物 III 为所述氘代化合物 I 的所有式 C-N-X 的结构要素转化为式 C-N-NH₂ 的结构要素后的化合物或其盐;

其中 X 为亚硝基(N=O 或 NO)、硝基(NO₂)、羟基(OH)、氰基(CN)或卤素,优选为亚硝基;更具体地,所述式 C-N-X 的结构要素优选为式 C-N-N=O 的结构要素;

所述氘代化合物 I 可以是上述非氘代化合物 I 制备得到的氘代化合物 I;

其中所述还原剂包括但不限于四氢锂铝、碘化钐(SmI_2)、 $\text{NaBH}_4/\text{AlCl}_3$ 、 Et_3SiH 、 PhMe_2SiH 、 Ph_2MeSiH 中的一种或几种;

所述反应可以根据需要选择合适的溶剂,在本发明的一些具体实施方式中,所述溶剂为四氢呋喃。

在本发明的一些具体实施方式中,所述反应是在 Et_3SiH 、 PhMe_2SiH 或 Ph_2MeSiH 的存在下进行,更进一步的是在 Et_3SiH 、 PhMe_2SiH 或 Ph_2MeSiH 和 BF_3 的存在下进行。

在本发明的另一些具体实施方式中,所述反应是在碘化钐的存在下进行;进一步的是在碘化钐和四氢呋喃存在下进行;更进一步是在碘化钐、四氢呋喃和甲醇的存在下进行。

在本发明的再一些具体实施方式中,所述反应是在四氢锂铝的存在下进行;更进一步的是在四氢锂铝和四氢呋喃的存在下进行。

任选的,所述反应在氮气或氩气的保护下进行。

所述氘代化合物 III 还可以进一步反应制备氘代化合物 II。

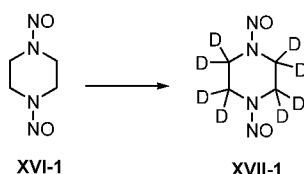
本发明的又一目的在于提供上述氘代化合物 I 用于制备含有氘代化合物 I' 结构片段的化合物用途,所述氘代化合物 I' 结构片段是指上述氘代化合物 I 的全部或部分式 C-N-X 的结构要素转化为式 C-N 的结构要素后的结构片段;其中 X 为亚硝基、硝基、羟基、氰基或卤素,优选为亚硝基,更具体地,所述式 C-N-X 的结构要素优选为式 C-N-N=O 的结构要素。

还一方面,本发明提供了上述氘代化合物 II 用于制备含有氘代化合物 II' 结构片段的化合物用途,所述氘代化合物 II' 结构片段是指上述氘代化合物 II 的全部或部分式 C-NH 或 C-ND 的结构要素转化为式 C-N 的结构要素后的结构片段。

还一方面,本发明提供了上述氘代化合物 III 用于制备含有氘代化合物 III' 结构片段的化合物用途,所述氘代化合物 III' 结构片段是指上述氘代化合物 III 的全部或部分式 C-N-NH₂ 的结构要素转化为式

C-N 的结构要素后的结构片段。

还一方面，本发明提供了一种式XVII-1化合物的制备方法，包括在氘源和碱的存在下，式XVI-1化合物进行反应制备式XVII-1化合物，



其中所述氘源选自重水或C₁-C₄的氘代醇中的一种或几种，优选为重水、氘代乙醇-D、氘代甲醇-D或氘代甲醇-D₄中的一种或几种，最优选为重水；

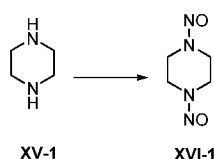
其中所述反应的温度不大于 90℃，优选为不大于 85℃，最优选为不大于 80℃，在本发明的一些具体实施方案中，所述反应的温度为 70-80℃；在本发明的一些更加具体实施方案中，所述反应的温度为 80℃；

其中所述碱包括但不限于碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸锂、氘氧化钠、氘氧化钾、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇锂、叔丁醇钾、叔丁醇钠或氘化钠的一种或多种，优选为氘氧化钠、甲醇钠、乙醇钠或叔丁醇锂中的一种或几种，最优选为甲醇钠；

其中所述反应可以根据需要选择合适的反应时间，在本发明的一些具体实施方案中，所述反应时间可为 5-24 小时，例如可以是 10 小时；

任选的，其中所述反应在氮气或氩气保护下进行的。

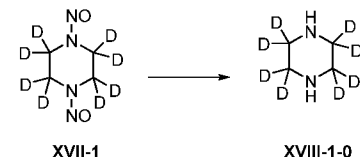
上述式XVI-1化合物可以通过如下方法制备：式XV-1化合物在亚硝酸钠和酸的存在下进行反应制备式XVI-1化合物，



其中所述酸可以是无机酸或有机酸，无机酸的例子包括但不限于盐酸、硫酸或磷酸等，有机酸的例子包括但不限于对甲苯磺酸、甲酸或三氟乙酸等，在本发明的一个具体实施方式中，所述酸为盐酸；

其中式 XV-1 化合物可以通过市售获得，也可以通过现有技术的方法制备。

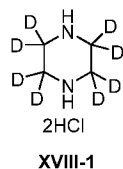
还一方面，本发明提供了一种式XVIII-1-0化合物的制备方法，包括：式XVII-1化合物在还原剂的存在下进行反应制备式XVIII-1-0化合物，



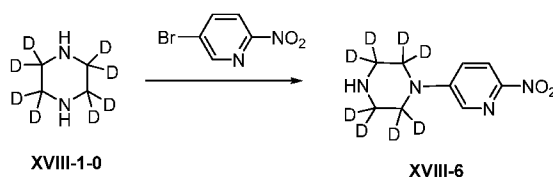
其中所述还原剂包括但不限于盐酸、氘代盐酸、碘化钐、Al-Ni 合金、Raney 镍、SnCl₂、Fe(CO)₅或 NaBH₄/NiCl₂ 中的一种或几种，优选为 Al-Ni 合金；

任选的，所述反应可以根据需要选择碱，所述碱包括但不限于碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸锂、氘氧化钠、氘氧化钾、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇锂、叔丁醇钾、叔丁醇钠或氘化钠的一种或多种，优选为氘氧化钠、甲醇钠、乙醇钠或叔丁醇锂中的一种或几种，最优选为甲醇钠；

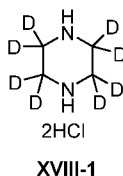
其中式XVIII-1-0化合物可以根据需要与不同的酸形成式XVIII-1-0化合物的酸式盐，所述酸可以是无机酸或有机酸，无机酸的例子包括但不限于盐酸、硫酸或磷酸等，有机酸的例子包括但不限于对甲苯磺酸、甲酸或三氟乙酸等，在本发明的一个具体实施方式中，所述酸为盐酸，具体地，所述式XVIII-1-0化合物的酸式盐为式XVIII-1化合物，



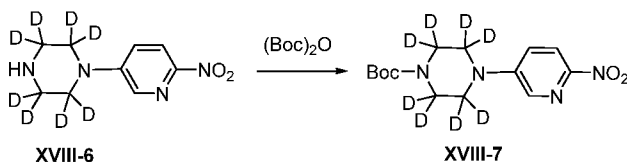
还一方面，本发明提供了一种式XVIII-6化合物的制备方法，包括式XVIII-1-0化合物与5-溴-2-硝基吡啶进行反应制备式XVIII-6化合物，



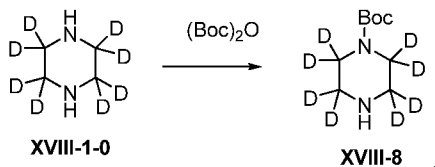
应当理解，式XVIII-1-0化合物可以以式XVIII-1-0化合物的酸式盐的形式进行反应，所述酸可以是无机酸或有机酸，无机酸的例子包括但不限于盐酸、硫酸或磷酸等，有机酸的例子包括但不限于对甲苯磺酸、甲酸或三氟乙酸等，在本发明的一个具体实施方式中，所述酸为盐酸，具体地，所述式XVIII-1-0化合物的酸式盐为式XVIII-1化合物，



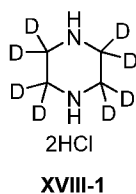
还一方面，本发明提供了一种式XVIII-7化合物的制备方法，包括式XVIII-6化合物与二碳酸二叔丁酯进行反应制备式XVIII-7化合物，



还一方面，本发明提供了一种式XVIII-8化合物的制备方法，包括式XVIII-1-0化合物与二碳酸二叔丁酯进行反应制备式XVIII-8化合物，

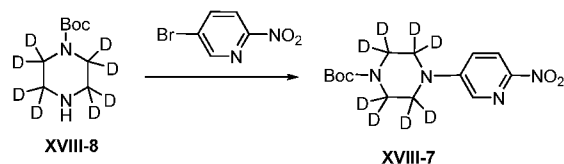


应当理解，式XVIII-1-0化合物可以以式XVIII-1-0化合物的酸式盐的形式进行反应，所述酸可以是无机酸或有机酸，无机酸的例子包括但不限于盐酸、硫酸或磷酸等，有机酸的例子包括但不限于对甲苯磺酸、甲酸或三氟乙酸等，在本发明的一个具体实施方式中，所述酸为盐酸，具体地，所述式XVIII-1-0化合物的酸式盐为式XVIII-1化合物，

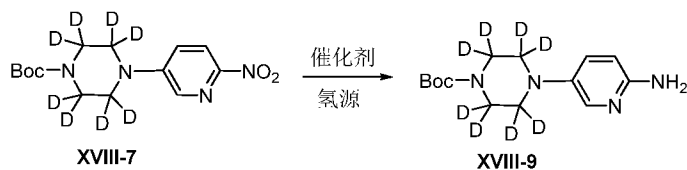


还一方面，本发明提供了一种式XVIII-7化合物的制备方法，包括式XVIII-8化合物与5-溴-2-硝基

基吡啶进行反应制备式 XVIII-7 化合物,



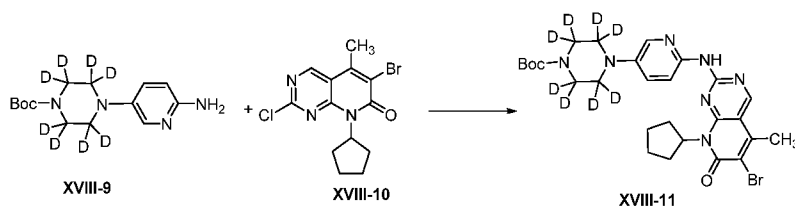
还一方面, 本发明提供了一种式 XVIII-9 化合物的制备方法, 包括式 XVIII-7 化合物在催化剂和氢源的存在下进行反应制备式 XVIII-9 化合物,



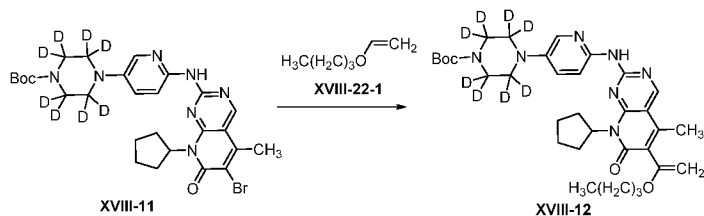
所述催化剂包括 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 、 Pd/C 、 PdCl_2 、 Pd 、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 、Raney 镍等, 优选为 Pd/C ;

所述的氢源包括氢气、 HCOOH 、 HCOONH_4 、 NH_2NH_2 、环己烯、强酸等, 优选为氢。

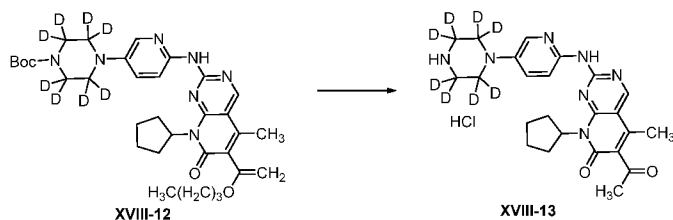
还一方面, 本发明提供了一种式 XVIII-11 化合物的制备方法, 包括式 XVIII-9 化合物与式 XVIII-10 化合物进行反应制备式 XVIII-11 化合物,



还一方面, 本发明提供了一种式 XVIII-12 化合物的制备方法, 包括式 XVIII-11 化合物与式 XVIII-22-1 化合物进行反应制备式 XVIII-12 化合物,



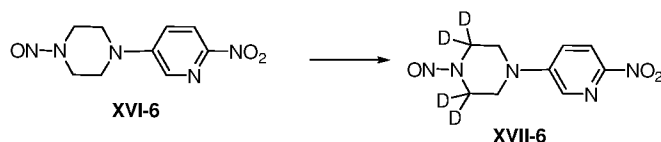
还一方面, 本发明提供了一种式 XVIII-13 化合物的制备方法, 包括式 XVIII-12 化合物进行反应制备式 XVIII-13 化合物,



在本发明的一些具体实施方式中, 所述反应是在酸的存在下进行的,

其中所述酸可以是无机酸或有机酸, 无机酸的例子包括但不限于盐酸、硫酸或磷酸等, 有机酸的例子包括但不限于对甲苯磺酸、甲酸或三氟乙酸等, 在本发明的一个具体实施方式中, 所述酸为盐酸。

还一方面, 本发明提供了一种式 XVII-6 化合物的制备方法, 包括在氢源和碱的存在下, 式 XVI-6 化合物进行反应制备式 XVII-6 化合物,



其中所述氘源选自重水或 C₁-C₄ 的氘代醇中的一种或几种, 优选为重水、氘代乙醇-D、氘代甲醇-D 或氘代甲醇-D₄ 中的一种或几种, 最优选为重水;

其中所述反应的温度不大于 90℃, 优选为不大于 85℃, 最优选为不大于 80℃, 在本发明的一些具体实施方案中, 所述反应的温度为 70-80℃; 在本发明的一些更加具体实施方案中, 所述反应的温度为 80℃;

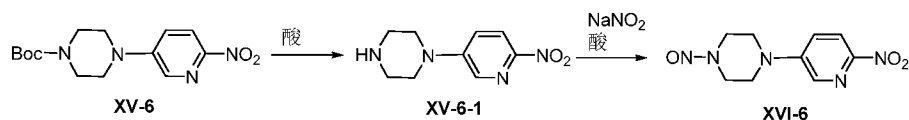
其中所述碱包括但不限于碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸锂、氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇锂、叔丁醇钾、叔丁醇钠或氢化钠的一种或多种, 优选为氢氧化钠、甲醇钠、乙醇钠或叔丁醇锂中的一种或几种, 最优选为氢氧化钠;

其中所述反应可以根据需要选择合适的反应时间, 在本发明的一些具体实施方案中, 所述反应时间可为 5-24 小时, 例如可以是 10 小时;

任选的, 其中所述反应在氮气或氩气保护下进行的。

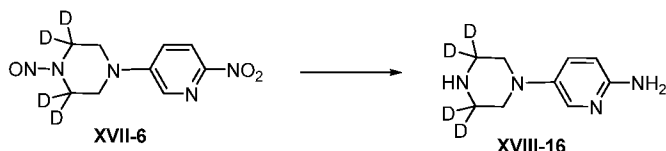
上述式 XVI-6 化合物可以通过如下方法制备:

- 1) 式 XV-6 化合物在酸 (例如三氟乙酸) 的存在下进行反应制备式 XV-6-1 化合物;
- 2) 式 XV-6-1 化合物在亚硝酸钠和酸 (例如盐酸) 的存在下进行反应制备式 XVI-6 化合物;



其中式 XV-6 化合物可以通过现有技术的方法制备。

还一方面, 本发明提供了一种式 XVIII-16 化合物的制备方法, 包括: 式 XVII-6 化合物在还原剂的存在下进行反应制备式 XVIII-16 化合物,



其中所述还原剂包括但不限于盐酸、氘代盐酸、碘化钐、Al-Ni 合金、Raney 镍、SnCl₂、Fe(CO)₅ 或 NaBH₄/NiCl₂ 中的一种或几种, 优选为氘代盐酸和 SnCl₂ 的组合。

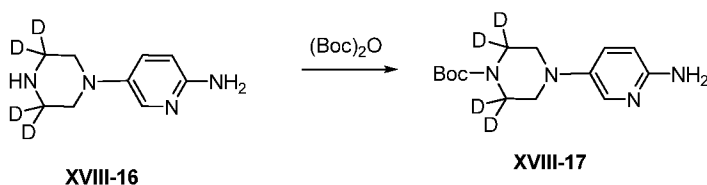
在本发明的一些具体实施方案中, 式 XVIII-16 化合物的制备包括如下步骤:

- 1) 式 XVII-6 化合物在还原剂的存在下进行反应,
- 2) 步骤 (1) 的产物在碱的存在下进行反应制备式 XVIII-16 化合物,

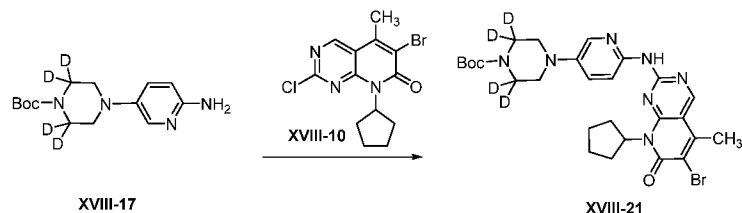
其中步骤 (1) 所述还原剂包括但不限于盐酸、氘代盐酸、碘化钐、Al-Ni 合金、Raney 镍、SnCl₂、Fe(CO)₅ 或 NaBH₄/NiCl₂ 中的一种或几种, 优选为氘代盐酸和 SnCl₂ 的组合,

其中步骤 (2) 所述碱包括但不限于碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸锂、氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇锂、叔丁醇钾、叔丁醇钠或氢化钠的一种或多种, 优选为氢氧化钠、甲醇钠、乙醇钠或叔丁醇锂中的一种或几种, 最优选为氢氧化钠。

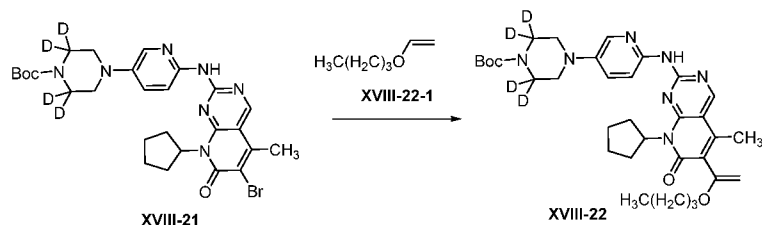
还一方面, 本发明提供了一种式 XVIII-17 化合物的制备方法, 包括式 XVIII-16 化合物与二碳酸二叔丁酯进行反应制备式 XVIII-17 化合物,



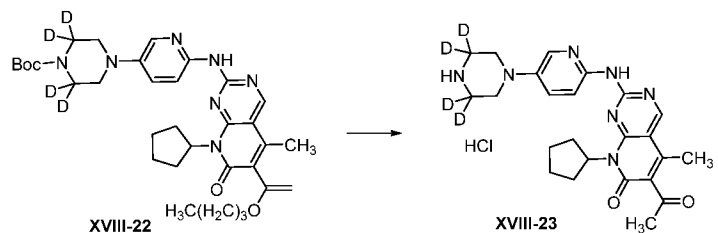
还一方面，本发明提供了一种式 XVIII-21 化合物的制备方法，包括式 XVIII-17 化合物与式 XVIII-10 化合物进行反应制备式 XVIII-21 化合物，



还一方面，本发明提供了一种式 XVIII-22 化合物的制备方法，包括式 XVIII-21 化合物与式 XVIII-22-1 化合物进行反应制备式 XVIII-22 化合物，



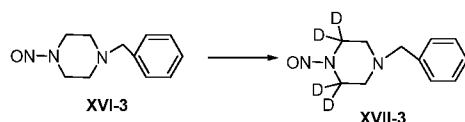
还一方面，本发明提供了一种式 XVIII-23 化合物的制备方法，包括式 XVIII-22 化合物进行反应制备式 XVIII-23 化合物，



在本发明的一些具体实施方式中，所述反应是在酸的存在下进行的，

其中所述酸可以是无机酸或有机酸，无机酸的例子包括但不限于盐酸、硫酸或磷酸等，有机酸的例子包括但不限于对甲苯磺酸、甲酸或三氟乙酸等，在本发明的一个具体实施方式中，所述酸为盐酸。

还一方面，本发明提供了一种式 XVII-3 化合物的制备方法，包括在氘源和碱的存在下，式 XVI-3 进行反应制备式 XVII-3 化合物，



其中所述氘源选自重水或 C₁-C₄ 的氘代醇中的一种或几种，优选为重水、氘代乙醇-D、氘代甲醇-D 或氘代甲醇-D₄ 中的一种或几种，最优选为重水；

其中所述反应的温度不大于 90℃，优选为不大于 85℃，最优选为不大于 80℃，在本发明的一些具体实施方案中，所述反应的温度为 70-80℃；在本发明的一些更加具体实施方案中，所述反应的温度为 80℃，

其中所述碱包括但不限于碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸锂、氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇锂、叔丁醇钾、叔丁醇钠或氘化钠的一种或多种，优选为氢氧化钠、甲醇钠、乙醇钠或叔丁醇锂中的一种或几种，最优选为氢氧化钠；

其中所述反应可以根据需要选择合适的反应时间，在本发明的一些具体实施方案中，所述反应时间可为 5-15 小时，例如可以是 10 小时；

任选的，其中所述反应在氮气或氩气保护下进行的。

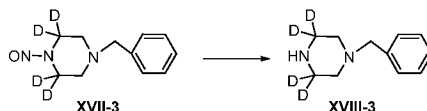
上述式 XVI-3 化合物可以通过如下方法制备：式 XV-3 化合物在亚硝酸钠和酸（例如盐酸）的存

在下进行反应制备式 XVI-3 化合物,



其中式 XV-3 化合物可以通过市售获得, 也可以通过现有技术的方法制备。

还一方面, 本发明提供了一种式 XVIII-3 化合物的制备方法, 包括: 式 XVII-3 化合物在还原剂的存在下进行反应制备式 XVIII-3 化合物,



其中所述还原剂包括但不限于盐酸、氰代盐酸、碘化钐、Al-Ni 合金、Raney 镍、 SnCl_2 、 $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 或 $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$ 中的一种或几种, 优选为 Al-Ni 合金,

任选的, 所述反应可以根据需要选择碱, 所述碱包括但不限于碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸锂、氰氧化钠、氰氧化钾、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇锂、叔丁醇钾、叔丁醇钠或氰化钠的一种或多种, 优选为氰氧化钠、甲醇钠、乙醇钠或叔丁醇锂中的一种或几种, 最优选为甲醇钠。

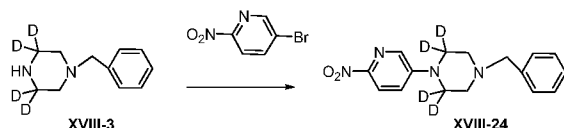
在本发明的一些具体实施方案中, 式 XVIII-3 化合物的制备包括如下步骤:

- 1) 式 XVII-3 化合物在还原剂和碱的存在下进行反应,
- 2) 步骤 (1) 的产物在碱的存在下进行反应制备式 XVIII-3 化合物,

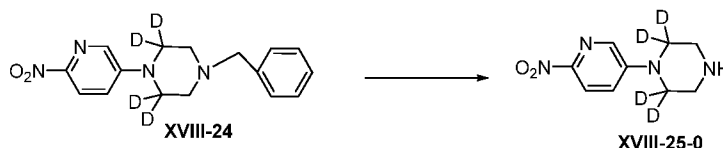
其中步骤 (1) 所述还原剂包括但不限于盐酸、氰代盐酸、碘化钐、Al-Ni 合金、Raney 镍、 SnCl_2 、 $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 或 $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$ 中的一种或几种, 优选为 Al-Ni 合金;

其中步骤 (1) 所述碱包括但不限于碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸锂、氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇锂、叔丁醇钾、叔丁醇钠或氢化钠的一种或多种, 优选为氢氧化钠、甲醇钠、乙醇钠或叔丁醇锂中的一种或几种, 最优选为甲醇钠。

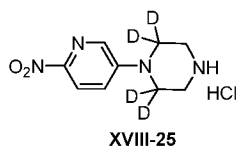
还一方面, 本发明提供了一种式 XVIII-24 化合物的制备方法, 包括式 XVIII-3 化合物与 5-溴-2-硝基吡啶进行反应制备式 XVIII-24 化合物,



还一方面, 本发明提供了一种式 XVIII-25-0 化合物的制备方法, 包括式 XVIII-24 化合物进行反应制备式 XVIII-25-0 化合物,



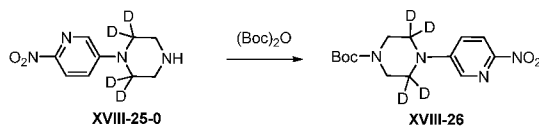
其中式 XVIII-25-0 化合物可以根据需要与不同的酸形成式 XVIII-25-0 化合物的酸式盐, 所述酸可以是无机酸或有机酸, 无机酸的例子包括但不限于盐酸、硫酸或磷酸等, 有机酸的例子包括但不限于对甲苯磺酸、甲酸或三氟乙酸等, 在本发明的一个具体实施方式中, 所述酸为盐酸, 具体地, 所述式 XVIII-25-0 化合物的酸式盐为式 XVIII-25 化合物,



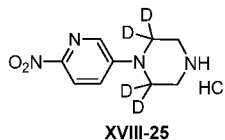
在本发明的一个具体实施方式中, 所述反应是在氯甲酸-1-氯乙酯的存在下进行的。

还一方面, 本发明提供了一种式 XVIII-26 化合物的制备方法, 包括式 XVIII-25-0 化合物与二碳酸

二叔丁酯进行反应制备式 XVIII-26 化合物,



应当理解, 式XVIII-25-0化合物可以以式XVIII-25-0化合物的酸式盐的形式进行反应, 所述酸可以是无机酸或有机酸, 无机酸的例子包括但不限于盐酸、硫酸或磷酸等, 有机酸的例子包括但不限于对甲苯磺酸、甲酸或三氟乙酸等, 在本发明的一个具体实施方式中, 所述酸为盐酸, 具体地, 所述式XVIII-25-0化合物的酸式盐为式XVIII-25化合物,



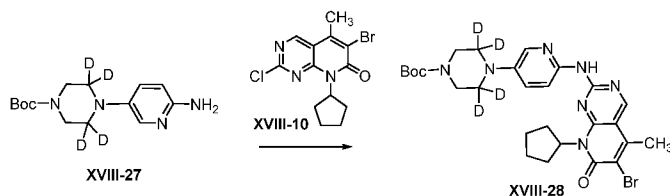
还一方面, 本发明提供了一种式 XVIII-27 化合物的制备方法, 包括式 XVIII-26 化合物在催化剂和氢源的存在下进行反应制备式 XVIII-27 化合物,



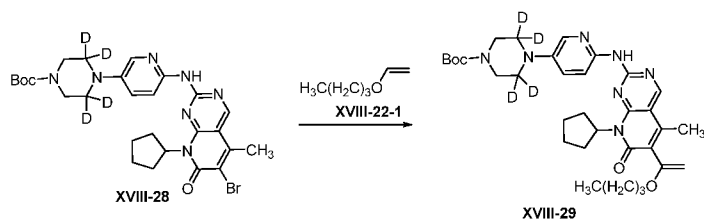
所述催化剂包括 $Pd(OH)_2/C$ 、 Pd/C 、 $PdCl_2$ 、 Pd 、 $Pd(OH)_2$ 、Raney 镍等, 优选为 Pd/C ;

所述的氢源包括氢气、 $HCOOH$ 、 $HCOONH_4$ 、 NH_2NH_2 、环己烯、强酸等, 优选为氢。

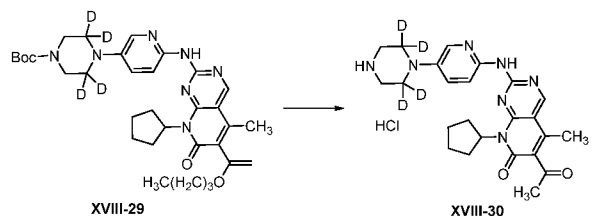
还一方面, 本发明提供了一种式 XVIII-28 化合物的制备方法, 包括式 XVIII-27 化合物与式 XVIII-10 进行反应制备式 XVIII-28 化合物,



还一方面, 本发明提供了一种式XVIII-29化合物的制备方法, 包括式XVIII-28化合物与式XVIII-22-1进行反应制备式XVIII-29化合物,



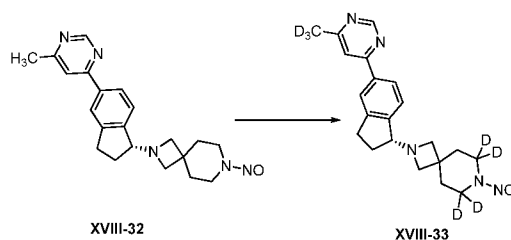
还一方面, 本发明提供了一种式 XVIII-30 化合物的制备方法, 包括式 XVIII-29 化合物进行反应制备式 XVIII-30 化合物,



在本发明的一些具体实施方式中，所述反应是在酸的存在下进行的，

其中所述酸可以是无机酸或有机酸，无机酸的例子包括但不限于盐酸、硫酸或磷酸等，有机酸的例子包括但不限于对甲苯磺酸、甲酸或三氟乙酸等，在本发明的一个具体实施方式中，所述酸为盐酸。

还一方面，本发明提供了一种式 XVIII-33 化合物的制备方法，包括在氘源和碱的存在下，式 XVIII-32 化合物进行反应制备式 XVIII-33 化合物，



其中所述氘源选自重水或 C₁-C₄ 的氘代醇中的一种或几种，优选为重水、氘代乙醇-D、氘代甲醇-D 或氘代甲醇-D₄ 中的一种或几种，最优选为重水和氘代甲醇-D 的混合溶剂；

其中所述反应的温度不大于 90℃，优选为不大于 85℃，最优选为不大于 80℃，在本发明的一些具体实施方案中，所述反应的温度为 70-80℃；在本发明的一些更加具体实施方案中，所述反应的温度为 78℃，

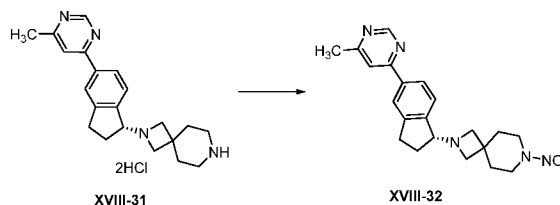
其中所述碱包括但不限于碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸锂、氘氧化钠、氘氧化钾、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇锂、叔丁醇钾、叔丁醇钠或氘化钠的一种或多种，优选为氘氧化钠、甲醇钠、乙醇钠或叔丁醇锂中的一种或几种，最优选为氘氧化钠；

其中所述反应可以根据需要选择合适的反应时间，在本发明的一些具体实施方案中，所述反应时间可为 5-48 小时，例如可以是 34 小时；

任选的，其中所述反应在氮气或氩气保护下进行的。

上述式 XVIII-32 化合物可以通过如下方法制备：

- 1) 式 XVIII-31 化合物在亚硝酸钠的存在下进行反应，
- 2) 步骤 (1) 的产物在碱的存在下进行反应制备式 XVIII-32 化合物，

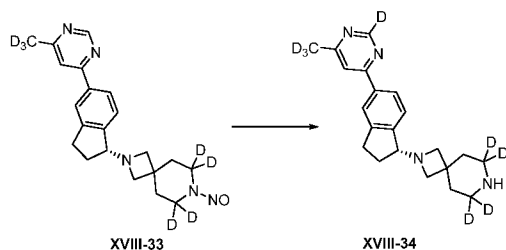


其中所述反应的温度为 -10℃-15℃，优选为 -5℃-5℃，最优选为 0℃，

其中所述碱包括但不限于碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸锂、氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇锂、叔丁醇钾、叔丁醇钠或氘化钠的一种或多种，优选为氢氧化钠或氢氧化钾的一种或两种，最优选为氢氧化钠，

其中式 XVIII-31 化合物可以通过现有技术的方法制备。

还一方面，本发明提供了一种式 XVIII-34 化合物的制备方法，包括：式 XVIII-33 化合物在还原剂的存在下进行反应制备式 XVIII-34 化合物，



其中所述还原剂包括但不限于盐酸、氘代盐酸、碘化钐、Al-Ni 合金、Raney 镍、SnCl₂、Fe(CO)₅ 或 NaBH₄/NiCl₂ 中的一种或几种，优选为 Al-Ni 合金，

任选的,所述反应可以根据需要选择碱,所述碱包括但不限于碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸锂、氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇锂、叔丁醇钾、叔丁醇钠或氟化钠的一种或多种,优选为氢氧化钠、甲醇钠、乙醇钠或叔丁醇锂中的一种或几种,最优选为氢氧化钠;

更加具体地, 本发明提供了一种式 XVIII-34 化合物的制备方法, 包括:

1) 式 XVIII-33 化合物、碱和溶剂形成混合溶液,

2) 步骤 (1) 的混合溶液在还原剂的存在下进行反应制备式 XVIII-34 化合物,

其中所述还原剂包括但不限于盐酸、氰代盐酸、碘化钐、Al-Ni 合金、Raney 镍、 SnCl_2 、 $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 或 $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$ 中的一种或几种, 优选为 Al-Ni 合金,

其中步骤(1)的碱包括但不限于碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸锂、氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇锂、叔丁醇钾、叔丁醇钠或脲化钠的一种或多种,优选为氢氧化钠、甲醇钠、乙醇钠或叔丁醇锂中的一种或几种,最优选为氢氧化钠;

其中步骤(1)可以根据需要选择合适的溶剂,所述溶剂选自重水或 C₁-C₄ 的氘代醇中的一种或几种,优选为重水、氘代乙醇-D、氘代甲醇-D 或氘代甲醇-D₄ 中的一种或几种,最优选为重水和氘代甲醇-D 的混合溶剂,

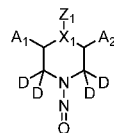
其中步骤(1)可以根据需要选择合适的反应温度,在本发明的一些具体实施方案中,所述反应的温度为70-90℃;在本发明的一些更加具体实施方案中,所述反应的温度为78℃,

其中步骤(1)可以根据需要选择合适的反应时间,在本发明的一些具体实施方案中,所述反应时间可为1-24小时,例如可以是5小时,

其中步骤(2)可以根据需要选择合适的反应温度,在本发明的一些具体实施方案中,所述反应的温度为35℃,

其中步骤(2)可以根据需要选择合适的反应时间,在本发明的一些具体实施方案中,所述反应时间可为5-24小时,例如可以是15小时。

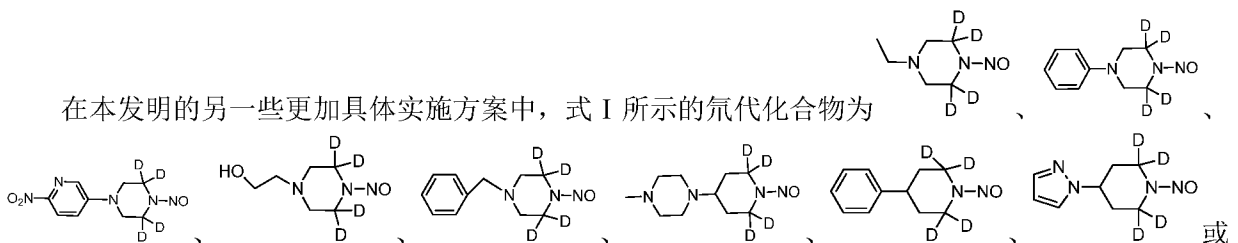
另一方面，本发明提供了式I所示的氙代化合物，

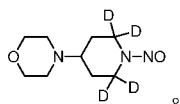


式 I

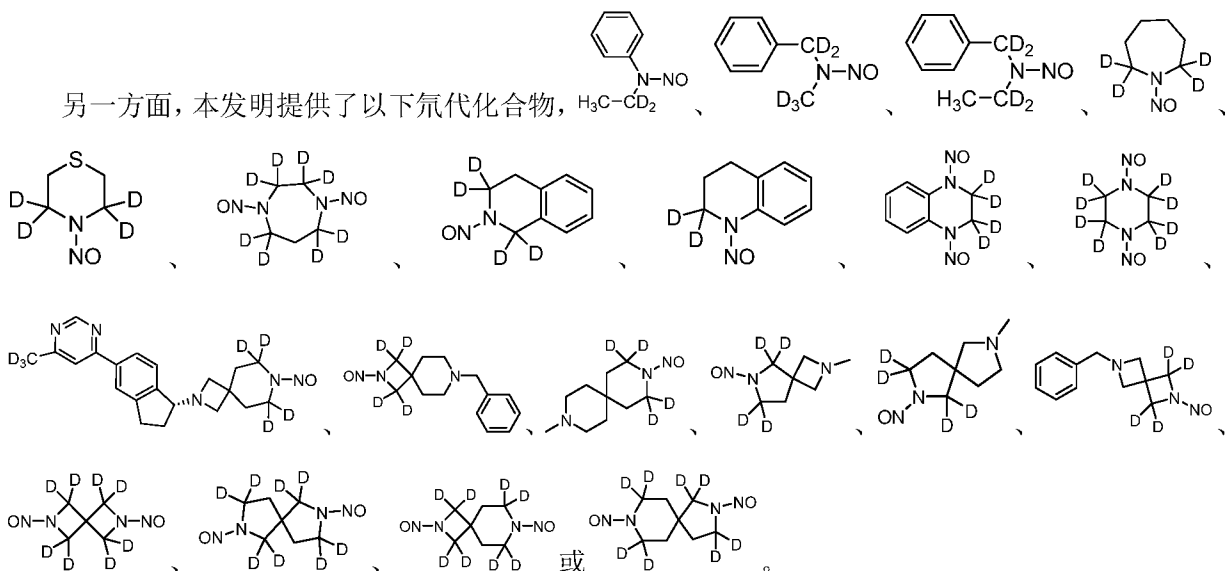
其中 X_1 选自 CH 或 N; A_1 、 A_2 或 Z_1 各自独立的选自氢、卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、烷氧基羰基、烷硫基、氰基、羟基、硝基、亚硝基、羧基和氨基, 其中上述基团任选地被一种或多种下述取代基取代: 卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、卤素取代的低级烷基、环烷基、卤素取代的环烷基、低级烷氧基、卤素取代的低级烷氧基、低级烷硫基、卤素取代的低级烷硫基、单-烷基氨基、二-烷基氨基、环烷基氨基和任选被一个或多个卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基取代的芳基或杂芳基; 其中, 当 X_1 为 N 时, Z_1 不为甲基, 优选地不为甲基、亚硝基、硝基、羟基、氰基或卤素; 其中, 当 X_1 为 CH 时, A_1 、 A_2 、 Z_1 不同时为氢, 且当 X_1 为 CH, A_1 和 A_2 同时为氢时, Z_1 不为氟或羟基。优选地, A_1 和 A_2 各自独立的选自氢, Z_1 选自乙基、羟乙基、亚硝基、苯基、6-硝基-吡啶-3-基、苄基、N-甲基哌嗪-1-基、吗啉-1-基或 1H-吡啶-1-基。

在本发明的另一些更加具体实施方案中，式 I 所示的氘代化合物为

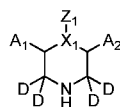




另一方面, 本发明提供了以下氘代化合物, $\text{H}_3\text{C}-\text{CD}_2$ 、



还一方面, 本发明提供了式 II 所示的氘代化合物,

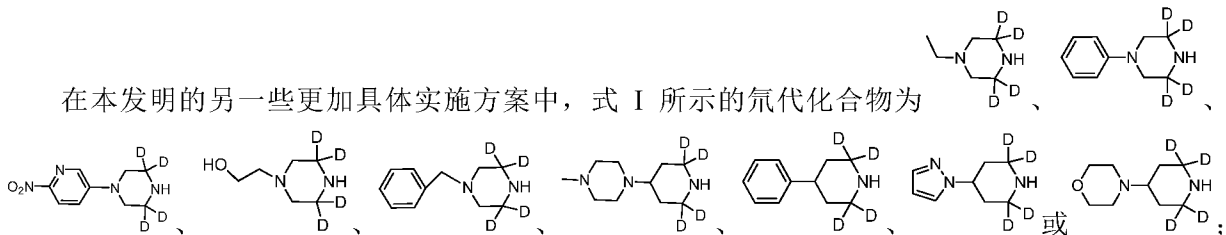


式 II

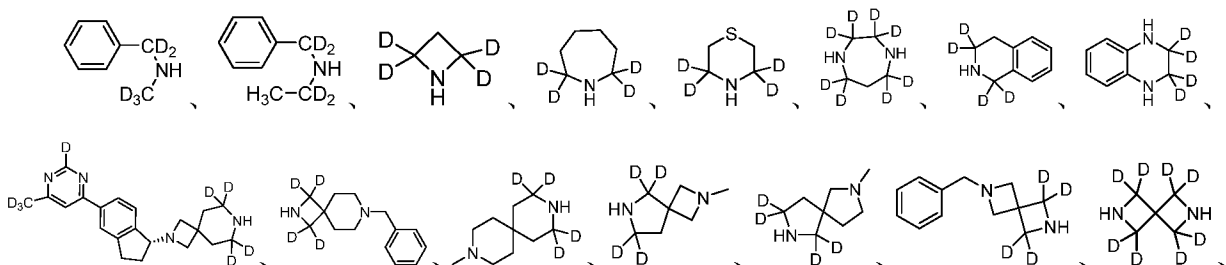
其中 X_1 选自 CH 或 N; A_1 、 A_2 或 Z_1 各自独立的选自氢、卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、烷氧基羰基、烷硫基、氰基、羟基、硝基、亚硝基、羧基和氨基, 其中上述基团任选地被一种或多种下述取代基取代: 卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、卤素取代的低级烷基、环烷基、卤素取代的环烷基、低级烷氧基、卤素取代的低级烷氧基、低级烷硫基、卤素取代的低级烷硫基、单-烷基氨基、二-烷基氨基、环烷基氨基和任选被一个或多个卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基取代的芳基或杂芳基;

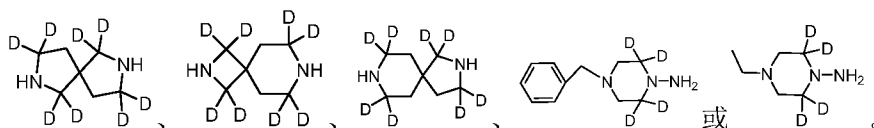
优选地, A_1 和 A_2 各自独立的选自氢, Z_1 选自乙基、羟乙基、亚硝基、苯基、6-硝基-吡啶-3-基、苄基、N-甲基哌嗪-1-基、吗啉-1-基或 1H-吡唑-1-基;

在本发明的另一些更加具体实施方案中, 式 I 所示的氘代化合物为



另一方面, 本发明提供了以下氘代化合物,





除非另有定义, 否则本文所有科技术语具有的涵义与所声称的主题所属领域技术人员通常理解的涵义相同。除非另有说明, 本文全文引用的所有专利、专利申请、公开材料通过引用方式整体并入本文。如果本文对术语有多个定义, 以本章的定义为准。如果引用的是 URL 或其它这种标识符或地址, 应理解这种标识符会改变, 因特网上的特定信息来去自由, 但是通过搜索因特网或其它合适的参考资源可以找到相应的信息。这里引用表明这些信息的可获得和公开传播。

可在参考文献(包括 Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York) 中找到标准化学术语的定义。除非另有说明, 否则采用本领域技术范围内的常规方法, 如质谱、NMR、HPLC、IR 和 UV/Vis 光谱法和药理学方法。除非提出具体定义, 否则本文描述的与分析化学、有机合成化学以及药物和药物化学的实验方法和技术有关的术语是本领域已知的。可在化学合成、化学分析、药物制备、制剂和递送, 以及对患者的治疗中使用标准技术。例如, 可利用厂商对试剂盒的使用说明, 或者按照本领域公知的方式或本发明的说明来实施反应和进行纯化。通常可根据本说明书中引用和讨论的多个概要性和较具体地文献中的描述, 按照本领域熟知的常规方法实施上述技术和方法。在本说明书中, 可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的结构部分和化合物。

当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时, 该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等同的取代基。

除非另有说明, 否则所用的通用化学术语, 例如但不限于, “烷基”、“胺”、“芳基”等同乎其任选取代的形式。例如, 本文所用的“烷基”包括任选取代的烷基。

本文所用术语“基团”是指分子中的特定片段或官能团。化学部分通常被认为是嵌入或附加到分子上的化学实体。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生, 该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。例如, 下文定义的“任选取代的烷基”是指“烷基”或“取代的烷基”。此外, 任选取代的基团可以是未被取代(如 CH_2CH_3)、完全取代(如 CF_2CF_3)、单取代(如 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$)或介于完全取代和单取代之间的取代程度(如 CH_2CHF_2 、 CF_2CH_3 、 CFHCHF_2 等)。本领域技术人员可理解, 对于包含一个或多个取代基的任何基团, 不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式(例如, 取代烷基包括任选取代的环烷基, 相应地, 环烷基被定义为包括任选取代的烷基, 如此反复)。因此, 所述取代基通常应被理解为最大分子量为约 1,000 道尔顿, 更通常地, 最大约 500 道尔顿(除显然需要大分子取代基的情况之外, 例如多肽、多糖、聚乙二醇、DNA 和 RNA 等)。

本文单独或组合使用的术语“烃”是指仅包含碳原子和氢原子的化合物或化学基团。

本文单独或组合使用的术语“杂原子”或“杂”是指除碳和氢之外的原子。杂原子独立地选自氧、氮、硫、磷、硅、硒和锡, 但不限于这些原子。在出现两个或更多杂原子的实施方式中, 所述两个或更多杂原子可彼此相同, 或者所述两个或更多杂原子中的一些或全部彼此不同。

本文单独或组合使用的术语“烷基”是指任选取代的直链或任选取代的支链的一价饱和烃。本文的“烷基”可具有 1-约 18 个碳原子, 或具有 1-约 10 个碳原子, 优选 1-6 个碳原子。本文单独或组合使用的“低级烷基”是指碳数较少的烷基, 例如其具有 1-约 8 个碳原子, 优选 1-约 6 个碳原子, 或 1-约 4 个碳原子。本文的烷基实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基和己基, 以及更长的烷基基团, 如庚基和辛基等。本文中出现数字范围时, 例如“ $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基”或“ C_{1-6} 烷基”是指可由 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子或 6 个碳原子构成的烷基, 本文

的烷基也包含未指定数字范围的情况。

本文组合使用的“烷基”包括但不限于包含在“烷氧基”、“烷硫基”、“单-烷基氨基”和“二-烷基氨基”等中的“烷基”。

本文单独或组合使用的术语“烯基”是指任选取代的直链或任选取代的支链的一价烃，其具有一个或多个碳-碳双键。所述烯基例如具有 2-约 18 个碳原子，或具有 2-约 10 个碳原子，更优选 2-约 6 个碳原子。这些基团中的双键可以为顺式或反式构型，并应被理解为包含所述两种异构体。实例包括但不限于乙烯基(-CH=CH₂)、1-丙烯基(-CH₂CH=CH₂)、异丙烯基(-C(CH₃)=CH₂)、丁烯基和 1,3-丁二烯基等。

本文单独或组合使用的术语“炔基”是指任选取代的直链或任选取代的支链的一价烃，其具有一个或多个碳-碳三键。例如所述炔基具有 2-约 18 个碳原子或 2-约 10 个碳原子，更优选 2-约 6 个碳原子。本文的炔基实例包括但不限于乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基和 1,3-丁二炔基等。

本文单独或组合使用的术语“卤素取代的烷基”是指任选取代的烷基基团，如上定义的，其中一个或多个氢原子被替换成氟、氯、溴或碘原子或其组合。在一些实施方式中，使用彼此相同的卤素原子替换两个或多个氢原子(例如二氟甲基、三氟甲基)；在其它实施方式中使用彼此并不完全相同的卤素原子替换两个或多个氢原子(例如 1-氯-1-氟-1-碘乙基)。卤素取代的烷基的非限定性实例为氟甲基和溴乙基。

本文单独或组合使用的术语“环”、“环状”以及“……元环”是指如本文所述的任意共价闭合的结构，其包括脂环、杂环、芳环、杂芳环和多环稠合环系或多环非稠合环系。环可被任意取代。环可形成稠合环系部分。术语“元”是指组成环的骨架原子的数目。因此，举例而言，环己烷、吡啶、吡喃和噻吩为六元环，而环戊烷、吡咯、四氢呋喃和噻吩为五元环。

本文单独或组合使用的术语“稠合”是指其两个或多个环共同具有一个或多个键的环结构。

本文单独或组合使用的术语“环烷基”是指任选取代的一价饱和烃环，其包含 3-约 15 个成环碳原子或 3-约 10 个成环碳原子，也可包括作为取代基的其它非成环碳原子(例如甲基环丙基)。环烷基可具有 3 至约 10 个或 3-约 8 个或 3-约 6 个或 3-5 个成环原子，环烷基的实例包括但不限于环丙烷、环丁烷、环戊烷和环己烷。

本文单独或组合使用的术语“低级环烷基”是指成环原子数较少的环烷基，例如含有 5 到约 10 个或 5 到约 6 个或 5 到 6 个成环原子或者 3 至 6 个成环原子，例如具有 3、4、5 或 6 个成环原子。

“杂环烷基”的非限制性实例包括吖嗪基(azinyl)、氮杂环丁烷基(azetidiny)、氧杂环丁基(oxetanyl)、硫杂环丁基(thietanyl)、高哌啶基(homopiperidiny)、氧杂环庚基(oxepanyl)、硫杂环庚基(thiepanyl)、氮杂氧杂环庚三烯基(oxazepiny)、二氮杂环庚三烯基(diazepiny)、氮杂硫杂环庚三烯基(thiazepiny)、1,2,3,6-四氢吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吲哚基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂环己基(dioxanyl)、1,3-二氧戊环基(1,3-dioxolany)、吡唑啉基、二硫环己基(dithianyl)、二硫环戊基(dithiolany)、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基(imidazolidiny)、3-氮杂双环[3.1.0]己基、3-氮杂双环[4.1.0]庚基、3H-吲哚基和喹啉基等。该术语还包括糖类的所有环状形式，包括但不限于单糖、二糖和寡糖。

本文单独或组合使用的术语“芳基”是指任选取代的芳香烃基，其具有 6-约 20 个成环碳原子，并包括稠合环和非稠合芳基环。稠合芳基包含 2-4 个稠合的环，其中连接环是芳环，其它每个环可以为脂环、杂环、芳环、杂芳环或其任意组合。进一步的，术语芳基包括稠合和非稠合环。此外，术语芳基包括但不限于单环、双环、三环或更多环。芳基(例如单环芳基)包括例如 6 至约 12 个、6 至约 10 个或 6 至约 8 个成环碳原子。单环芳基的非限制性实例包括苯基，稠合环芳基包括萘基、菲基、蒽基、萹基(azulenyl)，非稠合的双-芳基包括联苯基。

本文单独或组合使用的术语“杂芳基”是指任意取代的一价芳基，其包含约 5 至约 20 个骨架成环原子，其中一个或多个成环原子为杂原子，所述杂原子独立地选自氧、氮、硫、磷、硅、硒和锡，但不限于此；其前提是所述基团的环不包含两个相邻的 O 或 S 原子。在环中出现两个或更多杂原子的实施方式中，所述两个或更多杂原子可彼此相同，或者所述两个或更多杂原子中的一些或全部彼此不

同。术语杂芳基包括任选取代的具有至少一个杂原子的稠合的或非稠合的杂芳基。术语杂芳基还包括含 5 至约 12 个骨架成环原子的稠合的和非稠合的杂芳基, 以及含 5 至约 10 个骨架成环原子的稠合的和非稠合的杂芳基。可通过碳原子或杂原子与杂芳基结合。因此, 非限制性的举例, 咪唑基可通过其任一碳原子(咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基)或其氮原子(咪唑-1-基或咪唑-3-基)与母体分子相连。类似地, 杂芳基可通过其任意或全部碳原子和/或任意或全部杂原子被进一步取代。稠合的杂芳基可包含 2-4 个稠合环, 其中连接环是杂芳环, 其它每个环可以为脂环、杂环、芳环、杂芳环或其任意组合。单环杂芳基包括但不限于具有 5 至约 12 个、5 至约 10 个、5 至约 7 个或 6 个成环原子的单环杂芳基。单环杂芳基的非限定性实例包括吡啶基, 稠合环杂芳基包括苯并咪唑基、喹啉基、吲哚基, 非稠合的双-杂芳基包括二吡啶基。杂芳基的其它实例包括但不限于: 呋喃基、噻吩基、噁唑基、吡啶基、吩噻基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基(benzothiadiazolyl)、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯并噁二唑基、苯并三唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡嗪基(indoliziny)、异噻唑基、异吡唑基噁二唑基、吡唑基、吡啶基、哒嗪基(pyridazyl)、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、吡唑基、嘌呤基、酞嗪基、蝶啶基(pteridinyl)、喹啉基、喹唑啉基、喹噁啉基(quinoxaliny)、三唑基、四唑基、噻唑基、三嗪基和噻二唑基(thiadiazolyl)等, 及其氧化物, 例如吡啶基-N-氧化物等。

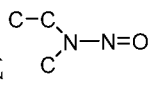
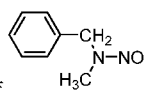
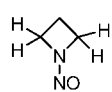
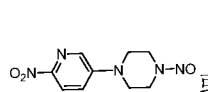
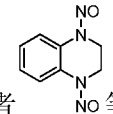
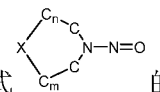
本文单独或组合使用的术语“杂环基/杂环”是指杂脂环和杂芳基。本文中杂环的碳原子数目时(例如 C_1-C_6 杂环), 所述环中必然存在至少一个非碳原子(杂原子)。例如“ C_1-C_6 杂环”的命名仅涉及环中碳原子的数目, 而不涉及环中原子的总数。如“4-6 元杂环”的命名是指环中所含的原子总数(即四、五或六元环, 其中至少一个原子为碳原子, 至少一个原子为杂原子, 且剩余的 2-4 个原子为碳原子或杂原子)。对于具有两个或更多杂原子的杂环而言, 所述两个或更多杂原子可以彼此相同或不同。杂环可被任意取代。非芳香杂环基团包括环上仅具有 3 个原子的基团, 而芳香杂环基团环上必须至少具有 5 个原子。可通过杂原子或碳原子与杂环相连(即连接到母体分子或进一步取代)。本文中的“杂环基/杂环”包括杂环烷基。本文的“低级杂环基”或“低级杂环烷基”等是指成环原子数较少的杂环基, 例如具有 5 至约 10 个或 5-约 8 个或 5 或 6 个成环原子。

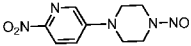
本文单独或组合使用的术语“卤素”、“卤代”或“卤化物”是指氟、氯、溴和碘。

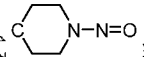
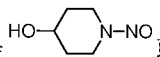
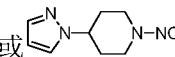
本文单独或组合使用的术语“烷氧基”是指烷基醚基, O-烷基, 其包括 O-脂基和 O-碳环基, 其中烷基、脂基和碳环基可被任选地取代, 并且其中的术语烷基、脂基和碳环基如上文的定义。烷氧基的非限定性实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基等。

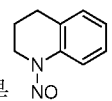
本文单独或组合使用的术语“烷硫基”是指“-S-烷基”, 其包括-S-脂基和-S-碳环基。其中的烷基、脂基和碳环基如上文的定义。烷硫基的非限定性实例包括甲硫基、乙硫基、丙硫基和丁硫基等。

本文单独或组合使用的术语“低级烷基”、“低级烷氧基”、“低级烷硫基”是指碳原子数为 1~约 8 个, 或 1~6 个或 1~5 个或 1~4 个或 1~3 个或 1~2 个的所述烷基、烷氧基和烷硫基。

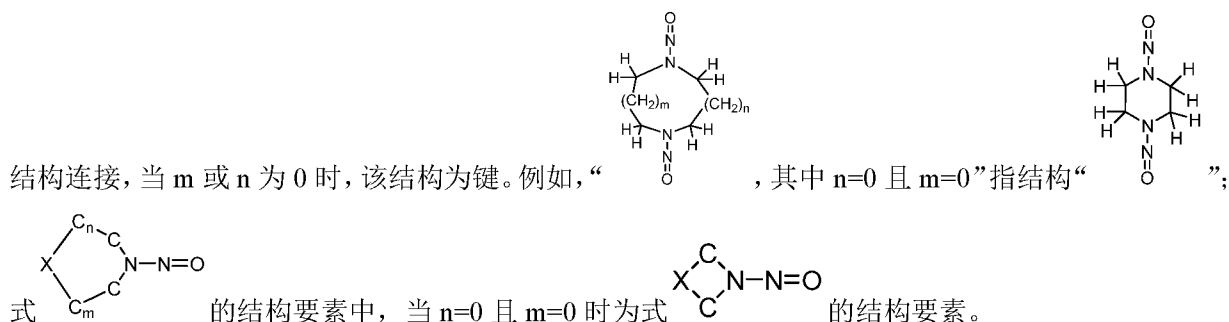
本文单独或组合使用的“结构要素”是指化合物结构中含有的部分结构。例如, 包含式  的化合物可以是 、、 或者  等; 包含式  的

结构要素的化合物可以是  (当 X 为 C, $n=1$ 且 $m=1$ 时) 或  (当 X 为 N, $n=1$

且 $m=1$ 时) 等; 而包含式  结构要素的化合物可以是  或  等, 但不能

是  。

本文单独或组合使用的 C_n 、 C_m 、 $(CH_2)_n$ 或 $(CH_2)_m$ 等, 指化合物结构中具有 m 或 n 个 C 或者 CH_2



本文单独或组合使用的术语“氘代”是指化合物的某个或某些氢原子被氘原子取代。

本文单独或组合使用的术语“氘代化合物”是指含有氘原子的化合物。

本文单独或组合使用的术语“非氘代化合物”是指不含有氘原子的化合物。

本文单独或组合使用的术语“氘代率”是指非氘代化合物转化为目标氘代化合物后将产物进行分离, 分离的产物通过质谱检测得到的氘代百分比, 它代表非氘代化合物目标位置上的氢转化为氘的程度。

本文单独或组合使用的术语“一次氘代率”是指将非氘代化合物转化为目标氘代化合物的反应进行一次一次的氘代率。

本文单独或组合使用的术语“二次氘代率”是指将非氘代化合物转化为目标氘代化合物的反应重复两次的氘代率。

本文单独或组合使用的术语“氘代醇”是指醇的羟基上的氢原子被氘原子取代的化合物, 也包括醇上的其它氢原子部分或者全部取代后的化合物, 例如, 氘代甲醇-D (CH_3OD) 是指甲醇的羟基上的氢原子被氘原子取代, 而其它氢原子未被氘原子取代的化合物; 氘代甲醇-D₄ (CD_3OD) 是指甲醇上的所有氢原子均被氘原子取代后的化合物。

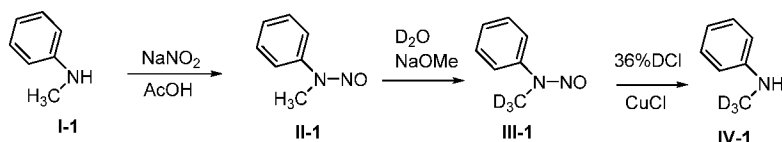
本文所用 C_1 - C_n 包括 C_1 - C_2 、 C_1 - C_3 、..... C_1 - C_n 。举例而言, 所述“ C_1 - C_4 ”基团是指该部分中具有 1-4 个碳原子, 即基团包含 1 个碳原子, 2 个碳原子、3 个碳原子或 4 个碳原子, C_1 - C_2 和 C_1 - C_3 也一样。因此, 举例而言“ C_1 - C_4 的氘代醇”是指有 1-4 个碳原子的氘代醇, 即所述氘代醇选自氘代甲醇、氘代乙醇、氘代丙醇、氘代异丙醇、氘代正丁醇、氘代异丁醇、氘代仲丁醇和氘代叔丁醇; 再如“ C_1 - C_4 的醇钠”是指有 1-4 个碳原子的醇钠, 即所述醇钠选自甲醇钠、乙醇钠、丙醇钠、异丙醇钠、正丁醇钠、异丁醇钠、仲丁醇钠和叔丁醇钠。

本发明氘代化合物I的制备方法, 所用氘源为重水或者氘代醇, 氘源容易获得, 且价格较低, 操作简便易制备, 氘代时间短, 氘代率高, 一次氘代率可达90%以上, 后续可以很容易的将氘代化合物I转化为氘代化合物II或氘代化合物III, 所述氘代过程和后续转化过程没有使用毒性大的试剂, 绿色环保, 特别适合应用于开发氘代药物, 使大规模工业化生产氘代药物成为可能。

实施例

本发明通过以下实施例可以更详细地说明本发明, 它们仅仅是实施例, 并不限制本发明, 凡是基于本发明所实现的技术, 均属于本发明的范围。

实施例1: N-[D₃]甲基苯胺(式IV-1化合物)的制备



(E/Z)N-亚硝基-N-甲基苯胺(式II-1化合物)的制备: 在0℃下将NaNO₂(7.84 g, 112 mmol)和水(20 mL)的溶液慢慢滴加入到N-甲基苯胺(8.0 g, 74.68 mmol)、水(9.6 mL)和醋酸(48 mL)组成的溶液中, 滴加完毕后保持0℃搅拌反应2小时, 反应完后用二氯甲烷萃取4次(每次20 mL), 二氯甲烷层用饱和氯化钠水溶液洗涤二次(每次10 mL), 加入无水碳酸钠和无水硫酸镁进行干燥, 过滤, 滤液减压浓缩,

将浓缩物用二氯甲烷溶解后用饱和碳酸钠溶液调节至pH大于7。将有机相用无水硫酸镁干燥后,过滤,滤液减压浓缩,得到9.5 g黄绿色液体。

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 7.56-7.53 (2H, m), 7.48 (2H, m), 7.36 (1H, m), 3.46 (3H, m).HRMS (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 137.0707.

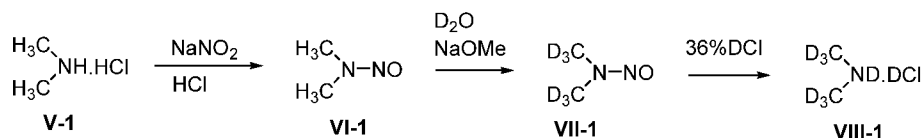
N-亚硝基-N-[D₃]甲基苯胺(式 III-1 化合物)的制备: 将式 II-1 化合物 (5.004g, 36.7mmol)、MeOD(59mL)、D₂O (59mL)和甲醇钠(5.964g, 110.4mmol)加入三口瓶中。密封并用氮气冲洗五次后在氮气保护下加热至 80℃反应 24 小时,反应毕加入甲苯后在 40℃下减压浓缩,然后用二氯甲烷萃取,有机相用水洗至弱碱性再用饱和氯化钠水溶液洗涤。有机相用无水硫酸镁干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,得到 4.60g 黄色油状物,质谱检测一次氘代率>95%(D₃)。

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 7.55-7.52(2H, m), 7.48 (2H, m), 7.36 (1H, m),在 3.46 ppm 左右的质子峰消失; HRMS (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$) m/z 140.0905.

N-[D₃]甲基苯胺(式IV-1化合物)的制备: 在0℃下将CuCl (18.3mg, 0.184mmol)溶于35%DCI的重水溶液(10mL)中,氮气保护下加入含有式III-1化合物(144mg, 1.034mmol)的三口瓶中,室温搅拌四十分钟,0℃下缓慢滴加10mol/L的NaOH溶液,调节反应液PH值大于9。用二氯甲烷萃取反应液,将有机项用水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,得式IV-1化合物(87 mg)。

^1H NMR(300MHz, D₂O): δ 7.18 (2H, m), 6.6 (1H, m), 6.5 (2H, m),在2.75 ppm左右的质子峰消失; HRMS(ESI, $\text{M}+\text{H}^+$) m/z 111.0996.

实施例2: 二-[D₃]甲基胺盐酸盐(式VIII-1化合物)的制备



(E/Z)N-亚硝基二甲基胺(式VI-1化合物)的制备: 称量式V-1化合物(45 g, 0.552mol)和2mol/L的HCl水溶液(165mL)于500mL两颈瓶中,降温到0℃,将NaNO₂ (57g,0.826mol)用180mL水溶解后,在0℃下滴加进入反应瓶中,滴加完毕后保持0℃反应2小时,室温下搅拌过夜,反应完毕后用二氯甲烷萃取4次,二氯甲烷层加入无水碳酸钠和无水硫酸镁进行干燥,过滤,滤液在不高于30℃下减压浓缩,得到式VI-1化合物 (29.33g, 黄绿色液体)。

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 3.04 (s, 3H, 与N=O基团同则异构体), 3.76 (ms, 3H, 与N=O基团反则异构体); MS (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$) m/z 75.1.

N-亚硝基二-[D₃]甲基胺(式 VII-1 化合物)的制备: 将式 VI-1 化合物(28.82g,0.389mol)置于单颈烧瓶中,加入 D₂O (360mL),分数次加入甲醇钠 (10g,0.185mol),氮气保护下加热至 80℃,保持该温度下反应 24 小时,用二氯甲烷对反应液进行萃取 4 次(每次 100mL),有机层减压浓缩,得到式 VII-1 化合物(28.33g, 黄色液体),质谱检测一次氘代率大于 94%(D₆)。

^1H NMR(300MHz, CDCl_3):在 3.04 和 3.76 ppm 左右的质子峰消失; MS (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$) m/z 81.1;

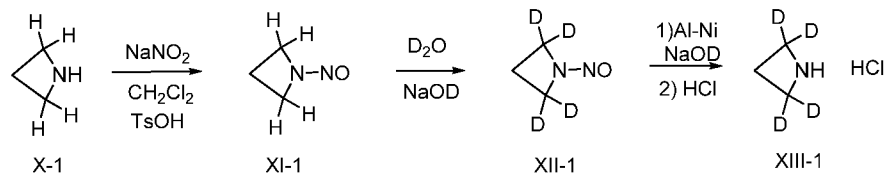
二-[D₃]甲基胺盐酸盐(式VIII-1化合物)的制备: 将式VII-1化合物 (2.10g, 26.22mmol)、35%的DCI的重水溶液(18mL, 216mmol)置于100mL两颈瓶中,于95℃下反应48小时,减压浓缩,得到油状液,向油状液中加入少量丙酮,搅拌,有透明晶体析出,抽滤得产物,置于50℃真空烘箱中干燥4小时,得透明状晶体式VIII-1化合物 (1.124g)。

^1H NMR(300MHz, D₂O):在2.73ppm左右的质子峰消失; MS (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$) m/z 52.1.

参照实施例1的方法将其它链状亚硝基胺制备成相应的氘代亚硝基胺以及氘代胺,与实施例1和实施例2一起,汇总结果如表1。

表1 链状氘代亚硝基胺以及链状氘代胺的结果

制备方法	起始物	亚硝基胺	氘代 N-亚硝基胺	一次氘代率	氘代胺	氘代胺的 MS ($M+H^+$)
实施例 1				95% D ₃		111.1
实施例 2				94% D ₆		52.1
参照实施例 1				93% D ₅		127.1
参照实施例 1				93% D ₄		140.1
参照实施例 1				97% D ₄		202.2
参照实施例 1				93% D ₂		124.1

实施例3: [2,2,4,4-D₄]氮杂环丁烷盐酸盐 (式XIII-1化合物) 的制备

N-亚硝基氮杂环丁烷 (式XI-1化合物) 的制备: 在一圆底烧瓶中加入式X-1化合物(5.0 g, 87.57mmol)、亚硝酸钠(9.4 g, 136.24mmol)以及二氯甲烷(100 mL)。在0℃下一边搅拌一边加入对甲苯磺酸(21.8 g, 126.59 mmol), 室温下搅拌1小时, 过滤, 滤液中加入无水硫酸钠(5.0 g)。过滤, 滤液减压浓缩, 干燥, 得式XI-1化合物(7.2 g)。

¹HNMR(300MHz, CDCl₃): 2.31 (t, 2H), 4.0 (t, 2H, Z/E 异构体), 4.73 (t, 2H, Z/E异构体); ¹³CNMR: 14.70, 52.27(Z/E 异构体), 54.78(Z/E 异构体); MS (ESI, $M+H^+$) m/z 87.1。

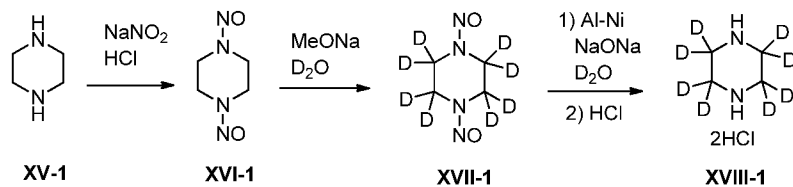
N-亚硝基-[2,2,4,4-D₄]氮杂环丁烷 (式XII-1化合物) 的制备: 在一圆底烧瓶中加入式XI-1化合物(1.1 g, 12.89mmol)、重水(15mL)以及40%NaOD的重水溶液(3mL)。在80℃下搅拌6小时, 用二氯甲烷萃取4次(每次20 mL), 再用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 干燥后得式XII-1化合物(0.98 g), 质谱检测一次氘代率大于98%(D₄)。

¹HNMR(300MHz, CD₃OD): 2.41 (s); ¹³CNMR: 14.74, 52.40(m, Z/E 异构体), 54.78(m, Z/E 异构体); MS (ESI, $M+H^+$) m/z 91.1。

[2,2,4,4-D₄]氮杂环丁烷盐酸盐 (式XIII-1化合物) 的制备: 在一圆底烧瓶中加入式XII-1化合物(6.1 g, 67.69mmol)、0.5mol/L的NaOD重水溶液(80mL), 室温下加入Ni-Al合金(20 g), 25℃下搅拌2小时, 过滤, 滤液中加入36% HCl水溶液(3 mL), 过滤, 滤液减压浓缩, 干燥后得式XIII-1化合物(6.6 g)。

¹HNMR(300MHz, CDCl₃): 2.38 (s); ¹³CNMR: 17.46, 46.81(m); MS (ESI, $M+H^+$) m/z 62.1。

实施例4: [2,2,3,3,5,5,6,6-D₈]哌嗪盐酸盐 (式XVIII-1化合物) 的制备



1,4-二亚硝基哌嗪(式 XVI-1 化合物)的制备: 向反应瓶中加入式 XV-1 化合物(80g, 930mmol), 滴加 2mol/L 的 HCl 水溶液(1040mL, 2080mmol), 搅拌 10 分钟, 然后向反应中滴加 NaNO₂ 的水溶液(152g, 2196mmol), 30 分钟滴完。反应室温搅拌 2 小时, 再将反应瓶放置析出固体, 过滤分离出固体产物, 水洗, 干燥后得到式 XVI-1 化合物(123.21g), 为淡黄色固体(产率 92.02%)。

¹HNMR(500MHz, CD₃OD): 4.54~4.55 (d, J=6.7Hz, 2H), 4.38~4.41 (t, J=11.5 Hz, 2H), 4.02~4.05(t, J=11.5, 2H), 3.80~3.81(d, J=6.7Hz, 2H)。

HRMS (ESI, M+H⁺) m/z 145.0641.

1,4-二亚硝基[2,2,3,3,5,5,6,6-D₈]哌嗪(式 XVII-1 化合物)的制备: 分别向反应瓶中加入式 XVI-1 化合物(10.0g, 69.4mmol), 甲醇钠(15.0g, 277.7mmol), 氮气下, 向反应瓶中加入重水(100mL, 15.0mol), 然后加热到 80℃, 10 小时后停止加热, 待冷却到室温后, 再将反应瓶放置析出固体, 过滤分离出固体产物, 干燥后得到式 XVII-1 化合物(8.569g), 为淡黄色固体(产率 81.61%)。

¹HNMR(300MHz, CD₃OD): 内标 2, 4, 6-三溴甲苯峰, 7.73 (s, 2H), 2.50(s, 3H), 无 1, 4-二亚硝基哌嗪质子峰出现表明完全被氘取代。

HRMS (ESI, M+H⁺) m/z 153.1344.

[2,2,3,3,5,5,6,6-D₈]哌嗪盐酸盐(式 XVIII-1 化合物)的制备: 分别向反应瓶中加入式 XVII-1 化合物(3.0g, 19.74mmol), 甲醇钠(5.99g, 0.110mol), 氮气下, 缓慢向反应液中加入重水(75mL)。分多次向反应中加入 Al-Ni 合金(24.0g), 约 2 小时加完, 过滤, 收集滤液, 进行蒸馏, 待液体全部蒸出后, 缓慢向其中滴加 35% 的 HCl 水溶液(4mL), 减压浓缩, 干燥后得到式 XVIII-1 化合物(2.865g), 为白色固体(产率 82.45%)。

¹HNMR(300MHz, CD₃OD): 内标对硝基苯甲醚峰, 8.18~8.21 (d, 2H), 7.05~7.08(d, 2H), 3.91(s, 3H)。无哌嗪二盐酸盐峰的质子峰。

HRMS (ESI, M+H⁺) m/z 95.1545.

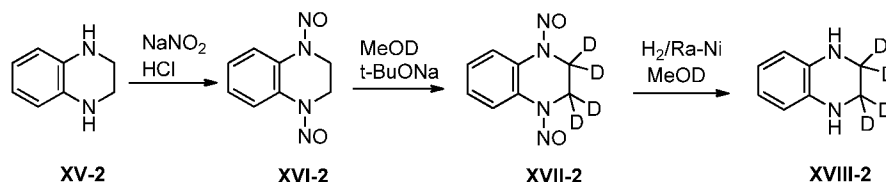
参考实施例4的方法在不同反应条件下制备氘代哌嗪盐酸盐, 结果如表2。

表2 制备氘代哌嗪盐酸盐不同反应条件下的结果

编号	反应试剂	反应温度/时间	一次氘代率 D ₈	二次氘代率 D ₈
1	D ₂ O/ CD ₃ OD (体积比 1: 1)/NaOD	75℃/5 小时	94%	ND
2	D ₂ O/ CH ₃ OD (体积比 1: 1)/NaOD	75℃/5 小时	93%	ND
3	D ₂ O/CH ₃ CH ₂ OD (1/1)/NaOD	75℃/5 小时	93%	ND
4	D ₂ O/四氢呋喃(体积比 1: 2)/NaOD	80℃/5 小时	91%	ND
5	D ₂ O/二氧六环(体积比 1: 2)/NaOD	80℃/5 小时	92%	ND
6	D ₂ O/NaOD	80℃/5 小时	95%	>98%
7	D ₂ O/NaOMe	80℃/5 小时	95%	>98%
8	D ₂ O/K ₂ CO ₃	80℃/5 小时	94%	ND
9	t-BuONa/ CH ₃ CH ₂ OD	75℃/15 小时	95%	ND
10	t-BuONa/CH ₃ OD	75℃/15 小时	95%	ND

注: ND表示未检测

实施例 5: 1,2,3,4-[2,2,3,3-D₄]四氢唑啉(式 XVIII-3 化合物)的制备方法



1,4-二亚硝基-1,2,3,4-四氢喹啶(式XVI-2化合物)的制备方法: 按实施例3制备N-亚硝基氮杂环丁烷的方法合成, 所得产物为E/Z异构物混和物(-N=O不同取向)。

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): 4.12 (s, 4H), 7.50 (t, 2H), 8.25(d, 2H); ^{13}C NMR: 37.10, 114.5, 127.5; MS (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$) m/z 193.1.

1,4-二亚硝基-1,2,3,4-[2,2,3,3- D_4]四氢喹啶(式XVII-2化合物)的制备方法: 在一圆底烧瓶中加入式XVI-2化合物(1.1 g)、MeOD(15 mL)以及NaOtBu (1.0 g)。在70℃下搅拌10小时, 减压浓缩, 用二氯甲烷萃取4次(每次20 mL), 减压浓缩, 干燥后得式XVII-2化合物(0.97 g), 质谱检测一次氘代率94%(D_4)。

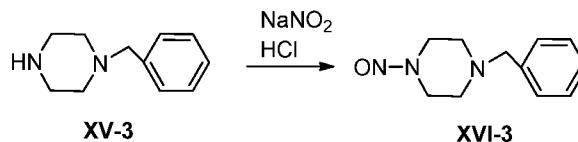
^1H NMR(300MHz, CDCl_3): 7.51 (t, 2H), 8.25(d, 2H); ^{13}C NMR: 37.10(m), 114.5, 127.5; MS (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$) m/z 197.1.

1,2,3,4-[2,2,3,3- D_4]四氢喹啶(式XVIII-2化合物)的制备方法: 分别向反应瓶中加入式XVII-2化合物 (2.0g, 10.2 mmol), MeOD (10 mL), 氮气下, 向反应液中加入Raney镍粉末 (2.0 g)。在室温搅拌下用氢气取代氮气, 反应混合物在室温下搅拌10小时, 过滤, 收集滤液, 减压浓缩除去溶剂, 干燥后得到式XVIII-2化合物 (0.845 g)。

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): 7.41 (t, 2H), 8.15(d, 2H); ^{13}C NMR: 37.10(m), 114.5, 127.5; MS (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$) m/z 139.1.

实施例 6: 1-苄基-[3,3,5,5- D_4]哌嗪 (式 XVIII-3 化合物) 制备

步骤 (1) 1-苄基-4-亚硝基哌嗪 (式 XVI-3 化合物) 制备



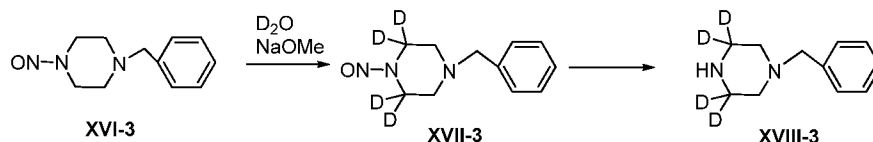
向反应瓶中加入式 XV-3 化合物(50.0g, 0.284mol), 滴加 2mol/L 的 HCl 水溶液(160mL, 0.318mol), 得到的反应液搅拌 10 分钟, 然后向反应中滴加 NaNO_2 的水溶液 (24.50g, 0.335mol 加入水 58mL), 40 分钟滴完。反应室温搅拌过夜。再将反应瓶放置析出固体, 过滤分离出固体产物, 水洗, 水层再用二氯甲烷萃取, 有机相合并, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩得到固体产物, 50℃干燥后得到式 XVI-3 化合物 (56.71g), 为淡黄色固体 (产率 97.30%, 两个异构体)。

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): 7.26~7.34 (m, 5H), 4.23~4.27(t, $J=10.4\text{Hz}$, 2H), 3.81~3.85(t, $J=10.7\text{Hz}$, 2H), 3.60(s, 2H), 2.66~2.70(t, $J=10.3\text{Hz}$, 2H), 2.43~2.46(t, $J=10.7\text{Hz}$, 2H);

^{13}C NMR(300MHz, CDCl_3): 136.72, 128.98, 128.36, 127.49, 62.18, 52.79, 51.35, 49.35, 39.17;

MS (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 206.1.

步骤 (2): 1-苄基-[3,3,5,5- D_4]哌嗪 (式XVIII-3化合物) 的制备



1-苄基-4-亚硝基[3,3,5,5- D_4]哌嗪 (式 XVII-3 化合物) 的制备: 分别向反应瓶中加入式 XVI-3 化合物 (20.0g, 97.43mmol), 甲醇钠 (15.79g, 292.29mmol), 氮气下, 缓慢向反应瓶中加入重水 (120mL)。然后加热到 80℃, 10 小时后停止加热, 再将反应瓶放置析出固体, 过滤分离出固体产物, 50℃干燥后得到式 XVII-3 化合物 (17.735g), 为淡黄色固体 (产率 86.98%), 质谱检测一次氘代率 96%(D_4)。

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): 7.25~7.33 (m, 5H), 3.56(s, 2H), 2.64(s, 2H), 2.41(s, 2H).

MS (ESI, M+Na) m/z: 232.2.

1-苄基-[3,3,5,5-D₄]哌嗪(式XVIII-3化合物)的制备:

方法 1: 分别向反应瓶中加入式 XVII-3 化合物(10.0g, 47.78mmol)、Fe(CO)₅(18.68 g, 95.56mmol)及正丁醚(50 mL), 氮气下, 然后加热回流反应 12 小时, 待冷却至室温后, 水洗二次, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩得到固体产物, 干燥后得到式 XVIII-3 化合物(7.13g), 为淡黄色油状体(收率 82.81%)。

方法 2: 向反应瓶中加入式 XVII-3 化合物(10.0g, 47.78mmol), 甲醇钠(7.74g, 143.34mmol), 氮气下, 缓慢向反应中加入重水(75mL)及氘代乙醇(d₁, 75mL)。然后加热到 70℃。反应 24 小时后停止加热, 待冷却至室温后, 分多次向反应中加入 Al-Ni 合金(30.0g), 约 2 小时加完, 反应混合物在室温下搅拌过夜。次日, 通过抽滤除去固体金属, 收集含有产物的滤液。再用 CH₂Cl₂ 萃取, 有机相合并, 无水硫酸镁干燥, 通过抽滤除去干燥剂, 旋转蒸发除去溶剂得到固体产物。最后通过减压干燥后得到式 XVIII-3 化合物(7.13g, 82.8%)。

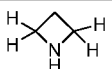
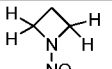
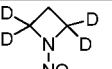
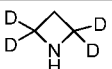
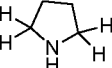
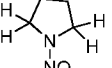
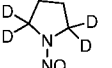
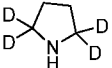
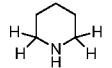
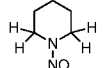
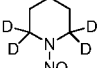
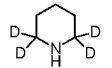
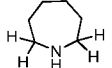
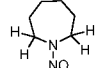
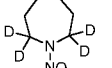
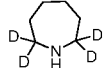
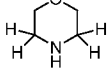
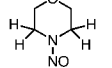
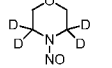
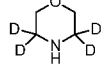
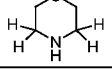
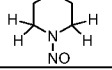
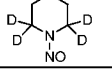
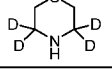
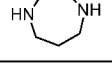
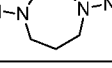
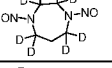
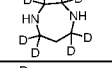
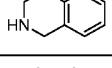
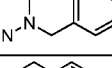
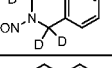
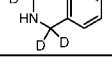
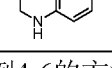
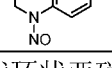
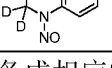
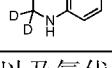
方法 3: 分别向反应瓶中加入亚硝基化合 XVII-3(146.4 mg, 0.70 mmol), 三乙胺(2.55 g, 25.2 mmol)及重水(504 mg, 25.2 mmol)。氮气下, 加入碘化钐四氢呋喃溶液(0.1mol/L, 42 mL, 4.2 mmol), 室温下搅拌 2 小时。反应完毕后, 过量的碘化钐被通入空气氧化。加入 CH₂Cl₂(20 mL), 用饱和氯化钠溶液洗一次, 无水硫酸镁干燥, 通过抽滤除去干燥剂, 旋转蒸发除去溶剂得到式 XVIII-3 化合物(0.120 g, 收率 95.0%)。

¹HNMR(300MHz, CD₃OD): 7.20~7.31 (m, 5H), 3.47(s, 2H), 2.39(s, 4H)。

MS (ESI, M+H⁺) m/z : 181.2.

参照实施例3-5的方法将环状亚硝基胺制备成相应的氘代亚硝基胺以及氘代胺, 与实施例3一起, 汇总结果如表3。

表3 环状氘代亚硝基胺以及环状氘代胺的结果

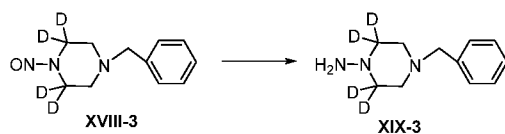
制备方法	起始物	亚硝基胺	氘代 N-亚硝基胺	一次氘代率	氘代胺	氘代胺的 MS (M+H ⁺)
实施例 3				98% D ₄		62.1
参照实施例 3				98% D ₄		76.1
参照实施例 3				89% D ₄		90.1
参照实施例 3				93% D ₄		104.1
参照实施例 3				98% D ₄		92.1
参照实施例 3				98% D ₄		108.1
参照实施例 4				93% D ₈		109.2
参照实施例 5				93% D ₄		138.1
参照实施例 5				93% D ₂		136.1

参照实施例4-6的方法将取代环状亚硝基胺制备成相应的氘代亚硝基胺以及氘代胺, 与实施例5-7一起, 汇总结果如表4。

表4 取代环状脒代亚硝基胺以及取代环状脒代胺的结果

制备方法	起始物	N-亚硝基胺	脒代 N-亚硝基胺	一次脒 代率	脒代胺	脒代胺的 MS (M+H ⁺)
实施例 5				94% D ₄		139.1
实施例 6				96% D ₄		181.1
参照实施 例 5				92% D ₄		119.1
参照实施 例 6				90% D ₄		167.1
参照实施 例 6				92% D ₄		135.1
参照实施 例 6				93% D ₄		106.1
参照实施 例 5				95% D ₄		188.2
参照实施 例 6				90% D ₄		166.2
参照实施 例 6				90% D ₄		156.1
参照实施 例 5				90% D ₄		175.2

实施例7: 1-氨基-4-苄基-[2,2,6,6-D₄]哌嗪 (式XIX-3化合物) 的制备

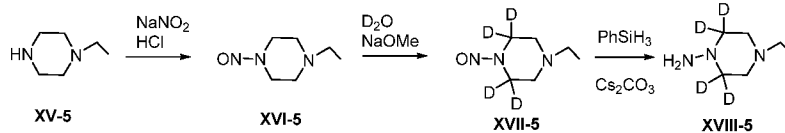


1-氨基-4-苄基-[2,2,6,6-D₄]哌嗪 (式 XIX-3 化合物) 的制备: 分别向反应瓶中加入四氢锂铝(156.6 mg, 4.12 mmol)和干燥的四氢呋喃(4 mL), 冷却反应液至-60℃, 氮气下, 缓慢向反应体系中加入式 XVIII-3 化合物 (0.862g, 4.12 mmol) 和干燥的四氢呋喃(2 mL)的溶液, 然后升温到 25℃。反应完毕后, 冷却反应液至-10℃, 向反应中慢加入水(0.16 mL), 15%的 NaOH 水溶液(0.16 mL)及水(0.48 mL), 反应混合物在室温下搅拌 2 小时。过滤, 滤液用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩得到固体产物式 XIX-3 化合物 (0.7 g)。

¹HNMR(300MHz,CD₃OD): 7.20~7.31 (m, 5H), 3.47(s, 2H), 2.39(s, 4H);

MS (ESI, M+H⁺) m/z: 196.2.

实施例8: 4-乙基-[2,2,6,6-D₄]哌嗪-1-胺 (式XVIII-5化合物) 的制备



步骤(1) 4-乙基-1-亚硝基哌嗪(式XVI-5化合物)的制备

用N-乙基哌嗪代替N-苄基哌嗪,并参照实施例6步骤(1)所示方法制备制备式XVI-5化合物。

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 4.28(2H, t, $J=5.13\text{Hz}$, piper), 3.86(2H, t, $J=5.28\text{Hz}$, piper), 2.67(2H, t, $J=5.22\text{Hz}$, piper), 2.47-2.54(2H, q, $J=7.20\text{Hz}$, CH_3CH_2), 2.43(2H, t, $J=5.40\text{Hz}$, piper), 1.12(3H, t, $J=7.20\text{Hz}$, CH_3CH_2).

HRMS (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 144.1383.

步骤(2) 4-乙基-1-亚硝基-[2,2,6,6- D_4]哌嗪(式XVII-5化合物)的制备

用N-乙基-N-亚硝基哌嗪代替N-苄基-N-亚硝基哌嗪,并参照实施例6步骤(2)所示方法制备制备式XVII-5化合物。

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 2.64(2H, s, piper), 2.45-2.52(2H, q, $J=7.20\text{Hz}$, CH_3CH_2), 2.40(2H, s, piper), 1.11(3H, t, $J=7.20\text{Hz}$, CH_3CH_2).

HRMS (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 148.1310.

步骤3) 4-乙基-[2,2,6,6- D_4]哌嗪-1-胺(式XVIII-5化合物)的制备

称取4-亚硝基-N-乙基哌嗪(0.6g, 4.1mmol)置于反应瓶中,然后加入苯硅烷(907mg, 8.4mmol)和少量KOH(11.7mg, 0.21mmol),微波下加热,在 120°C 下反应1小时(或油浴 80°C , 10h)。冷却后加入 CH_2Cl_2 (15mL),无水硫酸镁干燥,通过抽滤除去干燥剂,旋转蒸发除去溶剂得到粗产物。通过柱层析分离(DCM:MeOH=1:1至1:3),得式XVIII-5化合物(0.387g)。

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 3.06(4H, s, piper), 2.81-2.88(2H, q, $J=7.23\text{Hz}$, CH_3CH_2), 1.23(3H, t, $J=7.23\text{Hz}$, CH_3CH_2).

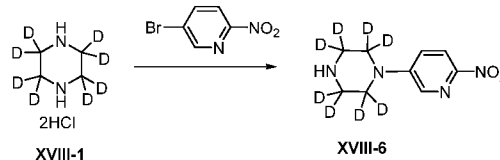
HRMS (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 134.1479.

实施例9: 氘代Palbociclib-1(式XVIII-13化合物)的制备方法

方法一

步骤(1) 4-(6-硝基吡啶-3-基)-[2,2,3,3,5,5,6,6- D_8]哌嗪-1-碳酸叔丁酯(式XVIII-7化合物)的制备

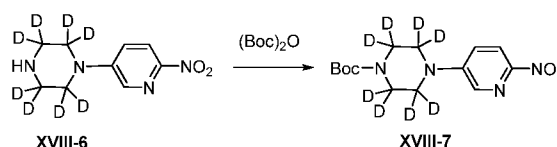
1-(6-硝基吡啶-3-基)-[2,2,3,3,5,5,6,6- D_8]哌嗪(式XVIII-6化合物)的制备



分别向反应瓶中加入式XVIII-1化合物(4.05g, 24.24mmol),固体氢氧化钠(2.69g, 67.32mmol),正丁醇(30mL),加热到 95°C ,反应4个小时后,冷却至室温。加入无水硫酸镁除去生成的少量水,然后通过抽滤除去反应中固体。滤液转移到另一反应瓶中,同时加入5-溴-2-硝基吡啶(2.46g, 12.12mmol),加热到 95°C ,反应大于40个小时,通过TLC检测反应完成后。放冷至室温,通过抽滤分离出固体产物,用乙酸异丙酯洗。最后通过减压烘箱 50°C 干燥后得到式XVIII-6化合物(3.60g),为黄色固体(产率83.52%)。

^1H NMR/HRMS (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 217.1657.

4-(6-硝基吡啶-3-基)-[2,2,3,3,5,5,6,6- D_8]哌嗪-1-碳酸叔丁酯(式XVIII-7化合物)的制备



分别向反应瓶中加入式XVIII-6化合物(3.60g, 12.12mmol),二碳酸二叔丁酯(3.176g, 14.55mmol),

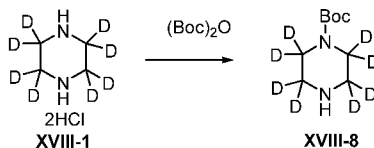
四氢呋喃 (60mL), 将反应混合物放入低温槽中 (6℃) 搅拌。然后向反应中滴加碳酸钾的溶液 (2.51g, 18.18mmol, 溶于 19mL 水中), 约三十分分钟滴加完。然后反应加热到 25℃, 1 小时后, 抽滤 (铺硅藻土)。将得到的滤液通过分液除去水相, 有机相通过浓缩得到粗品产物, 通过快速柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=5~2: 1), 最终得到式 XVIII-7 化合物 (3.38g), 为淡黄色固体 (产率 88.25%)。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 8.11~8.19(m, 2H), 7.17~7.21(dd, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 1.49(s, 9H);

MS(ESI, $\text{M}+\text{Na}$) m/z : 339.1.

方法二

[2,2,3,3,5,5,6,6- D_8]哌嗪-1-碳酸叔丁酯 (式 XVIII-8 化合物) 的制备

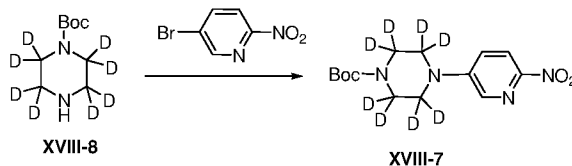


分别向反应瓶中加入 XVIII-1 化合物 (4.0g, 23.94mmol), 固体氢氧化钠 (1.01g, 25.14mmol), 甲醇 (60mL), 加热回流 3 个小时。冷却至室温后, 通过抽滤除去无机盐。滤液浓缩得到白色固体, 再向其中加入水 (26mL), 叔丁醇 (30mL), 溶清后低温冷却, 向其中加入 2.5N 氢氧化钠 (24mL, 60mmol), 再然后滴加二碳酸二叔丁酯 (2.61g, 11.97mmol) 的叔丁醇溶液。滴加完毕后, 室温搅拌过夜。通过旋转蒸发除去叔丁醇, 再通过抽滤除去形成的固体副产物。得到滤液用二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥。最后通过抽滤除去干燥剂, 浓缩除去溶剂。通过减压干燥后得到化合物 XVIII-8 (1.845g), 为白色固体 (产率 79.53%)。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, D_2O): 1.45(s, 9H);

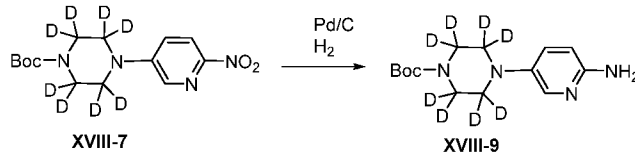
HRMS (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 195.1947.

4-(6-硝基吡啶-3-基)-[2,2,3,3,5,5,6,6- D_8]哌嗪-1-碳酸叔丁酯 (式 XVIII-7 化合物) 的制备



氮气下, 在微波反应瓶中将二甲基亚砜 (4mL) 和二异丙基乙胺 (0.308g, 2.38mmol) 分别加入 5-溴-2-硝基吡啶 (0.483g, 2.38mmol) 中, 后再向加入式 XVIII-8 化合物 (0.6g, 3.09mmol)。放入微波反应仪中, 130℃, 150PSI, 100power, 2 个小时, 滴加入水 (6mL) 淬灭反应, 1 个小时滴加完毕, 将反应放冷至 25℃ 超过 2 个小时。最后将得到的泥浆过滤, 洗涤 (先用正己烷: 水=1: 1 洗涤, 再用水洗涤 (4×5mL)), 通过减压烘箱 45℃ 干燥后得到式 XVIII-7 化合物 (0.635g), 为淡黄色固体。(粗品产率 84.33%)。

步骤 (2) 4-(6-氨基吡啶-3-基)-[2,2,3,3,5,5,6,6- D_8]哌嗪-1-碳酸叔丁酯 (式 XVIII-9 化合物) 的制备

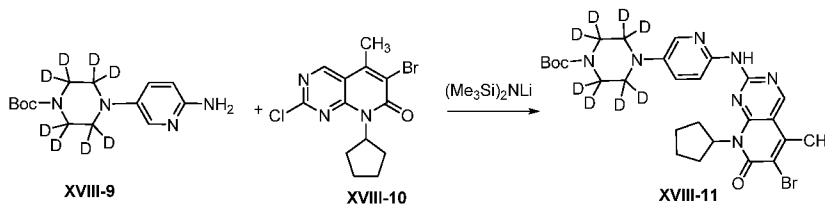


分别向加氢反应釜中加入式 XVIII-7 化合物 (2.45g, 7.75mmol), 10% 的 Pd/C (0.37g), 甲醇 (37mL)。然后排气, 氮气置换排气三次后, 再用氢气置换排气三次。最后通过氢气阀加压反应, 反应放热, 搅拌一小时后, 再等到内温降到 30℃, 打开反应釜, 通过减压抽滤出去催化剂, 滤液再通过减压蒸除溶剂, 最后减压烘箱 55℃ 干燥后得到式 XVIII-9 化合物 (1.90g), 为棕色固体 (产率 85.66%)。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 7.74~7.75(d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.15~7.19(dd, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 6.48~6.51(d, $J=8.82$, 1H), 1.49(s, 9H);

HRMS (ESI, $M+H^+$) m/z : 287.2442.

步骤(3) 4-(6-((6-溴-8-环戊基-5-甲基-7-氧-7,8-二氢吡啶[2,3-d]并哌啶-2-基)-氨基)吡啶-3-基)-[2,2,3,3,5,5,6,6- D_8]哌嗪-1-碳酸叔丁酯(式 XVIII-11 化合物)的制备

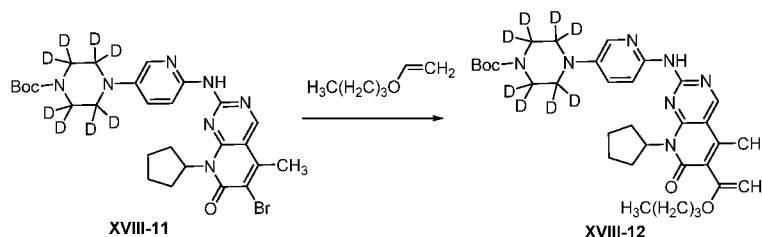


氮气下, 加入式 XVIII-9 化合物 (1.76g, 6.13mmol), 甲苯 (15mL) 及 1.2mol/L 的双三甲基硅基胺基锂的 THF 溶液 (5.11mL, 6.13mmol), 室温下 10 分钟搅拌形成深色溶液。同时在另外一个烧瓶中加入式 XVIII-10 化合物 (1.0g, 2.92mmol) 及适量甲苯, 在氮气下搅拌形成混悬液。在真空手套箱中, 氮气下将式 XVIII-10 化合物的甲苯混悬液加入之前式 XVIII-9 化合物形成的深色溶液中。室温搅拌 1 个小时后, 向反应混合物中缓慢滴加 1mol/L 的 $NaHCO_3$ 溶液淬灭反应。最后通过抽滤分离出固体产物, 依次用甲苯, 丙酮及水洗, 抽干后通过真空烘箱 60℃ 干燥, 得到式 XVIII-11 化合物 (1.074g), 为灰黄色固体 (产率 62.08%)。

1H NMR(500MHz, $CDCl_3$): 8.80(s, 1H), 8.15~8.18(m, 2H), 8.04(s, 1H), 7.32~7.34(d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.96~6.00(m, 1H), 2.61(s, 3H), 2.32~2.35(m, 2H), 2.11(m, 2H), 1.89(m, 2H), 1.69(m, 2H), 1.49(s, 9H).

HRMS (ESI, $M+H^+$) m/z : 592.2399.

步骤(4) 4-(6-((6-(1-正丁氧基烯乙基-8-环戊基-5-甲基-7-氧-7,8-二氢吡啶[2,3-d]并哌啶-2-基)-氨基)吡啶-3-基)-[2,2,3,3,5,5,6,6- D_8]哌嗪-1-碳酸叔丁酯(式 XVIII-12 化合物)的制备

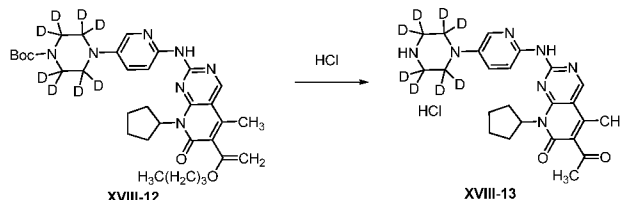


在 35mL 微波反应瓶中, 氮气下加入式 XVIII-11 化合物 (1.074g, 1.81mmol), 正丁基乙烯醚 (0.555g, 5.43mmol), 二异丙基乙胺 (0.291g, 2.23mmol) 及正丁醇 (8mL), 室温下搅拌成混悬物。然后在真空手套箱中, 氮气冲洗两次, 加入催化剂 $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0.0307g)。微波反应, 125℃, 150PSI, 100Power, 反应两个小时后, 加入异辛烷 (6mL), 反应冷却至 5℃ 左右, 向反应瓶中滴加饱和 K_2CO_3 溶液 (2mL)。后通过抽滤, 异辛烷洗 (2mL×3) 分离出产物, 最后通过真空烘箱 45℃ 干燥, 得到粗品产物, 通过快速柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯=2~1:1), 得到式 XVIII-12 化合物 (1.014g), 为灰色固体 (产率 91.60%)。

1H NMR(300MHz, $CDCl_3$): 8.74(s, 1H), 8.26~8.29(m, 2H), 7.97(s, 1H), 7.37~7.40(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.86~5.95(m, 1H), 4.52(s, 1H), 4.17(s, 1H), 3.84~3.88(t, $J=13.0$ Hz, 2H), 2.41(s, 3H), 2.37(m, 2H), 2.08~2.12(m, 2H), 1.85(m, 2H), 1.67~1.74(m, 4H), 1.49(s, 9H), 1.43~1.45(t, 2H), 0.92~0.97(t, $J=14.6$ Hz, 3H);

HRMS (ESI, $M+H^+$) m/z : 612.4005.

步骤(5): 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5-([2,2,3,3,5,5,6,6- D_8]哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)吡啶[2,3-d]并哌啶-7(8H)-酮盐酸盐(式 XVIII-13 化合物)的制备



向反应瓶中加入式 XVIII-12 化合物 (1.0g, 1.63mmol), 新蒸无水二氯甲烷 (20mL), 室温下搅拌溶清。然后将反应置于冰浴中搅拌, 缓慢向其中通入 HCl 气体。反应体系中逐渐由固体析出, 反应室温搅拌过夜。最后向反应中加入无水乙醚 (60mL), 在氮气保护下, 抽滤分离固体产物, 无水乙醚洗涤。得到固体通过真空烘箱 50℃干燥, 得到式 XVIII-13 化合物 (0.634g), 为淡黄色固体 (产率 79.05%)。

^1H NMR(300MHz, CD_3OD): 9.11(s, 1H), 8.16~8.20(dd, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 7.98~7.99(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.59~7.62(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 5.98~6.04(m, 1H), 2.50(s, 3H), 2.43(s, 3H), 2.29~2.35(m, 2H), 2.09~2.15(m, 2H), 1.89~1.92(m, 2H), 1.70(m, 2H); HRMS (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 456.2878.

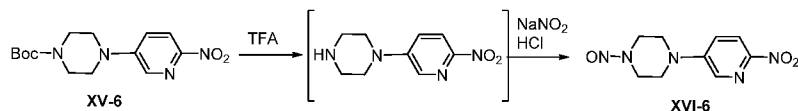
HPLC 纯度: ~99.19%;

非氘取代的相应化合物光谱: ^1H NMR(300MHz, CD_3OD): 9.12(s, 1H), 8.19~8.23(dd, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 7.99~8.00(d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 7.58~7.61(d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 5.98~6.04(m, 1H), 3.54~3.57(m, 4H), 3.45~3.46(m, 4H), 2.50(s, 3H), 2.44(s, 3H), 2.29~2.33(m, 2H), 2.09(m, 2H), 1.89~1.92(m, 2H), 1.69~1.70(m, 2H).

MS (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 448.2.

实施例 10: 氘代 Palbociclib-2 (式 XVIII-22 化合物) 的制备方法

步骤 (1) 1-(6-硝基-吡啶-3-基)-4-亚硝基哌嗪 (式 XVI-6 化合物) 的制备

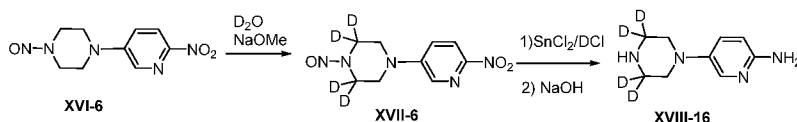


氮气下, 分别向反应瓶中加入式 XV-6 化合物 (3.7g, 0.012mol), 二氯甲烷 (50mL), 三氟乙酸 (4.75mL, 0.0615mol), 加热到回流。5 小时后, 旋蒸除去溶剂, 加入 2mol/L 的盐酸水溶液 (6.75mL, 0.0135mol)。10 分钟后, 滴加 NaNO_2 (0.95g, 0.0138mmol) 的水溶液, 约 30 分钟加完, 然后搅拌 2 小时。再将反应瓶放置析出固体, 通过抽滤, 水洗, 分离出固体产物。最后通过减压烘箱 50℃干燥得到式 XVI-6 化合物 (1.779g), 为黄色固体。

^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.27~8.28(d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 8.18~8.20(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.49~7.52(dd, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 4.45~4.48(t, 2H), 3.82~3.85(m, 4H), 3.69~3.75(m, 2H);

HRMS (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 238.0940.

步骤 (2): 5-[3',3',5',5'- D_4]哌嗪-1'-基-吡啶-2-胺 (式 XVIII-16 化合物) 的制备



1-(6-硝基-吡啶-3-基)-4-亚硝基-[3,3,5,5- D_4]哌嗪 (式 XVII-6 化合物) 的制备: 氮气下, 分别向反应瓶中加入式 XVI-6 化合物 (2.0g, 8.44mmol), 甲醇钠 (1.37g, 25.32mmol), 重水 (30mL) 及四氢呋喃 (30mL), 加热到 90℃, 反应 24 小时, 减压浓缩, 通过抽滤得到固体产物, 减压烘箱 60℃干燥后, 得到式 XVII-6 化合物, 为黄色固体, 质谱检测一次氘代率 94%(D_4)。

^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.27~8.28(d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.18~8.21(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.48~7.52(dd, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 3.82(s, 2H), 3.69(s, 2H).

HRMS (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 242.1190.

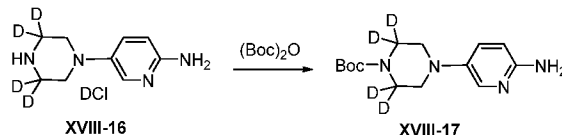
5-[3',3',5',5'- D_4]哌嗪-1'-基-吡啶-2-胺 (式 XVIII-16 化合物) 的制备: 分别向反应瓶中加入二水氯化亚锡 (13.40g, 59.36mmol), 35%的 DCI 的重水溶液 (30mL), 室温下搅拌 10 分钟后, 放入低温槽中 0℃搅拌 15 分钟。向反应瓶中加入式 XVII-6 化合物 (1.432g, 5.94mmol), 1.5 小时后, 水浴加热至 35℃反应一个小时。加入去离子水 (170mL), 滴加 50%的 NaOH 至强碱性后, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸镁干燥。通过抽滤除去干燥剂, 减压浓缩, 减压干燥得到式 XVIII-16 化合物 (1.06g, 产率 97.97%)。

^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7.76~7.77(d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.44~7.47(dd, $J=11.67\text{Hz}$, 1H),

6.73~6.76(d, J=8.88Hz, 1H), 3.02(s, 4H).

HRMS (ESI, M+H⁺) m/z: 183.1540.

步骤(3) 4-(6-氨基吡啶-3-基)-[2,2,6,6-D₄]哌嗪-1-碳酸叔丁酯(式 XVIII-17 化合物)的制备

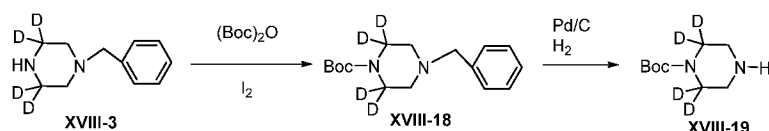


分别向反应瓶中加入式 XVIII-16 化合物(0.33g, 1.85mmol), 二氯甲烷(5mL), (Boc)₂O(0.404g, 1.85mmol), 0℃下搅拌。4 小时后缓慢升至室温反应。12 小时后, 加入乙酸乙酯搅拌, 通过抽滤除去不溶的杂质, 减压浓缩, 通过减压干燥得到式 XVIII-17 化合物。

¹HNMR(300MHz,CDCl₃): 7.60~7.61(d, J=2.5Hz, 1H), 7.29~7.33(dd, J=11.7Hz, 1H), 6.56~6.59(d, J=8.9, 1H), 2.92(s, 4H), 1.47(s, 9H).

MS (ESI, M+Na) m/z: 305.2.

步骤(4) [2,2,6,6-D₄]哌嗪-1-碳酸叔丁酯(式 XVIII-19 化合物)的制备



4-苄基-[2,2,6,6-D₄]哌嗪-1-碳酸叔丁酯(式 XVIII-18 化合物)的制备: 分别向反应瓶中加入化合物 XVIII-3 (2.0g, 11.35mmol), (Boc)₂O (2.48g, 11.35mmol), 加入 I₂ (0.288g, 1.135mmol) 催化, 室温搅拌。30 分钟后, 加入二氯甲烷(40mL), 然后再加入 5%硫代硫酸钠的水溶液(15mL), 除去单质碘。通过二氯甲烷萃取, 有机相合并后再用饱和碳酸钠的水溶液(15mL)洗, 无水硫酸镁干燥。抽滤出去干燥剂, 旋蒸除去溶剂。通过减压干燥得到式 XVIII-18 化合物(3.07g), 为黄色固体(产率 97.77%)。

¹HNMR(300MHz,CDCl₃): 7.24~7.31 (m, 5H), 3.50(s, 2H), 2.36(s, 4H), 1.45(s, 9H);

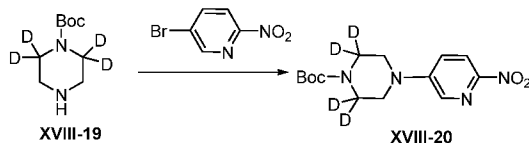
MS(ESI, M+Na) m/z: 303.2.

[2,2,6,6-D₄]哌嗪-1-碳酸叔丁酯(式 XVIII-19 化合物)的制备: 分别向加氢反应釜中加入式 XVIII-18 化合物(5.474g, 19.52mmol), 10%的 Pd/C (0.55g), 甲醇(90mL)。然后排气, 氮气置换排气三次后, 再用氢气置换排气三次。最后通过氢气阀加压反应, 50℃反应 6 小时后, 室温反应 18 小时后, 通过减压抽滤出去催化剂, 滤液再通过减压蒸除溶剂, 最后减压烘箱 40℃干燥后得到式 XVIII-19 化合物(3.98g), 为白色固体。

¹HNMR(300MHz,CDCl₃): 2.86(s, 4H), 1.46(s, 9H);

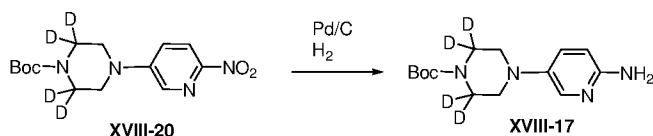
MS(ESI, M+H⁺) m/z: 191.2.

步骤(5): 4-(6-硝基吡啶-3-基)-[2,2,6,6-D₄]哌嗪-1-碳酸叔丁酯(式 XVIII-20 化合物)的制备



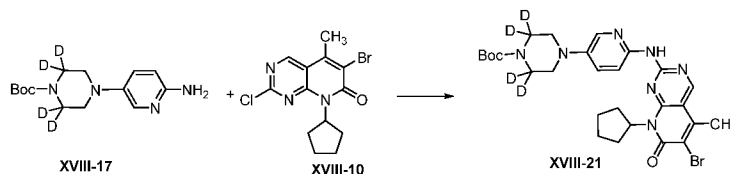
参照制备式 XVIII-7 化合物的方法制备。¹HNMR(300MHz,CDCl₃): 8.13~8.19(m, 2H), 7.19~7.23(dd, J=11.9Hz, 1H), 3.44(s, 4H), 1.49(s, 9H). MS(ESI, M+Na) m/z: 335.2

步骤(6): 4-(6-氨基吡啶-3-基)-[2,2,6,6-D₄]哌嗪-1-碳酸叔丁酯(式 XVIII-17 化合物)的制备



参照制备式 XVIII-9 化合物的方法制备。¹HNMR(300MHz,CDCl₃): 7.60~7.61(d, J=2.5Hz, 1H), 7.29~7.33(dd, J=11.7Hz, 1H), 6.56~6.59(d, J=8.9, 1H), 2.92(s, 4H), 1.47(s, 9H). MS(ESI, M+Na) m/z: 305.2.

步骤(7): (6-((6-溴-8-环戊基-5-甲基-7-氧-7,8-二氢吡啶[2,3-d]并哌啶-2-基)-氨基)吡啶-3-基)-[2,2,6,6-D₄]哌嗪-1-碳酸叔丁酯(式 XVIII-21 化合物)的制备

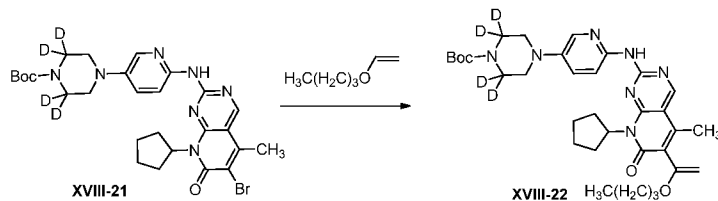


参照制备式 XVIII-11 化合物的方法制备。

¹HNMR(300MHz,CDCl₃): 8.81(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.18~8.21(d, J=9.0Hz, 1H), 8.03~8.04(d, J=2.5Hz, 1H), 7.32~7.36(dd, J=11.9, 1H), 5.92~6.04(m, 1H), 3.11(s, 4H), 2.61(s, 3H), 2.29~2.35(m, 2H), 2.11(m, 2H), 1.85~1.90(m, 2H), 1.67~1.71(m, 2H), 1.49(s, 9H).

HRMS (ESI, M+H⁺) m/z: 588.2290.

步骤(8): 4-(6-((6-((1-正丁氧基烯乙基-8-环戊基-5-甲基-7-氧-7,8-二氢吡啶[2,3-d]并哌啶-2-基)-氨基)吡啶-3-基)-[2,2,6,6-D₄]哌嗪-1-碳酸叔丁酯(式 XVIII-22 化合物)的制备

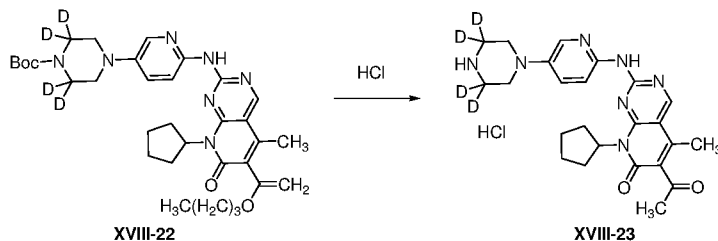


参照制备式 XVIII-12 化合物的方法制备。

¹HNMR(300MHz,CDCl₃): 8.78(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.20~8.24(d, J=9.0Hz, 1H), 8.04~8.05(d, J=2.4Hz, 1H), 7.32~7.36(dd, J=11.6, 1H), 5.84~5.96(m, 1H), 4.52~4.53(d, J=2.0Hz, 1H), 4.17~4.18(d, J=2.0Hz, 1H), 3.84~3.88(t, J=13.1, 2H), 3.10(s, 4H), 2.42(s, 3H), 2.33~2.39(m, 2H), 2.07(m, 2H), 1.84~1.87(m, 2H), 1.65~1.75(m, 2H), 1.49(s, 9H), 1.40~1.45(t, 2H), 0.92~0.97(t, J=14.73Hz, 3H).

MS (ESI, M+H⁺) m/z: 608.4.

步骤(9): 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5-([3,3,5,5-D₄]哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)吡啶[2,3-d]并哌啶-7(8H)-酮盐酸盐(式 XVIII-23 化合物)的制备



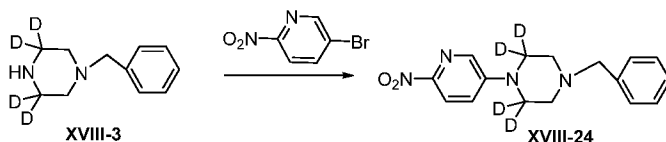
参照制备式 XVIII-13 化合物的方法制备。

¹HNMR(300MHz,CD₃OD): 9.14(s, 1H), 8.22~8.26(dd, J=12.09Hz, 1H), 8.02~8.03(d, J=2.34Hz, 1H), 7.58~7.61(d, J=8.67Hz, 1H), 5.95~6.07(m, 1H), 3.56(s, 4H), 2.50(s, 3H), 2.44(s, 3H), 2.27~2.35(m, 2H), 2.10~2.16(m, 2H), 1.90~1.96(m, 2H), 1.69~1.73(m, 2H).

HRMS (ESI, M+H⁺) m/z: 452.2716.

实施例 11: 氘代 Palbociclib-3 (式 XVIII-30 化合物) 的制备

步骤(1) 1-苄基-4-(6-硝基吡啶-3-基)-[3,3,5,5-D₄]哌嗪(式 XVIII-24 化合物)的制备

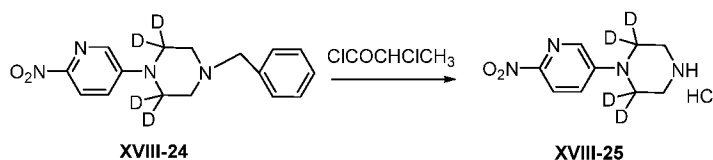


氮气下, 将二甲亚砜 (15mL) 和三乙胺 (4.10mL, 29.40mmol) 分别加入 5-溴-2-硝基吡啶 (5.97g, 29.40mmol) 中, 后再向加入式 XVIII-3 化合物 (6.89g, 38.22mmol)。反应混合物加热到 70℃, 反应过程中有固体析出。持续加热搅拌 30 个小时后, 滴加水 (12mL) 淬灭反应, 1 个小时滴加完毕, 将反应放冷至 25℃ 超过 2 个小时。最后将得到的泥浆过滤, 洗涤 (先用正己烷: 水=1: 1 洗涤, 再用水洗涤 (4×10mL)), 通过减压烘箱 45℃ 干燥后得到式 XVIII-24 化合物 (8.807g, 粗品), 为淡黄色固体 (产率 99.07%)。

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): 8.10~8.16 (m, 2H), 7.26~7.34 (m, 5H), 7.14~7.18 (dd, $J=12.1\text{Hz}$, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.61 (s, 4H);

MS (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 303.2.

步骤 (2) 1-(6-硝基吡啶-3-基)-[2,2,6,6- D_4]哌嗪盐酸盐 (式 XVIII-25 化合物) 的制备

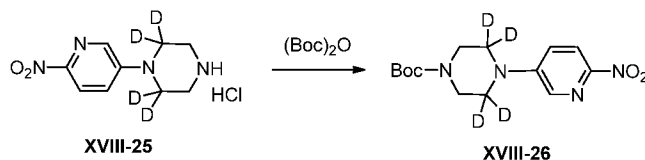


分别向反应瓶中加入式 XVIII-24 化合物 (8.458g, 27.97mmol), 氯仿 (120mL), 0℃ 下搅拌 30 分钟后, 向其中滴加氯甲酸-1-氯乙酯 (6.0g, 41.96mmol)。搅拌 30 分钟后, 取出低温槽, 加热到回流, 1 小时后降温至室温。室温搅拌 20 小时后, 减压浓缩, 加入甲醇 (80mL), 加热至回流, 1 小时后放冷至室温, 减压浓缩除去一半的甲醇, 得到的悬浊液 -20℃ 保存。24 小时后, 通过抽滤得到固体产物。最后通过减压烘箱 50℃ 干燥后得到式 XVIII-25 化合物 (6.397g), 为淡黄色固体 (产率 91.91%)。

^1H NMR(300MHz, D_2O): 8.24~8.27 (d, $J=9.27\text{Hz}$, 1H), 8.15~8.16 (d, $J=2.79\text{Hz}$, 1H), 7.50~7.54 (dd, $J=12.12\text{Hz}$, 1H), 3.46 (s, 4H).

MS (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 213.2.

步骤 (3) 4-(6-硝基吡啶-3-基)-[3,3,5,5- D_4]哌嗪-1-碳酸叔丁酯 (式 XVIII-26 化合物) 的制备

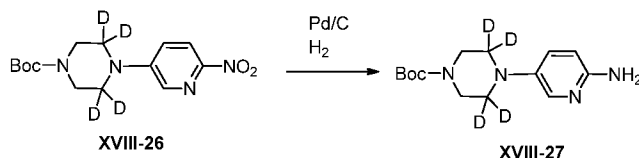


分别向反应瓶中加入式 XVIII-25 化合物 (6.0g, 24.13mmol), $(\text{Boc})_2\text{O}$ (6.32g, 28.96mmol), 四氢呋喃 (90mL), 将反应混合物放入低温槽中 (6℃) 搅拌。然后向反应中滴加碳酸钾的溶液 (5.0g, 36.20mmol, 溶于 36mL 水中), 约 30 分钟滴加完。然后反应加热到 25℃, 1 小时后, 抽滤 (铺硅藻土)。将得到的滤液通过分液除去水相, 有机相通过浓缩得到粗品产物, 通过快速柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=5~2: 1), 最终得到式 XVIII-26 化合物 (5.81g), 为淡黄色固体 (产率 77.06%)

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): 8.15~8.18 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 8.11~8.12 (d, $J=2.9$, 1H), 7.17~7.21 (dd, $J=12.1\text{Hz}$, 1H), 3.62 (s, 4H), 1.49 (s, 9H).

MS (ESI, $\text{M}+\text{Na}$) m/z : 335.2.

步骤 (4): 4-(6-氨基吡啶-3-基)-[3,3,5,5- D_4]哌嗪-1-碳酸叔丁酯 (式 XVIII-27 化合物) 的制备

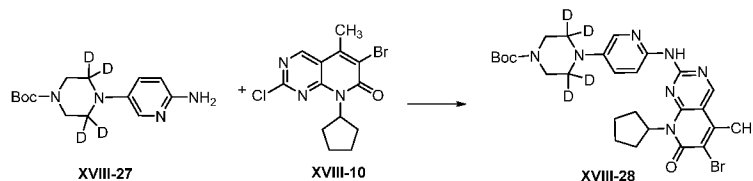


分别向加氢反应釜中加入式 XVIII-26 化合物 (5.72g, 18.31mmol), 10% Pd/C, (0.572g), 异丙醇

(90mL)。然后排气, 氮气置换排气三次后, 再用氢气置换排气三次。最后通过氢气阀加压反应, 反应放热, 搅拌一小时后, 再等到内温降到 30℃, 通过减压抽滤出去催化剂, 滤液减压浓缩, 最后减压干燥后得到式 XVIII-27 化合物 (4.964g), 为棕色固体。

^1H NMR(300MHz, CD_3OD): 7.60~7.61(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.28~7.32(dd, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 6.56~6.58(d, $J=8.9$, 1H), 3.53(s, 4H), 1.47(s, 9H)。

步骤 (5): 4-(6-((6-溴-8-环戊基-5-甲基-7-氧-7,8-二氢吡啶[2,3-d]并哌啶-2-基)-氨基)吡啶-3-基)-[3,3,5,5- D_4]哌嗪-1-碳酸叔丁酯 (式 XVIII-28 化合物) 的制备

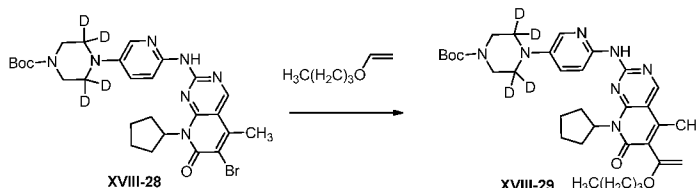


参照制备式 XVIII-11 化合物的方法制备。

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): 8.82(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.16~8.19(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.05~8.06(d, $J=3.81\text{Hz}$, 1H), 7.30~7.34(dd, $J=11.9$, 1H), 5.93~6.04(m, 1H), 3.60(bs, 4H), 2.61(s, 3H), 2.29~2.35(m, 2H), 2.11(m, 2H), 1.85~1.90(m, 2H), 1.67~1.69(m, 2H), 1.49(s, 9H)。

HRMS (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 588.2239。

步骤 (6) 4-(6-((6-(1-正丁氧基烯乙基-8-环戊基-5-甲基-7-氧-7,8-二氢吡啶[2,3-d]并哌啶-2-基)-氨基)吡啶-3-基)-[3,3,5,5- D_4]哌嗪-1-碳酸叔丁酯 (式 XVIII-29 化合物) 的制备

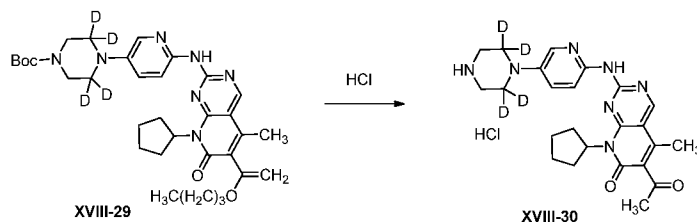


参照制备式 XVIII-12 化合物的方法制备。

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): 8.85(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.18~8.23(d, 1H), 8.05(d, 1H), 7.32~7.35(dd, 1H), 5.85~5.96(m, 1H), 4.52(d, 1H), 4.17(d, 1H), 3.84~3.88(t, 2H), 3.60(s, 4H), 2.41(s, 3H), 2.37(m, 2H), 2.07(m, 2H), 1.86(m, 2H), 1.68~1.75(m, 2H), 1.49(s, 9H), 1.38~1.40(t, 2H), 0.93~0.97(t, 3H);

MS (ESI, $\text{M}-\text{H}$) m/z : 606.4。

步骤 (7) 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((4-([2,2,6,6- D_4]哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)吡啶[2,3-d]并哌啶-7(8H)-酮盐酸盐 (式 XVIII-30 化合物) 的制备



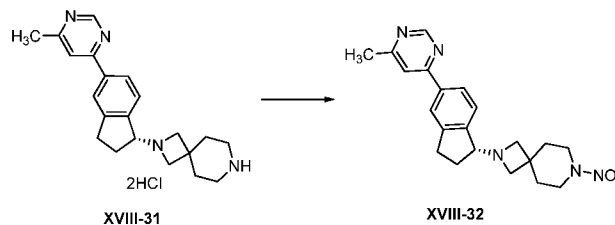
参照制备式 XVIII-13 化合物的方法制备。

^1H NMR(300MHz, CD_3OD): 9.15(s, 1H), 8.22~8.26(dd, $J=9.57\text{Hz}$, 1H), 8.01~8.02(d, $J=2.58\text{Hz}$, 1H), 7.57~7.60(d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 5.95~6.07(m, 1H), 3.44(s, 4H), 2.50(s, 3H), 2.44(s, 3H), 2.27~2.38(m, 2H), 2.10(m, 2H), 1.86~1.96(m, 2H), 1.69~1.73(m, 2H);

HRMS (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 452.2705。

实施例 12: 氘代哌嗪衍生物 (式 XVIII-34 化合物) 的制备

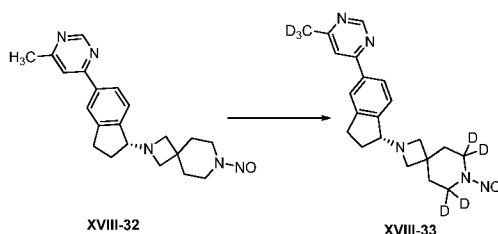
步骤 (1) (R)-2-(5-(6-甲基嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-7-亚硝基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷 (式 XVIII-32 化合物) 的制备



将(R)-2-(5-(6-甲基嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷盐酸盐(式 XVIII-31 化合物, 0.48 g, 1.18 mmol)溶于水(5 mL)中, 冷却至 0℃, 缓慢加入 NaNO₂ 水溶液(0.22 g NaNO₂ + 2 mL H₂O), 室温下搅拌过夜, 再冷却至 0℃, 滴加 NaOH 水溶液, 调节反应液 pH 至 10, 用二氯甲烷提取, 无水硫酸镁干燥, 除去干燥剂及溶剂后得产物 XVIII-32 (0.35 g).

MS (ESI, M+H⁺) m/z: 364.3

步骤(2) (R)-2-(5-(6-[D₃]甲基嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-7-亚硝基-[6,6,8,8-D₄]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷(式 XVIII-33 化合物)的制备

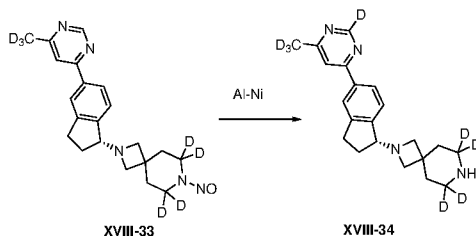


将式 XVIII-32 化合物(0.45 g, 1.24 mmol)溶于 NaOD 重水溶液(0.5 M, 10 mL)和 CH₃OD (2 mL)中, 加热至 78℃, 搅拌 34 小时, 除去溶剂, 用 CH₂Cl₂ 提取, 无水 MgSO₄ 干燥, 除去干燥剂及溶剂后得式 XVIII-33 化合物(0.42 g), 质谱检测一次氘代率大于 90%(D₇).

¹³CNMR(400MHz, CD₃OD): 167.1, 163.4, 157.2, 146.3, 145.6, 136.6, 126.6, 126.2, 122.5, 114.3, 71.6, 61.4, 47.1, 35.4, 34.5, 30.8, 29.4, 29.3.

MS (ESI, M+H⁺) m/z: 371.5.

步骤(3) (R)-2-(5-(6-[D₃]甲基[2-D]嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-[6,6,8,8-D₄]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷(式 XVIII-34 化合物)的制备



将式 XVIII-33 化合物(1.0 g, 2.70 mmol)溶于 0.5 mol/L 的 NaOD 重水和 CH₃OD 混和溶液(20 mL)和 CH₃OD(5 mL)中, 加热至 78℃, 搅拌 5 小时, 冷却至 35℃。慢慢加入 Al-Ni 合金(3.5 g)。加完后继续搅拌 15 小时。加 CH₂Cl₂(10 mL), 过滤除去固体, 滤液减压蒸馏, 将残留物溶于 CH₂Cl₂(20 mL)。饱和氯化钠溶液洗 2 次, 无水 MgSO₄ 干燥, 除去干燥剂及溶剂后得式 XVIII-34 化合物 (0.680 g)。

¹HNMR(400MHz, CDCl₃): 7.87(s, 1H), 7.81(d, 1H), 7.41(s, 1H), 7.30 (d, 1H), 3.91(m, 1H), 3.01-3.10(m, 4H), 2.75-2.85 (m, 2H), 2.02-2.17 (m, 4H), 1.80-1.91(m, 2H).

¹³CNMR(400MHz, CDCl₃): 167.2, 163.6, 145.2, 136.6, 126.5, 126.1, 122.5, 116.1, 71.5, 63.1, 52.8, 36.1, 35.5, 34.3, 31.1, 29.5.

MS (ESI, M+H⁺) m/z: 343.5

实用性

根据本发明实施例所提供的氘代化合物的制备方法可应用于化学合成领域, 尤其适用于制备氘代化合物, 能够大规模工业化生产氘代药物。

权 利 要 求 书

1、一种氙代化合物 I 的制备方法,包括在氙源和碱的存在下,非氙代化合物 I 进行反应制备氙代化合物 I,

所述非氙代化合物 I 为至少含有一个式 C-N-X 的结构要素的化合物,且其中所述式 C-N-X 的结构要素的 C 原子至少与一个氢原子连接,所述式 C-N-X 的结构要素的 N 原子不与氢原子连接,

5 所述氙代化合物 I 为所述非氙代化合物 I 的所述结构要素中,与 N 直接相连接的原子上的氢原子被氙原子全部取代后得到的化合物,该化合物至少含有一个式 C-N-X 的结构要素,且其中所述式 C-N-X 的结构要素的 C 原子至少与一个氙原子连接,所述式 C-N-X 的结构要素的 N 原子不与氙原子或氢原子连接,且与 N 直接相连接的原子不与氢原子连接,

其中 X 为亚硝基、硝基、羟基、氰基或卤素;

10 优选地,所述式 C-N-X 的结构要素为式 C-N-N=O 的结构要素;

优选地,所述氙源选自重水或 C₁-C₄ 的氙代醇中的一种或几种,优选为重水、氙代乙醇-D、氙代甲醇-D 或氙代甲醇-D₄ 中的一种或几种,最优选为重水、氙代乙醇-D、氙代甲醇-D、重水与氙代乙醇-D 的混合溶剂、重水与氙代甲醇-D 的混合溶剂或者重水与氙代甲醇-D₄ 的混合溶剂;

15 优选地,所述氙源中含有重水,且重水的含量以体积比表示占氙源的 30% 以上,优选占 50% 以上,更优选占 70% 以上,最优选占 90% 以上;

优选地,所述反应的温度不大于 90℃,优选为不大于 85℃,最优选为不大于 80℃;

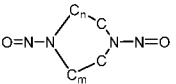
20 优选地,所述碱选自 C₁-C₄ 的醇钠、C₁-C₄ 的醇钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸锂、氙氧化钠、氙氧化钾、叔丁醇锂或氙化钠的一种或几种,优选为碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸锂、氙氧化钠、氙氧化钾、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇锂、叔丁醇钾、叔丁醇钠或氙化钠的一种或几种,更优选为氙氧化钠、甲醇钠、乙醇钠或叔丁醇锂中的一种或几种;

优选地,所述反应时间为 5-24 小时。

2、权利要求 1 所述的制备方法,其中非氙代化合物 I 包含式 $\text{C}-\text{N}-\text{X}$ 的结构要素,优选为包含式 $\text{C}-\text{N}-\text{N}=\text{O}$ 的结构要素,更优选包含式 $\text{C}-\text{C}-\text{N}-\text{N}=\text{O}$ 或 $\text{C}-\text{C}-\text{N}-\text{N}=\text{O}$ 的结构要素,最优选包含式 $\text{C}-\text{C}-\text{N}-\text{N}=\text{O}$ 或 $\text{C}-\text{C}-\text{N}-\text{N}=\text{O}$ 的结构要素。

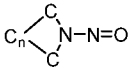
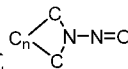
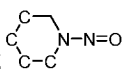
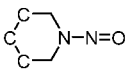
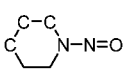
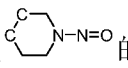
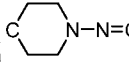
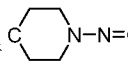
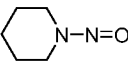
25 3、权利要求 2 所述的制备方法,其中所述非氙代化合物 I 包含式 $\text{C}-\text{N}-\text{N}=\text{O}$ 的结构要素,且该结构要素中的 N 原子不在任何一个环状结构中;优选地,所述式 $\text{C}-\text{N}-\text{N}=\text{O}$ 的结构要素为式 $\text{C}-\text{C}-\text{N}-\text{N}=\text{O}$ 或 $\text{C}-\text{C}-\text{N}-\text{N}=\text{O}$ 的结构要素;更优选为式 $\text{C}-\text{C}-\text{N}-\text{N}=\text{O}$ 、 $\text{C}-\text{C}-\text{N}-\text{N}=\text{O}$ 或 $\text{C}-\text{C}-\text{N}-\text{N}=\text{O}$ 的结构要素。

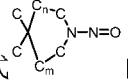
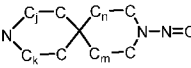
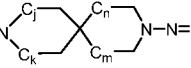
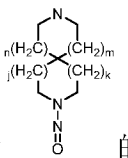
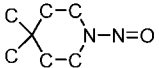
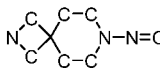
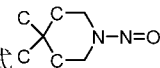
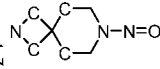
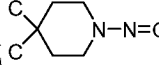
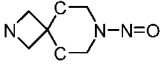
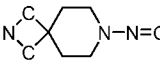
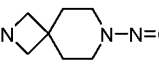
4、权利要求 2 所述的制备方法,其中所述非氙代化合物 I 包含至少两个式 $\text{C}-\text{N}-\text{N}=\text{O}$ 的结构要素;优选地,至少有两个式 $\text{C}-\text{N}-\text{N}=\text{O}$ 的结构要素中的 N 原子在同一环状结构中;更优选为包含式

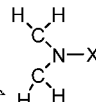
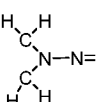
30  的结构要素,其中 n=0-7 且 m=0-7,优选为 n=0-4 且 m=0-4,或者 n=1 且 m=1。

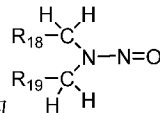
5、权利要求 2 的制备方法,其中非氙代化合物 I 包含式 $\text{C}-\text{N}-\text{N}=\text{O}$ 的结构要素,其中 X 选自 C、N、O 或 S,其中 n=0-7 且 m=0-7;优选地,当 X 选自 C 且 n 和 m 均为 1 时,该

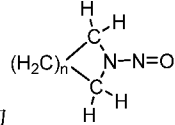
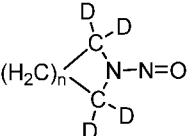
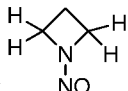
结构要素中至少有一个碳原子与非氢的基团相连接；更优选为当X选自C时，n和m不同时为1。

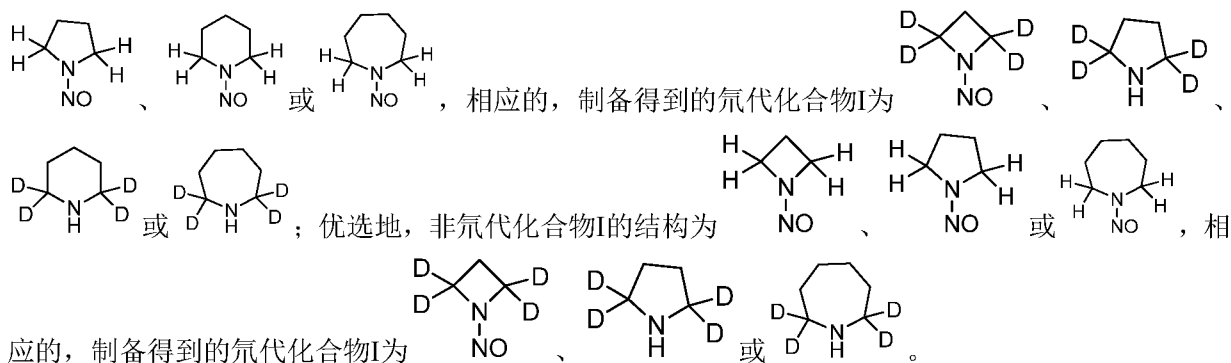
6、权利要求5的制备方法，其中非氘代化合物I包含式  的结构要素，其中n=1-4；优选地，当n=3时，该结构要素中至少有一个碳原子与非氢的基团相连接；更优选地，n不为3；具体地，所述式  的结构要素为式  的结构要素，优选为式  或  的结构要素，更优选为式  的结构要素，进一步优选为式  的结构要素，最优选地，含所述结构要素  的化合物不为 。

7、权利要求5的制备方法，其中所述非氘代化合物I包含式  的结构要素，优选为包含式  的结构要素，更优选为包含  的结构要素，最优选为包含  的结构要素；其中n=0-4、m=0-4、j=0-4且k=0-4，优选为n=0-1、m=0-1、j=0-1且k=0-1；具体地，非氘代化合物I包含式  的结构要素、包含式  的结构要素或包含式  的结构要素，优选包含式  或  的结构要素，进一步优选包含  或  的结构要素，最优选为包含式  的结构要素。

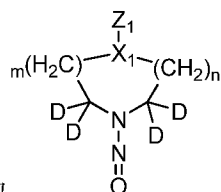
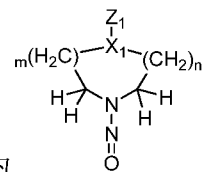
8、权利要求1的制备方法，其中式C-N-X的结构要素为式  的结构要素，优选为式 。

15 的结构要素；具体地，所述非氘代化合物I的结构为 ，其中R₁₈和R₁₉各自独立的选自氢、卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、烷氧基羰基、烷硫基、氰基、羟基、硝基、亚硝基、羧基和氨基，其中上述基团任选地被一种或多种下述取代基取代：卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、卤素取代的低级烷基、环烷基、卤素取代的环烷基、低级烷氧基、卤素取代的低级烷氧基、低级烷硫基、卤素取代的低级烷硫基、单-烷基氨基、二-烷基氨基、环烷基氨基和任选被一个或多个卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基取代的芳基或杂芳基；或者R₁₈和R₁₉相互连接共同形成3-12元的环。

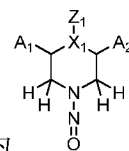
9、权利要求6或8的制备方法，其中所述非氘代化合物I的结构为 ，相应的，制备得到的氘代化合物I为 ，其中n=0-7；具体地，非氘代化合物I的结构为 、



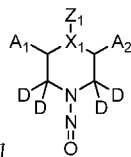
10、权利要求5或8的制备方法, 其中所述非氘代化合物I的结构为



- 5 氘代化合物I相应的为, 其中n=0-7且m=0-7, 优选为n=1-7且m=1-7, 更优选为n=1且m=1; X₁选自CH或N; Z₁选自氢、卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、烷氧基羰基、烷硫基、氰基、羟基、硝基、亚硝基、羧基和氨基, 其中上述基团任选地被一种或多种下述取代基取代: 卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、卤素取代的低级烷基、环烷基、卤素取代的环烷基、低级烷氧基、卤素取代的低级烷氧基、低级烷硫基、卤素取代的低级烷硫基、单-烷基氨基、二-烷基氨基、环烷基氨基和任选被一个或多个卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基取代的芳基或杂芳基, 优选为乙基、羟乙基、亚硝基、苯基、6-硝基-吡啶-3-基、苄基、N-甲基哌嗪-1-基、吗啉-1-基或1H-吡唑-1-基; 优选地, 当X₁为CH时, m、n不同时为1, 且Z₁不为氢; 优选地, 当X₁为N时, Z₁不为亚硝基, 更优选不为亚硝基、硝基、羟基、氰基或卤素, 进一步优选地, 当X₁为N时, Z₁不为H。

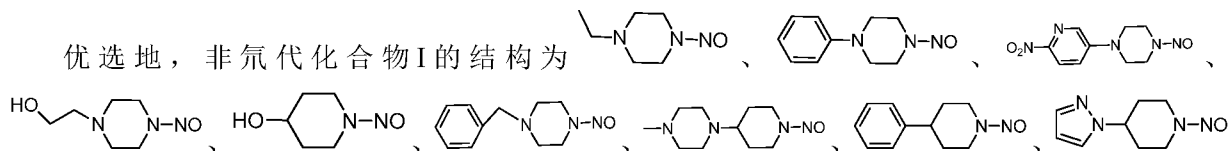


- 15 11、权利要求5或8的制备方法, 其中所述非氘代化合物I的结构为



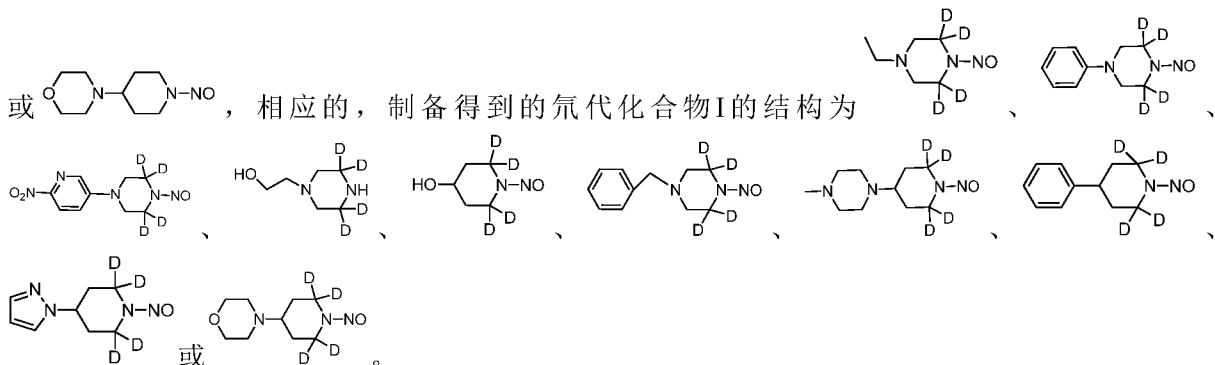
合物I相应的为, 其中X₁选自CH或N; A₁、A₂或Z₁各自独立的选自氢、卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、烷氧基羰基、烷硫基、氰基、羟基、硝基、亚硝基、羧基和氨基, 其中上述基团任选地被一种或多种下述取代基取代: 卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、卤素取代的低级烷基、环烷基、卤素取代的环烷基、低级烷氧基、卤素取代的低级烷氧基、低级烷硫基、卤素取代的低级烷硫基、单-烷基氨基、二-烷基氨基、环烷基氨基和任选被一个或多个卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基取代的芳基或杂芳基; 优选地, A₁和A₂各自独立的选自氢, Z₁选自乙基、亚硝基、苯基、6-硝基-吡啶-3-基、苄基、N-甲基哌嗪-1-基、吗啉-1-基或1H-吡唑-1-基; 优选地, 当X₁为CH时, A₁、A₂、Z₁不同时为氢; 更优选地, 当X₁为N时, Z₁不为亚硝基, 优选不为亚硝基、硝基、羟基、氰基或卤素; 进一步优选地, 当X₁为N时, Z₁不为氢;

优选地，非氘代化合物I的结构为



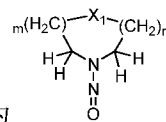
或 ，相应的，制备得到的氙代化合物I的结构为

，相应的，制备得到的氘代化合物I的结构为

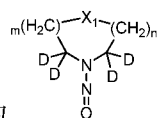


或

或 

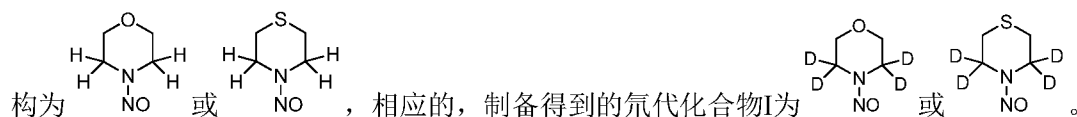


12、权利要求5或8的制备方法，其中非氘代化合物I的结构为



氙代化合物I为

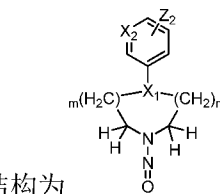
，其中 $n=0-7$ 且 $m=0-7$ ，优选为 $n=1-7$ 且 $m=1-7$ ，更优选为 $n=1$ 且 $m=1$ ；再优



构为 $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{NO} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{NO} \end{array}$ ，相应的，制备得到的氙代化合物I为

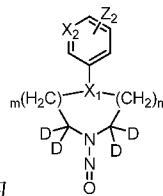
可

No



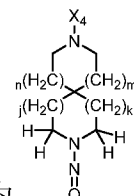
，制备得到的氙代

13、权利要求5或8的制备方法，其中所述非氕代化合物I的结构为



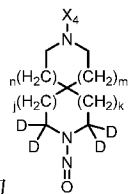
化合物I相应的为

, 其中 $n=1-7$ 且 $m=1-7$, 优选为 $n=1$ 且 $m=1$; X_1 和 X_2 各自独立的选自CH或



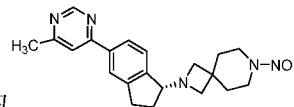
14、权利要求5或8的制备方法，所述非氙代化合物I的结构为

，制备得到的氙代化合物



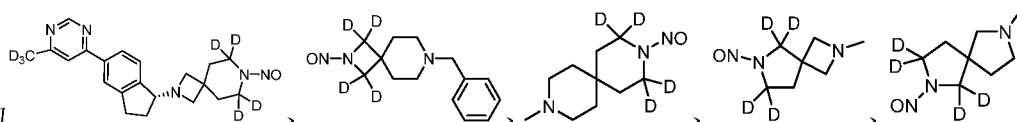
I相应的为 ，其中n=0-7、m=0-7、j=0-7且k=0-7，优选为n=0-1、m=0-1、j=0-1且k=0-1；更优选为n=0、m=0、j=1且k=1；其中X₄为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或

未取代的杂芳基；优选X₄不为氢；优选地，所述非氘代化合物I的结构为

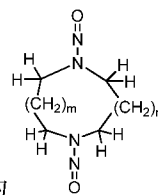


5 、、、或，制备得到的氘代

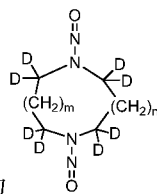
化合物I相应的为



或。



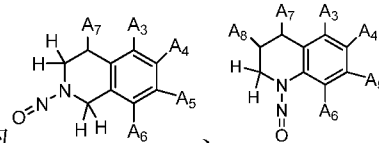
15、权利要求5或8的制备方法，其中所述非氘代化合物I的结构为 ，制备得到的氘代



化合物I相应的为 ，其中n=0-7且m=0-7，优选为n=0且m=0；优选地，所述非氘代化合物I

10 的结构为 或，制备得到的氘代化合物相应的为 或。

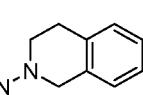
16、权利要求5或8的制备方法，其中所述非氘代化合物I的结构为

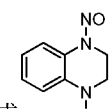
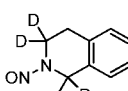
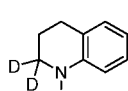
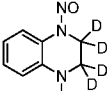


或，制备得到的氘代化合物I相应的为 、或，

其中A₃、A₄、A₅、A₆、A₇和A₈各自独立的选自氢、卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、烷氧基羰基、烷硫基、氰基、羟基、硝基、亚硝基、羧基和氨基，其中上述基团任选地被一种或多种下述取代基取代：卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、卤

素取代的低级烷基、环烷基、卤素取代的环烷基、低级烷氧基、卤素取代的低级烷氧基、低级烷硫基、卤素取代的低级烷硫基、单-烷基氨基、二-烷基氨基、环烷基氨基和任选被一个或多个卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基取代的芳基或杂芳基；优选地，A₃、

A₄、A₅、A₆、A₇和A₈各自独立的选自氢；优选地，所述非氘代化合物I的结构为 、

或 ，相应的，制备得到的氘代化合物I的结构为 、 或 。

17、权利要求1-16任一项的制备方法，包括在试剂A的存在下，将非氘代化合物I'转化为非氘代化合物I，

其中所述非氘代化合物I'为所述非氘代化合物I的所有式C-N-X的结构要素相应的为式C-NH的结构要素所对应的化合物，

其中所述试剂A是指能够提供X基团，使所述非氘代化合物I'的式C-NH的结构要素全部转化为式C-N-X的结构要素的化合物。

18、权利要求1-16的制备方法，包括在亚硝酸钠和酸的存在下，将非氘代化合物I'转化为所述非氘代化合物I，

其中非氘代化合物I'为所述非氘代化合物I的所有式C-N-X的结构要素转化为式C-NH的结构要素后的化合物，

其中X为亚硝基。

19、一种氘代化合物II的制备方法，包括权利要求1-18任一项的制备方法制备得到的氘代化合物I在还原剂的存在下进行反应制备氘代化合物II，

其中所述氘代化合物II为所述氘代化合物I的所有式C-N-X的结构要素转化为式C-NH或C-ND的结构要素后的化合物或其盐。

20、一种氘代化合物III的制备方法，包括权利要求1-18任一项的制备方法制备得到氘代化合物I在还原剂的存在下进行反应制备氘代化合物III，

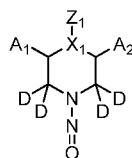
其中所述氘代化合物III为所述氘代化合物I的所有式C-N-X的结构要素转化为式C-N-NH₂的结构要素后的化合物或其盐。

21、权利要求1-18任一项的制备方法制备得到的氘代化合物I用于制备含有氘代化合物I'结构片段的化合物用途，所述氘代化合物I'结构片段是指所述氘代化合物I的全部或部分式C-N-X的结构要素转化为式C-N的结构要素后的结构片段。

22、权利要求19的制备方法制备得到氘代化合物II用于制备含有氘代化合物II'结构片段的化合物用途，所述氘代化合物II'结构片段是指所述氘代化合物II的全部或部分式C-NH或C-ND的结构要素转化为式C-N的结构要素后的结构片段。

23、权利要求20的制备方法制备得到的氘代化合物III用于制备含有氘代化合物III'结构片段的化合物用途，所述氘代化合物III'结构片段是指所述氘代化合物III的全部或部分式C-N-NH₂的结构要素转化为式C-N的结构要素后的结构片段。

24、式I所示的氘代化合物，

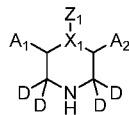


式 I

其中X₁选自CH或N；A₁、A₂或Z₁各自独立的选自氢、卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、烷氧基羰基、烷硫基、氰基、羟基、硝基、亚硝基、羧基和氨基，其中

上述基团任选地被一种或多种下述取代基取代：卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、卤素取代的低级烷基、环烷基、卤素取代的环烷基、低级烷氧基、卤素取代的低级烷氧基、低级烷硫基、卤素取代的低级烷硫基、单-烷基氨基、二-烷基氨基、环烷基氨基和任选被一个或多个卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基取代的芳基或杂芳基；优选地，
 5 A₁和A₂各自独立的选自氢，Z₁选自乙基、羟乙基、亚硝基、苯基、6-硝基-吡啶-3-基、苄基、N-甲基哌嗪-1-基、吗啉-1-基或1H-吡唑-1-基；其中，当X₁为N时，Z₁不为甲基，优选不为甲基、亚硝基、硝基、羟基、氰基或卤素；其中，当X₁为CH时，A₁、A₂、Z₁不同时为氢，且当X₁为CH，A₁和A₂同时为氢时，Z₁不为氟或羟基。

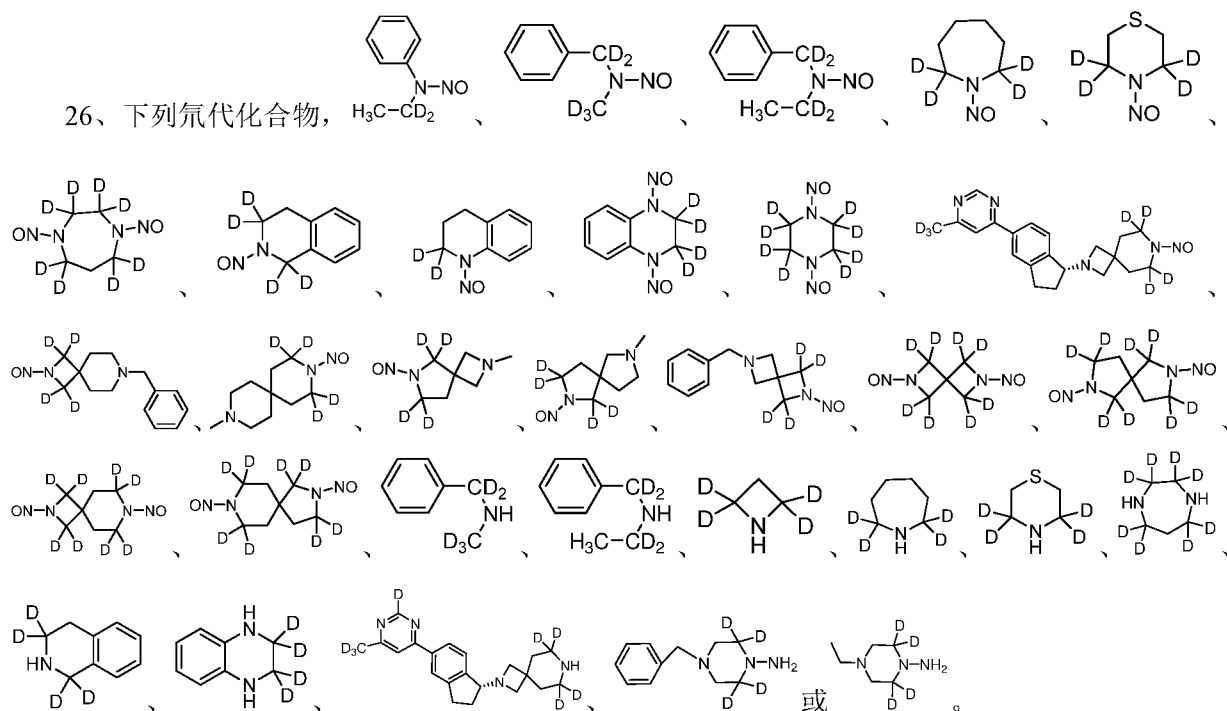
25、式II所示的氘代化合物，



式II

其中X₁选自CH或N；A₁、A₂或Z₁各自独立的选自氢、卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、烷氧基羰基、烷硫基、氰基、羟基、硝基、亚硝基、羧基和氨基，其中
 15 上述基团任选地被一种或多种下述取代基取代：卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、卤素取代的低级烷基、环烷基、卤素取代的环烷基、低级烷氧基、卤素取代的低级烷氧基、低级烷硫基、卤素取代的低级烷硫基、单-烷基氨基、二-烷基氨基、环烷基氨基和任选被一个或多个卤素、羟基、硝基、亚硝基、羧基、氨基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基取代的芳基或杂芳基；优选地，A₁和A₂各自独立的选自氢，Z₁选自乙基、羟乙基、亚硝基、苯基、6-硝基-吡啶-3-基、苄基、N-甲基哌嗪-1-基、吗啉-1-基或1H-吡唑-1-基。

26、下列氘代化合物，



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/099239

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 243/04 (2006.01) i; C07C 211/48 (2006.01) i; C07D 295/30 (2006.01) i; C07D 205/04 (2006.01) i; C07D 213/74 (2006.01) i; C07D 401/04 (2006.01) i; C07D 215/58 (2006.01) i; C07D 471/04 (2006.01) i; C07D 217/02 (2006.01) i; C07D 241/54 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C 243/-; C07C 211/-; C07D 295/-; C07D 213/-; C07D 401/-; C07D 215/-; C07D 471/-; C07D 217/-; C07D 241/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNKI; CNABS; CPRS; VEN; STN(CAP, REG); deuterium generation, deuterium, prepar?, method, prepara?, amide, amine, nitryl, nitr?, oxide, C07C/ic, C07D/ic, STN structural formula search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	D. Rogic, et al., "SYNTHESES DE PYRROLIDINES DEUTERIEES," Journal of Labelled Compounds, volume 10, number 4, 31 December 1974 (31.12.1974), pages 655-661, especially page 657	1-23, 26
X	H. Cerecetto, et al., "Mass Spectrometry of 1, 2, 5-oxadiazole N-Oxide Derivatives. Use of Deuterated Analogues in Fragmentation Pattern Studies," Journal of the Brazilian Chemical Society, volume 15, number 2, 31 December 2004 (31.12.2004), pages 232-240, especially page 236	1-23, 26
X	"STN REGISTRY STRUCTURE RESEARCH," "2, 2, 6, 6-Tetradeuterio-1-nitrosopiperidine-3-carboxylic acid", 18 September 2011 (18.09.2011) RN:1329834-25-4	24

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 03 November 2016	Date of mailing of the international search report 25 November 2016
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer TIAN, Dingding Telephone No. (86-10) 62086305

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/CN2016/099239

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014081816 A1 (CONCERT PHARMACEUTICALS INCORPORATION) 30 May 2014 (30.05.2014) claim 23, compound 116a and 117a, claim 24, compound 216a and 217a	25, 26
A	CN 102190587 A (SUZHOU ZELGEN BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD.) 21 September 2011 (20.09.2011) claims 1-10	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/099239

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2014081816 A1	30 May 2014	US 2015299170 A1	22 October 2015
CN 102190587 A	21 September 2011	CN 102190587 B	04 March 2015
		EP 2548859 A1	23 January 2013
		US 8748666 B2	10 June 2014
		WO 2011113369 A1	22 September 2011
		EP 2548859 A4	02 April 2014
		US 2013018209 A1	17 January 2013
		JP 2013522245 A	13 June 2013
		EP 2548859 B1	04 March 2015
		JP 5433087 B2	05 March 2014

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/099239

A. 主题的分类

C07C 243/04(2006.01)i; C07C 211/48(2006.01)i; C07D 295/30(2006.01)i; C07D 205/04(2006.01)i;
C07D 213/74(2006.01)i; C07D 401/04(2006.01)i; C07D 215/58(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D
217/02(2006.01)i; C07D 241/54(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07C 243/-;C07C 211/-;C07D 295/-;C07D 213/-;C07D 401/-;C07D 215/-;C07D 471/-;C07D 217/-;C07D 241/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNKI, CNABS, CPRS, VEN, STN(CAP,REG) 氘代, 制备, 胺, 硝基, 亚硝基, deuterium, prepar?, method, prepara?,
amide, amine, nitryl, nitr?, oxide, C07C/ic, C07D/ic, STN结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	D. Rogic, 等, . "SYNTHESES DE PYRROLIDINES DEUTERIEES, " Journal of Labelled Compounds, , 第10卷, 第4期, 1974年 12月 31日 (1974 - 12 - 31), 第655-661页, 尤其是第657页	1-23, 26
X	H.Cerecto, 等, . "Mass Spectrometry of 1, 2, 5-Oxadiazole N-Oxide Derivatives.Use of Deuterated Analogues in Fragmentation Pattern Studies, " Journal of the Brazilian Chemical Society, , 第15卷, 第2期, 2004年 12月 31日 (2004 - 12 - 31), 第232-240页, 尤其是236页	1-23, 26
X	"STN REGISTRY STRUCTURE RESEARCH, " "2, 2, 6, 6-Tetradeuterio-1-nitrosopiperidine-3-carboxylic acid", , 2011年 9月 18日 (2011 - 09 - 18), RN:1329834-25-4	24
X	WO 2014081816 A1 (CONCERT PHARMACEUTICALS INC) 2014年 5月 30日 (2014 - 05 - 30) 权利要求23的化合物116a、117a, 权利要求24的化合物216a、217a	25, 26

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2016年 11月 3日

国际检索报告邮寄日期

2016年 11月 25日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

田丁丁

电话号码 (86-10)62086305

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 102190587 A (SUZHOU ZELGEN BIOPHARMACEUTICALS CO LTD) 2011年 9月 21日 (2011 - 09 - 21) 权利要求1-10	1-26

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2016/099239

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2014081816	A1	2014年 5月 30日	US	2015299170	A1	2015年 10月 22日
CN	102190587	A	2011年 9月 21日	CN	102190587	B	2015年 3月 4日
				EP	2548859	A1	2013年 1月 23日
				US	8748666	B2	2014年 6月 10日
				WO	2011113369	A1	2011年 9月 22日
				EP	2548859	A4	2014年 4月 2日
				US	2013018209	A1	2013年 1月 17日
				JP	2013522245	A	2013年 6月 13日
				EP	2548859	B1	2015年 3月 4日
				JP	5433087	B2	2014年 3月 5日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)