

2-(芳基-2-基)吗啉及其氘代衍生物、制备方法和应用

技术领域

5 本发明属于生物医药领域，具体涉及2-(芳基-2-基)吗啉在治疗精神分裂症中的用途及其氘代衍生物、制备方法和应用。

背景技术

精神分裂症是患病率最高的一种精神病，病程缓慢，容易反复发作、加重或恶化，对患者及患者家属所造成的严重的疾病负担和不良后果。精神病患者会出现妄想，幻觉，思想语言和行为紊乱等阳性症状，无情绪和表情，言语贫乏，缺乏愉悦感等阴性症状以及认知障碍等症状。虽然在过去的几十年中，抗精神分裂症药物的研发和临床应用有了很大发展，但传统抗精神病药（一代）（氟哌啶醇，10 氟哌利多，甲硫哒嗪等）及非典型抗精神病药（二代）（氯氮平，利培酮，奥氮平，阿立哌唑等）都是针对 D₂ 和 5-HT_{2A} 靶点机制的，对阳性症状治疗效果较好，对阴性症状和认知障碍改善效果不理想，且具有锥体外束和体重增加等副作用。抗精神分裂药物也有很多非 D₂/5-HT_{2A} 受体研究，包括 GlyT1 D₁, D₄, D₃, NMDA, 15 mGluR2/3, AMPA 5-HT_{2C}, 烟碱 α7, 毒蕈碱的 M1/M4, H3, NK-3 等。尽管这些靶点在临床前模型中有很好的疗效，但大多数新的非 D₂/5-HT_{2A} 机制药物在临床试验中显示疗效有限或没有成功。所以急需开发不仅能够改善阳性症状，也能改善阴性症状和认知障碍且无锥体外系副作用的抗精神分裂症的新靶点药物。20

痕量胺(trace amines, TAs)在哺乳动物脑内浓度很低，在很多精神疾病（精神分裂症、抑郁症、焦虑症、帕金森病/注意缺陷多动障碍）中，痕量胺的含量发生改变。TAAR1 受体是 TA1 受体一种亚型，属于 G 蛋白偶联受体，主要表达在外周器官和细胞(如胃、小肠、十二指肠,和白细胞)和中枢神经系统(CNS)星形胶质25 细胞以及单胺神经元的轴突末梢突触前膜内，具有调节 DA、5-HT 和谷氨酸能活动的功能。

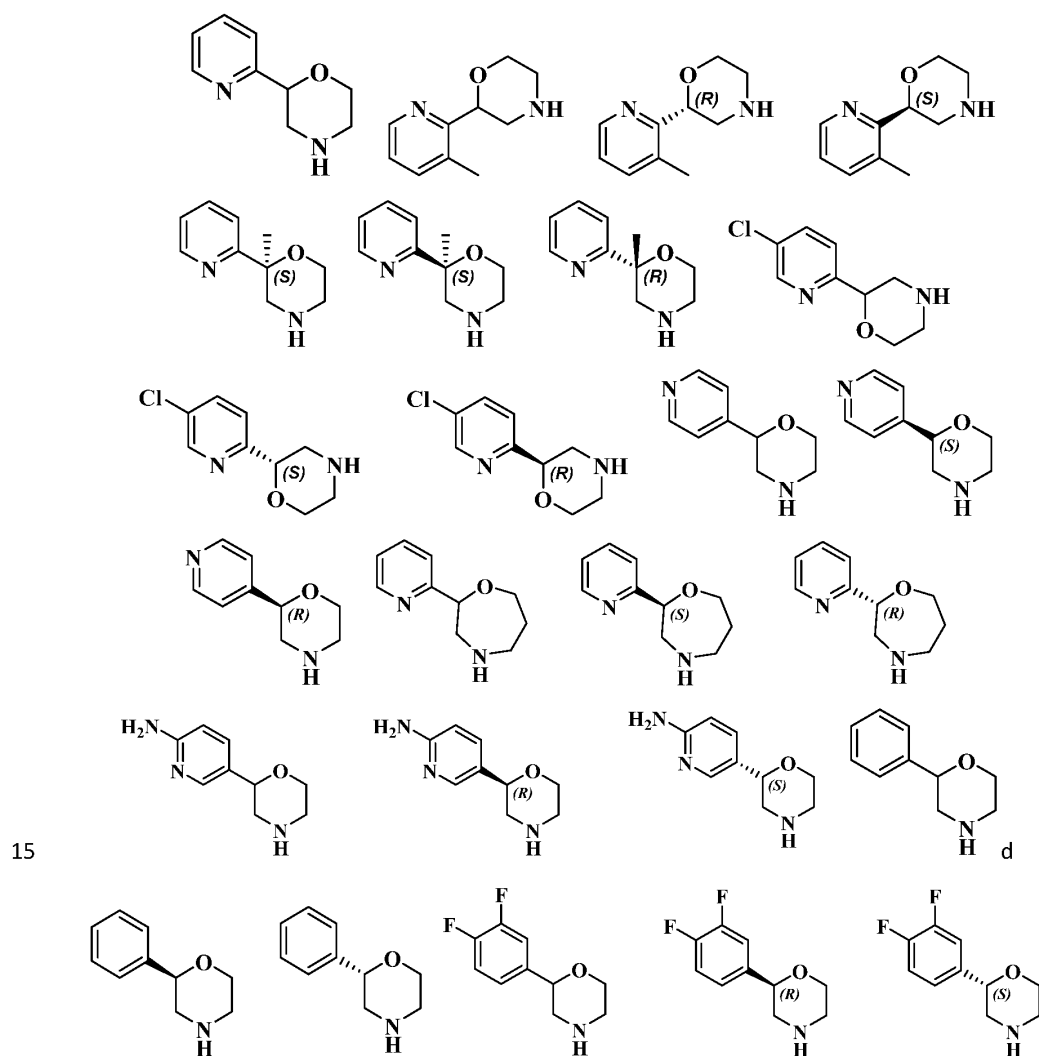
5-HT_{1A} 受体是 G 蛋白偶联受体家族成员，是 5-HT 受体的一种亚型，在中枢及外周均有分布，与精神、情绪、学习与记忆等密切相关，精神分裂症患者额叶和颞叶皮质 5-HT_{1A} 受体密度增加，5-HT_{1A} 受体激活可以改善精神分裂症的阴性

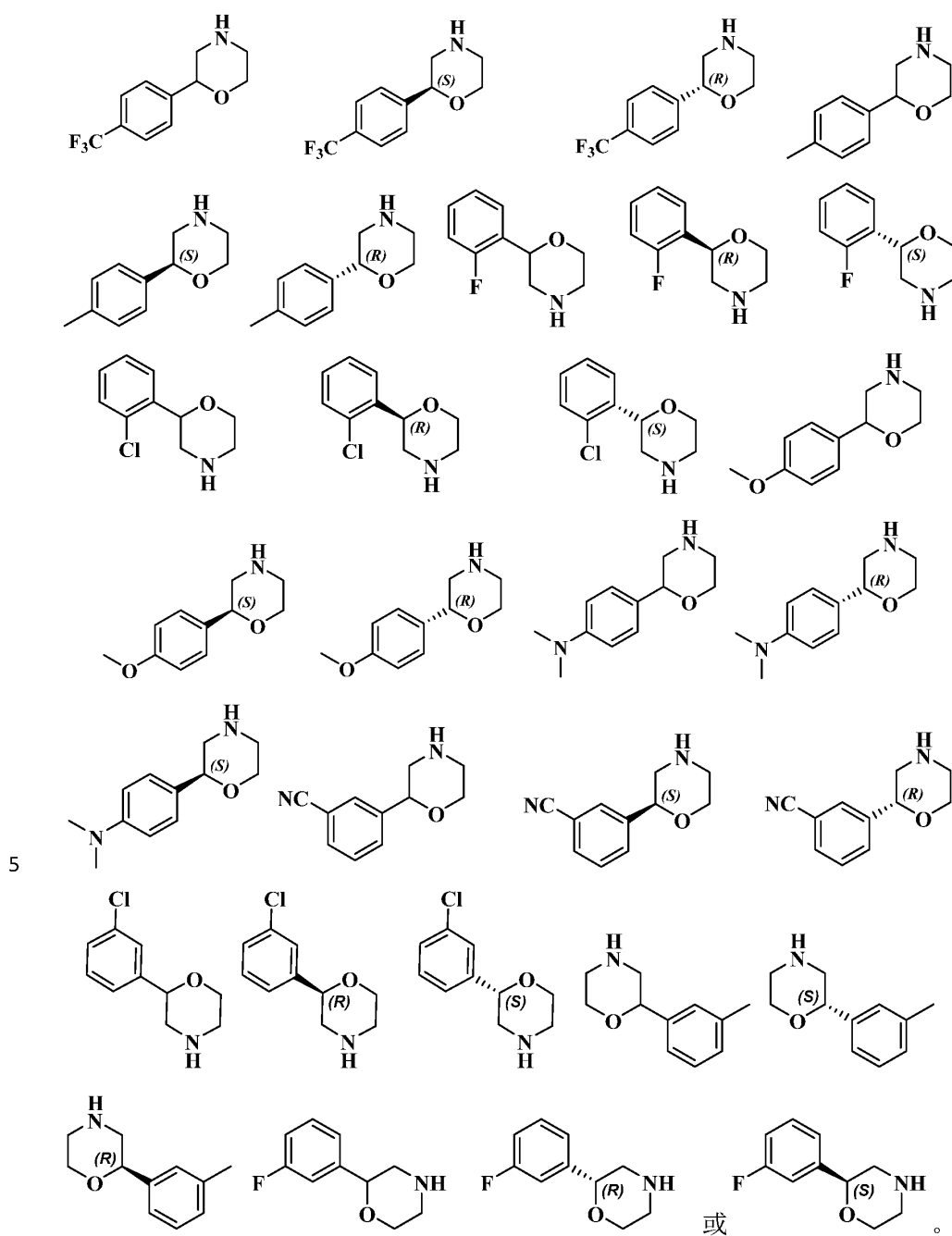
症状，研究发现也与改善阳性症状有关。

现已公开国际申请的 WO-2011069063A2 为 TAAR1 受体激动剂、5-HT_{1A} 受体部分激动剂的 SEP-363856，用于治疗精神分裂症，临床二期试验结果良好，对阳性症状和阴性症状均有疗效、安全性好，目前已进入临床三期研究。目前急需开发具有对阳性症状和阴性症状均有疗效且安全性好的新颖性靶点的药物用于治疗精神分裂症，以满足巨大的市场需求。

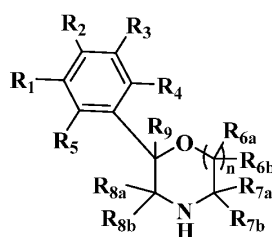
发明内容

一方面，本发明的目的在于提供如下化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐在制备用于治疗与 TAAR1 有关的疾病的药物中的用途：





另一方面，本发明的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其中通式(I)所示的化合物结构如下：



(I)

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_9 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-12} 环烷基，任选地可以进一步被取代；

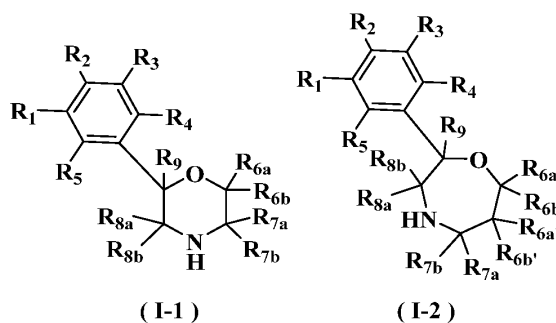
5 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{8a} 和 R_{8b} 各自独立地选自氢或氘；

n 为 0、1、2 或 3；

条件是：

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_9 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{8a} 和 R_{8b} 至少一个取代基含有 D。

10 在本发明进一步优选的实施方式中，所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，进一步如通式(I-1)或(I-2)所示：



(I-1)

(I-2)

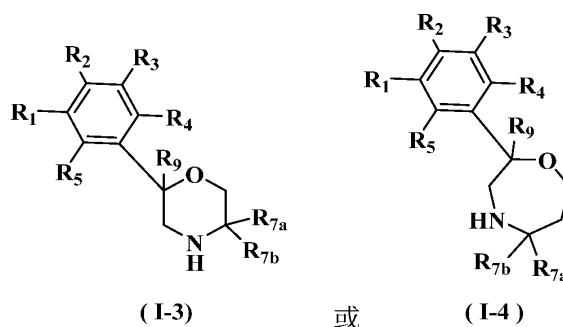
在本发明的某些实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_9 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-12} 环烷基，任选地可以进一步被氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 氘代烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷基取代； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_9 各自独立地优选氢、氘、氟、氯、甲基、氘代甲基、氘代甲氧基或环丙基； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_9 各自独立地进一步优选氢、氘、甲基、氟、 $-OCD_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ ；

20 R_{6a} 、 R_{6b} 、 $R_{6a'}$ 、 $R_{6b'}$ 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{8a} 和 R_{8b} 各自独立地选自氢或氘；

条件是:

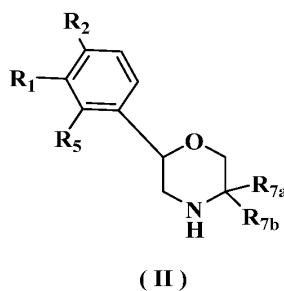
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_9 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 $R_{6a'}$ 、 $R_{6b'}$ 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{8a} 和 R_{8b} 至少一个取代基含有D。

在本发明进一步优选的实施方式中,所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,进一步如通式(I-3)或(I-4)所示:



R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_9 、 R_{7a} 、 R_{7b} 和 R_9 如通式(I-1)或(I-2)所定义。

在本发明进一步优选的实施方式中,所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,进一步如通式(II)所示:



10

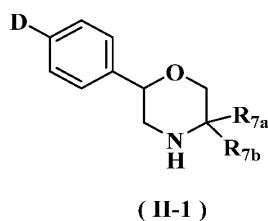
R_1 、 R_2 和 R_5 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 氘代烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 烷胺基;

R_{7a} 和 R_{7b} 各自独立地选自氢或氘;

R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_{7a} 和 R_{7b} 至少一个取代基含有D。

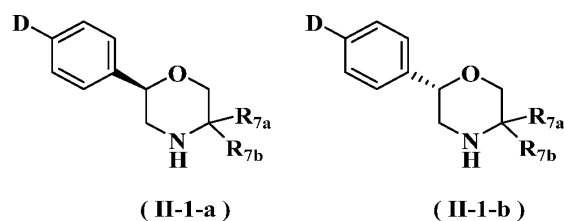
15

在本发明进一步优选的实施方式中,所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,进一步如通式(II-1)所示:

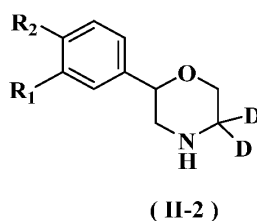


R_{7a} 和 R_{7b} 各自独立地选自氢或氘。

在本发明进一步优选的实施方式中,所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,通式(II-1)进一步如通式(II-1-a)或(II-1-b)所示:



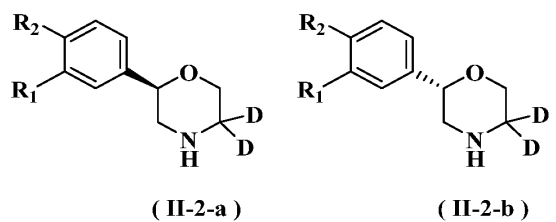
5 在本发明进一步优选的实施方式中,所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,进一步如通式(II-2)所示:



R_1 和 R_2 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 氘代烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 烷胺基;

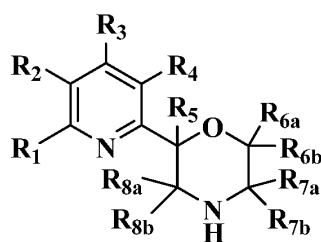
10 优选地, R_1 和 R_2 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、二甲基氨基、甲基、甲氧基、氘代甲基和氘代甲氧基。

在本发明进一步优选的实施方式中,所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,通式(II-2)进一步如通式(II-2-a)或(II-2-b)所示:



15

本发明的另一目的在于提供一种通式(I')所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,其中通式(I')所示的化合物结构如下:



(I')

在本发明的某些实施方式中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{8a} 和 R_{8b} 各自独立地选自氢或氘, 条件是 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{8a} 和 R_{8b} 中至少一个取代基选自 D。

- 5 在本发明的某些实施方式中, R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-12} 环烷基;

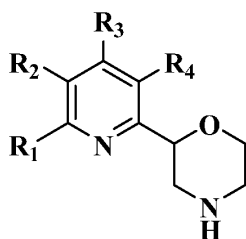
R_5 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{8a} 和 R_{8b} 各自独立地选自氢或氘;

条件是:

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{8a} 和 R_{8b} 不同时为氢, 且

- 10 当 R_1 、 R_2 、 R_3 或 R_4 各自独立地选自卤素、氰基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基时, R_5 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{8a} 和 R_{8b} 中至少一个选自氘。

在本发明进一步优选的实施方式中, 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 进一步如通式(II')所示:



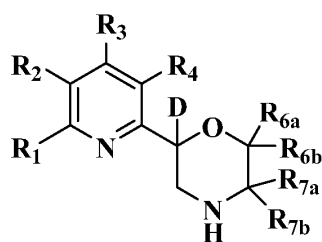
(II')

- 15 其中:

R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-12} 环烷基; 且

R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 中至少一个基团为氘、氘代甲基或环丙基。

- 20 在本发明进一步优选的实施方式中, 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 进一步如通式(III)所示:



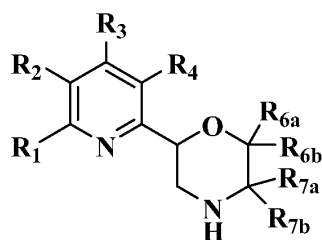
(III)

其中：

R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-12} 环烷基；

5 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{7a} 和 R_{7b} 各自独立地选自氢或氘。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，进一步如通式(IV)所示：



(IV)

其中：

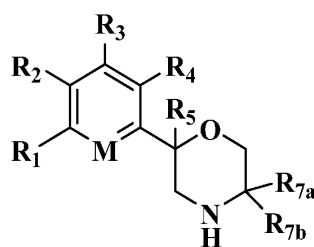
10 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{7a} 和 R_{7b} 各自独立地选自氢或氘，且至少两个基团为氘；

R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-12} 环烷基。

在本发明进一步优选的实施方式中，上述任一通式中的 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自氢、氘、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基或 C_{3-6} 环烷基；

15 优选氢、氘、氟、氯、甲基、氘代甲基或环丙基。

本发明的另一目的在于提供一种通式(V)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其中通式(V)所示的化合物结构如下：



(V)

其中：

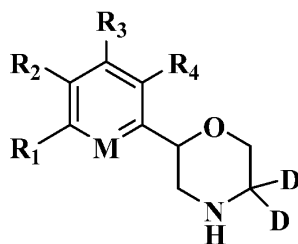
M 选自 N 或 CR_a；

R_a、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、

5 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₃₋₁₂ 环烷基；

R₅、R_{7a} 和 R_{7b} 各自独立地选自氢或氘，且至少其中一个为氘。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(V)进一步如通式(VI)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



(VI)

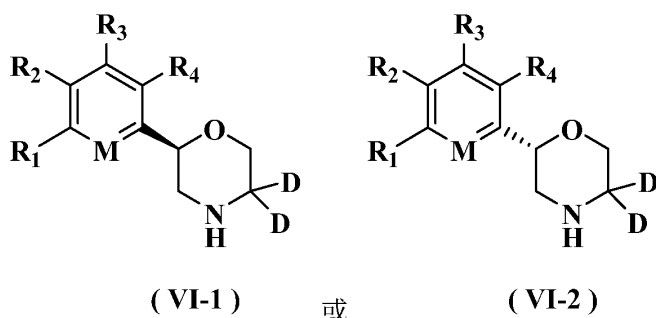
10 M 选自 N 或 CH；

R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 各自独立地选自氢、氘、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基或 C₃₋₆ 环烷基。

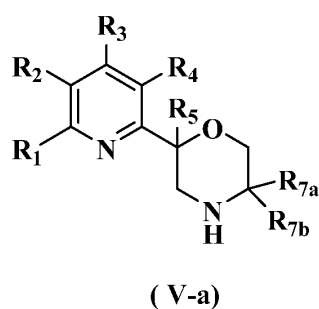
在本发明进一步优选的实施方式中，R₁ 和 R₂ 各自独立地选自卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基或 C₃₋₆ 环烷基；R₃ 和 R₄ 各自为氢。

15 在本发明进一步优选的实施方式中，R₁ 和 R₂ 各自独立地选自氘、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基或 C₃₋₆ 环烷基；R₃ 和 R₄ 各自为氢。

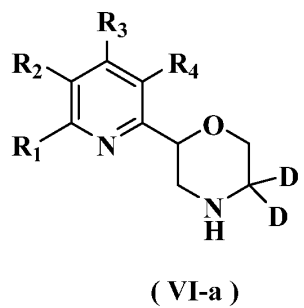
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(V)进一步如通式(VI-1)或通式(VI-2)所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



在本发明进一步优选的实施方式中,所述通式(I')进一步如通式(V-a)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



- 5 在本发明进一步优选的实施方式中,所述通式(I')进一步如通式(VI-a)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



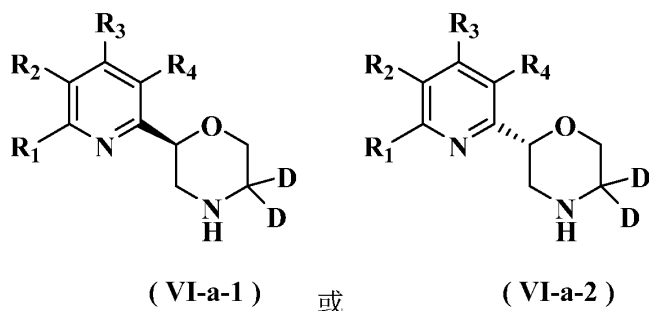
R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自氢、氘、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基或 C_{3-6} 环烷基。

- 10 在本发明进一步优选的实施方式中, R_1 和 R_2 各自独立地选自卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基或 C_{3-6} 环烷基; R_3 和 R_4 各自为氢。

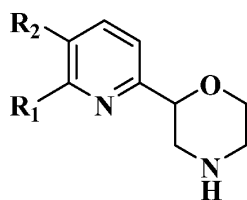
在本发明进一步优选的实施方式中, R_1 和 R_2 各自独立地选自氟、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基或 C_{3-6} 环烷基; R_3 和 R_4 各自为氢。

在本发明进一步优选的实施方式中,所述通式(VI-a)进一步如通式(VI-a-1)

或通式(VI-a-2)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



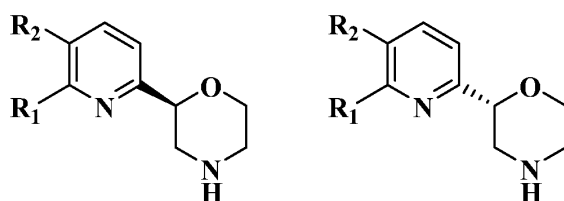
本发明的另一目的在于提供一种通式(VII)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其中通式(VII)所示的化合物结构如下:



(VII) ,

R_1 和 R_2 各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-12} 环烷基, 优选卤素或 C_{1-3} 烷基。

在本发明进一步优选的实施方式中, 所述通式(VII)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 进一步如通式(VII-1)或通式(VII-2)所示:



(VII-1) 或 (VII-2) 。

在本发明优选的实施方案中, 所述与 TAAR1 有关的疾病为神经障碍疾病; 所述神经障碍选自精神分裂症、社会功能失调症或精神病; 优选地, 精神分裂症选自精神分裂症谱群疾病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症、NOS 精神分裂症、偏执型精神分裂症、精神分裂样人格障碍或分裂型人格障碍; 优选地, 精神病选自妄想性精神障碍、短时精神障碍、分享性精神障碍、躯体疾病所致精神障碍、药物诱发精神病、心理情感障碍、侵犯性、精神错乱、刺激性精神病、图雷

特综合症综合症、器官或 NOS 精神病、癫痫发作、精神激动、创伤后精神紧张性障碍、行为错乱、神经变性疾病、阿尔茨海默病、帕金森病、运动障碍、亨廷顿病、痴呆、情感障碍、焦虑症、情感性精神病、抑郁症、严重抑郁性障碍、情绪不良、双相性精神障碍、躁狂症、季节性情感性精神病、注意力缺陷障碍、注意力不足过动症、强迫性神经失调、眩晕、癫痫、疼痛、神经性疼痛、神经性疼痛易感状态、炎性疼痛、纤维肌痛、偏头痛、认知损伤、运动障碍、下肢不宁综合症、多发性硬化症、睡眠障碍、睡眠呼吸暂停、嗜眠发作、白天睡眠过多、时差反应、药物的嗜睡副作用、失眠、物质滥用依赖性、成瘾、进食障碍、性功能障碍、高血压、呕吐、Lesche-Nyhan 病、肝豆状核变性病、自闭症或经前焦虑。

10 在本发明优选的实施方案中，上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的单次给药剂量范围（以游离碱计）为 1-1000 mg；优选 1-500 mg；示例性的剂量选自 1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、30mg、31mg、32mg、33mg、
15 34mg、35mg、36mg、37mg、38mg、39mg、40mg、41mg、42mg、43mg、44mg、45mg、46mg、47mg、48mg、49mg、50mg、52.5mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、105mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、350mg、400mg、450mg、
20 500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg。

在本发明优选的实施方案中，上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的给药频次为一日一次、一日两次、一日三次、一周一次、一周两次或一周三次；

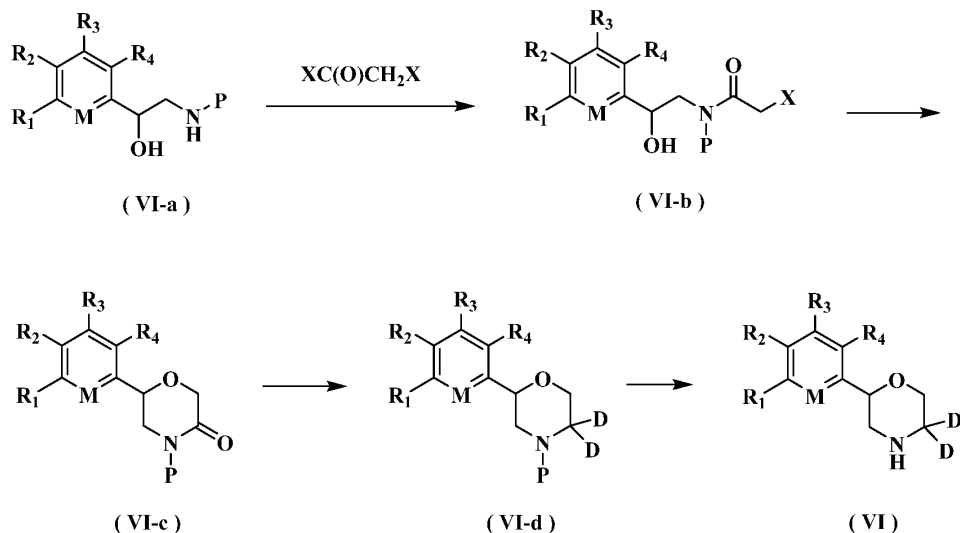
25 在本发明优选的实施方案中，上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐为一日一次给药，单次给药剂量为 1-500 mg，优选 1-300mg，更优选 1-200mg，进一步优选 5-100mg，更进一步优选 20-100mg。

本发明所述的给药可以是自由碱或盐的形式，但在不特殊指明的情况下，以自由碱形式计算给药剂量。本领域技术人员知晓，本发明的给药剂量会随着所治疗的疾病，疾病的严重程度，施用途径，受试者的性别、年龄和总体健康状况，
30

赋形剂的使用, 与其他治疗方法(诸如使用其他药物)共同使用的可能性和治疗医师的判断而有所不同。

在本发明优选的实施方案中, 上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐施用的途径选自肌肉内、静脉内、皮下、透皮、皮内、鼻内、口服或舌下。

- 5 另一方面, 本发明提供一种通式(VI)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的制备方法, 包括以下步骤:



- 10 化合物(VI-a)经酰化反应制备得到(VI-b), 在碱性条件下, 成环得到化合物(VI-c), 氘代后制备得到化合物(VI-d), 经脱保护基制备得到化合物(VI), 任选地, 可进一步制备得到其药学上可接受盐;

其中, X 选自卤素; P 选自氨基保护基; R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 如通式(VI)所定义。

在本发明优选的方案中, X 为氯, P 为 Boc 保护基。

- 15 本发明进一步涉及一种药物组合物, 其包括治疗有效剂量的前述任一通式和具体化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

在本发明优选的方案中, 所述药物组合物选自片剂、胶囊剂、液体制剂或注射剂。

- 20 在本发明优选的方案中, 所述药物组合物为速释制剂或缓释制剂。

在本发明优选的方案中, 所述药物组合物包含填充剂; 任选的, 所述药物组

合物包含崩解剂；任选的，所述药物组合物包含粘合剂；任选的，所述药物组合物包含表面活性剂；优选的，所述药物组合物包含填充剂、崩解剂、粘合剂、表面活性剂、甜味剂、助流剂或润滑剂中的一种或多种。

在本发明优选的方案中，药物组合物中，以游离碱计，所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的重量百分比为 0.1-99%、1-95%、2-90%、3-80%、5-75%、5-60%、5-50%或者 5-40%。

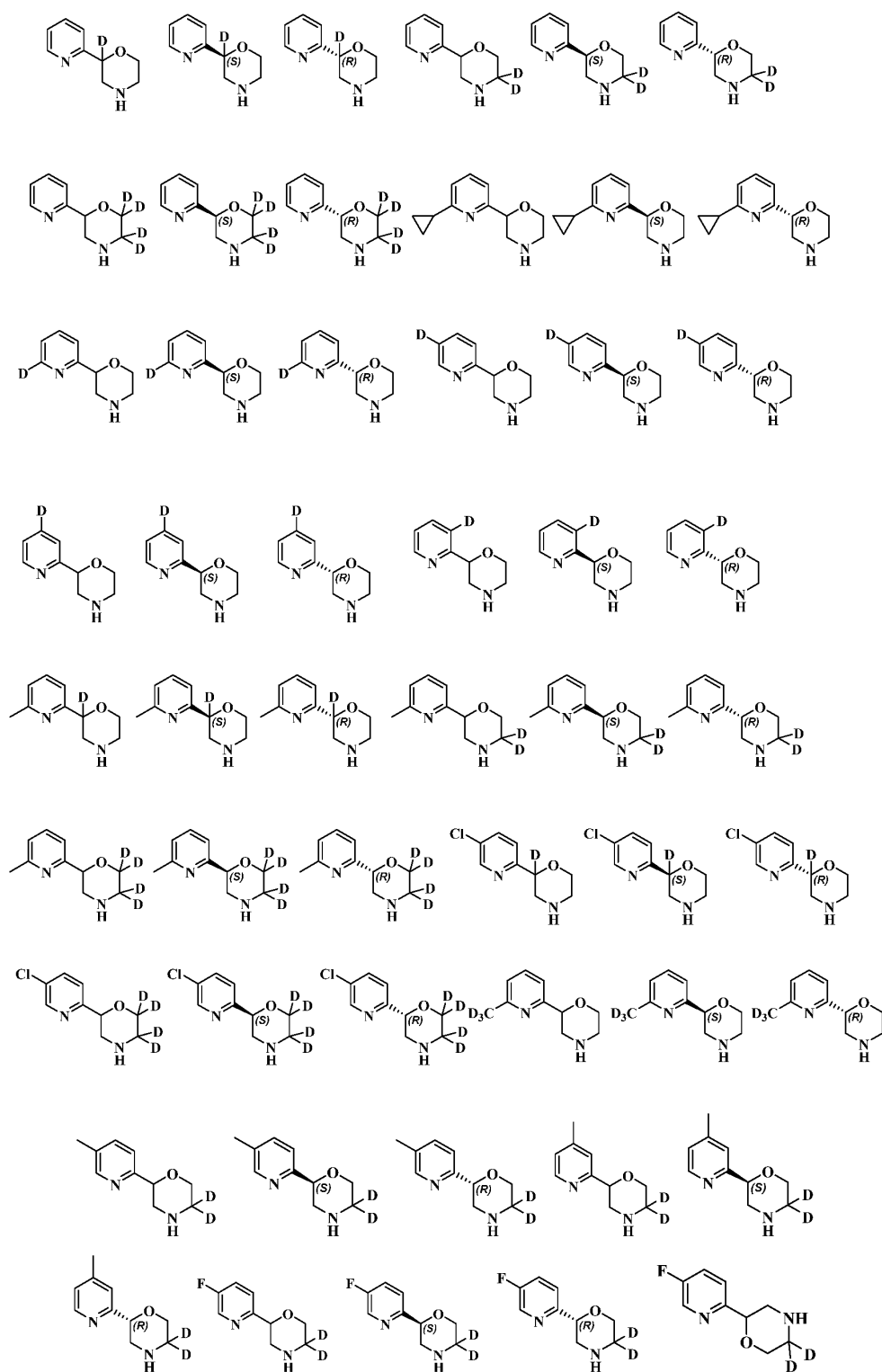
在本发明某些实施方案中，药物组合物中，以游离碱计，所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的重量百分比为 1-10%、10-20%、20-30%、15-30%、20-50%、40-70%或者 50-70%。

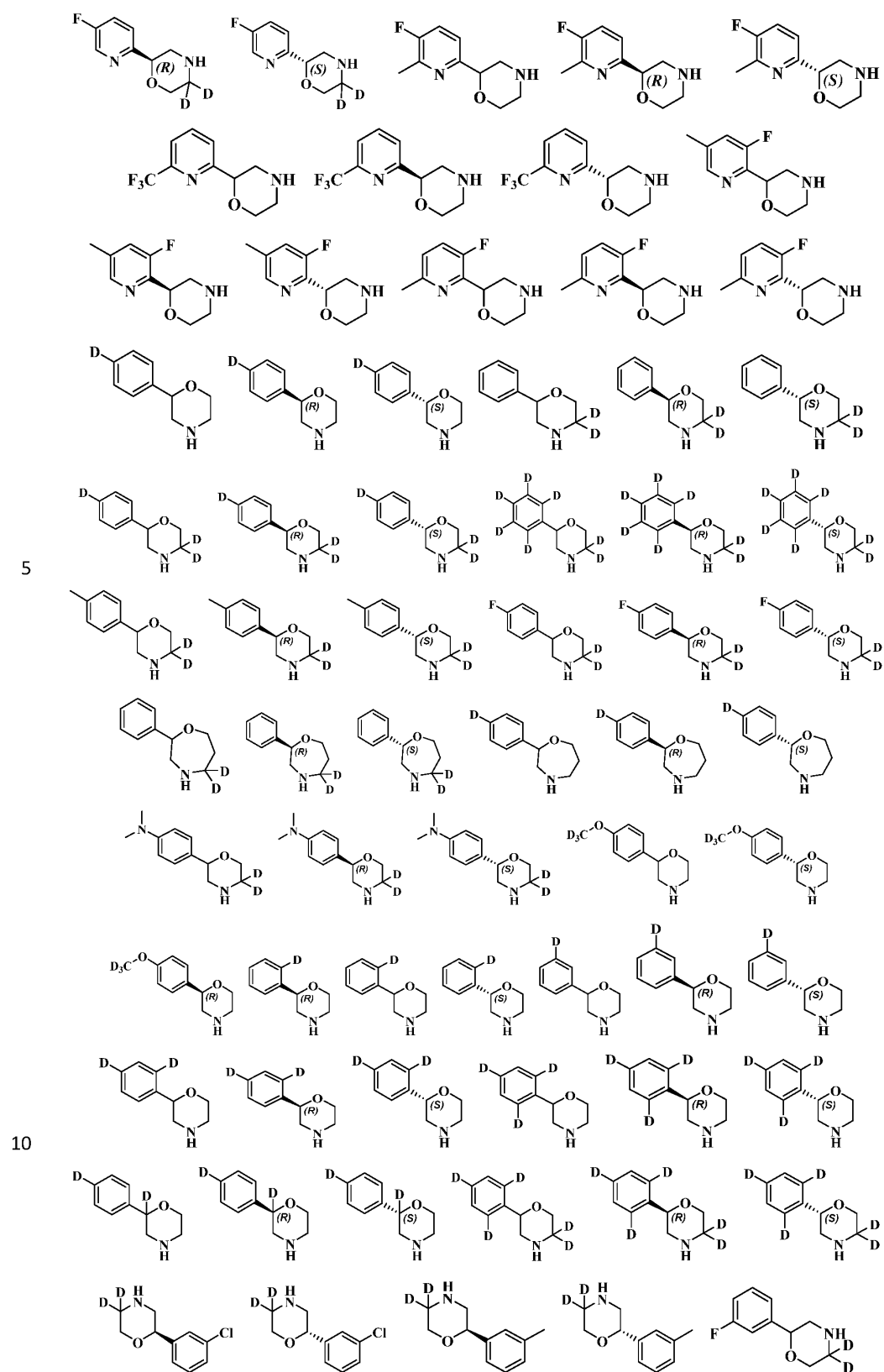
在本发明的某些实施方案中，药物组合物中，以游离碱计，所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的单位剂量为 1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、30mg、31mg、32mg、33mg、34mg、35mg、36mg、37mg、38mg、39mg、40mg、41mg、42mg、43mg、44mg、45mg、46mg、47mg、48mg、49mg、50mg、52.5mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、105mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg。

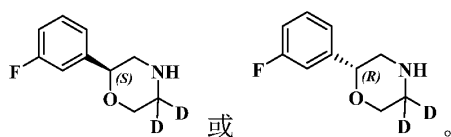
在本发明的某些实施方案中，所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，可以通过任何便利的方法给予，例如，通过口服，肠胃外，口腔，舌下，鼻腔，直肠，鞘内或经皮给予，以及相应地调整的药物组合物。

在本发明的某些实施方案中，所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，可以配制成液体或固体制剂，例如糖浆剂，混悬剂，乳剂，片剂，胶囊剂，粉剂，颗粒剂，或锭剂。

进一步地，在本发明的某些实施方案中，所述化合物的具体结构如下：







本发明进一步涉及前述任一通式和具体化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或所述的药物组合物在制备用于治疗与 TAAR1 有关的疾病的药物中的应用。

- 5 本发明进一步涉及前述任一通式和具体化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或所述的药物组合物在制备 TAAR1 激动剂药物中的应用。

- 本发明进一步涉及前述任一通式和具体化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或其药物组合物在制备治疗、预防或控制神经障碍的药物中的应用；其中所述神经障碍选自精神分裂症、社会功能失调症或精神病；优选地，精神分裂症选自精神分裂症谱群疾病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症、NOS 精神分裂症、偏执型精神分裂症、精神分裂样人格障碍或分裂型人格障碍；优选地，精神病选自妄想性精神障碍、短时精神障碍、分享性精神障碍、躯体疾病所致精神障碍、药物诱发精神病、心理情感障碍、侵犯性、精神错乱、刺激性精神病、图雷特综合症综合症、器官或 NOS 精神病、癫痫发作、精神激动、创伤后精神紧张性障碍、行为错乱、神经变性疾病、阿尔茨海默病、帕金森病、运动障碍、亨廷顿病、痴呆、情感障碍、焦虑症、情感性精神病、抑郁症、严重抑郁性障碍、情绪不良、双相性精神障碍、躁狂症、季节性情感性精神病、注意力缺陷障碍、注意力不足过动症、强迫性神经失调、眩晕、癫痫、疼痛、神经性疼痛、神经性疼痛易感状态、炎性疼痛、纤维肌痛、偏头痛、认知损伤、运动障碍、下肢不宁综合症、多发性硬化症、睡眠障碍、睡眠呼吸暂停、嗜睡发作、白天睡眠过多、时差反应、药物的嗜睡副作用、失眠、物质滥用依赖性、成瘾、进食障碍、性功能障碍、高血压、呕吐、Lesche-Nyhan 病、肝豆状核变性病、自闭症或经前焦虑。
- 10
15
20

- 本发明还涉及一种预防和/或治疗 TAAR1 有关的疾病的方法，其包括向患者施用治疗有效剂量的前述任一通式和具体化合物其立体异构体或其药学上可接受的盐，或其药物组合物。
- 25

本发明还提供了使用本发明的化合物或药物组合物治疗疾病状况的方法，该疾病状况包括但不限于与 TAAR1 功能障碍有关的状况。

本发明还涉及治疗哺乳动物中的 TAAR1 有关的病症的方法，其包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。在一个实施方式中，所述哺乳动物为人。

在一些实施方案中，本方法涉及精神分裂症、精神分裂症谱群疾病、急性精神
5 精神分裂症、慢性精神分裂症、NOS 精神分裂症、偏执型精神分裂症、精神分裂
样人格障碍、分裂型人格障碍、妄想性精神障碍、短时精神障碍、分享性精神障
碍、躯体疾病所致精神障碍、药物诱发精神病、心理情感障碍、侵犯性、精神错
乱、刺激性精神病、图雷特综合症综合症、器官或 NOS 精神病、癫痫发作、精
神激动、创伤后精神紧张性障碍、行为错乱、神经变性疾病、阿尔茨海默病、帕
10 金森病、运动障碍、亨廷顿病、痴呆、情感障碍、焦虑症、情感性精神病、抑郁
症、严重抑郁性障碍、情绪不良、双相性精神障碍、躁狂症、季节性情感性精神
病、注意力缺陷障碍、注意力不足过动症、强迫性神经失调、眩晕、癫痫、疼痛、
神经性疼痛、神经性疼痛易感状态、炎性疼痛、纤维肌痛、偏头痛、认知损伤、
运动障碍、下肢不宁综合症、多发性硬化症、睡眠障碍、睡眠呼吸暂停、嗜眠发
15 作、白天睡眠过多、时差反应、药物的嗜睡副作用、失眠、物质滥用依赖性、成
瘾、进食障碍、性功能障碍、高血压、呕吐、Lesche-Nyhan 病、肝豆状核变性
病、自闭症或经前焦虑的治疗，优选涉及精神分裂症的治疗。

发明的详细说明

20 除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 8 个碳原子的烷基，更优选 1 至 6 个碳原子的烷基，最优选 1 至 3 个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-
25 二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、
30 基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己

基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有1至6个碳原子的低级烷基，非限制性实施例

5 包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，

10 当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基，本发明优选甲基、乙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基、氘代烷基、烷氧基取代的烷基和

15 羟基取代的烷基。

术语“亚烷基”是指烷基的一个氢原子进一步被取代，例如：“亚甲基”指-CH₂-、“亚乙基”指-(CH₂)₂-、“亚丙基”指-(CH₂)₃-、“亚丁基”指-(CH₂)₄-等。术语“烯基”指由至少由两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上定义的烷基，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或3-丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，当

20 被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含3至20个碳原子，优选包含3至12个碳原子，更优选包含3至6个碳原子。单

25 环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基，优选环丙基、环丁基、环己基、环戊基和环庚基。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环

30 丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代

时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

- 5 “卤代烷基”指被一个或多个卤素取代的烷基，其中烷基如上所定义。
“卤代烷氧基”指被一个或多个卤素取代的烷氧基，其中烷氧基如上所定义。
“羟烷基”指被羟基取代的烷基，其中烷基如上所定义。
“羟基”指-OH 基团。
“卤素”指氟、氯、溴或碘。
- 10 “氨基”指-NH₂。
“氰基”指-CN。
“硝基”指-NO₂。
“羰基”指-C(O)-。
“羧基”指-C(O)OH。
- 15 “THF”指四氢呋喃。
“X 选自 A、B、或 C”、“X 选自 A、B 和 C”、“X 为 A、B 或 C”、“X 为 A、B 和 C”等不同用语均表达了相同的意义，即表示 X 可以是 A、B、C 中的任意一种或几种。

20 本发明所述的氢原子均可被其同位素氘所取代，本发明涉及的实施例化合物中的任一氢原子也均可被氘原子取代。

在一些实施方案中，在本发明的化合物中，每个被指定的氘原子具有至少 52.5% 的氘掺入。在一些实施方案中，在本发明的化合物中，每个被指定的氘原子具有至少 60% 的氘掺入。在一些实施方案中，在本发明的化合物中，每个被指定的氘原子具有至少 67.5% 的氘掺入。在一些实施方案中，在本发明的化合物中，每个被指定的氘原子具有至少 75% 的氘掺入。在一些实施方案中，在本发明的化合物中，每个被指定的氘原子具有至少 82.5% 的氘掺入。在一些实施方案中，在本发明的化合物中，每个被指定的氘原子具有至少 90% 的氘掺入。在一些实施方案中，在本发明的化合物中，每个被指定的氘原子具有至少 95% 的氘掺入。在一些实施方案中，在本发明的化合物中，每个被指定的氘原子具有至少 97% 的氘掺入。在一些实施方案中，在本发明的化合物中，每个被指定的氘原子

30

具有至少 97.5% 的氘掺入。在一些实施方案中，在本发明的化合物中，每个被指定的氘原子具有至少 98% 的氘掺入。在一些实施方案中，在本发明的化合物中，每个被指定的氘原子具有至少 99% 的氘掺入。在一些实施方案中，在本发明的化合物中，每个被指定的氘原子具有至少 99.5% 的氘掺入。

5 “任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

本发明的药物组合物包括适合于口服、直肠、鼻、局部(包括颊和舌下)、阴道或肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内和皮内)施用的那些。在某些实施方案中，本文的通式化合物经皮施用(例如，使用透皮贴剂或离子电渗疗法技术)。其他制剂可以方便地以单位剂型呈递，例如片剂、缓释胶囊和脂质体，并且可以通过药

20 学领域公知的任何方法制备。

“可药用盐”“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。

25

具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本发明，但这些实施例并非限制着本发明的范围。

实施例

本发明的化合物结构是通过核磁共振 (NMR)或/和液质联用色谱(LC-MS)来确定的。NMR 化学位移(δ)以百万分之一(ppm)的单位给出。NMR 的测定是用

30

Bruker AVANCE-400 核磁仪, 测定溶剂为氘代二甲基亚砷 ($\text{DMSO}-d_6$), 氘代甲醇(CD_3OD)和氘代氯仿(CDCl_3), 内标为四甲基硅烷 (TMS)。

液质联用色谱 LC-MS 的测定用 Agilent 1200 Infinity Series 质谱仪。HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪(Sunfire C18 150×4.6 mm 色谱柱)和
5 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪(Gimini C₁₈ 150×4.6 mm 色谱柱)。

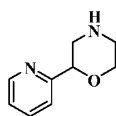
薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板, TLC 采用的规格是 0.15 mm~0.20 mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

本发明实施例中的起始原料是已知的并且可以在市场上买到, 或者可以采用
10 或按照本领域已知的方法来合成。

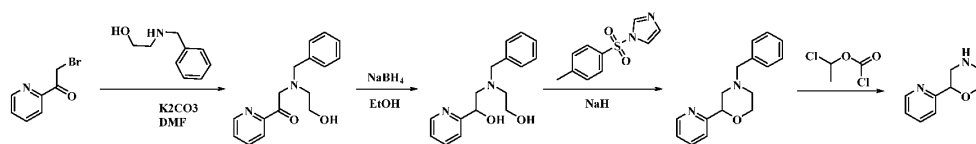
在无特殊说明的情况下, 本发明的所有反应均在连续的磁力搅拌下, 在干燥氮气或氩气氛下进行, 溶剂为干燥溶剂, 反应温度单位为摄氏度。

化合物 A

2-(吡啶-2-基)吗啉



15



第一步: 2-(苯甲基(2-羟基乙基)氨基)-1-(吡啶-2-基)乙烷-1-酮

2-溴-1-(2-吡啶基)乙酮 氢溴酸盐 (30 g, 0.11 mol)溶解于 150 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入碳酸钾(36.8 g, 0.27 mol), 再加入 2-(苯甲基氨基)乙醇(17.8 g,
20 0.12 mol), 室温搅拌反应 18 小时。向反应液中加入 200 mL 水, 用乙酸乙酯萃取($150 \text{ mL} \times 3$), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品用柱层析纯化, 得到标题产物 2-(苯甲基(2-羟基乙基)氨基)-1-(吡啶-2-基)乙烷-1-酮 (17 g, 棕色液体), 产率: 58.9%。

MS m/z (ESI):271.1 [M+1]

25 第二步: 2-(苯甲基(2-羟基乙基)氨基)-1-(吡啶-2-基)乙烷-1-醇

2-(苯甲基(2-羟基乙基)氨基)-1-(吡啶-2-基)乙烷-1-酮(15 g, 55.5 mmol)溶解于

200 mL 无水乙醇中,分批加入硼氢化钠(2.7 g, 72 mmol),室温搅拌反应 2 小时。
向反应液中加入 200 mL 饱和氯化铵淬灭反应,减压蒸出乙醇,水相用乙酸乙酯
萃取(200 mL×3),合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得到
标题产物 2-(苯甲基(2-羟基乙基)氨基)-1-(吡啶-2-基)乙烷-1-醇(10 g, 棕色液体),
5 产率: 66.2%。

MS m/z (ESI):273.1 [M+1]

第三步: 4-苯甲基-2-(吡啶-2-基)吗啉

2-(苯甲基(2-羟基乙基)氨基)-1-(吡啶-2-基)乙烷-1-醇(1.1 g, 4 mmol)溶解于
20 mL 无水四氢呋喃中,分批加入氢化钠(0.2 g, 8 mmol),室温搅拌反应 1 小时。
10 冰浴下,分批加入 1-甲苯磺酰-1H-咪唑(1.0 g, 4.5 mmol),室温搅拌反应 18 小
时。向反应液中加入 50 mL 水,水相用乙酸乙酯萃取(50 mL×3),合并有机相,
用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,粗品用柱层析纯化,得到标题产物
4-苯甲基-2-(吡啶-2-基)吗啉(0.4 g, 无色胶状物),产率: 38.9%。

MS m/z (ESI):255.1 [M+1]

15 第四步: 2-(吡啶-2-基)吗啉

4-苯甲基-2-(吡啶-2-基)吗啉(0.4 g, 1.6 mmol)溶解于 10 mL 无水二氯甲烷中,
加入 1-氯乙基 氯化酸酯(0.34 g, 2.4 mmol),室温搅拌反应 4 小时。溶剂旋干,
加入 5 mL 甲醇,回流搅拌反应 1 小时。冷却至室温,溶剂旋干,向反应中加入
10 mL 饱和碳酸钠溶液,水相用乙酸乙酯萃取(20 mL×3),合并有机相,用无水
20 硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,粗品用柱层析纯化,得到标题产物 2-(吡啶
-2-基)吗啉(0.18 g, 无色胶状物),产率: 69.7%。

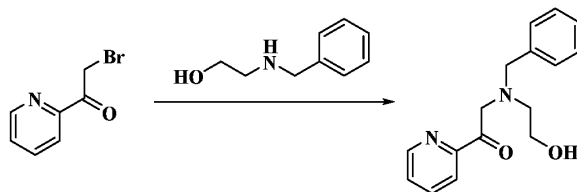
MS m/z (ESI):165.1 [M+1]

实施例 1

25

2-(吡啶-2-基)吗啉-2-d

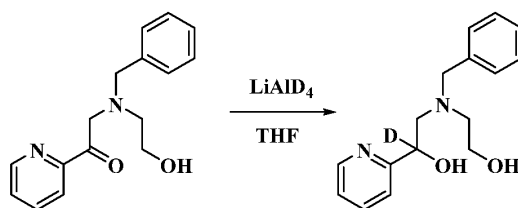
第一步: 2-(苯甲基(2-羟基乙基)氨基)-1-(吡啶-2-基)乙烷-1-酮



将 2-溴-1-(2-吡啶基)乙酮 (30 g, 106.8 mmol, HBr) 和 2-(苯甲基氨基)乙醇 (17.876 g, 117.5 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (150 mL), 加入碳酸钾 (36.8 g, 267.0 mmol), 反应在室温下搅拌 18 小时。加入氯化铵溶液 (1000 mL), 水相用 EA (500 mL × 2) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 粗品用柱层析纯化, 得到 2-(苯甲基(2-羟基乙基)氨基)-1-(吡啶-2-基)乙烷-1-酮 (17 g)。产率: 59%。

MS m/z (ESI): 271.14 [M+1]

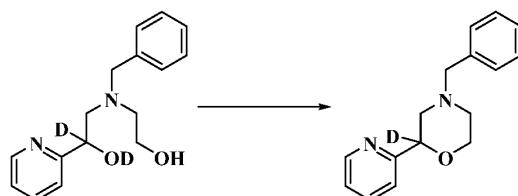
第二步: 2-(苯甲基(2-羟基乙基)氨基)-1-(吡啶-2-基)乙烷-1-d-1-醇-d



将 2-(苯甲基(2-羟基乙基)氨基)-1-(吡啶-2-基)乙烷-1-酮 (12 g, 44.4 mmol) 溶于四氢呋喃 (150 mL), 0°C 加入氘代铝锂氢 (3.7 g, 88.8 mmol), 反应在室温下搅拌 18 小时。加入十水硫酸钠淬灭反应, 加入乙酸乙酯稀释, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 粗品用柱层析纯化, 得到 2-(苯甲基(2-羟基乙基)氨基)-1-(吡啶-2-基)乙烷-1-d-1-醇-d (3.98g)。产率: 32.8%

MS m/z (ESI): 274.16 [M+1]

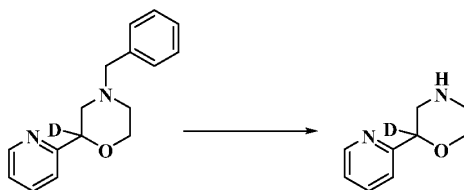
第三步: 4-苯甲基-2-(吡啶-2-基)吗啉-2-d



将 2-(苯甲基(2-羟基乙基)氨基)-1-(吡啶-2-基)乙烷-1-d-1-醇-d (4 g, 14.6 mmol) 溶于四氢呋喃 (40 mL), 置换氮气, 加入氢化钠 (1.2 g, 30.6 mmol, 60% purity), 反应在室温下搅拌一小时。冷却至 0°C, 分批加入 1-(p-甲苯磺酰)咪唑 (3.9 g, 17.5 mmol), 反应缓慢升到室温搅拌 18 小时。加入饱和氯化铵水溶液 (50 mL), 水相用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 粗品用柱层析纯化, 得到 4-苯甲基-2-(吡啶-2-基)吗啉-2-d (1.4 g)。产率: 37.6%

MS m/z (ESI): 256.15 [M+1]

第四步：2-(吡啶-2-基)吗啉-2-d



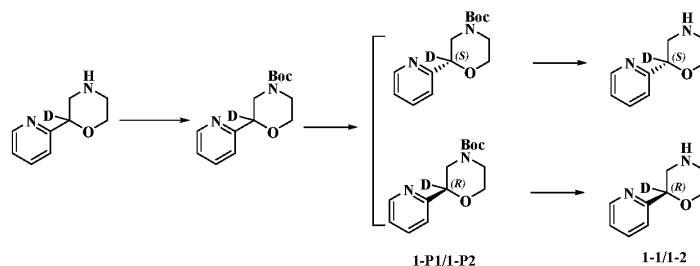
将 4-苯甲基-2-(吡啶-2-基)吗啉-2-d (1.4 g, 5.5 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (30 mL), 加入 1-氯乙基 氯化酸酯 (2.4 g, 16.5 mmol), 反应在室温下搅拌 18 小时。

- 5 溶剂旋干, 得到 2-(吡啶-2-基)吗啉-2-d (0.9 g)。产率: 99.4%。直接用于下一步反应。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.50-8.48 (m, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.12-3.09 (m, 1H), 2.76-2.71 (m, 2H), 2.52-2.49 (m, 2H).

- 10 MS m/z (ESI): 166.10[M+1].

第五步: (S)-2-(吡啶-2-基)吗啉-2-d 和(R)-2-(吡啶-2-基)吗啉-2-d



- 将 2-(吡啶-2-基)吗啉-2-d (0.9 g, 5.5 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL), 加入三乙胺 (2.8 g, 27.2 mmol) 和 二-叔丁基二碳酸酯(2.4 g, 10.9 mmol), 反应在室温下
- 15 搅拌 18 小时。加入水 (30 mL), 水相用二氯甲烷 (30 mL $\times$ 2) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 粗品用柱层析纯化, 得到叔-丁基 2-(吡啶-2-基)吗啉-4-羧酸酯-2-d (0.8 g), 产率: 55.4%。化合物再用手性柱拆分 (色谱柱: CHIRALCEL OD 4.6*150mm, 5 μ m; 检测波长(nm): 214; 温度($^{\circ}\text{C}$): 35; 流速(mL/min): 1; 流动相: Hexane:IPA = 70:30; 运行时长(min):8; 线性模式:等度),
- 20 得到化合物 1-P1(300 mg, RT(保留时间)=2.487 min), 化合物 1-P2 (300 mg, RT(保留时间)=3.377 min)。

MS m/z (ESI): 266.15 [M+1]

将化合物 1-P1 或化合物 1-P2 (0.3 g, 1.1 mmol) 分别溶于 1',4'-二氧六环 (1 mL), 加入盐酸/二氧六环 (4 M, 5 mL), 反应在室温下搅拌 1 小时。溶剂旋干, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (1mL), 二氯甲烷萃取 (3mL*3), 用油泵抽干有机相, 分别由化合物 1-P1 得到化合物 1-1(200 mg), 由化合物 1-P2 得到化合物 1-2(200 mg)。

化合物 1-1: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.50-8.48 (m, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.12-3.09 (m, 1H), 2.76-2.71 (m, 2H), 2.52-2.49 (m, 2H).

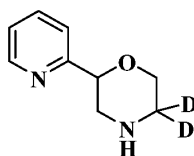
MS m/z (ESI): 166.10[M+1].

化合物 1-2: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.50-8.48 (m, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.12-3.09 (m, 1H), 2.76-2.71 (m, 2H), 2.52-2.49 (m, 2H).

MS m/z (ESI): 166.10[M+1].

实施例 2

2-(吡啶-2-基)吗啉-5,5-d2

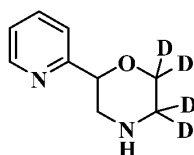


以 2-(苯甲基氨基)乙烷-2,2-d2-1-醇为原料, 参照实施例 1 得到产物 2-(吡啶-2-基)吗啉-5,5-d2。

MS: 167.10[M+1].

实施例 3

2-(吡啶-2-基)吗啉-5,5,6,6-d4

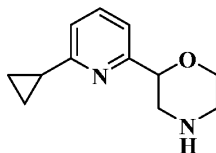


以 2-(苯甲基氨基)乙烷-1,1,2,2-d4-1-醇为原料, 参照实施例 1 得到产物 2-(吡啶-2-基)吗啉-5,5,6,6-d4。

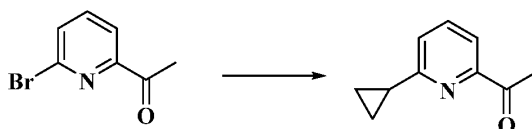
MS: 169.10[M+1].

实施例 4

2-(6-环丙基吡啶-2-基)吗啉



第一步：1-(6-环丙基吡啶-2-基)乙烷-1-酮

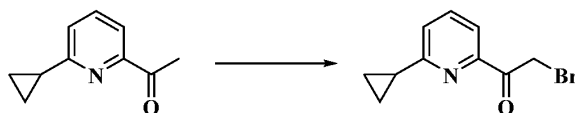


5

室温下，将 1-(6-溴-2-吡啶基)乙酮 (6.0 g, 30.00 mmol)，环丙基硼酸 (3.86 g, 44.99 mmol)，Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1.23 g, 1.50 mmol)，磷酸钾 (15.92 g, 74.99 mmol) 溶解于四氢呋喃(60 mL)，置换氮气，加热至 80°C，反应 4 小时，冷却至室温。LCMS 指示反应结束，反应液用乙酸乙酯稀释，过滤，滤渣用乙酸乙酯洗
10 涤，合并有机相，有机相用饱和食盐水洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，粗产物用柱层析分离（石油醚：乙酸乙酯：10：1），得到目标产物为一无色油状物（3.80 g），产率：78.6%。

MS: 162.08[M+1].

第二步：2-溴-1-(6-环丙基吡啶-2-基)乙烷-1-酮

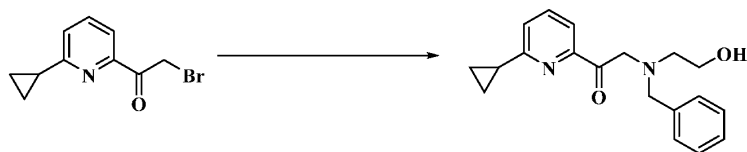


15

室温下，将 1-(6-环丙基吡啶-2-基)乙烷-1-酮 (1.0g, 6.20 mmol) 溶解于 HBr/HOAc (6.20 mmol, 6 mL, 33% purity)，然后滴加液溴 (0.99 g, 6.20 mmol, 0.4 mL)，室温下搅拌 10 分钟，然后加热至 40°C，反应两个小时，冷却至室温，LCMS 有目标产物生成，然后加入乙醚，室温下搅拌半小时，有固体析出，过滤，
20 固体用乙醚洗涤，旋干，得一黄色固体（1.99 g），产率：100%。

MS: 239.99, 241.99[M+1].

第三步：2-(苯甲基(2-羟基乙基)氨基)-1-(6-环丙基吡啶-2-基)乙烷-1-酮

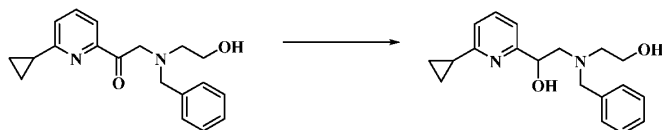


室温下, 将 2-溴-1-(6-环丙基吡啶-2-基)乙烷-1-酮 (1.99 g, 6.20 mmol, 氢溴酸盐) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL), 然后加入碳酸钾 (3.00 g, 21.70 mmol) 和 2-(苯甲基氨基)乙醇 (1.12 g, 7.44 mmol), 室温搅拌 12 小时。TLC 指示反应结束。

- 5 反应液用乙酸乙酯稀释, 然后用饱和氯化钠溶液洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 粗产物用柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 1), 得到目标产物为黄色油状物 (0.90 g), 产率: 46.8%。

MS: 311.17[M+1].

第四步: 2-(苯甲基(2-羟基乙基)氨基)-1-(6-环丙基吡啶-2-基)乙烷-1-醇



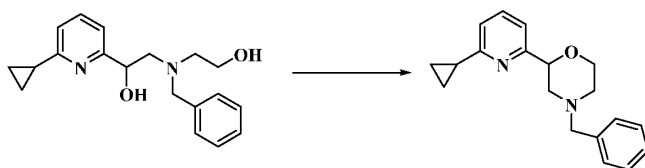
10

冰浴下, 将 2-(苯甲基(2-羟基乙基)氨基)-1-(6-环丙基吡啶-2-基)乙烷-1-酮 (0.9 g, 2.90 mmol) 溶解于甲醇 (10 mL), 然后加入硼氢化钠 (0.13 g, 3.48 mmol), 室温反应 1 小时, LCMS 指示反应结束。旋干, 残留物用乙酸乙酯溶解, 然后依次用饱和氯化铵溶液洗涤, 饱和氯化钠溶液洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过

15 滤, 旋干, 残留物用快速硅胶色谱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 70: 30 到 30: 70 洗脱), 得到目标产物为一黄色油状物 (0.55 g), 产率: 60.7%。

MS: 313.17[M+1].

第五步: 4-苯甲基-2-(6-环丙基吡啶-2-基)吗啉



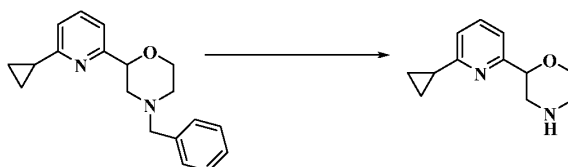
20

室温下, 将 2-(苯甲基(2-羟基乙基)氨基)-1-(6-环丙基吡啶-2-基)乙烷-1-醇 (0.55 g, 1.76 mmol) 溶解于四氢呋喃 (5 mL), 置换氮气, 然后加入钠氢 (84.50 mg, 3.52 mmol, 60%), 室温搅拌一小时, 然后滴加 1-(4-甲苯磺酰)咪唑 (0.43 g, 1.94 mmol) 的四氢呋喃 (2 mL) 溶液, 室温搅拌 2 小时, TLC 指示反应结束, 反应液

用饱和氯化铵溶液淬灭，然后用乙酸乙酯萃取，合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，粗产物用制备薄层色谱分离（PE: EA=4: 1），得到目标产物为黄色油状物（0.30 g），产率：57.9%。

MS: 295.17[M+1].

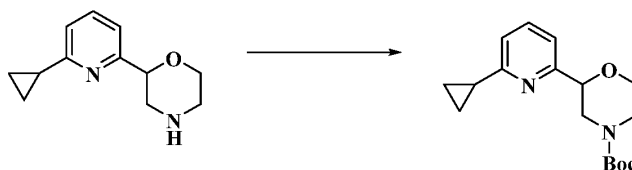
5 第六步：2-(6-环丙基吡啶-2-基)吗啉



室温下，将 4-苯甲基-2-(6-环丙基吡啶-2-基)吗啉(132.0 mg, 448.38 μmol) 溶解于二氯甲烷 (5 mL)，然后滴加 1-氯乙基氯甲酸酯(192.32 mg, 1.35 mmol)，室温搅拌 2 小时。旋干，然后将残留物溶解于甲醇，加热至 70°C，反应 1 小时，
10 冷却至室温，LCMS 指示反应结束，旋干，残留物直接用于下一步（107 mg），产率：99.1%。

MS: 205.17[M+1].

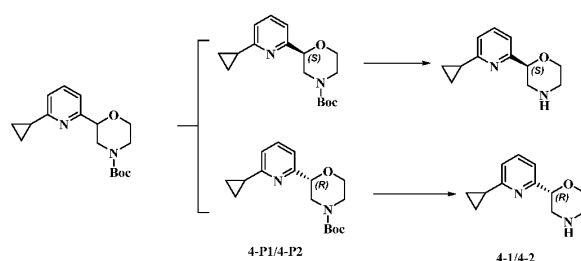
第七步：叔-丁基 2-(6-环丙基吡啶-2-基)吗啉-4-羧酸酯



15 室温下，将 2-(6-环丙基吡啶-2-基)吗啉(107 mg, 444.48 μmol , 盐酸盐) 溶解于二氯甲烷 (5 mL)，然后加入 N,N-二乙基乙基胺 (224.89 mg, 2.22 mmol) 和叔-丁氧基羰基叔-丁基碳酸酯(179.83 mg, 888.97 μmol)，室温搅拌 12 小时，LCMS 指示反应结束，反应液用二氯甲烷稀释，然后用饱和氯化钠溶液洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残余物用制备薄层色谱分离（PE: EA=10: 1），
20 得到目标产物为无色油状物（118 mg），产率：87.2%。

MS: 249.39[M-55].

第八步：(R)-2-(6-环丙基吡啶-2-基)吗啉 和 (S)-2-(6-环丙基吡啶-2-基)吗啉



将化合物叔-丁基 2-(6-环丙基吡啶-2-基)吗啉-4-羧酸酯用手性柱拆分（色谱柱：CHIRALCEL OD 4.6*150mm, 5 μ m；检测波长(nm)：214； 温度($^{\circ}$ C)：35；流速(mL/min)：1；流动相：Hexane: IPA =90: 10；运行时长 (min):10；线性模式：等度），得到化合物 4- P1 (0.05 g, RT(保留时间)= 2.690 min)；得到化合物 4-P2 (0.04 g, RT(保留时间)= 3.410 min)；

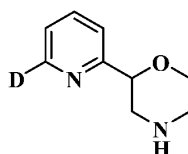
化合物 4-P1 溶于 1'4-二氧六环，加入盐酸/二氧六环 (4 M)，反应在室温下搅拌 1 小时。溶剂旋干，加入饱和碳酸氢钠水溶液，二氯甲烷萃取，用油泵抽干有机相，得到化合物 4-1，将化合物 4-P2 用相同方法脱去 Boc 保护基得到化合物 4-2。

化合物 4-1, MS: 205.17[M+1].

化合物 4-2, MS: 205.17[M+1].

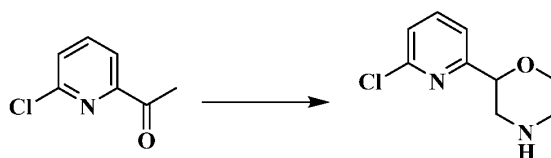
实施例 5

2-(吡啶-2-基-6-d)吗啉



15

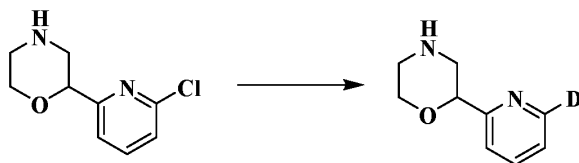
第一步： 2-(6-氯吡啶-2-基)吗啉的制备



以 1-(6-氯吡啶-2-基)乙烷-1-酮为原料，采用公知的方法“专利 WO2015/165835”制备而得产物 2-(6-氯吡啶-2-基)吗啉。

20 MS: 199.06[M+1].

第二步： 2-(吡啶-2-基-6-d)吗啉

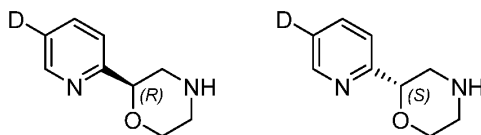


将 2-(6-氯吡啶-2-基)吗啉(300 mg, 1.51mmol) 和碳酸铯 (980mg, 3.02 mmol) 溶解于氘代甲醇(7 mL) 中, 氮气保护下, 加入 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (110.38 mg, 0.15mmol) 。混合物于 80 °C 下搅拌反应 16 小时。反应液蒸干, 粗品经高压液相制备分离得到产物 2-(吡啶-2-基-6-d)吗啉 (35mg, 产率 14.0%)。

MS: 166.10[M+1].

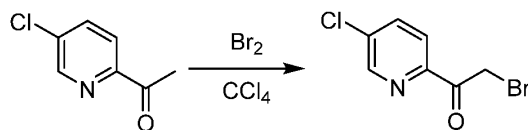
实施例 6

(R)-2-(吡啶-2-基-5-d)吗啉和(S)-2-(吡啶-2-基-5-d)吗啉



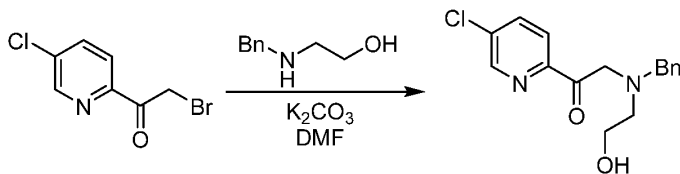
10

第一步: 2-溴-1-(5-氯吡啶-2-基)乙烷-1-酮的制备



将 1-(5-氯吡啶-2-基)乙烷-1-酮(10 g, 64.3 mmol) 溶于四氯化碳 (100 mL), 加入液溴 (10.3 g, 64.3 mmol), 反应在 70°C 下搅拌 18 小时。溶剂旋干, 加入水 (30 mL), 水相用乙酸乙酯 (30 mL × 2) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品 2-溴-1-(5-氯吡啶-2-基)乙烷-1-酮 (15 g, 产率 99.5%)。

第二步: 2-(苯甲基(2-羟基乙基)氨基)-1-(5-氯吡啶-2-基)乙烷-1-酮的制备

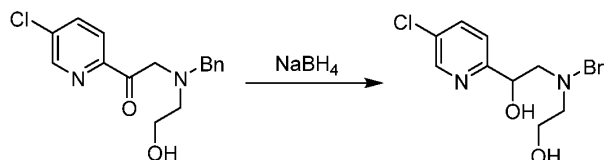


将 2-溴-1-(5-氯吡啶-2-基)乙烷-1-酮 (15 g, 64.0 mmol) 的氢溴酸盐和 2-(苯甲基氨基)乙醇 (10.6 g, 70.4 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (200 mL), 加入碳酸钾 (22.1 g, 160 mmol), 反应在 25°C 下搅拌 18 小时。加入水 (1000 mL), 水相用

乙酸乙酯 (500 mL × 2) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 粗品用硅胶柱色谱分离得到标题产物 2-(苯甲基(2-羟基乙基)氨基)-1-(5-氯吡啶-2-基)乙烷-1-酮 (11 g, 产率 56.4%)。

MS m/z (ESI): 305.1 [M+H]

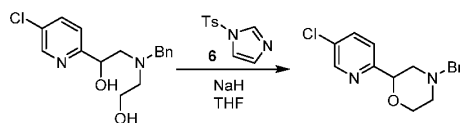
5 第三步: 2-(苯甲基(2-羟基乙基)氨基)-1-(5-氯吡啶-2-基)乙烷-1-醇的制备



将 2-(苯甲基(2-羟基乙基)氨基)-1-(5-氯吡啶-2-基)乙烷-1-酮 (11 g, 36.1 mmol) 溶于乙醇 (200 mL), 分批加入硼氢化钠 (1.78 g, 46.9 mmol), 反应在 20°C 下搅拌 2 小时。溶剂旋干, 加入水 (100 mL), 水相用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 粗品用硅胶柱色谱分离得到标题产物 2-(苯甲基(2-羟基乙基)氨基)-1-(5-氯吡啶-2-基)乙烷-1-醇 (11 g, 产率 99%)。

MS m/z (ESI): 307.1 [M+H]

第四步: 4-苯甲基-2-(5-氯吡啶-2-基)吗啉的制备



15 将 2-(苯甲基(2-羟基乙基)氨基)-1-(5-氯吡啶-2-基)乙烷-1-醇 (5 g, 16.3 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 mL), 置换氮气, 加入钠氢 (1.37 g, 34.2 mmol, 60% purity), 反应在此温度下搅拌一小时。冷却至 0°C, 分批加入 1-(p-甲苯磺酰)咪唑 (4.35 g, 19.6 mmol), 反应缓慢升到室温搅拌 18 小时。加入饱和氯化铵 (100 mL), 水相用乙酸乙酯 (100 mL × 2) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 粗品用硅胶柱色谱分离, 得到 4-苯甲基-2-(5-氯吡啶-2-基)吗啉 (1.4 g, 产率 29.8%)。

MS m/z (ESI): 289.1 [M+H]

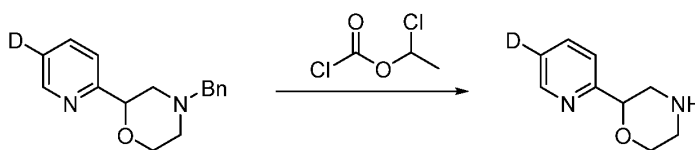
第五步: 4-苯甲基-2-(吡啶-2-基-5-d)吗啉的制备



将 4-苯甲基-2-(5-氯吡啶-2-基)吗啉 (0.8 g, 2.8 mmol), (1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯 (3.9 mg, 5.3 μ mol), 碳酸铯 (2.7 g, 8.3 mmol) 溶于氘代甲醇 (10 mL), 置换氮气, 反应在 75°C 搅拌 18 小时。加入水 (50 mL), 水相用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗, 用无水硫酸钠干燥, 5 过滤, 旋干, 粗品用硅胶柱色谱分离, 得到 4-苯甲基-2-(吡啶-2-基-5-d)吗啉 (0.6 g, 产率 84.8%)。

MS m/z (ESI): 256.1 [M+H]

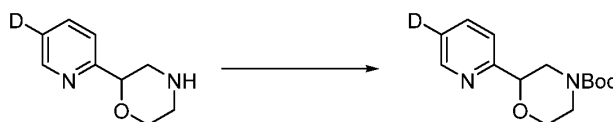
第六步: 2-(吡啶-2-基-5-d)吗啉的制备



10 将 4-苯甲基-2-(吡啶-2-基-5-d)吗啉 (0.6 g, 2.4 mmol) 和 1-氯乙基 氯化酸酯 (1.0 g, 7.1 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 反应在 15°C 下搅拌 18 小时。溶剂旋干, 得到粗品 2-(吡啶-2-基-5-d)吗啉 (0.38 g, 产率 97.9%)。

MS m/z (ESI): 166.1 [M+H].

第七步: 叔-丁基 2-(吡啶-2-基-5-d)吗啉-4-羧酸酯的制备

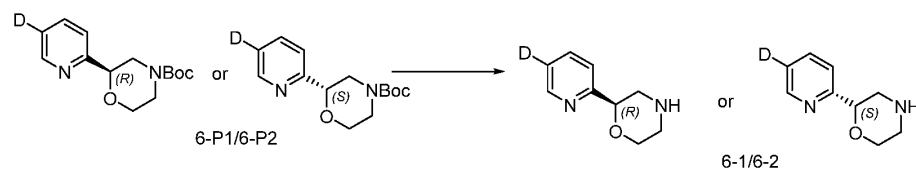


15 将 2-(吡啶-2-基-5-d)吗啉 (0.38 g, 2.30 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 加入 N,N-二乙基乙胺 (1.16 g, 11.50 mmol), 碳酸酐二叔丁酯 (1.5 g, 6.9 mmol), 反应在 10°C 下搅拌 2 小时。加入水 (30 mL), 水相用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 2) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 粗品用硅胶柱色谱分离, 得到叔-丁基 20 2-(吡啶-2-基-5-d)吗啉-4-羧酸酯 (0.5 g, 产率 81.9%)。化合物再用手性柱拆分(色谱柱: CHIRALCEL OD-H 4.6*150mm, 5 μ m; 检测波长(nm): 214; 温度(°C): 35; 流速(mL/min): 1; 流动相: Hexane:IPA = 70:30; 运行时长 (min): 8; 线性模式: 等度), 得到产物 P1, (200 mg, RT(保留时间)=2.490 min, 产率: 32.8%); 产物 P2 (200 mg, RT(保留时间)=3.373 min, 产率: 32.8%)。

25 P1, MS m/z (ESI): 266.1 [M+1]

P2, MS m/z (ESI): 266.1 [M+1]

第八步: (R)-2-(吡啶-2-基-5-d)吗啉和(S)-2-(吡啶-2-基-5-d)吗啉的制备



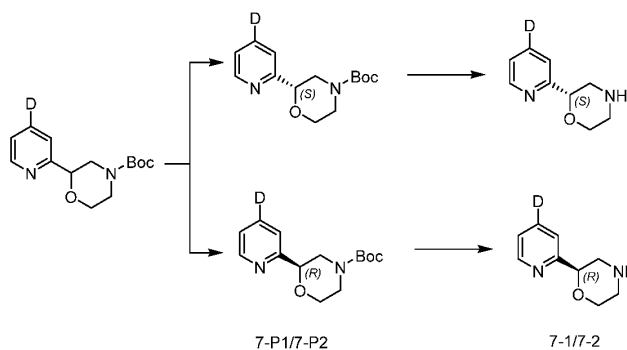
将叔-丁基 2-(吡啶-2-基-5-d)吗啉-4-羧酸酯的 P1(0.2 g, 0.75 mmol)和 P2 (0.2 g, 0.75 mmol) 分别溶于 1,4-二氧六环 (1 mL), 加入盐酸/二氧六环 (4 M, 4 mL), 反应在室温下搅拌一小时。溶剂旋干, 加入水和 4M 盐酸水溶液, 冻干, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 二氯甲烷萃取, 用油泵抽干有机相, 得到标题产物 6-1 (120 mg, 产率 96%) 和 6-2 (120 mg, 产率 96%)。

6-1: MS m/z (ESI): 166.1[M+H]⁺.

6-2: MS m/z (ESI): 166.1[M+H]⁺

实施例 7

(R)-2-(吡啶-2-基-4-d)吗啉和 (S)-2-(吡啶-2-基-4-d)吗啉



以 1-(4-氯吡啶-2-基)乙烷-1-酮为原料, 参照实施例 6 得到产物叔-丁基 2-(吡啶-2-基-4-d)吗啉-4-羧酸酯。化合物再用手性柱拆分 (色谱柱: CHIRALCEL OD-H 4.6*150mm, 5 μ m; 检测波长(nm): 214; 温度(°C): 35; 流速(mL/min): 1; 流动相: Hexane:IPA=70:30; 运行时长 (min):8; 线性模式:等度), 得到产物 P1, (RT(保留时间)=2.490 min; 产物 P2 (RT(保留时间)=3.373 min)。

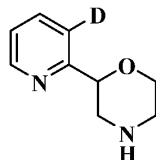
参照实施例 6 第八步得到产物 7-1 和 7-2。

化合物 7-1 MS: 166.1[M+1].

化合物 7-2 MS: 166.1[M+1].

实施例 8

2-(吡啶-2-基-3-d)吗啉

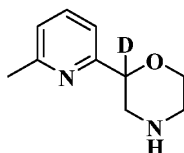


以 1-(3-氯吡啶-2-基)乙烷-1-酮为原料，参照实施例 5 得到产物 2-(吡啶-2-基-3-d)吗啉。

MS: 166.10[M+1].

实施例 9

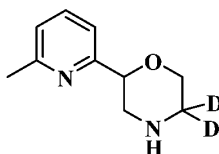
2-(6-甲基吡啶-2-基)吗啉-2-d



以 1-(6-甲基吡啶-2-基)乙烷-1-酮为原料，参照实施例 4 第二步和实施例 1 得到产物 2-(6-甲基吡啶-2-基)吗啉-2-d。

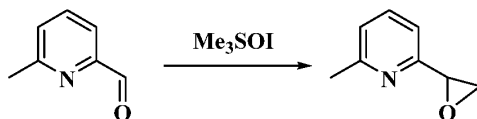
MS: 180.12[M+1].

实施例 10

2-(6-甲基吡啶-2-基)吗啉-5,5-d₂

15

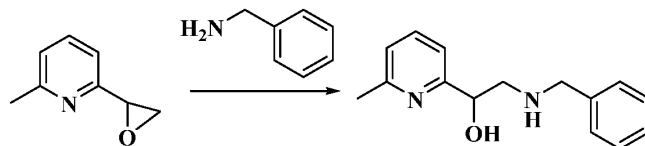
第一步：2-甲基-6-(噁丙环-2-基)吡啶



将三甲基碘化亚砷(17.7 g, 86.7 mmol)溶于二甲亚砷 (100 mL)，加入叔丁醇钾(9.1 g, 80.9 mmol)，反应在室温下搅拌一小时。加入 6-甲基吡啶-2-甲醛 (7 g, 57.8 mmol) 的二甲亚砷 (20 mL) 溶液，反应在室温下搅拌 2 小时。加入水 (300 mL)，水相用 EA (300 mL × 2) 萃取，有机相用饱和食盐水 (300 mL) 洗，用

无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，粗品用柱层析纯化，得到 2-甲基-6-(噁丙环-2-基)吡啶 (6 g)，产率：76.8%。

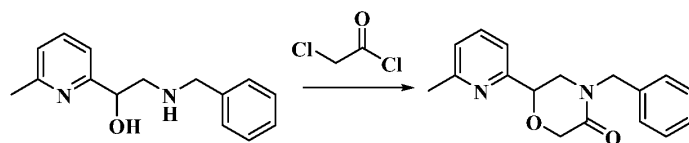
第二步：2-(苯甲基氨基)-1-(6-甲基-2-吡啶基)乙醇



- 5 将 2-甲基-6-(噁丙环-2-基)吡啶(6 g, 44.4 mmol) 溶于异丙醇 (60 mL)，加入苯基甲胺(5.7 g, 53.3 mmol)，反应在 80 °C 下搅拌 18 小时。溶剂旋干，加入水(100 mL)，水相用 EA (100 mL × 2) 萃取，有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗，用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，粗品用柱层析纯化，得到 2-(苯甲基氨基)-1-(6-甲基-2-吡啶基)乙醇(3.8 g)，产率：35.3%。

10 MS m/z (ESI):243.14 [M+1]

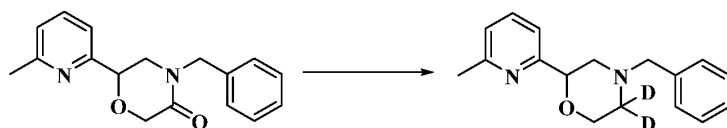
第三步：4-苯甲基-6-(6-甲基-2-吡啶基)吗啉-3-酮



- 将 2-(苯甲基氨基)-1-(6-甲基-2-吡啶基)乙醇 (3.8 g, 15.7 mmol) 溶于二氯甲烷(50 mL)，加入三乙胺(4.8 g, 47.1 mmol)和 3-氯丙酰氯(2.4 g, 18.8 mmol)，反应在室温下搅拌 2 小时。加入水 (50 mL)，水相用二氯甲烷 (50 mL × 2) 萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，得到粗品中间体。向上述粗品加入 THF (50 mL)，加入叔丁醇钾(3.4 g, 30.1 mmol)，反应在室温下搅拌过夜。加入水 (50 mL)，水相用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，粗品用柱层析纯化，得到 4-苯甲基-6-(6-甲基-2-吡啶基)吗啉-3-酮(2.2 g)，产率：50.0%。
- 20

MS m/z (ESI):283.14 [M+1]

第四步：4-苯甲基-2-(6-甲基吡啶-2-基)吗啉-5,5-d2

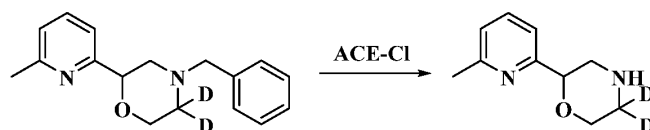


将 4-苯甲基-6-(6-甲基-2-吡啶基)吗啉-3-酮 (1.5 g, 5.3 mmol) 溶于四氢呋喃

(30 mL), 加入三氯化铝 (1.1 g, 8.0 mmol), 超声溶解, 加入氘代 铝锂氢 (446.3 mg, 10.6 mmol), 反应在室温下搅拌 1 小时。加入水 (0.5 mL), 加入 15% 氢氧化钠 (0.5 mL), 加入水 (1.5 mL), 搅拌半小时, 过滤, 滤饼用四氢呋喃洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 得到 4-苯甲基-2-(6-甲基吡啶-2-基)吗啉-5,5-d₂ (1.2 g), 产率: 83.5%。

MS m/z (ESI): 271.17[M+1]

第五步: 2-(6-甲基吡啶-2-基)吗啉-5,5-d₂

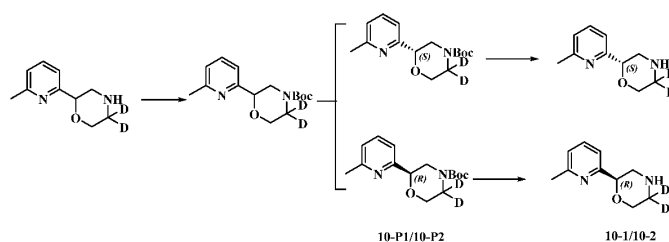


将 4-苯甲基-2-(6-甲基吡啶-2-基)吗啉-5,5-d₂ (1.2 g, 4.4 mmol) 和 1-氯乙基 氯化酸酯 (1.9 g, 13.3 mmol) 溶于二氯甲烷(10 mL), 反应在室温下搅拌过夜。溶剂旋干, 粗品经高压液相制备分离得到产物 2-(6-甲基吡啶-2-基)吗啉-5,5-d₂ (0.5 g), 产率: 62.5%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.65 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.38-4.35 (m, 1H), 3.89-3.87 (m, 1H), 3.60-3.58 (m, 1H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.52-2.46 (m, 1H), 2.43 (s, 3H).

MS: 181.12[M+1].

第六步: 2-(6-甲基吡啶-2-基)吗啉-5,5-d₂, (R)-2-(6-甲基吡啶-2-基)吗啉-5,5-d₂ 和 (S)-2-(6-甲基吡啶-2-基)吗啉-5,5-d₂



将 2-(6-甲基吡啶-2-基)吗啉-5,5-d₂ (0.8 g, 4.4 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL), 加入 三乙胺(2.3 g, 22.3 mmol)和 二-叔丁基二碳酸酯 (1.5 g, 6.7 mmol), 反应在室温下搅拌 1 小时。加入水 (30 mL), 水相用二氯甲烷 (30 mL × 2) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 粗品用柱层析纯化, 得到叔-丁基 2-(6-甲基吡啶-2-基)吗啉-4-羧酸酯-5,5-d₂ (1.1 g)。化合物用手性柱拆分 (色谱柱):

CHIRALCEL OD 4.6*150mm, 5 μ m; 检测波长(nm): 214; 温度($^{\circ}$ C) : 35 ; 流速(mL/min): 1; 流动相: Hexane:IPA =80:20; 运行时长(min):8; 线性模式:等度), 得到化合物 10-P1 (450 mg, RT(保留时间)=2.730 min), 化合物 10-P2 (420 mg, RT(保留时间)=3.830 min)。

5 MS m/z (ESI):281.12 [M+1].

将化合物 10-P1 或化合物 10-P2 (450 mg, 1.6 mmol)分别溶于 1'4-二氧六环 (1 mL), 加入盐酸/二氧六环 (4 M, 5 mL), 反应在室温下搅拌 1 小时。溶剂旋干, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (1mL), 二氯甲烷萃取 (3mL*3), 用油泵抽干有机相, 分别由化合物 10-P1 得到化合物 10-1, 由化合物 10-P2 得到化合物 10-2 (310 mg)。

10 化合物 10-1: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.65 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.38-4.35 (m, 1H), 3.89-3.87 (m, 1H), 3.60-3.58 (m, 1H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.52-2.46 (m, 1H), 2.43 (s, 3H).

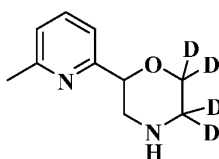
MS: 181.12[M+H] $^{+}$.

15 化合物 10-2: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.65 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.38-4.35 (m, 1H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.60-3.58 (m, 1H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.52-2.46 (m, 1H), 2.43 (s, 3H).

MS: 181.12[M+H] $^{+}$.

实施例 11

20 2-(6-甲基吡啶-2-基)吗啉-5,5,6,6- d_4



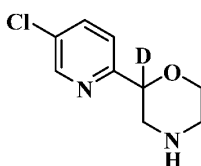
以 1-(6-甲基吡啶-2-基)乙烷-1-酮和 2-(苯甲基氨基)乙烷-1,1,2,2- d_4 -1-醇为原料, 参照实施例 4 第二步和实施例 1 得到产物 2-(6-甲基吡啶-2-基)吗啉-5,5,6,6- d_4 。

MS: 183.12[M+1].

25

实施例 12

2-(5-氯吡啶-2-基)吗啉-2- d



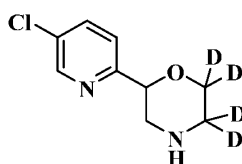
以 1-(5-氯吡啶-2-基)乙烷-1-酮为原料, 参照实施例 4 第二步和实施例 1 得到产物 2-(5-氯吡啶-2-基)吗啉-2-d。

MS: 200.06[M+1].

5

实施例 13

2-(5-氯吡啶-2-基)吗啉-5,5,6,6-d4



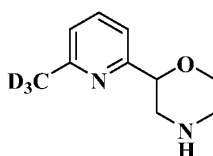
以 1-(5-氯吡啶-2-基)乙烷-1-酮和 2-(苯甲基氨基)乙烷-1,1,2,2-d4-1-醇为原料, 参照实施例 4 第二步和实施例 1 得到产物 2-(5-氯吡啶-2-基)吗啉-5,5,6,6-d4。

10

MS: 203.08[M+1].

实施例 14

2-(6-(甲基-d3)吡啶-2-基)吗啉



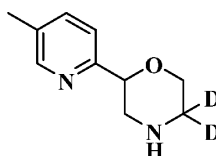
以 1-(6-(甲基-d3)吡啶-2-基)乙烷-1-酮为原料, 参照实施例 4 第二步和实施例 1 得到产物 2-(6-(甲基-d3)吡啶-2-基)吗啉。

15

MS: 182.13[M+1].

实施例 15

2-(5-甲基吡啶-2-基)吗啉-5,5-d2



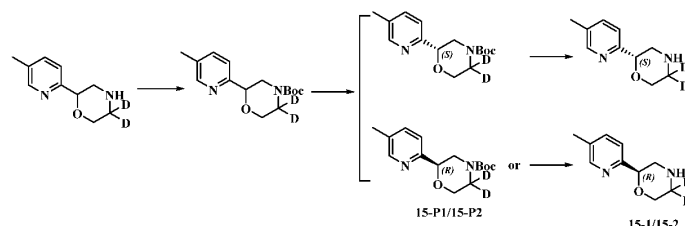
20

第一步：2-(5-甲基吡啶-2-基)吗啉-4-羧酸酯-5,5-d₂

以 5-甲基吡啶-2-甲醛为原料，参照实施例 10 得到产物 2-(5-甲基吡啶-2-基)吗啉-5,5-d₂。

MS: 181.12[M+1].

5 第二步：(R)-2-(5-甲基吡啶-2-基)吗啉-4-羧酸酯-5,5-d₂ 和(S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)吗啉-4-羧酸酯-5,5-d₂



参考实施例 10 得到产物叔-丁基-2-(5-甲基吡啶-2-基)吗啉-4-羧酸酯-5,5-d₂。

将化合物用手性柱拆分（色谱柱：CHIRALCEL OD 4.6*150mm, 5μm；检测波
10 长(nm): 214；温度(℃)：35；流速(mL/min): 1；流动相：Hexane:IPA=80:20；
运行时长 (min):10；线性模式:等度），得到化合物 15-P1 (450 mg, RT(保留时
间)=2.730 min)，化合物 15-P2 (420 mg, RT(保留时间)=3.867 min)；

参考实施例 10 脱去 Boc 保护基，由化合物 15-P1 得到化合物 15-1，由化合物 15-P2 得到化合物 15-2。

15 化合物 15-1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H),
7.30 (d, 1H), 4.38 (dd, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.07 (dd, 1H), 2.53-2.47 (m,
1H), 2.27 (s, 3H).

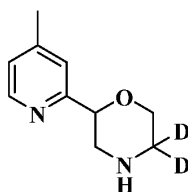
MS: 181.12[M+1].

20 化合物 15-2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H),
7.30 (d, 1H), 4.38 (dd, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.07 (dd, 1H), 2.52-2.46 (m,
1H), 2.27 (s, 3H).

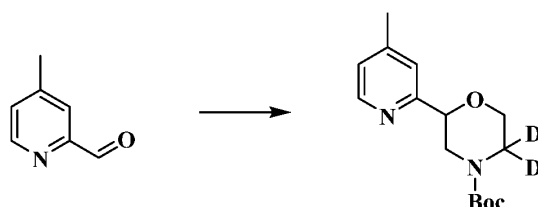
MS: 181.12[M+1].

实施例 16

2-(4-甲基吡啶-2-基)吗啉-5,5-d₂



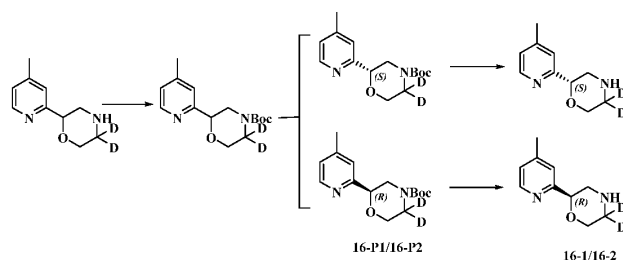
第一步：叔-丁基-2-(4-甲基吡啶-2-基)吗啉-4-羧酸酯-5,5-d₂



以 4-甲基吡啶-2-甲醛为原料，参照实施例 10 得到产物叔-丁基-2-(4-甲基吡啶-2-基)吗啉-4-羧酸酯-5,5-d₂。

第二步：(R)-2-(4-甲基吡啶-2-基)吗啉-5,5-d₂ 和 (S)-2-(4-甲基吡啶-2-基)吗啉

-5,5-d₂



参考实施例 10 得到产物叔-丁基-2-(4-甲基吡啶-2-基)吗啉-4-羧酸酯-5,5-d₂。

将化合物用手性柱拆分（色谱柱：CHIRALCEL AD 4.6*150mm, 5μm；检测波长 (nm): 214；温度(°C)：35；流速(mL/min): 1；流动相：Hexane: EtOH =80:20；运行时长 (min):10；线性模式:等度），得到化合物 16-P1 (450 mg, RT(保留时间)=4.290 min)，化合物 16-P2 (420 mg, RT(保留时间)=4.730 min)；

参考实施例 10 脱去 Boc 保护基，由化合物 16-P1 得到化合物 16-1，由化合物 16-P2 得到化合物 16-2。

化合物 16-1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.38 (dd, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.10 (dd, 1H), 2.52-2.46 (m, 1H), 2.31 (s, 3H).

MS: 181.12[M+1].

化合物 16-2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.09

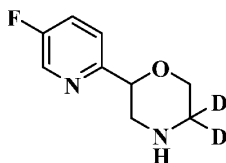
(d, 1H), 4.38 (dd, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.10 (dd, 1H), 2.52-2.46 (m, 1H), 2.31 (s, 3H).

MS: 181.12[M+1].

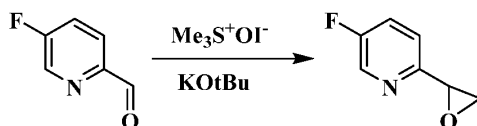
5

实施例 17

2-(5-氟吡啶-2-基)吗啉-5,5-d₂



第一步：5-氟-2-(噁丙环-2-基)吡啶的制备

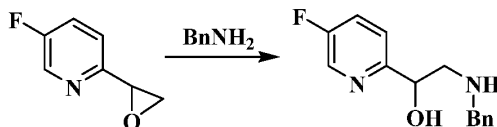


10

将三甲基碘化亚砷(79.16 g, 359.71 mmol) 溶解于二甲基亚砷(300 mL) 中，在冰水浴冷却和氮气保护下，加入叔丁醇钾(37.67 g, 335.73 mmol) 。混合物于 26°C 下搅拌反应 2 小时。在冰水浴冷却和氮气保护下，加入 5-氟吡啶-2-甲醛 (30 g, 239.81 mmol) 。混合物于 26°C 下搅拌反应 2 小时。混合物加入饱和食盐水 (250mL) 淬灭反应，用乙酸乙酯 (150mL×3) 萃取，有机相合并，用饱和食盐水 (150mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物用快速硅胶色谱纯化 (石油醚：乙酸乙酯=100：0 到 90：10 洗脱)，得到目标产物 5-氟-2-(噁丙环-2-基)吡啶(15.3 g, 产率：45.86%)。

15

第二步：2-(苄基氨基)-1-(5-氟-2-吡啶基)乙醇的制备



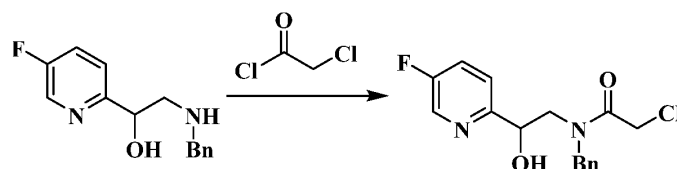
20

在氮气保护下，将 5-氟-2-(噁丙环-2-基)吡啶 (15.3 g, 109.97 mmol) 加入到苄胺(35.35 g, 329.91 mmol) 中。混合物于 85°C 下搅拌反应 6 小时，后室温搅拌 6 小时。混合物减压浓缩，除去苄胺。残余物用快速硅胶色谱纯化 (石油醚：乙酸乙酯=100：0 到 20：80 洗脱)，得到目标产物 2-(苄基氨基)-1-(5-氟-2-

吡啶基) 乙醇(22 g, 产率: 81.23%)。

MS: 247.1[M+1].

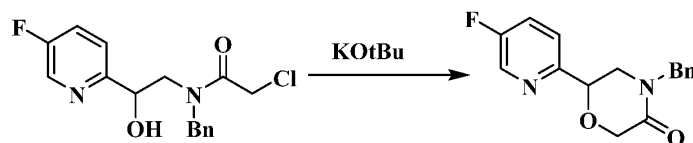
第三步: N-苄基-2-氯-N-[2-(5-氟-2-吡啶基)-2-羟基乙基]乙酰胺的制备



- 5 将 2-(苄基氨基)-1-(5-氟-2-吡啶基)乙醇 (22 g, 89.33 mmol) 和三乙胺 (27.12 g, 267.99 mmol, 37.38 mL) 溶解于二氯甲烷(300 mL) 中, 在冰水浴冷却和氮气保护下, 加入氯乙酰氯(15.13 g, 133.99 mmol, 10.67 mL)。混合物于 0°C 下搅拌反应 2 小时。反应液用饱和食盐水 (130mL) 淬灭, 有机相分离, 饱和食盐水 (50mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品(N-苄基-2-氯-N-[2-(5-
10 氟-2-吡啶基)-2-羟基乙基]乙酰胺 (28 g, 产率: 97.11%)。粗品直接用于下一步。

MS: 323.1[M+1].

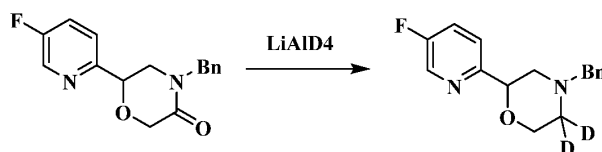
第四步: 4-苄基-6-(5-氟-2-吡啶基)吗啉-3-酮的制备



- 将(N-苄基-2-氯-N-[2-(5-氟-2-吡啶基)-2-羟基乙基]乙酰胺 (28 g, 86.75 mmol)
15 溶解于四氢呋喃(1000 mL) 中, 在冰水浴冷却和氮气保护下, 加入叔丁醇钾(19.47 g, 173.50 mmol)。混合物于 26°C 下搅拌反应 12 小时。混合物加入饱和食盐水 (250mL) 淬灭反应, 有机相分离, 依次用饱和食盐水 (150mL×2) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物用快速硅胶色谱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=100: 0 到 70: 30 洗脱), 得到目标产物 4-苄基-6-(5-氟-2-吡啶基)吗啉-3-酮 (14 g, 产
20 率: 56.37%)。

MS: 287.1[M+1].

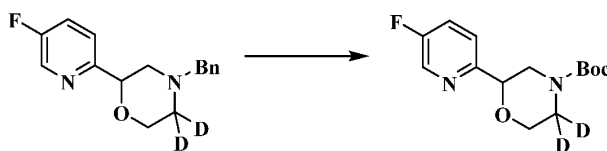
第五步: 4-苄基-5,5-二氘-2-(5-氟-2-吡啶基)吗啉的制备



将 4-苄基-6-(5-氟-2-吡啶基)吗啉-3-酮 (6.5 g, 22.70 mmol) 和三氯化铝 (3.03 g, 22.70 mmol) 溶解于四氢呋喃(150 mL) 中, 在冰水浴冷却和氮气保护下, 加入氘代铝锂氢(953.07 mg, 22.70 mmol)。混合物于 26°C 下搅拌反应 12 小时。在冰水浴冷却和氮气保护下, 混合物加入饱和食盐水 (20mL) 淬灭反应, 加入稀盐酸 (1N, 20mL), 后用 15%氢氧化钠水溶液调节 PH=8~9, 过滤, 固体用乙酸乙酯 (20mL×3) 洗涤, 有机相合并, 依次用饱和食盐水 (100mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到目标产物 4-苄基-5,5-二氘-2-(5-氟-2-吡啶基)吗啉(5.7 g, 产率: 91.52%), 粗品直接用于下一步。

MS: 275.2[M+1].

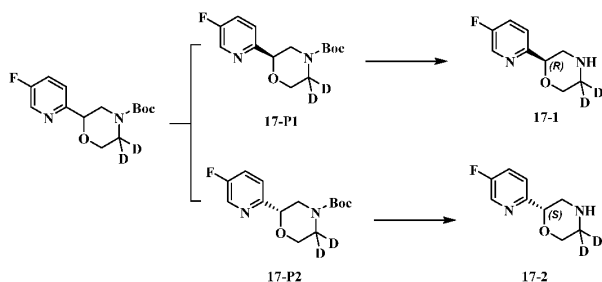
10 第六步: 5,5-二氘-2-(5-氟-2-吡啶基)吗啉-4-羧酸叔丁酯的制备



将 4-苄基-5,5-二氘-2-(5-氟-2-吡啶基)吗啉(5.7 g, 20.78 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (9.07 g, 41.56 mmol) 溶解于乙醇(200 mL) 中, 在氮气保护下加入 10%钯碳 (1g, 含水 50%w/w)。混合物在氢气气氛 (1atm) 下于 26°C 下搅拌反应 12 小时。过滤除去催化剂, 液相蒸干得到粗品, 残余物用快速硅胶色谱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=100: 0 到 80: 20 洗脱), 得到目标产物 5,5-二氘-2-(5-氟-2-吡啶基)吗啉-4-羧酸叔丁酯 (3.43 g, 产率: 58.06%)。

MS: 285.2[M+1].

20 第七步: (S)-2-(5-氟吡啶-2-基)吗啉-5,5-d2 和 (R)-2-(5-氟吡啶-2-基)吗啉-5,5-d2 的制备



叔-丁基-2-(5-氟吡啶-2-基)吗啉-4-羧酸酯-5,5-d2。将化合物用手性柱拆分 (色谱柱: CHIRALCEL OJ 4.6*150mm, 5μm; 检测波长(nm): 214; 温度(°C) : 35 ;

流速(mL/min): 1; 流动相: Hexane:EtOH =95: 5; 运行时长 (min):10; 线性模式: 等度), 得到化合物 17-P1 (1.5g, RT(保留时间)= 3.340 min), 化合物 17-P2 (1.4g, RT(保留时间)= 3.773 min);

参考实施例 10 脱去 Boc 保护基, 由化合物 17-P1 得到化合物 17-1, 由化合物 17-P2 得到化合物 17-2。

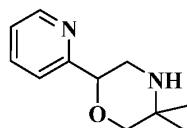
化合物 17-1: MS: 185.1[M+1].

化合物 17-2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 – 8.43 (m, 1H), 7.77 – 7.64 (m, 1H), 7.55 – 7.41 (m, 1H), 4.48 – 4.35 (m, 1H), 3.94 – 3.82 (m, 1H), 3.65 – 3.56 (m, 1H), 3.13 – 3.04 (m, 1H), 2.56 – 2.45 (m, 1H).

MS: 185.1[M+1].

实施例 18

5,5-二甲基-2-(吡啶-2-基)吗啉

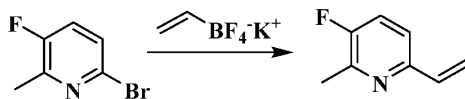


以 2-溴-1-(吡啶-2-基)乙烷-1-酮为原料, 参照实施例 4 得到 5,5-二甲基-2-(吡啶-2-基)吗啉。

MS: 193.1[M+1].

实施例 19

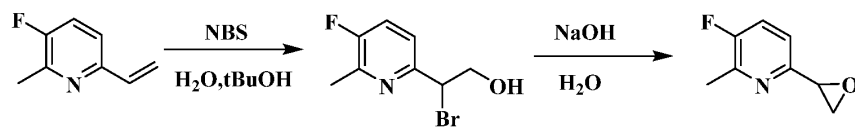
第一步: 3-氟-2-甲基-6-乙烯基吡啶的制备



将 6-溴-3-氟-2-甲基吡啶(0.1 g, 526.28 μmol)、乙烯三氟硼酸钾 (84.59 mg, 631.54 μmol) 和碳酸铯(514.42 mg, 1.58 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (5 mL)和水(2 mL)中, 在氮气保护下, 加入 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钾 (19.25 mg, 26.31 μmol)。在氮气保护下, 混合物于 90°C 下搅拌反应 6 小时。混合物加入饱和食盐水 (50mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30mL×2) 萃取, 有机相合并, 依次用饱和食盐水 (50mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物用快速硅胶色谱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=100: 0 到 90: 10 洗脱), 得到目标产物 3-氟-2-甲基-6-乙烯基吡啶(50 mg, 产率: 69.27%)。

MS m/z (ESI): 138.1 [M+1]

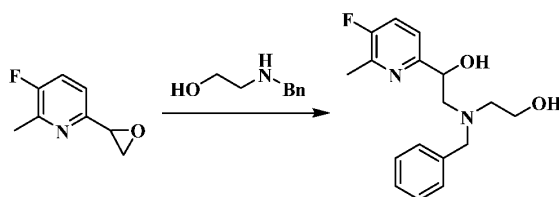
第二步：3-氟-2-甲基-6-（羟-2-基）吡啶的制备



- 5 将 3-氟-2-甲基-6-乙烯基吡啶(0.6 g, 4.37 mmol)溶解于水(10 mL)和叔丁醇(5 mL)中，加入 N-溴代丁二酰亚胺 (856.48 mg, 4.81 mmol)。混合物于 25°C 下搅拌反应 1 小时。后冷却到 0°C 加入氢氧化钠(524.92 mg, 13.12 mmol)水(2ml)溶液，混合物于 0°C 下搅拌反应 1 小时。LCMS 显示反应完全，反应液用乙酸乙酯 (30mL×2) 萃取，有机相分离，饱和食盐水 (30mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，
10 减压浓缩得到粗品 3-氟-2-甲基-6-（羟丙环-2-基）吡啶(0.6 g)。粗品直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 154.1[M+1]

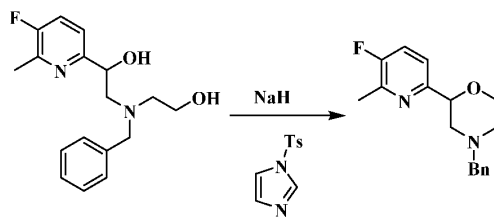
第三步：2-[苄基（2-羟乙基）氨基]-1-（5-氟-6-甲基-2-吡啶基）乙醇的制备



- 15 将 2-（苄基氨基）乙醇(651.60 mg, 4.31 mmol)溶解于异丙醇(15 mL)中，在氮气保护 90°C 下，加入 3-氟-2-甲基-6-（氧丙环-2-基）吡啶(0.6 g, 3.92 mmol)的异丙醇（3mL）溶液。混合物于 90°C 下搅拌反应 12 小时。混合物减压浓缩。残余物用快速硅胶色谱纯化（石油醚：乙酸乙酯=100：0 到 20：80 洗脱），得到目标产物 2-[苄基（2-羟乙基）氨基]-1-（5-氟-6-甲基-2-吡啶基）乙醇(0.77 g,
20 产率：64.58%)。

MS m/z (ESI): 305.2[M+1]

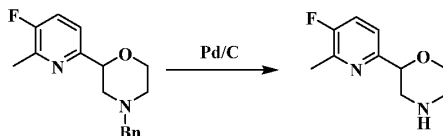
第四步：4-苄基-2-（5-氟-6-甲基-2-吡啶基）吗啉的制备



将 2-[苄基(2-羟乙基)氨基]-1-(5-氟-6-甲基-2-吡啶基)乙醇(0.77 g, 2.53 mmol)溶解于四氢呋喃(15 mL)中, 在冰水浴冷却和氮气保护下, 加入钠氢(202.37 mg, 5.06 mmol, 60%w/w)。混合物于 0°C 下搅拌反应 1 小时。后加入 1-(对甲苯磺酰基)咪唑(562.31 mg, 2.53 mmol)。混合物于 23°C 下搅拌反应 12 小时。混合物在 0°C 下加入饱和食盐水 (50mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30mL×2) 萃取, 有机相合并, 依次用饱和食盐水 (50mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物用快速硅胶色谱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=100: 0 到 70: 30 洗脱), 得到目标产物 4-苄基-2-(5-氟-6-甲基-2-吡啶基)吗啉 (0.36 g, 产率: 49.69%)。

10 MS m/z (ESI): 287.2[M+1]

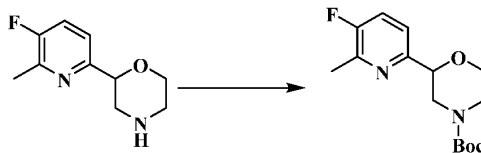
第五步: 2-(5-氟-6-甲基-2-吡啶基)吗啉的制备



将 4-苄基-2-(5-氟-6-甲基-2-吡啶基)吗啉 (180 mg, 628.62 μmol) 溶解于 EtOH (15 mL) 中, 在氮气保护下加入 Pd/C (66.90 mg, 628.62 μmol)。混合物在氢气气氛 (1atm) 下于 25°C 下搅拌反应 12 小时。过滤除去催化剂, 液相蒸干得到目标产物 2-(5-氟-6-甲基-2-吡啶基)吗啉(70 mg, 产率: 56.75%)。

MS m/z (ESI): 197.1[M+1]

第六步: 2-(5-氟-6-甲基-2-吡啶基)吗啉-4-羧酸叔丁酯的制备

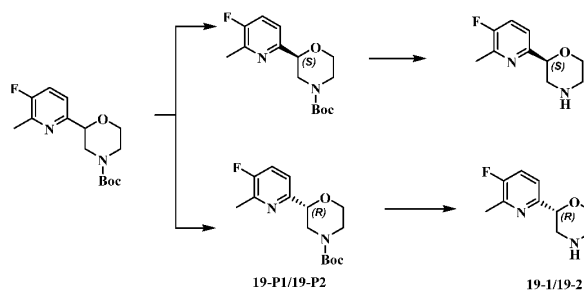


20 将 2-(5-氟-6-甲基-2-吡啶基)吗啉(150 mg, 764.44 μmol) 和三乙胺(232.06 mg, 2.29 mmol, 319.64 μL) 溶解于二氯甲烷(10 mL) 中, 在氮气保护下加入二碳酸二叔丁酯(250.26 mg, 1.15 mmol)。混合物于 25°C 下搅拌反应 1 小时。混合物

减压浓缩。残余物用快速硅胶色谱纯化（石油醚：乙酸乙酯=100：0 到 80：20 洗脱），得到目标产物 2-（5-氟-6-甲基-2-吡啶基）吗啉-4-羧酸叔丁酯(0.2 g,产率：88.29%)。

MS m/z (ESI): 297.2[M+1]

- 5 第七步：(S)-2-（5-氟-6-甲基-2-吡啶基）吗啉和 (R)-2-（5-氟-6-甲基-2-吡啶基）吗啉的制备



2-（5-氟-6-甲基-2-吡啶基）吗啉-4-羧酸叔丁酯经手性拆分（色谱柱：

- CHIRALCEL OJ 4.6*150mm, 5 μ m； 检测波长(nm): 214； 温度(°C)：35； 流速(mL/min): 1； 流动相：Hexane:EtOH =70:30； 运行时长 (min):10； 线性模式：等度），得到化合物 19-P1（80mg, RT(保留时间)=2.213 min），化合物 19-P2 (98mg, RT(保留时间)= 2.523 min)。

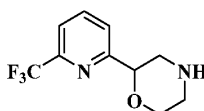
参考实施例 10 脱去 Boc 保护基，由化合物 19-P1 得到化合物 19-1，由化合物 19-P2 得到化合物 19-2。

- 15 化合物 19-1： MS: 197.1[M+1].

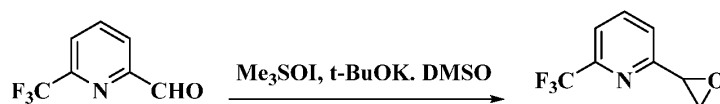
化合物 19-2： MS: 197.1[M+1].

实施例 20

2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)吗啉



- 20 第一步：2-三氟甲基-6-(噁丙环-2-基)吡啶

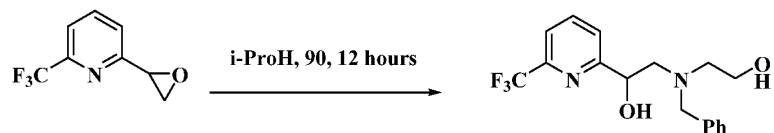


以 6-三氟甲基吡啶-2-甲醛为原料，参考实施例 10 第一步，得到 2-三氟甲基

-6-(噁丙环-2-基)吡啶。

MS m/z (ESI):243.14 [M+1]

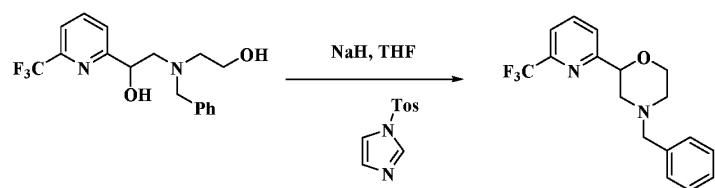
第二步：2-(苯甲基(2-羟基乙基)氨基)-1-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙烷-1-醇



5 室温下，将 2-(苯甲基氨基)乙醇(1.10 g, 7.30 mmol) 溶解于异丙醇 (40 mL)，加热至 90°C，然后滴加 2-三氟甲基-6-(噁丙环-2-基)吡啶(1.15 g, 6.08 mmol) 的异丙醇 (40 mL)溶液，90°C 下反应 14 小时，冷却至室温，LCMS 指示反应结束，反应液用乙酸乙酯(60 mL)稀释，然后用饱和食盐水洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，粗产物用快速硅胶色谱纯化（石油醚：乙酸乙酯 = 50：50 到 10 30：70 洗脱），得到目标产物，该产物为淡黄色油状物 (1.90 g)，产率：91.8%。

MS: 341.14[M+1].

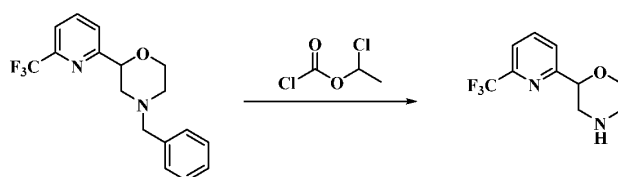
第三步：4-苯甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)吗啉



15 冰浴下，将 2-(苯甲基(2-羟基乙基)氨基)-1-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙烷-1-醇 (0.77 g, 2.26 mmol) 溶解于四氢呋喃 (40 mL)，置换氮气，然后加入钠氢 (181.00 mg, 4.52 mmol, 60% purity)，室温搅拌一小时，然后滴加 1-(4-甲苯磺酰)咪唑(553.14 mg, 2.49 mmol) 的四氢呋喃 (2 mL)溶液，室温搅拌 2 小时，TLC 指示反应结束，反应液用饱和氯化铵溶液淬灭，然后用乙酸乙酯萃取，合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，粗产物用快速硅胶色谱柱纯化（PE：20 EA = 90：10 到 70：30 洗脱），得到目标产物为一黄色油状物 (0.32 g)，产率：43.8%。

MS: 323.14[M+1].

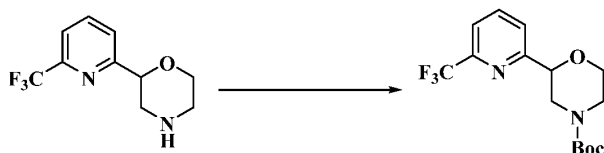
第四步：2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)吗啉



室温下, 将 4-苯甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)吗啉 (0.30 g, 930.74 μmol) 溶解于二氯甲烷 (10 mL), 然后加入 1-氯乙基氯甲酸酯 (532.27 mg, 3.72 mmol), 室温搅拌 2 小时, 旋干, 残留物用甲醇 (10 mL) 溶解, 加热至 70°C, 反应 1 小时, 冷却至室温, LCMS 指示反应结束, 旋干, 残留物直接用于下一步 (0.28 g), 产率: 99.0%。

MS: 233.08[M+1].

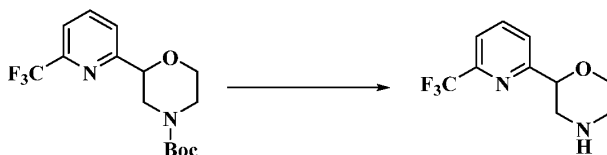
第五步: 叔-丁基 2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)吗啉-4-羧酸酯



室温下, 将 2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)吗啉(0.33 g, 1.23 mmol, 盐酸盐) 溶解于 DCM (10 mL), 然后加入 N, N-二乙基乙基胺(621.46 mg, 6.14 mmol, 856.60 μL) 和叔-丁氧基羰基叔-丁基碳酸酯(402.53 mg, 1.84 mmol), 室温搅拌过夜。TLC 指示反应结束, 反应液用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 然后用饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 残留物用快速硅胶色谱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 90: 10 到 70: 30 洗脱), 得到目标产物, 该产物为淡黄色油状物 (0.30 g), 产率: 73.5%。

MS: 277.08[M-55].

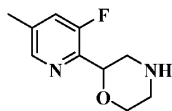
第六步: 2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)吗啉



参考实施例 10 脱去 Boc 保护基, 得到目标产物 (0.04 g)。

MS: 233.08[M+1].

实施例 21



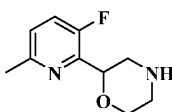
同实施例 19 第一步到第五步得到产物 2-(3-氟-5-甲基吡啶-2-基)吗啉。

MS: 197.10[M+1].

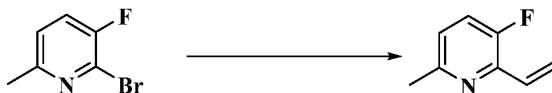
实施例 22

5

2-(3-氟-6-甲基吡啶-2-基)吗啉



第一步: 3-氟-6-甲基-2-乙烯基吡啶

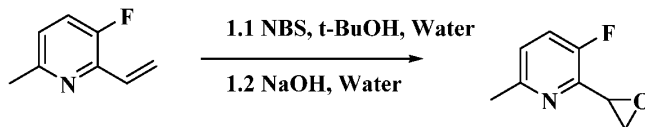


室温下, 将 2-溴-3-氟-6-甲基-吡啶(5.0 g, 26.31 mmol), 碳酸铯 (17.15 g, 52.63 mmol), [1,1-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯 (1.93 g, 2.63 mmol), 三氟(乙烯基)硼烷化钾 (4.23 g, 31.58 mmol) 溶解于水 (12 mL) 和 1,4-二氧六环 (60 mL), 置换氮气, 加热至 90°C, 反应 14 小时, 冷却至室温。LCMS 指示反应结束, 反应液用乙酸乙酯稀释, 然后用饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 残留物用快速硅胶色谱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 90: 10 到 70: 30 洗脱), 得到目标产物为无色油状物 (1.70 g), 产率: 47.1%。

15

MS: 138.06[M+1].

第二步: 3-氟-6-甲基-2-(噁丙环-2-基)吡啶



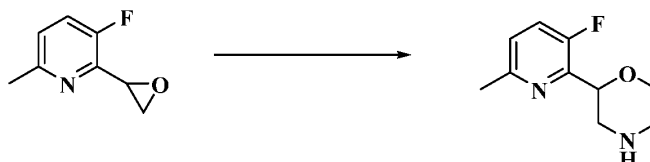
室温下, 将 3-氟-6-甲基-2-乙烯基吡啶(1.70 g, 12.39 mmol) 溶解于水 (40 mL) 和叔丁醇 (20 mL), 然后加入 N-溴代丁二酰亚胺 (2.32 g, 13.01 mmol), 加热至 40°C, 反应 1 小时, 然后用冰浴冷却, 然后滴加氢氧化钠 (1.49 g, 37.18 mmol) 的水溶液, 反应液再搅拌一小时, TLC 指示反应结束, 反应液用水稀释, 然后用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 残

20

留物用快速硅胶色谱纯化（石油醚：乙酸乙酯 = 90：10 到 70：30 洗脱），得到目标产物为一无色油状物（1.20 g），产率：63.2%。

MS: 154.06[M+1].

第三步：2-(3-氟-6-甲基吡啶-2-基)吗啉



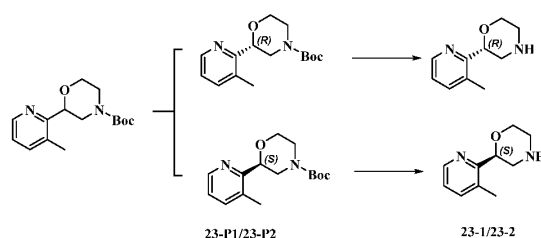
5

以 3-氟-6-甲基-2-(噁丙环-2-基)吡啶为原料，按照实施例 20 的第二，三，四，五，六步，得到 2-(3-氟-6-甲基吡啶-2-基)吗啉。

MS: 197.10[M+1].

实施例 23

10



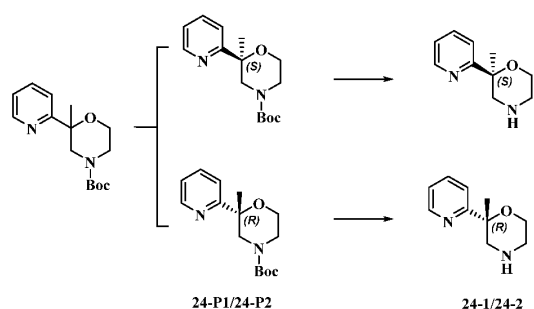
以 3-甲基吡啶-2-基吗啉-4-羧酸叔丁酯为原料，参照实施例 20 得到叔-丁基 2-(3-甲基吡啶-2-基)吗啉-4-羧酸叔丁酯，叔-丁基 2-(3-甲基吡啶-2-基)吗啉-4-羧酸叔丁酯经手性拆分，条件如下，（色谱柱：CHIRALPAK IC 4.6*250mm, 5 μ m；检测波长(nm)：214；温度(°C)：35；流速(mL/min)：1；流动相：Hexane: EtOH = 70: 30；运行时长(min)：10；线性模式：等度），23-P1 (RT(保留时间)= 2.560 min)；23-P2 (RT(保留时间)= 3.680 min)；

参考实施例 10 脱去 Boc 保护基，由化合物 23-P1 得到化合物 23-1，由化合物 23-P2 得到化合物 23-2。

20 化合物 23-1 MS: 179.1[M+1].

化合物 23-2 MS: 179.1[M+1].

实施例 24



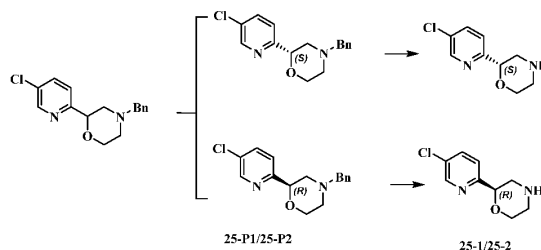
以 1-(吡啶-2-基)乙烷-1-酮为原料, 参照实施例 20 得到叔-丁基-2-(5-氟吡啶-2-基)吗啉-4-羧酸酯-5,5-d₂。将化合物用手性柱拆分 (色谱柱: CHIRALPAK IC 4.6*250mm, 5 μ m; 检测波长(nm): 214; 温度(°C): 35; 流速(mL/min): 1; 流动相: Hexane: IPA = 70: 30; 运行时长(min): 10; 线性模式: 等度), 24-P1 (RT(保留时间)= 4.907 min); 24-P2 (RT(保留时间)= 6.520 min);

参考实施例 10 脱去 Boc 保护基, 由化合物 24-P1 得到化合物 24-1, 由化合物 24-P2 得到化合物 24-2。

化合物 24-1 MS: 179.1[M+1].

10 化合物 24-2 MS: 179.1[M+1].

实施例 25



以 1-(5-氯吡啶-2-基)乙烷-1-酮为原料, 参照实施例 4 得到 4-苯甲基-2-(5-氯吡啶-2-基)吗啉, 将化合物 4-苯甲基-2-(5-氯吡啶-2-基)吗啉用手性柱拆分 (色谱柱: CHIRALCEL OJ 4.6*150mm, 5 μ m; 检测波长(nm): 214; 温度(°C): 35; 流速(mL/min): 1; 流动相: Hexane: EtOH = 70: 30; 运行时长 (min): 10; 线性模式: 等度), 得到化合物 25-P1 (RT(保留时间)= 2.543 min); 得到化合物 25-P2 (RT(保留时间)= 2.843 min);

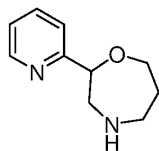
参照实施例 4 第六步, 将化合物 25-P1 脱苄基, 得到化合物 25-1, 将化合物 25-P2 脱苄基, 得到化合物 25-2。

化合物 25-1 MS: 199.1[M+1].

化合物 25-2 MS: 199.1[M+1].

实施例 26

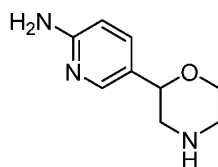
2-(吡啶-2-基)-1,4-噁吡庚环



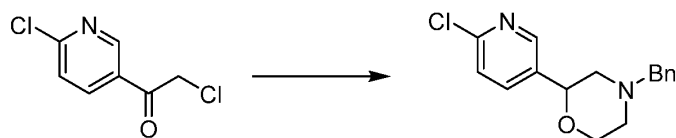
- 5 以 2-溴-1-(吡啶-2-基)乙烷-1-酮为原料, 参照实施例 4 得到 2-(吡啶-2-基)-1,4-噁吡庚环。

MS: 179.1[M+1].

实施例 27



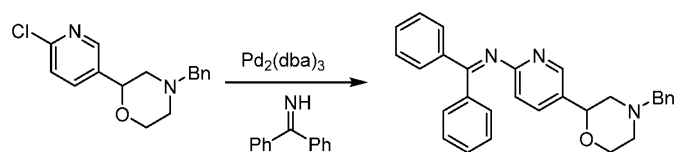
- 10 第一步: 4-苯基-2-(6-氯吡啶-3-基)吗啉的制备



以 2-氯-1-(6-氯吡啶-3-基)乙烷-1-酮为原料, 参照实施例 4 第三步到第五步得到 4-苯基-2-(6-氯吡啶-3-基)吗啉。

MS: 289.1[M+1].

- 15 第二步: N-(5-(4-苯基吗啉-2-基)吡啶-2-基)-1,1-二苯基甲亚胺的制备

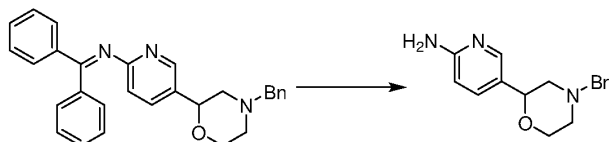


- 20 将 4-苯基-2-(6-氯吡啶-3-基)吗啉(0.3 g, 1.04 mmol), 二苯基甲亚胺 (225.94 mg, 1.25 mmol)、1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (BINAP) (103mg, 166 μ mol) 和碳酸铯 (676.98 mg, 2.08 mmol) 溶解于 1'4-二氧六环 (25 mL) 中, 氮气保护下, 加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (76.11 mg, 83.11 μ mol)。混合物于 110 $^{\circ}$ C 下搅拌反应 5 小时。混合物加入饱和食盐水 (50mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30mL $\times$ 2)

萃取，有机相合并，依次用饱和食盐水（50mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物用快速硅胶色谱纯化（石油醚：乙酸乙酯=100：0 到 60：40 洗脱），得到目标产物 N-(5-(4-苯基吗啉-2-基)吡啶-2-基)-1,1-二苯基甲亚胺(0.38 g, 876.50 μ mol, 产率：84.37%)。

5 MS: 434.2[M+1].

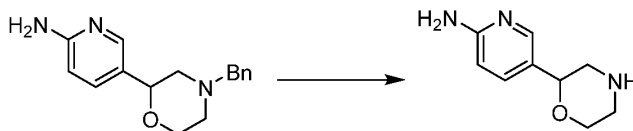
第三步：5-(4-苯基吗啉-2-基)吡啶-2-胺的制备



将 N-(5-(4-苯基吗啉-2-基)吡啶-2-基)-1,1-二苯基甲亚胺(0.3 g, 691.97 μ mol) 溶解于四氢呋喃(1 mL)和 甲醇 (5 mL) 中，在氮气保护下加入盐酸水溶液 (2 M, 6 mL)。混合物于 23 °C 下搅拌反应 12 小时。混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL) 淬灭反应，用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取，有机相合并，依次用饱和食盐水 (50mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物用快速硅胶色谱纯化（二氯甲烷：甲醇=100：0 到 95：5 洗脱），得到目标产物 5-(4-苯基吗啉-2-基)吡啶-2-胺 (0.1 g, 371.28 μ mol, 产率：53.65%)。

15 MS: 270.2[M+1].

第四步：5-吗啉-2-基吡啶-2-胺的制备

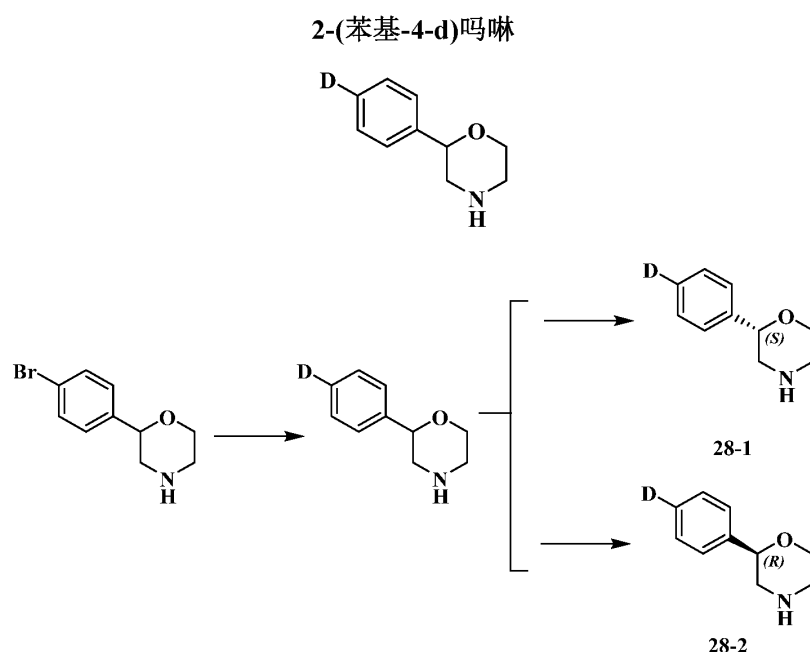


将 5-(4-苯基吗啉-2-基)吡啶-2-胺(24 mg, 89.11 μ mol) 溶解于 EtOH (10 mL) 中，在氮气保护下加入 10% 钨碳 (6.00 mg, 含水 50%w/w)。混合物在氢气气氛 (1atm) 下于 23°C 下搅拌反应 1 小时。过滤除去催化剂，液相蒸干得到目标产物 5-吗啉-2-基吡啶-2-胺(15.9 mg, 81.62 μ mol, 产率：91.60%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.53 – 4.40 (br, 2H), 4.40 – 4.31 (m, 1H), 4.05 – 3.91 (m, 1H), 3.83 – 3.67 (m, 1H), 3.05 – 2.92 (m, 2H), 2.92 – 2.73 (m, 2H).

25 MS: 180.1[M+1].

实施例 28



将 2-(4-溴苯基)吗啉(220 mg, 908.67 μmol) 和碳酸铯 (740.16 mg, 2.27 mmol) 溶解于氘代甲醇(5 mL) 中, 氮气保护下, 加入 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (66.49 mg, 90.87 μmol)。混合物于 80 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应 16 小时。反应液蒸干, 粗品经高压液相制备分离得到产物 2-(苯基-4-d)吗啉 (75mg, 产率 50%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.38 – 7.25 (m, 4H), 4.42 – 4.30 (m, 1H), 3.93 – 3.79 (m, 1H), 3.64 – 3.53 (m, 1H), 2.95 – 2.83 (m, 1H), 2.79 – 2.70 (m, 2H), 2.51 – 2.50 (m, 1H).

MS: 165.1[M+1].

化合物再用手性柱拆分 (色谱柱: CHIRALPAK AD-H 4.6*250mm, 5 μm ; 检测波长 (nm): 214; 温度 ($^{\circ}\text{C}$): 35; 流速 (mL/min): 1; 流动相: Hexane:EtOH:MeOH:DEA =70:15:15:0.1%; 运行时长 (min):12;线性模式:等度), 得到化合物 1-1(30 mg, RT(保留时间)= 5.630min), 化合物 1-2 (30 mg, RT(保留时间)= 6.743 min)。

化合物 28-1: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.38 – 7.25 (m, 4H), 4.42 – 4.30 (m, 1H), 3.93 – 3.79 (m, 1H), 3.64 – 3.53 (m, 1H), 2.95 – 2.83 (m, 1H), 2.79 – 2.70 (m, 2H), 2.51 – 2.50 (m, 1H).

MS: 165.1[M+1].

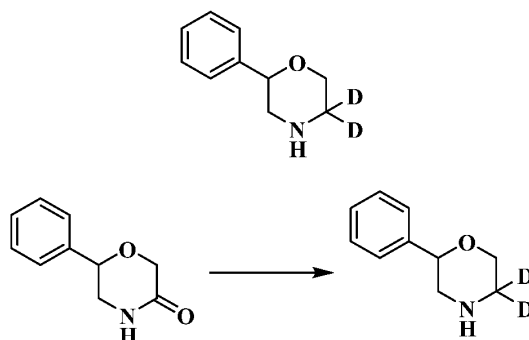
化合物 28-2: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.38 – 7.25 (m, 4H), 4.42 – 4.30 (m, 1H), 3.93 – 3.79 (m, 1H), 3.64 – 3.53 (m, 1H), 2.95 – 2.83 (m, 1H), 2.79 – 2.70 (m, 2H), 2.51 – 2.50 (m, 1H).

MS: 165.1[M+1].

5

实施例 29

2-苯基吗啉-5,5-d₂

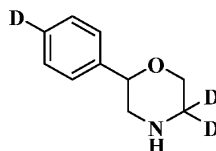


10 冰浴下, 将 6-苯基-吗啉-3-酮 (500 mg, 2.82mmol) 溶解于 THF (10mL), 然后加入氘代硼烷四氢呋喃溶液 (0.75 M, 15mL, 11.29mmol), 置换氮气, 加热至 70°C, 反应 2 小时, 冷却至室温, LCMS 指示反应结束。反应液用甲醇淬灭, 然后加热至 70°C 反应 2 小时, 冷却至室温, 旋干, 残留物用乙酸乙酯溶解, 然后依次用饱和氯化铵溶液洗涤, 饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过
15 滤, 旋干, 残留物用快速硅胶色谱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 85: 15 到 50: 50 洗脱), 得到目标产物 2-苯基吗啉-5,5-d₂ (396mg, 收率: 84.9%)。

MS: 166.1[M+1].

实施例 30

2-(4-苯基-d)吗啉-5,5-d₂



20

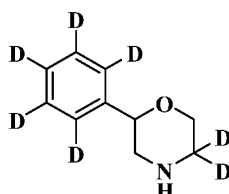
以 6-(4-氯苯基)-3-吗啉酮为原料, 参照实施例 29 和实施例 28 合成 2-(苯基-4-d)吗啉-5,5-d₂。

MS: 167.1[M+1].

5

实施例 31

2-(苯基-d₅)吗啉-5,5-d₂

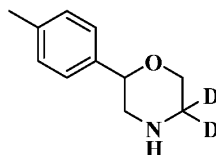


以 6-(苯基-d₅)吗啉-3-酮(采用公知的方法“Bioorg. Med. Chem. Lett. 26 (2016) 1329-1332”制备而得) 为原料, 参照实施例 29 合成 2-(苯基-d₅)吗啉-5,5-d₂。

10 MS: 171.1[M+1].

实施例 32

2-(p-苯甲基)吗啉-5,5-d₂

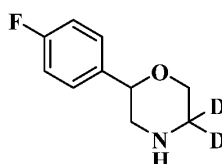


15 以 6-(p-苯甲基)吗啉-3-酮为原料, 参照实施例 29 合成 2-(p-苯甲基)吗啉-5,5-d₂。

MS: 180.1[M+1].

实施例 33

2-(4-氟苯基)吗啉-5,5-d₂



20

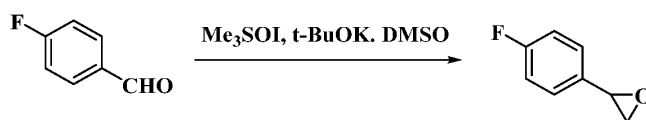
方法一:

以 6-(4-氟苯基)吗啉-3-酮 (采用公知的方法 “Bioorg. Med. Chem. Lett. 26 (2016) 1329-1332”制备而得)为原料,参照实施例 29 合成 2-(4-氟苯基)吗啉-5,5-d2。

MS: 184.1[M+1].

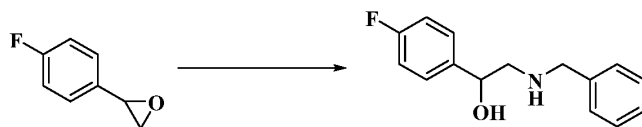
方法二:

5 第一步: 2-(4-氟苯基)噁丙环



冰浴下,将三甲基碘化亚砷 (106.39 g, 483.43 mmol) 溶解于二甲基亚砷 (200 mL), 然后加入叔丁醇钾 (49.18 g, 438.31 mmol), 置换氮气, 室温下搅拌一小时, 然后加入 4-氟苯甲醛 (40 g, 322.29 mmol) 的二甲基亚砷 (200 mL) 溶液, 室温搅拌一小时。TLC 指示反应结束, 反应液用饱和食盐水淬灭, 反应液用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 粗产物用快速硅胶色谱柱纯化 (PE: EA = 95: 5 到 90: 10 洗脱), 得到目标产物为一无色油状物 (19.5 g, 产率: 43.8%)。

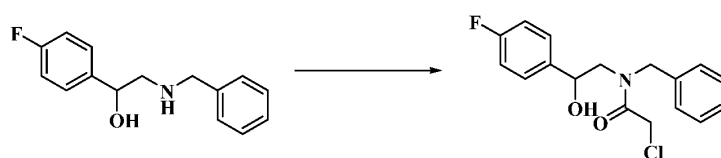
第二步: 2-(苄基氨基)-1-(4-氟苯基)乙烷-1-醇



15 将 2-(4-氟苯基)噁丙环 (14.5 g, 104.97 mmol) 在室温下搅拌, 然后加入苄胺 (33.74 g, 314.90 mmol), 置换氮气, 加热至 80°C, 反应 6 小时, 冷却至室温, 室温搅拌 7 小时, 有白色固体析出, 然后加入 120 毫升水, 室温下搅拌 1 小时, 过滤, 固体依次用水洗涤两遍, 石油醚洗涤两次, 干燥, 固体直接用于下一步 (15.8 g, 产率: 61.4%)。

MS: 246.1[M+1].

第三步: N-苄基-2-氯-N-(2-(4-氟苯基)-2-羟基乙基)乙酰胺

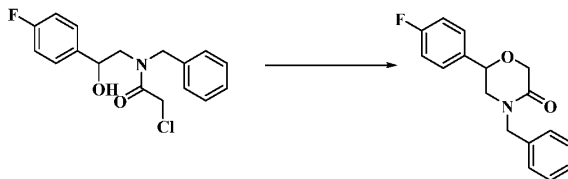


冰浴下, 将 2-(苄基氨基)-1-(4-氟苯基)乙烷-1-醇 (12.5 g, 50.96 mmol) 溶解

于二氯甲烷 (100 mL)，然后依次加入 N,N-二乙基乙基胺 (15.47 g, 152.88 mmol, 21.32 mL) 和氯乙酰氯 (8.06 g, 71.34 mmol)，室温下搅拌 2 小时，LCMS 指示反应结束，反应液用二氯甲烷稀释，然后用饱和食盐水洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残留物直接用于下一步 (16.4 g, 产率: 100%)。

5 MS: 322.1[M+1].

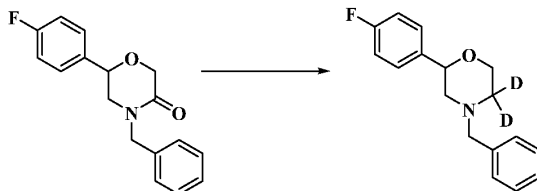
第四步: 4-苯甲基-6-(4-氟苯基)吗啉-3-酮



冰浴下，将 N-苯甲基-2-氯-N-(2-(4-氟苯基)-2-羟基乙基)乙酰胺(16.4 g, 50.97 mmol) 溶解于四氢呋喃 (150 mL)，然后加入叔丁醇钾(11.44 g, 101.94 mmol)，
10 室温搅拌 2 小时，LCMS 指示反应结束。反应液用饱和氯化钠溶液淬灭，然后用乙酸乙酯萃取，合并有机相，有机相用无水硫酸钠溶液干燥，过滤，旋干，粗产物用快速硅胶色谱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 80: 20 到 60: 40 洗脱)，得到目标产物，该产物为黄色固体 (12.4 g, 产率: 85.3%)。

MS: 286.1[M+1].

15 第五步: 4-苯甲基-2-(4-氟苯基)吗啉-5,5-d2

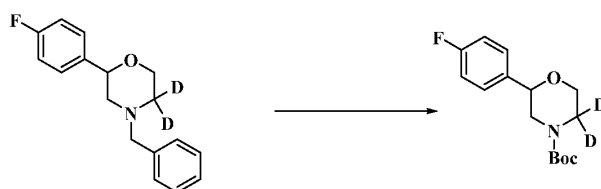


冰盐浴下，将氘代四氢铝锂 (1.15 g, 27.34 mmol) 溶解于四氢呋喃 (50 mL)，置换氮气，然后滴加 4-苯甲基-6-(4-氟苯基)吗啉-3-酮 (6.0 g, 21.03 mmol) 和三氯化铝 (3.65 g, 27.34 mmol) 的混合四氢呋喃 (50 mL) 溶液，滴加结束后，反应液在冰浴下反应 2 小时，然后室温搅拌过夜，LCMS 指示反应结束，反应液用水淬灭 (1.15 mL)，然后加入稀盐酸 (1N, 10 mL)，使得反应液澄清，然后用 10%氢氧化钠水溶液调节溶液 pH 为 8-9，过滤，滤渣用乙酸乙酯洗涤，滤液分层，有机相用饱和食盐水洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，粗产物用 Flash 柱层析分离 (PE : EA = 10: 1 到 4: 1 进行)，得到目标产物为一无

色油状物 (5.5 g, 产率: 95.7%)。

MS: 274.1[M+1].

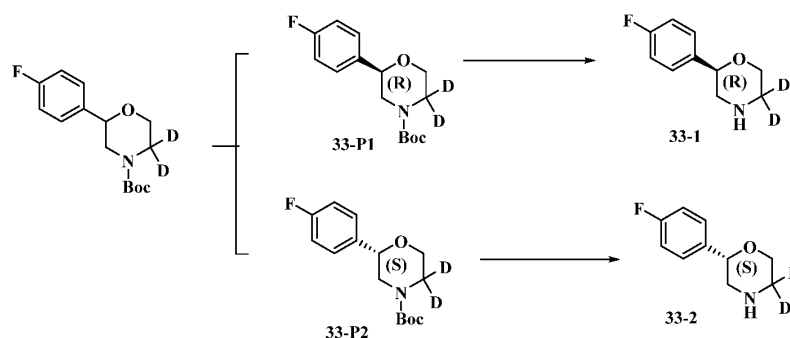
第六步: 叔-丁基 2-(4-氟苯基)吗啉-4-羧酸酯-5,5-d₂



- 5 室温下, 将 叔-丁氧基羰基叔-丁基碳酸酯(7.90 g, 36.22 mmol), 4-苯甲基-2-(4-氟苯基)吗啉-5,5-d₂ (5.5 g, 20.12 mmol), 钯/碳 (1.05 g, 8.65 mmol) 溶解于乙醇 (80 mL), 置换氢气, 室温搅拌 14 小时。LCMS 指示反应结束, 过滤, 旋干, 残留物用 Flash 柱层析分离 (PE : EA = 96: 4 到 87: 13 进行洗脱), 得到目标产物为一无色油状物 (4.8 g, 产率: 84.2%)。

10 MS: 228.1[M-55].

第七步: (R)-2-(4-氟苯基)吗啉-5,5-d₂ 和 (R)-2-(4-氟苯基)吗啉-5,5-d₂



将化合物叔-丁基 2-(4-氟苯基)吗啉-4-羧酸酯-5,5-d₂

用手性柱拆分 (色谱柱: CHIRALCEL OJ 4.6*150mm, 5μm; 检测波长(nm):

- 15 214; 温度(°C): 35; 流速(mL/min): 1; 流动相: Hexane:EtOH = 90: 10; 运行时长(min): 10; 线性模式: 等度), 得到化合物 19-P1 (2.0 g, RT(保留时间)= 3.423 min), 化合物 19-P2 (2.1 g, RT(保留时间)= 3.860 min);

- 将化合物 6-P1 溶于 1'4-二氧六环, 加入盐酸/二氧六环 (4 M), 反应在室温下搅拌 1 小时。溶剂旋干, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 二氯甲烷萃取, 用油泵抽干有机相, 得到化合物 33-1, 将化合物 33-P2 用相同方法脱去 Boc 保护基得到化合物 33-2。
- 20

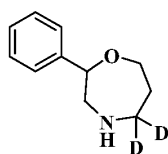
化合物 33-1: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.45 – 7.30 (m, 2H), 7.24 – 7.02 (m, 2H), 4.43 – 4.27 (m, 1H), 3.91 – 3.80 (m, 1H), 3.62 – 3.49 (m, 1H), 2.94 – 2.84 (m, 1H), 2.53 – 2.39 (m, 1H).

MS: 184.1[M+1].

5 化合物 33-2: MS: 184.1[M+1].

实施例 34

2-苯基-1,4-噁吡庚环-5,5-d₂



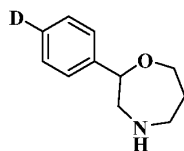
10 以 2-苯基-1,4-噁吡庚环-5-酮（采用公知的方法“ACS Combinatorial Science, 2016, vol. 18, # 9, p. 569 - 574”制备而得）为原料，参照实施例 29 合成 2-苯基-1,4-噁吡庚环-5,5-d₂。

MS: 180.1[M+1].

15

实施例 35

2-(4-氘代苯基)-1,4-噁吡庚环

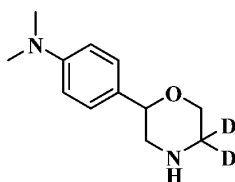


以 2-(4-溴苯基)-1,4-噁吡庚环-5-酮（采用公知的方法“ACS Combinatorial Science, 2016, vol. 18, # 9, p. 569 - 574”制备而得）为原料，参照实施例 29 和实施例 1 合成 2-(4-氘代苯基)-1,4-噁吡庚环。

MS: 179.1[M+1].

实施例 36

N,N-二甲基-4-(吗啉-2-基-5,5-d₂)苯胺

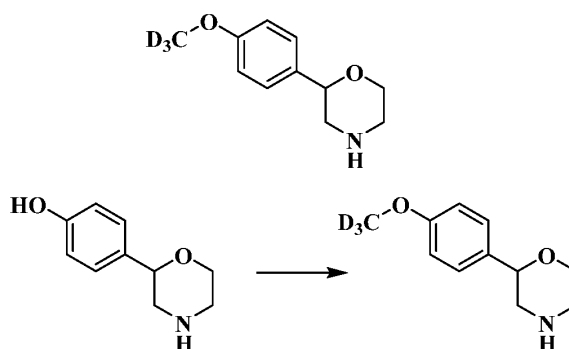


以 6-(4-(二甲氨基)苯基)吗啉-3-酮(采用公知的方法“Bioorg. Med. Chem. Lett. 26 (2016) 1329-1332”制备而得) 为原料, 参照实施例 29 合成 N,N-二甲基-4-(吗啉-2-基-5,5-d2)苯胺。

5 MS: 209.2[M+1].

实施例 37

2-(4-(甲氧基-d3)苯基)吗啉



10

将 4-(吗啉-2-基)苯酚 (0.3g, 1.67mmol) 溶于无水四氢呋喃 (15mL) 中, 在冰浴氮气保护下, 加入钠氢 (140.60mg, 3.52mmol, 60%w/w)。混合物在冰浴下搅拌 10 分钟, 后加入氘代碘甲烷 (218.38mg, 1.51mmol)。反应液室温搅拌过夜。混合物冷却到 5°C, 饱和食盐水 (5mL) 淬灭, 有机相分离, 无水硫酸钠干燥, 加压浓缩得到粗品。粗品经高压液相制备分离得到产物 2-(4-(甲氧基-d3)苯基)吗啉 (81mg, 产率: 24.66%)

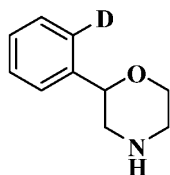
15

MS: 197.1[M+1].

实施例 38

2-(苯基-2-d)吗啉

20



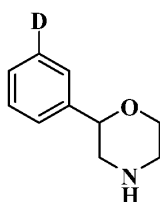
以 2-(2-溴苯基)吗啉为原料，参照实施例 28 合成 2-(苯基-2-d)吗啉。

MS: 165.1[M+1].

5

实施例 39

2-(苯基-3-d)吗啉



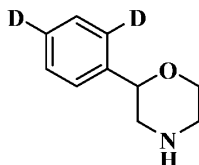
以 2-(3-溴苯基)吗啉为原料，参照实施例 28 合成 2-(苯基-3-d)吗啉。

MS: 165.1[M+1].

10

实施例 40

2-(苯基-2,4-d₂)吗啉



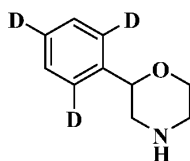
以 6-(2,4-二溴苯基)吗啉-3-酮（采用公知的方法“Bioorg. Med. Chem. Lett. 26
 15 (2016) 1329-1332”制备而得）为原料，参照实施例 29 和实施例 28 合成 2-(苯基-2,4-d₂)吗啉。

MS: 166.1[M+1].

20

实施例 41

2-(苯基-2,4,6-d₃)吗啉

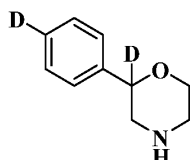


以 6-(2,4,6-三氯苯基)吗啉-3-酮（采用公知的方法“Bioorg. Med. Chem. Lett. 26 (2016) 1329-1332”制备而得）为原料，参照实施例 29 和实施例 28 合成 2-(苯基-2,4,6-d3)吗啉。

5 MS: 167.1[M+1].

实施例 42

2-(苯基-4-d)吗啉-2-d



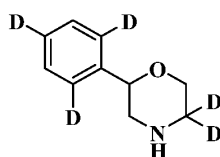
10 以 6-(4-溴苯基)吗啉-3-酮-6-d（采用公知的方法“Bioorg. Med. Chem. Lett. 26 (2016) 1329-1332”制备而得，以硼氘化钠代替硼氢化钠）为原料，参照实施例 29 和实施例 28 合成 2-(苯基-4-d)吗啉-2-d。

MS: 166.1[M+1].

15

实施例 43

2-(苯基-2,4,6-d3)吗啉-5,5-d2



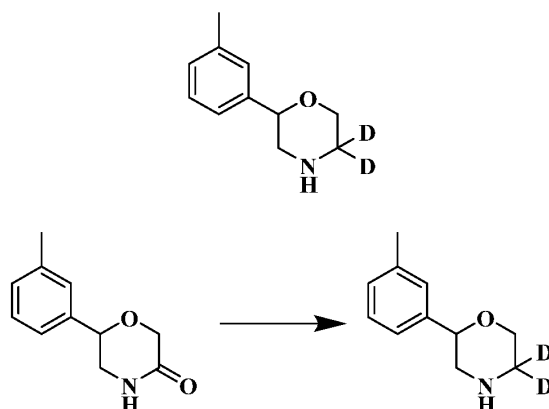
以 6-(2,4,6-三氯苯基)吗啉-3-酮（采用公知的方法“Bioorg. Med. Chem. Lett. 26 (2016) 1329-1332”制备而得）为原料，参照实施例 29 和实施例 28 合成 2-(苯基-2,4,6-d3)吗啉-5,5-d2。

20 基-2,4,6-d3)吗啉-5,5-d2。

MS: 169.1[M+1].

实施例 44

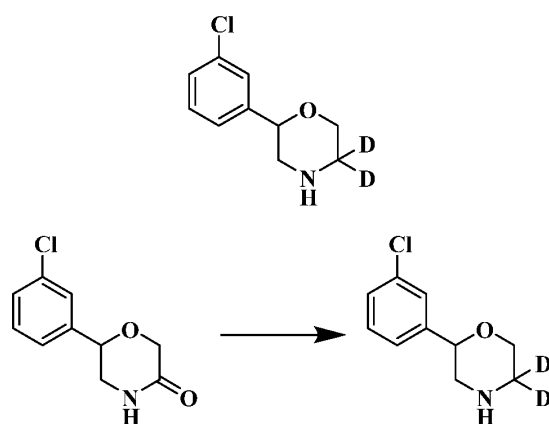
2-(间甲基苯基)吗啉-5, 5-d2



以 6-(间甲基)-吗啉-3-酮为原料, 参照实施例 29 得到化合物 2-(间甲基苯基)
5 吗啉-5, 5-d2。S: 180.1[M+1]

实施例 45

2-(3-氯苯基)吗啉-5, 5-d2

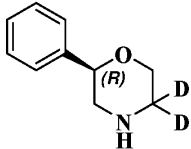
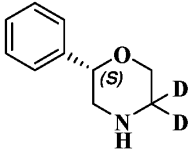
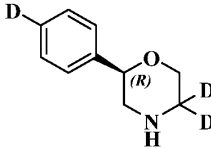
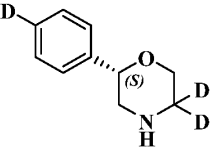
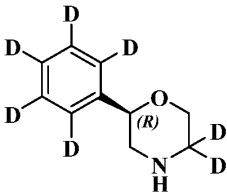
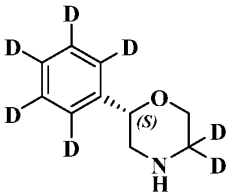
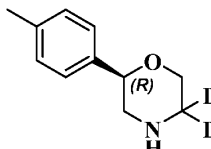
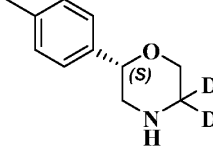
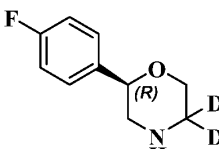
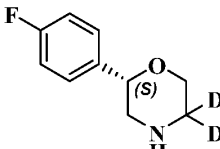
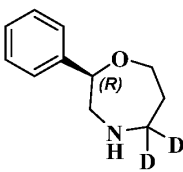
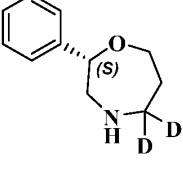
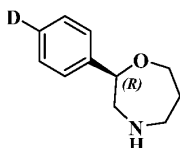
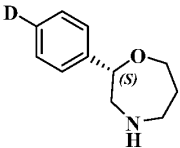


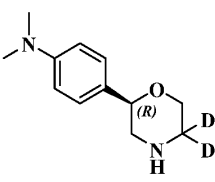
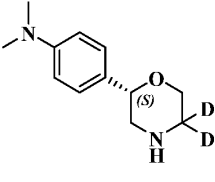
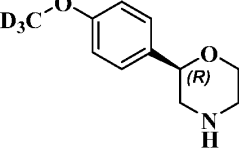
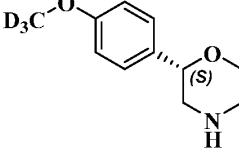
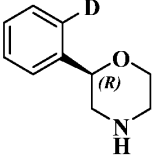
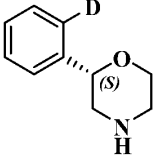
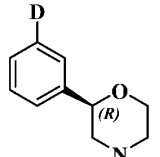
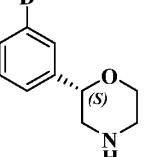
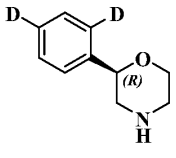
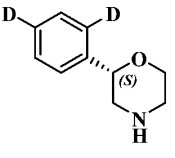
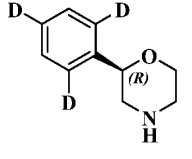
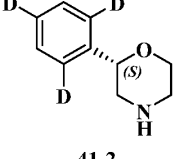
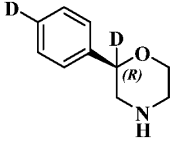
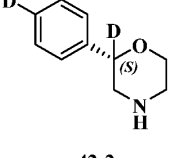
10 以 6-(3-氯苯基)-吗啉-3-酮为原料, 参照实施例 29 得到化合物 2-(3-氯苯基)吗
啉-5, 5-d2。

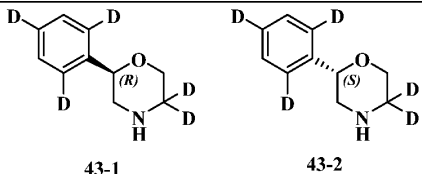
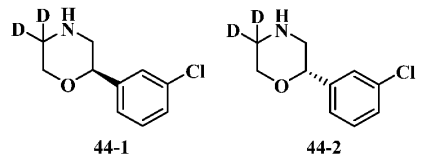
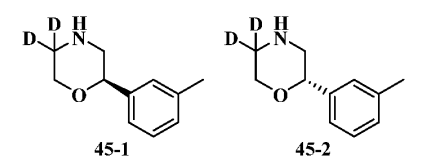
MS: 200.1[M+1]

参考实施例 28 的拆分方法得到实施例 29-45 的单一手性结构化合物:

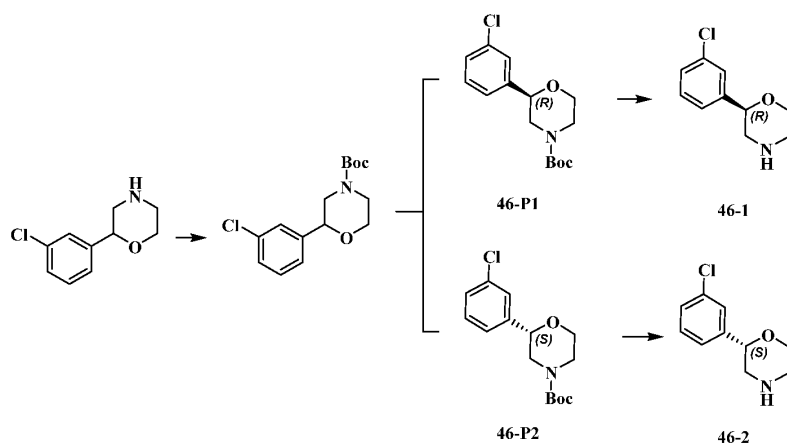
实施例	单一手性结构化合物	MS m/z (ESI)
-----	-----------	-----------------

29	 29-1  29-2	166.1
30	 30-1  30-2	167.1
31	 31-1  31-2	171.1
32	 32-1  32-2	180.1
33	 33-1  33-2	184.1
34	 34-1  34-2	180.1
35	 35-1  35-2	179.1

36	 36-1  36-2	209.2
37	 37-1  37-2	197.1
38	 38-1  38-2	165.1
39	 39-1  39-2	165.1
40	 40-1  40-2	166.1
41	 41-1  41-2	167.1
42	 42-1  42-2	166.1

43	 43-1 43-2	169.1
44	 44-1 44-2	180.1
45	 45-1 45-2	200.1

实施例 46



- 5 将 2-(3-氯苯基)吗啉盐酸盐 (0.6 g, 2.56 mmol) 和三乙胺(777.98 mg, 7.69 mmol, 1.07 mL) 溶解于二氯甲烷(20.20 mL) 中,在氮气保护下加入二碳酸二叔丁酯 (727.11 mg, 3.33 mmol) 。混合物于 18°C 下搅拌反应 3 小时。混合物加入饱和食盐水 (50mL) 淬灭反应,用二氯甲烷 (50mL) 萃取,有机相合并,依次用饱和食盐水 (50mL×2) 洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩。残余物用快速硅胶
- 10 色谱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=100: 0 到 80: 20 洗脱),得到目标产物叔-丁基 2-(3-氯苯基)吗啉-4-羧酸酯(0.4 g, 1.34 mmol, 产率: 52.42%)。

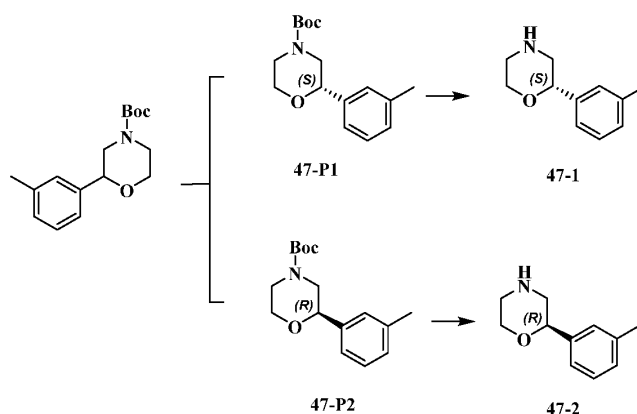
用手性柱拆分叔-丁基 2-(3-氯苯基)吗啉-4-羧酸酯(色谱柱: CHIRALCEL OJ 4.6*150mm, 5 μ m; 检测波长(nm): 214; 温度($^{\circ}$ C): 35; 流速(mL/min): 1; 流动相: Hexane:EtOH =70: 30; 运行时长 (min):10; 线性模式:等度), 得到化合物 46-P1 (RT(保留时间)= 2.543 min), 化合物 46-P2 (RT(保留时间)= 2.843min);

5 将化合物 46-P1 用实施例 33 方法二第七步脱去 Boc 保护基得到化合物 46-1, 将化合物 46-P2 用实施例 33 方法二第七步脱去 Boc 保护基得到化合物 46-2。

化合物 46-1 MS: 198.1[M+1].

化合物 46-2 MS: 198.1[M+1].

实施例 47



10

以间甲基苯甲醛为原料, 参照实施例 33 方法二得到产物叔-丁基 2-(m-苯甲基)吗啉-4-羧酸酯。

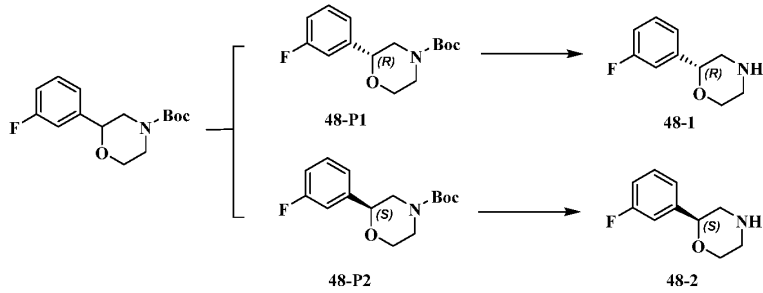
用手性柱拆分叔-丁基 2-(m-苯甲基)吗啉-4-羧酸酯(色谱柱: CHIRALCEL OJ 4.6*150mm, 5 μ m; 检测波长(nm): 214; 温度($^{\circ}$ C): 35; 流速(mL/min): 1; 流动相: Hexane:EtOH =70: 30; 运行时长 (min):10; 线性模式:等度), 得到化合物 47-P1 (RT(保留时间)= 2.807 min), 化合物 47-P2 (RT(保留时间)= 3.300min);

15 将化合物 47-P1 用实施例 33 方法二第七步脱去 Boc 保护基得到化合物 47-1, 将化合物 47-P2 用实施例 33 方法二第七步脱去 Boc 保护基得到化合物 47-2。

化合物 47-1 MS: 178.1[M+1].

20 化合物 47-2 MS: 178.1[M+1].

实施例 48



以 3-氟苯甲醛为原料，参照实施例 33 方法二得到产物叔-丁基 2-(3-氟苯基)吗啉-4-羧酸酯。

用手性柱拆分叔-丁基 2-(3-氟苯基)吗啉-4-羧酸酯（色谱柱：CHIRALCEL OJ
5 4.6*150mm, 5 μ m； 检测波长(nm): 214； 温度($^{\circ}$ C) : 35 ； 流速(mL/min): 1；
流动相：Hexane:EtOH =90: 10； 运行时长 (min):10； 线性模式:等度），得到化合物 48-P1 (RT(保留时间)= 3.077min)， 化合物 48-P2 (RT(保留时间)= 3.467min)；

将化合物 48-P1 用实施例 33 方法二第七步脱去 Boc 保护基得到化合物 48-1，
将化合物 48-P2 用实施例 33 方法二第七步脱去 Boc 保护基得到化合物 48-2。

10 化合物 48-1 MS: 182.1[M+1].

化合物 48-2 MS: 182.1[M+1].

生物学测试评价

15 以下结合测试例进一步描述解释本发明，但这些实施例并非意味着限制本发明的范围。

测试例 1、本发明化合物在稳定表达 TAAR1 受体细胞对 cAMP 含量影响的测定

1.1 实验目的：

20 测量化合物对TAAR1受体的激活作用。

1.2 实验仪器和试剂：

1.2.1 仪器：

384孔-试验板（Perkin Elmer； 6007680）

96-well conical btm PP Plt nature RNASE/Dnase-free plate（ThermoFisher；
25 249944）

EnVision (Perkin Elmer)

1.2.2 试剂:

Fetal Bovine Serum (Gibco; 10999141)

Ham's F-12K (Kaighn's) Medium (Hyclone; SH30526.01)

5 Penicillin-Streptomycin, Liquid (Gibco; 15140122)

Hygromycin B

BSA stabilizer (Perkin Elmer; CR84-100)

cAMP kit (Cisbio; 62AM4PEC)

IBMX (Sigma; I5879)

10 HEPES (Gibco; 15630080)

HBSS (Gibco; 14025076)

TrypLE (ThermoFisher; 12604021)

DMEM

1.3 实验方法:

15 1) 实验缓冲液制备: $1 \times \text{HBSS} + 20\text{mM HEPES} + 0.1\% \text{BSA} + 500 \mu\text{M IBMX}$ 。

2) 完全培养基:

Ham's F12K + 10% Fetal Bovine Serum + $1 \times \text{Penicillin-Streptomycin} + 200 \mu\text{g/mL Hygromycin B}$ for CHO

20 DMEM + 10% Fetal Bovine Serum + $1 \times \text{Penicillin-Streptomycin} + 200 \mu\text{g/mL Hygromycin B}$ for HEK293

3) 将TAAR1细胞株培养于 37°C , 5% CO_2 环境下的完全培养基中; TrypLE消化处理后将细胞重悬于实验buffer中, 种到384细胞培养板中, 接种密度8000个细胞/15ul/孔。

4) 化合物用实验缓冲稀释, 每孔加入 $5 \mu\text{L}$ 的化合物, 于 37°C 培养30分钟。

25 5) 冻融cAMP-d2和Anti-cAMP-Eu3+, 用lysis buffer将其稀释20倍; 加入 $10 \mu\text{L}$ cAMP-d2至实验孔, 然后加入 $10 \mu\text{L}$ Anti-cAMP-Eu3+至实验孔中; 将反应板于室温200g离心30s, 25°C 静置1 h后, 利用Envision收集数据。

1.4 实验数据处理方法:

1) $Z' \text{ factor} = 1 - 3 \cdot (\text{SDMax} + \text{SDMin}) / (\text{MeanMax} - \text{MeanMin})$;

30 2) $\text{CVMax} = (\text{SDMax} / \text{MeanMax}) \cdot 100\%$;

3) $\text{CVMin} = (\text{SDMin} / \text{MeanMin}) \cdot 100\%$;

- 4) S/B = Singal/Background;
- 5) 利用GraphPad非线性拟合公式计算化合物EC₅₀:
- Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10[^]((LogEC₅₀-X)*HillSlope))
- X: 化合物浓度log值; Y: Activation %

5

1.5 实验结果:

表1 化合物在稳定表达TAAR1受体细胞中对cAMP含量影响的EC₅₀值

编号	TAAR1 cAMP Agonist EC ₅₀ (nM)
化合物A	7.1
实施例6-2	3.4
实施例7-2	5.9
实施例10-2	5.4
实施例16-1	21.3
实施例17-2	8.3
实施例19-2	13.6
实施例25-2	206.9
实施例28-2	3.0
实施例33-1	7.9
实施例46-1	17.7
实施例47-2	11.5
实施例48-1	2.1

1.6 实验结论:

本发明所示的实施例化合物在稳定表达 TAAR1 受体细胞对 cAMP 影响实验中显示出良好的激动活性。

10

测试例 2、本发明化合物在苯环利定(PCP)诱导的小鼠高自发活动模型中的药效评价

2.1 实验目的:

15

本实验的目的是用自发活动法评估化合物在苯环利定(PCP)诱导的 C57BL/6 小鼠高自发活动模型中的药效。

2.2 实验动物:

C57BL/6 小鼠，上海灵畅生物科技有限公司提供，雄性，6-8 周，20-24 g，36 只。

2.3 实验仪器：

表 2. 实验主要仪器

名称	供应商/制造商	型号
称重天平	上海舜宇恒平科学仪器有限公司	MP5002 型-SHP021018060695
电子天平	Sartorius	SECURA225D-1CN
测试箱	上海岚羽翱工贸有限公司	内部长宽高 (27.4cm*27.4cm*35cm)
Anymaze software	Stoelting	60003
移液器	Eppendorf	5000 ul-4057098

5

表 3. 实验主要试剂

名称	供应商/制造商	批号
羟丙基-β-环糊精 (HP-β-CD)	上海毕得医药科技股份有限公司	BKX281
生理盐水 (Saline)	浙江都邦药业股份有限公司	2107260107
盐酸苯环利定	上海原思标物科技有限公司	001002027FY08220190510

2.4 实验方法：

2.4.1 分组：

10 实验测试前一天，将动物放在实验室中适应8小时。
适应当天，根据动物体重进行随机分组。

2.4.2 实验给药：

称量动物体重，分别给予溶剂对照（20% HP-β-CD）、本发明化合物（口服给药）。30分钟后进行造模（腹腔给药），动物给予生理盐水或者苯环利定，给

药体积均为10 mL/kg。

2.4.3 测试:

动物给药后，放入观察箱中，检测动物自发活动30分钟，每5分钟统计一次动物在观察箱中活动的距离（米）。

5 30分钟结束后，取出动物进行造模，然后放入观测箱中，检测动物自发活动60分钟，每5分钟统计一次动物在观察箱中活动的距离（米）。

测试结束后，取出动物，用75%酒精擦拭清理观察箱。

测试结果从电脑中导出。

2.4.4 数据收集和分析:

10 使用Excel软件收集数据。使用Prism (Graph pad software, Inc.)软件进行双因素方差分析或单因素方差分析。p<0.05认为是有显著性差异。

2.5 实验结果:

化合物在苯环利定(PCP)诱导的C57BL/6小鼠高自发活动模型中对运动路程的影响如表4所示。与溶媒对照组（20%HP-β-CD+Saline）相比，苯环利定（PCP）

15 造模给药后60分钟内可显著诱发高自发活动。本发明化合物在1-10 mg/kg剂量下，与造模组（20%HP-β-CD+PCP 5 mg/kg）相比可显著减少60分钟内的自发活动总行程。实验期间未发现其他明显的副作用。

表 4. 化合物在 PCP 诱导的小鼠高自发活动模型中不同的时间内对运动路程的

组别	动物只数（N）	总距离(m,Mean±SEM)
		60 分钟
20%HP-β-CD+Saline	12	14.71 ± 3.67
20%HP-β-CD+PCP 5 mg/kg	12	197.01 ± 13.42 ^{###}
化合物 A 6 mg/kg+PCP 5 mg/kg	12	113.09 ± 12.69 ^{***}

影响

组别	动物只数 (N)	总距离(m,Mean±SEM)
		60 分钟
20%HP-β-CD+Saline	12	29.28
20%HP-β-CD+PCP 5 mg/kg	12	275.8
化合物 10-2 3 mg/kg+PCP 5 mg/kg	12	152.6***
实施例 17-2 1mg/kg+PCP 5 mg/kg	12	140.1***
实施例 17-2 3 mg/kg+PCP 5 mg/kg	12	114.1***
实施例 33-1 1 mg/kg+PCP 5 mg/kg	12	136.4***
实施例 33-1 3 mg/kg+PCP 5 mg/kg	12	126.3***
实施例 33-1 10 mg/kg+PCP 5 mg/kg	12	83.23***

组别	动物只数 (N)	总距离(m,Mean±SEM)
		60 分钟
20%HP-β-CD+Saline	12	14.71 ± 3.67
20%HP-β-CD+PCP 5 mg/kg	12	197.01 ± 13.42 ^{###}
实施例 28-2 3 mg/kg+PCP 5 mg/kg	12	113.09 ± 12.69 ^{***}

注：组间总距离用 One-way ANOVA 中多重比较 Dunnett’s test 进行差异分析，
###p<0.001, p Value(与 20%HP-β-CD+Saline 组相比较)； ***p<0.001 p Value(与
20%HP-β-CD+PCP 5 mg/kg 组相比较)。

5 **2.6 实验结论：**

在本实验中，我们评价了本发明化合物在苯环利定诱导的小鼠高自发活动模型中的药效。苯环利定（5 mg/kg）造模给药后 60 分钟内可显著诱发高自发活动，本发明化合物可显著抑制苯环利定诱发的高自发活动，显著减少了 60 分钟内自发活动的总行程。

10

测试例 3、Balb/c 小鼠药代动力学测定

3.1 研究目的：

以 Balb/c 小鼠为受试动物，研究本发明化合物，在 5 mg/kg 剂量下口服给药在小鼠体内血浆和脑药代动力学行为。

15

3.2 试验方案

3.2.1 试验药品：

本发明化合物，自制。

3.2.2 试验动物：

Balb/c Mouse，雄性，上海杰思捷实验动物有限公司，动物生产许可证号
20 (SCXK（沪）2013-0006 N0.311620400001794)。

3.2.3 给药：

Balb/c 小鼠 24 只，雄性；禁食一夜后分别 p.o.，剂量为 5 mg/kg，给药体积 10 mL/kg。

3.2.4 药物配制:

口服给药药物配制: 0.5%CMC-Na (1%吐温 80)

称取 5 g 羧甲基纤维素钠 (HEC, CMC-Na, 粘度: 800-1200Cps), 溶于 1000 mL 纯净水, 加入 10 g Tween80, 混合搅拌均匀成澄清溶液。

5 称取化合物 16-1 加入 4-mL 玻璃瓶, 加入 2.4 mL 该溶液, 超声 10 分钟, 得到无色澄清溶液, 浓度为 0.5 mg/mL。

3.2.5 样品采集:

实验动物 CO₂ 安乐死后, 于给药后 0.25 h、0.5 h、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、24 h 采心脏血和脑组织, 血液置于 EDTA-2K 试管中, 4℃ 6000 rpm 离心 6 min
10 分离血浆, 脑组织用预冷 PBS 冲洗后, 擦干, 称重, 均于-80℃保存; 给药后 4 h 进食。

3.2.6 样品处理:

- 1) 血浆样品 40 uL 加入 160 uL 乙腈沉淀, 混合后 3500 × g 离心 5~20 分钟, 脑组织稀释匀浆离心。
- 15 2) 取处理后上清溶液 100 uL 进行 LC/MS/MS 分析待测化合物的浓度。

3.2.7 液相分析

- 液相条件: Shimadzu LC-20AD 泵
- 质谱条件: AB Sciex API 4000 质谱仪
- 色谱柱: phenomenex Gemiu 5 um C18 50 × 4.6 mm
- 20 ● 移动相: A 液为 0.1%甲酸水溶液, B 液为乙腈
- 流速: 0.8 mL/min
- 洗脱时间: 0-4.0 分钟, 洗脱液如下:

时间/分钟	A 液	B 液
0.01	90%	10%
0.5	90%	10%
0.8	5%	95%
2.4	5%	95%
2.5	90%	10%
4.0	Stop	

3.3 试验结果与分析

药代动力学主要参数用 WinNonlin 8.1 计算得到，小鼠药代实验结果见下表

表 5 本发明化合物的小鼠口服给药药代动力学参数

编号		t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng/mL×h)	t _{1/2} (h)
实施例 6-2	Brain	0.25	3033	6479	0.8
	Plasma	0.25	2050	4299	0.8
实施例 7-2	Brain	0.5	2503	4410	0.9
	Plasma	0.5	1557	2845	0.8
实施例 10-2	Brain	0.5	3537	12522	2.5
	Plasma	0.25	1320	5432	2.4
实施例 16-1	Brain	0.25	1740	5633	2.9
	Plasma	0.25	890	2272	1.9
实施例 17-2	Brain	0.5	3157	7505	
	Plasma	0.25	1454	2630	1.3
实施例 19-2	Brain	2.0	2513	8642	1.1
	Plasma	2.0	705	2756	3.7
实施例 28-2	Brain	0.25	2113	3978	1.3
	Plasma	0.25	1340	2816	1.4
实施例 33-1	Brain	0.25	8363	15262	3.2
	Plasma	0.25	1970	5034	3.2

4. 实验结论：

表中数据显示，在小鼠药代动力学评价实验中，本发明化合物口服给药后显示
5 示出较高的暴露量。

测试例 4、本发明化合物在稳定表达 ADRA1A 受体细胞对钙流影响的测定

1. 实验目的：
测量化合物对ADRA1A受体的激活作用。
- 10 2. 实验仪器和试剂：
- 2.1 仪器：
384孔-试验板（Corning； 3764）

384孔-化合物板 (Corning; 3657)

384-well flipr tetra pipet tips (Molecular Devices; 9000-0764)

FLIPR Tetra (Molecular Devices)

2.2 试剂:

5 Fetal Bovine Serum (AusGeneX, FBS500-S)

Ham's F-12K (Kaighn's) Medium (Hyclone; SH30526.01)

Penicillin-Streptomycin, Liquid (Gibco; 15140122)

Hygromycin B (Invivogen; ant-hg-5)

PBS (Solarbio; P1020-500)

10 1X TrypLE Express Enzyme, no phenol red (500ml) (ThermoFisher Scientific; 12604021)

FLIPR Calcium 6 Assay kit (Molecular Devices; R8191)

HEPES (Gibco; 15630080)

HBSS (Gibco; 14025076)

15 3. 实验方法:

1) Flp In-CHO-ADRA1A Stable Pool细胞株培养于完全培养基, 于37°C, 5% CO₂至70%~90%融合度。

2) 完全培养基: Ham's F12K + 10% FBS + 1* Penicillin-Streptomycin + 600 µg/mL Hygromycin B; 细胞接种培养基: Ham's F12K + 10% FBS; 实验缓冲液:
20 1X HBSS + 20mM HEPES

3) TrypLE消化处理后将细胞重悬于接种培养基中, 接种于384孔细胞培养板 (Corning, 3764), 每孔接种7,000个细胞, 于37°C, 5% CO₂培养过夜。

4) 冻融20X Component A至室温, 用实验缓冲液将其稀释至2X工作浓度含 5mM Probenecid, 置于室温待用。

25 5) 取出细胞培养板, 室温静置10min, 倒置离心200g, RT离心1s, 迅速加入20µl Assay buffer于细胞培养板中, 随后加入20µl 2X Component A 含 5mM Probenecid 至各实验孔中, 200g, RT离心3-5sec, 于37°C孵育2hr。

6) 配制待测化合物工作液(5X), 置于室温待用。

7) 取出细胞培养板于室温静置10分钟。

30 8) 利用FLIPR Tetra将10µl步骤6)中稀释好的化合物工作液加入各实验孔中, 收集数据。

4. 实验数据处理方法:

1) Z' factor = $1 - 3 * (SD_{Max} + SD_{Min}) / (Mean_{Max} - Mean_{Min})$;

2) $CV_{Max} = (SD_{Max} / Mean_{Max}) * 100\%$;

35 3) $CV_{Min} = (SD_{Min} / Mean_{Min}) * 100\%$;

4) $S/B = Signal / Background$;

5) 利用GraphPad非线性拟合公式计算化合物EC₅₀:
Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10^((LogEC₅₀-X)*HillSlope))
X: 化合物浓度log值; Y: Activation %

5. 实验结果:

5 表 6 化合物在稳定表达 ADRA1A 受体细胞对钙流的 EC₅₀ 值

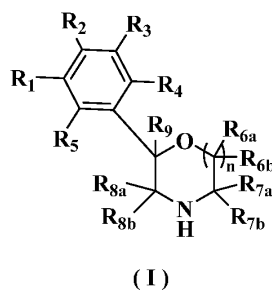
编号	ADR-α1 Ca Flux EC ₅₀ (nM)
实施例10-2	1170
实施例17-2	3166
实施例33-1	1415

6. 实验结论:

10 从表中数据可以看出, 本发明所示的实施例化合物在稳定表达ADRA1A受体
细胞对钙流影响实验中显示出较弱的部分激动活性。

权利要求书:

1. 一种通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



5 其中:

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_9 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-12} 环烷基, 任选地可以进一步被取代;

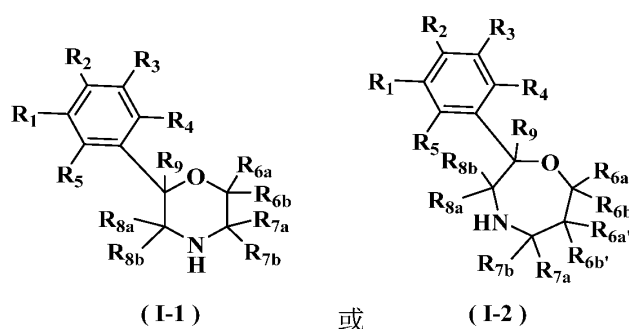
R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{8a} 和 R_{8b} 各自独立地选自氢或氘;

10 n 为 0、1、2 或 3;

条件是:

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_9 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{8a} 和 R_{8b} 至少一个取代基含有 D。

- 15 2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 化合物进一步如通式(I-1)或(I-2)所示,



其中,

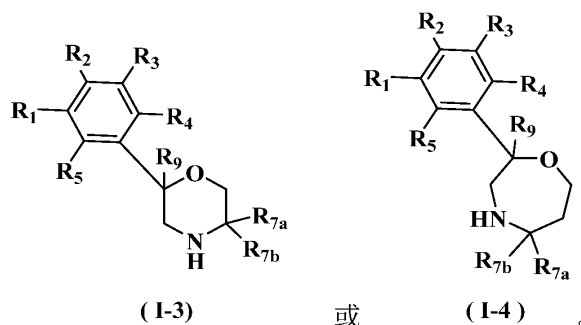
20 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_9 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-12}

环烷基, 任选地可以进一步被氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 氘代烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷基取代; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_9 各自独立地优选氢、氘、氟、氯、甲基、氘代甲基、氘代甲氧基或环丙基; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_9 各自独立地进一步优选氢、氘、甲基、氟、 $-OCD_3$ 或 $-N(CH_3)_2$;

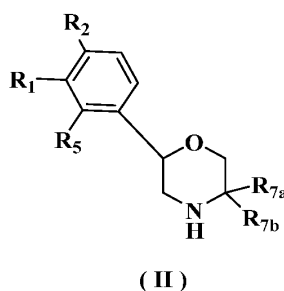
- 5 R_{6a} 、 R_{6b} 、 $R_{6a'}$ 、 $R_{6b'}$ 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{8a} 和 R_{8b} 各自独立地选自氢或氘;
条件是:

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_9 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 $R_{6a'}$ 、 $R_{6b'}$ 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{8a} 和 R_{8b} 至少一个取代基含有 D。

- 10 3. 根据权利要求 2 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 化合物进一步如通式(I-3)或(I-4)所示,



4. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其
15 特征在于, 化合物进一步如通式(II):

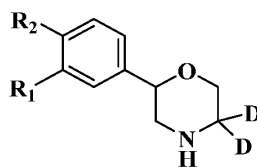


R_1 、 R_2 和 R_5 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 氘代烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 烷胺基;

R_{7a} 和 R_{7b} 各自独立地选自氢或氘;

- 20 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_{7a} 和 R_{7b} 至少一个取代基含有 D。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，化合物进一步如通式(II-2)：

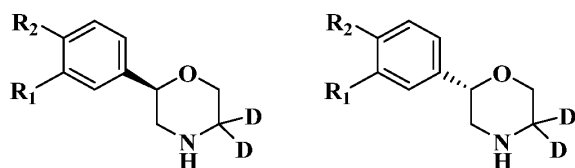


(II-2)

5 R_1 和 R_2 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 氘代烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 烷胺基；

优选地， R_1 和 R_2 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、二甲基氨基、甲基、甲氧基、氘代甲基和氘代甲氧基。

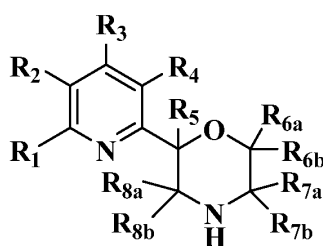
10 6. 根据权利要求 5 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，化合物进一步如通式(II-2-a)或通式(II-2-b)：



(II-2-a) 或

(II-2-b)。

7. 一种通式(I')所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



(I')

15

其中：

R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-12} 环烷基；

R_5 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{8a} 和 R_{8b} 各自独立地选自氢或氘；

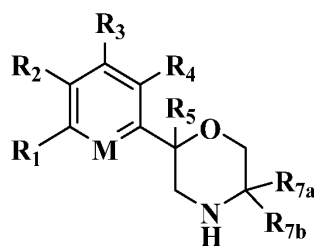
条件是：

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{8a} 和 R_{8b} 不同时为氢，且

当 R_1 、 R_2 、 R_3 或 R_4 各自独立地选自卤素、氰基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基或

5 C_{1-6} 卤代烷基时， R_5 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{8a} 和 R_{8b} 中至少一个选自氘。

8. 一种通式(V)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



(V)

其中：

10 M 选自 N 或 CR_a ；

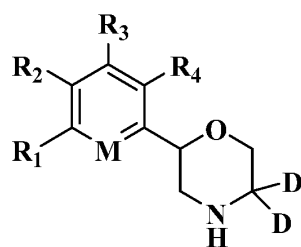
R_a 、 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-12} 环烷基；

R_5 、 R_{7a} 和 R_{7b} 各自独立地选自氢或氘，且至少其中一个为氘。

15 9. 根据权利要求 7 或 8 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于， R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自氢、氘、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基或 C_{3-6} 环烷基；

优选氢、氘、氟、氯、甲基、氘代甲基或环丙基。

20 10. 根据权利要求 8 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，化合物进一步如通式(VI)所示，



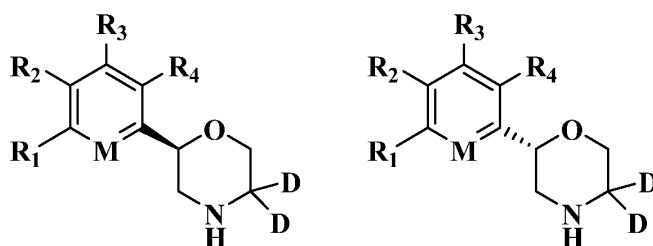
(VI) ,

M 选自 N 或 CH;

R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 各自独立地选自氢、氘、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基或 C₃₋₆ 环烷基;

- 5 优选地, R₁ 和 R₂ 各自独立地选自氟、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基或 C₃₋₆ 环烷基;
R₃ 和 R₄ 各自为氢。

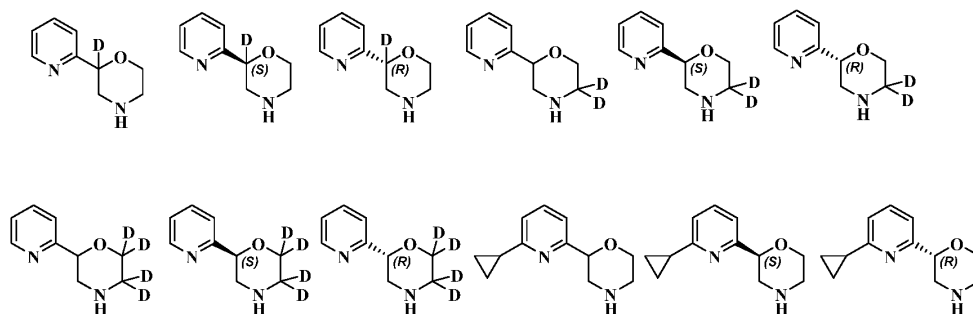
11. 根据权利要求 10 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,
其特征在于, 化合物进一步如通式(VI-1)或通式(VI-2)所示,

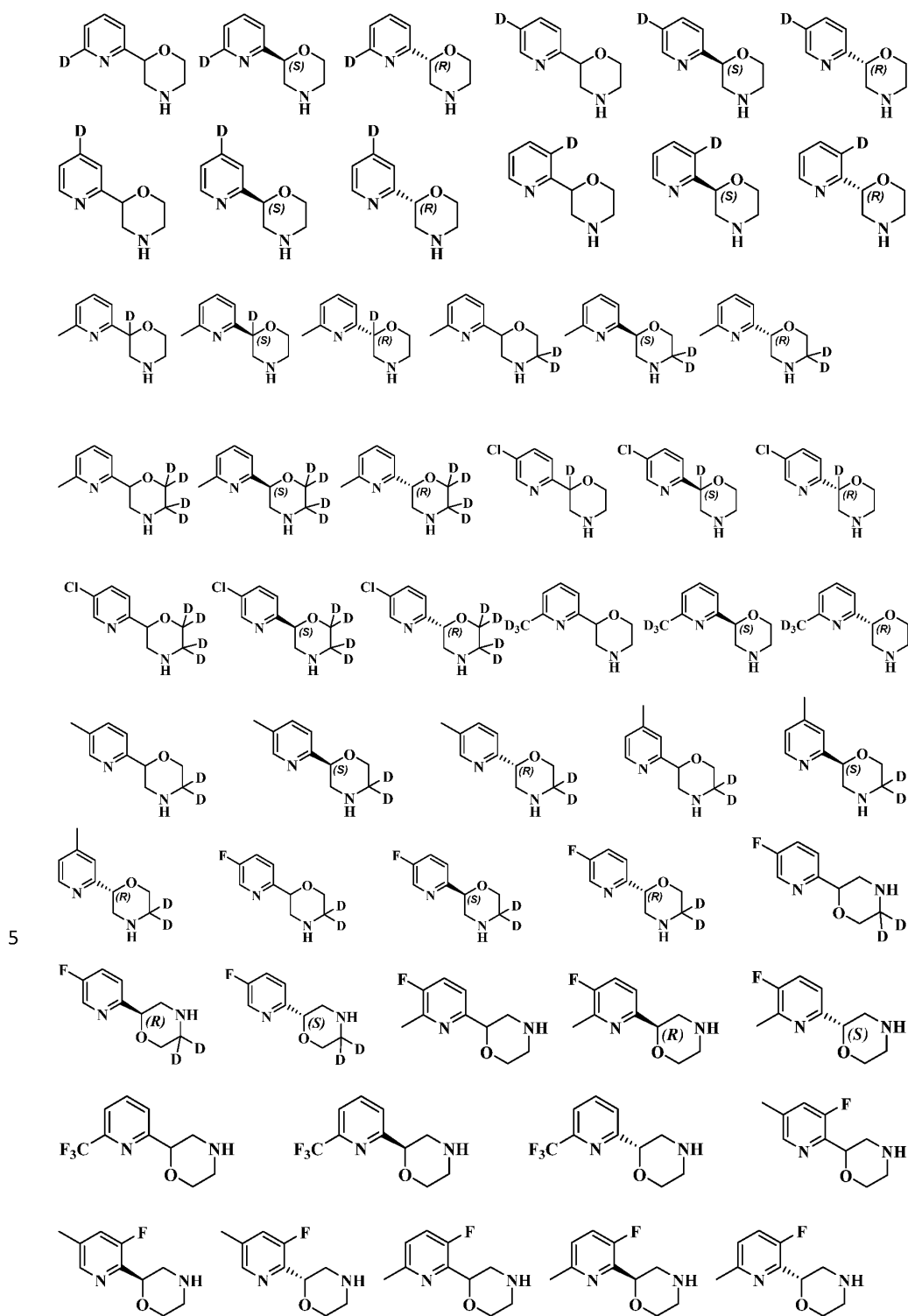


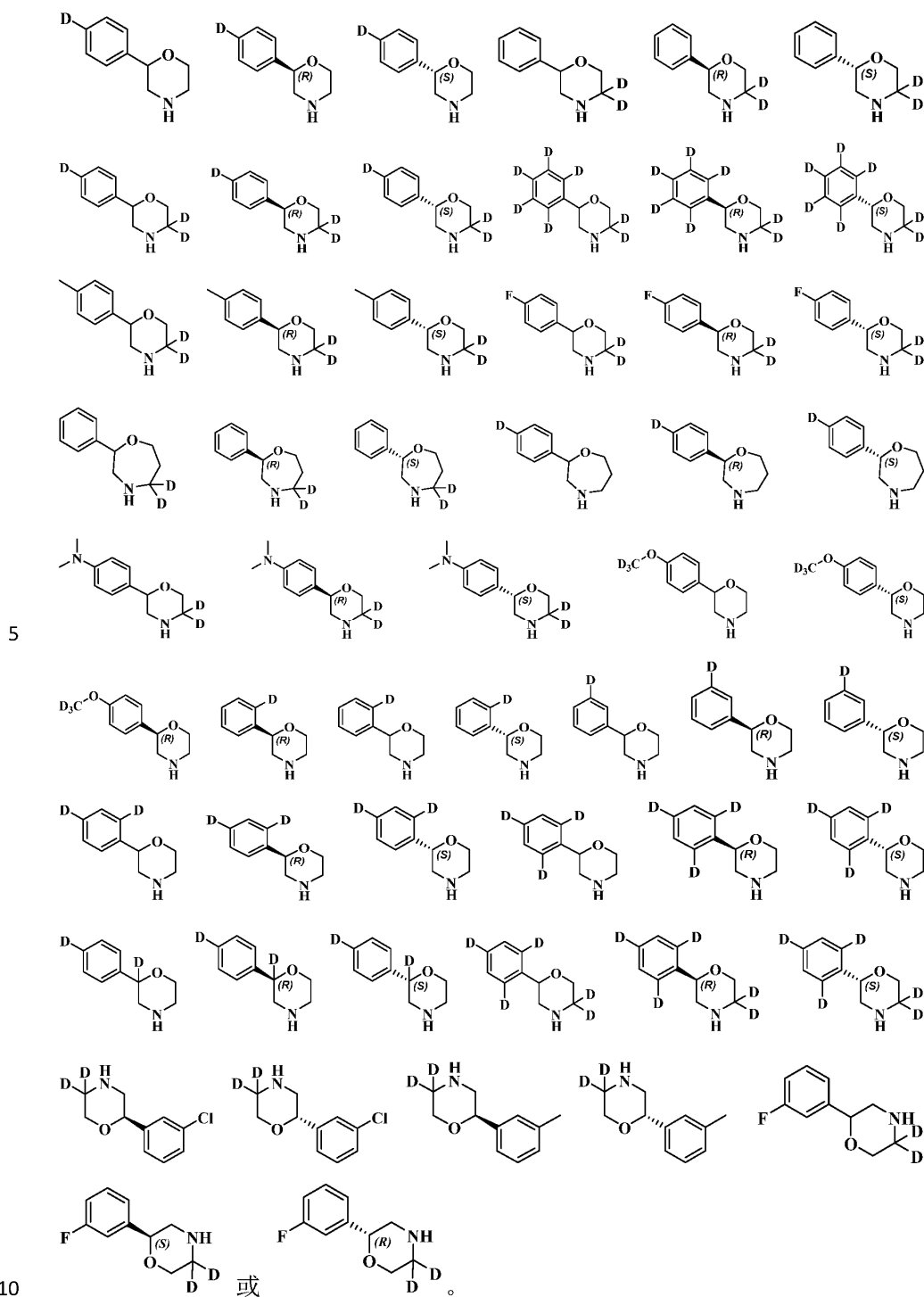
(VI-1) 或 (VI-2) 。

10

12. 如下所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:







13. 一种药物组合物，其包括治疗有效剂量的权利要求 1~12 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，以及一种或多种药学上可接受的

载体、稀释剂或赋形剂。

14. 根据权利要求 13 所述的药物组合物，其特征在于，以游离碱计，所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的重量百分比为 0.1%~95%，优选 5 0.5%~85%，更优选 1%~60%，进一步优选 5%~50%，更进一步优选 5-15%、15-30%、30-40%或 40-50%，更进一步优选 5-10%、10-15%、15-20%、20-25%、25-30%、30-35% 、35-40%、40-45%或 45-50%。

15 15. 根据权利要求 13 或 14 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物选自片剂、胶囊剂、液体制剂或注射剂；任选的，所述药物组合物包含填充剂；任选的，所述药物组合物包含崩解剂；任选的，所述药物组合物包含粘合剂；任选的，所述药物组合物包含表面活性剂；优选的，所述药物组合物包含填充剂、崩解剂、粘合剂、表面活性剂、甜味剂、助流剂或润滑剂中的一种或多种。

16. 根据权利要求 13~15 任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物为速释制剂或缓释制剂。

17. 根据权利要求 1~12 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐或者 13~16 任一项所述的药物组合物，其特征在于，以游离碱计，所述 20 化合物的单位剂量为 1-1000mg，优选 1-500mg，更优选 1-300mg，进一步优选 3-300mg，更进一步优选 5-200mg，或者优选 1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、200mg、300mg、400mg 或 500mg。

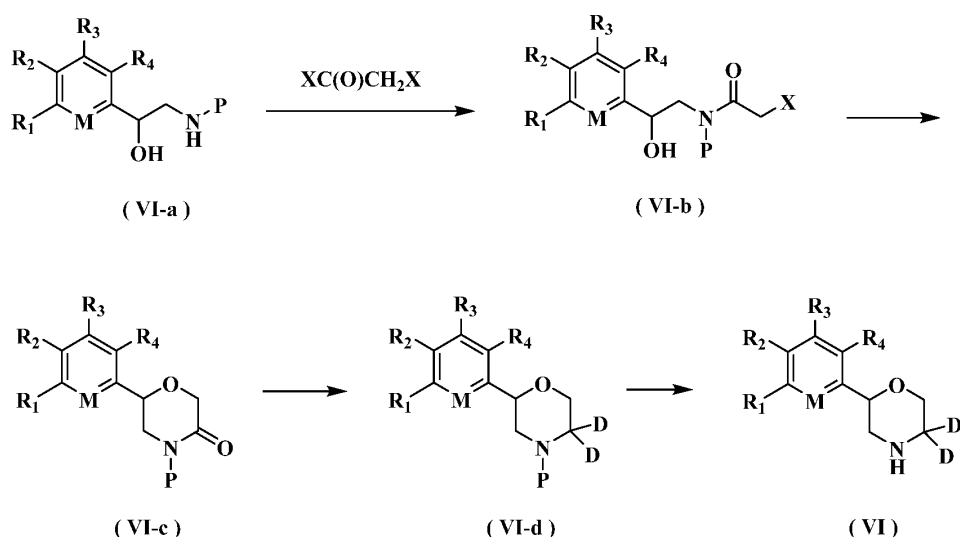
25

18. 根据权利要求 1~12 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或权利要求 13~17 所述的药物组合物在制备 TAAR1 激动剂药物中的应用。

30 19. 根据权利要求 1~12 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可

接受的盐，或权利要求 13~17 所述的药物组合物在制备治疗、预防或控制神经障碍的药物中的应用；其中所述神经障碍选自精神分裂症、社会功能失调症或精神病；优选地，精神分裂症选自精神分裂症谱群疾病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症、NOS 精神分裂症、偏执型精神分裂症、精神分裂样人格障碍或分裂型人格障碍；优选地，精神病选自妄想性精神障碍、短时精神障碍、分享性精神障碍、躯体疾病所致精神障碍、药物诱发精神病、心理情感障碍、侵犯性、精神错乱、刺激性精神病、图雷特综合症综合症、器官或 NOS 精神病、癫痫发作、精神激动、创伤后精神紧张性障碍、行为错乱、神经变性疾病、阿尔茨海默病、帕金森病、运动障碍、亨廷顿病、痴呆、情感障碍、焦虑症、情感性精神病、抑郁症、严重抑郁性障碍、情绪不良、双相性精神障碍、躁狂症、季节性情感性精神病、注意力缺陷障碍、注意力不足过动症、强迫性神经失调、眩晕、癫痫、疼痛、神经性疼痛、神经性疼痛易感状态、炎性疼痛、纤维肌痛、偏头痛、认知损伤、运动障碍、下肢不宁综合症、多发性硬化症、睡眠障碍、睡眠呼吸暂停、嗜眠发作、白天睡眠过多、时差反应、药物的嗜睡副作用、失眠、物质滥用依赖性、成瘾、进食障碍、性功能障碍、高血压、呕吐、Lesche-Nyhan 病、肝豆状核变性病、自闭症或经前焦虑。

20. 一种制备如权利要求 10 所述的通式(VI)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的制备方法，包括以下步骤：



化合物 (VI-a) 经酰化反应制备得到 (VI-b), 在碱性条件下, 成环得到化合物 (VI-c), 氘代后制备得到化合物 (VI-d), 经脱保护基制备得到化合物 (VI), 任选地, 可进一步制备得到其药学上可接受盐;

其中, X 选自卤素; P 选自氨基保护基; R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 如权利要求 10 所
5 定义。