



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103772425 A

(43) 申请公布日 2014. 05. 07

(21) 申请号 201210400901. 0

(22) 申请日 2012. 10. 19

(71) 申请人 杭州海杭生物医药科技有限公司

地址 310012 浙江省杭州市西湖区黄姑山路
48 号科研楼 209 室

(72) 发明人 马凤森 方多凤

(74) 专利代理机构 浙江杭州金通专利事务所有
限公司 33100

代理人 周希良 徐关寿

(51) Int. Cl.

C07F 7/10 (2006. 01)

A61K 31/695 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

权利要求书4页 说明书19页

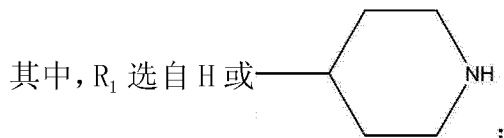
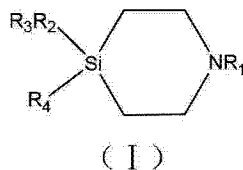
(54) 发明名称

硅杂嘧啶衍生物及其制备方法与用途

(57) 摘要

本发明提供了一种结构新颖的硅杂嘧啶衍生物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其结构通式如(I)所示;同时,还提供了包含药物有效量的所述硅杂嘧啶杂衍生物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及药学上可接受的赋形剂或添加剂的药物组合物。与此同时,本发明还公开了一种硅杂嘧啶衍生物的合成方法,以二氯取代硅烷为起始原料,整合多步反应一锅进行,可以得到高纯度的医药中间体用于制备喜树碱硅杂衍生物,其合成路线短,反应环境尤其是温度、压力等安全可控,绿色环保。本发明的制备原料来源广泛易获取,制备方法简便易操作,反应条件温和,合成产物收率高,具有极大的工业应用价值。

1. 一种硅杂哌啶衍生物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 具有如下结构通式(I):



R_2, R_3 各自独立地选自 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-10} 带取代基的烷基、 C_{2-10} 带取代基的烯基、 C_{2-10} 带取代基的炔基、 C_{3-10} 带取代基的环烷基、 C_{1-10} 的醚、芳基, 以及任选取代的芳基或杂芳基; 所述取代基为羟基、硝基、氨基、羧基、卤原子、巯基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、酰胺基中的一种或几种; 所述芳基或杂芳基上取代的基团为羟基、氨基、硝基、卤原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基、羧基中的一种或几种;

R_4 选自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-10} 带取代基的烷基、 C_{2-10} 带取代基的烯基、 C_{2-10} 带取代基的炔基、 C_{3-10} 带取代基的环烷基、芳基或任选取代的芳基; 所述取代基为羟基、硝基、氨基、羧基、卤原子、巯基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、酰胺基中的一种或几种; 所述芳基上取代的基团为羟基、氨基、硝基、卤原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基、羧基中的一种或几种;

但不包括以下化合物:

- 4, 4- 二甲基 -[1, 4] 硅杂哌啶;
- 4, 4- 二苯基 -[1, 4] 硅杂哌啶;
- 4- 甲基 -4- 苯基 -[1, 4] 硅杂哌啶;
- 4, 4- 二 (4- 氯苯基) -[1, 4] 硅杂哌啶。

2. 根据权利要求 1 所述的硅杂哌啶衍生物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其特征在于, 所述通式(I) 中:

R_1 为 H;

R_2 为 H 或 C_{1-6} 烷基;

R_3 为 C_{2-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{2-10} 带取代基的烷基、 C_{3-10} 带取代基的环烷基、芳基, 以及任选取代的芳基或杂芳基; 所述取代基为羟基、硝基、氨基、羧基、卤原子、巯基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、酰胺基中的一种或几种; 所述芳基或杂芳基上取代的基团为羟基、氨基、硝基、卤原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基、羧基中的一种或几种;

R_4 为 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-10} 带取代基的烷基、 C_{3-10} 带取代基的环烷基、芳基或任选取代的芳基或杂芳基; 所述取代基为羟基、硝基、氨基、羧基、卤原子、巯基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、酰胺基中的一种或几种; 所述芳基或杂芳基上取代的基团为羟基、氨基、硝基、卤原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基、羧基中的一种或几种。

3. 根据权利要求 2 所述的硅杂哌啶衍生物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其特征在于, 所述通式(I) 中:

R_1 为 H;

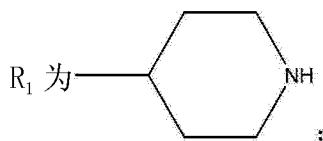
R_2 为 H 或 C_{1-6} 烷基;

R_3 为 C_{2-10} 烷基、 C_{2-10} 带取代基的烷基、 C_{3-10} 带取代基的环烷基、苯基, 以及任选取代的苯基或杂芳基; 所述取代基为羟基、硝基、氨基、羧基、卤原子、甲硫基、甲氧基、甲烷氧基羰基、酰胺基中的一种或几种; 所述苯基或杂芳基上取代的基团为羟基、氨基、硝基、卤原子、 C_{1-6} 烷基、甲硫基、甲氧基、羧基中的一种或几种;

R_4 为 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 带取代基的烷基或任选取代的苯基; 所述取代基为羟基、羧基、卤原子、甲氧基、甲烷氧基羰基中的一种或几种; 所述苯基上取代的基团为羟基、卤原子、 C_{1-6} 烷基、甲氧基中的一种或几种。

4. 根据权利要求 3 所述的硅杂哌啶衍生物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其特征在于, 所述卤原子为 F 或 Br。

5. 根据权利要求 1 所述的硅杂哌啶衍生物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其特征在于, 所述通式 (I) 中:



R_2 为 H 或 C_{1-6} 烷基;

R_3 为 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 带取代基的烷基、苯基, 以及任选取代的苯基或杂芳基; 所述取代基为羟基、硝基、氨基、羧基、卤原子、甲硫基、甲氧基、甲烷氧基羰基、酰胺基中的一种或几种; 所述苯基或杂芳基上取代的基团为羟基、氨基、硝基、卤原子、 C_{1-6} 烷基、甲硫基、甲氧基、羧基中的一种或几种;

R_4 为 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 带取代基的烷基、苯基, 以及任选取代的苯基或杂芳基; 所述取代基为羟基、硝基、氨基、羧基、卤原子、甲硫基、甲氧基、甲烷氧基羰基、酰胺基中的一种或几种; 所述苯基或杂芳基上取代的基团为羟基、氨基、硝基、卤原子、 C_{1-6} 烷基、甲硫基、甲氧基、羧基中的一种或几种。

6. 根据权利要求 5 所述的硅杂哌啶衍生物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其特征在于, 所述卤原子为 F、Cl 或 Br。

7. 根据权利要求 1~6 任一项所述的硅杂哌啶衍生物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其特征在于, 所述杂芳基选自如下基团: 2- 呋喃, 3- 呋喃, 2- 噻吩, 3- 噻吩, 2- 吡啶, 3- 吡啶, 4- 吡啶, 2- 吡咯或 3- 吡咯。

8. 根据权利要求 7 所述的硅杂哌啶衍生物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其特征在于, 选自如下化合物:

编号 1: 4- 甲基 -4-(4- 氟苯基) -[1, 4] 硅杂哌啶;

编号 2: 4- 甲基 -4-(4- 三氟甲基苯基) -[1, 4] 硅杂哌啶;

编号 3: 4- 甲基 -4-(4- 甲氧基苯基) -[1, 4] 硅杂哌啶;

编号 4: 4- 甲基 -4-(4- 甲基苯基) -[1, 4] 硅杂哌啶;

编号 5: 4, 4- 二 -(4- 氟苯基) -[1, 4] 硅杂哌啶;

编号 6: 4- 甲基 -4-(3, 4- 二氟苯基) -[1, 4] 硅杂哌啶;

编号 7: 4, 4- 二 -(4- 甲氧基苯基) -[1, 4] 硅杂哌啶;

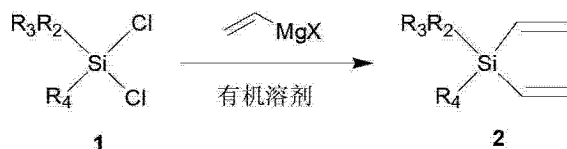
编号 8: 4- 乙基 -4-(4- 氟苯基) -[1, 4] 硅杂哌啶;

编号 9: 4, 4- 二甲基 -1-(哌啶 -4- 基) -[1, 4] 硅杂哌啶;

编号 10:4-甲基-4-苯基-1-(哌啶-4-基)-[1,4]硅杂哌啶。

9. 一种制备如权利要求 1 所述通式 (I) 的硅杂哌啶衍生物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法,其按如下步骤:

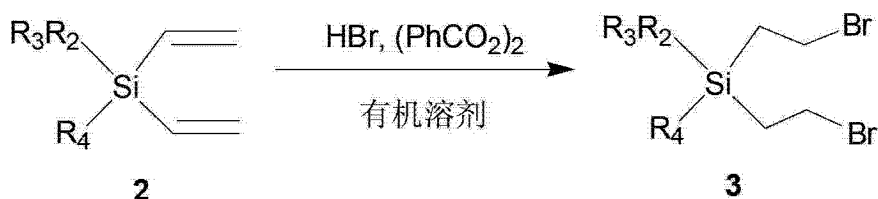
(1)将烷基卤化镁与式 1 的二氯取代硅烷溶于有机溶剂,经格氏反应后得到式 2 的二乙烯基取代硅烷,反应式见下:



所述有机溶剂为无水乙醚、四氢呋喃、甲苯溶液中的一种或几种;

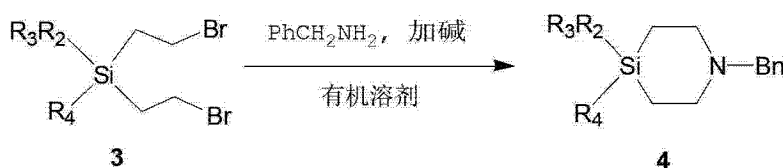
所述烷基卤化镁为氯乙烯基镁或溴乙烯基镁;

(2)步骤(1)所得的二乙烯基取代硅烷溶于有机溶剂,经反马氏加成反应后得到式 3 的二(2-溴乙基)取代硅烷,反应式如下:



所述有机溶剂为石油醚、正己烷、正庚烷或环己烷中的一种或几种;

(3)步骤(2)所得的二(2-溴乙基)取代硅烷溶于有机溶剂,与苄胺在碱性条件下经环化反应后,用乙酸乙酯或甲醇洗涤,得到式 4 的 N-苄基取代硅杂哌啶,反应式如下:



所述有机溶剂为氯仿、二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺中的一种或几种;

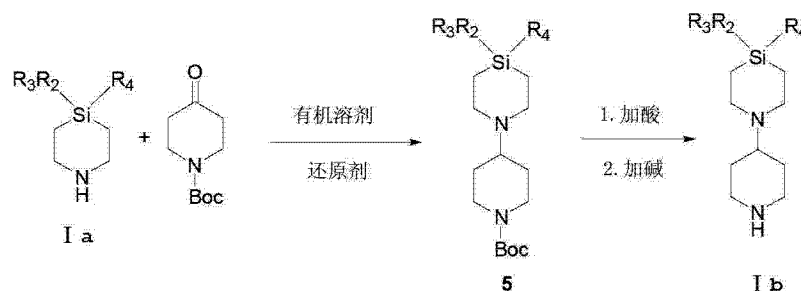
(4)步骤(3)所得的 N-苄基取代硅杂哌啶溶于有机溶剂,在催化剂下经氢化反应脱苄得到式 (I a) 的目标产物,反应式如下:



所述有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇中的一种或几种;

所述催化剂为钨、镍、铂、钯中的一种或几种;

(5)步骤(4)所得式 (I a) 的目标产物溶于有机溶剂,与 N-Boc-哌啶-4-酮经胺化还原反应得到式 5 的 1-(叔丁氧羰基)-4-(硅杂哌啶基)哌啶,然后在酸性条件下脱除 Boc 保护基,并经碱中和得到式 (I b) 的目标产物,反应式如下:



所述有机溶剂为甲醇、四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿、二氧六环、乙酸乙酯、二氯甲烷中的一种或几种；

所述还原剂为氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠中的一种或几种；

上述步骤(1)~(5)的反应式中, R_2 、 R_3 各自独立地选自H、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-10} 带取代基的烷基、 C_{2-10} 带取代基的烯基、 C_{2-10} 带取代基的炔基、 C_{3-10} 带取代基的环烷基、 C_{1-10} 的醚、芳基,以及任选取代的芳基或杂芳基;所述取代基为羟基、硝基、氨基、羧基、卤原子、巯基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、酰胺基中的一种或几种;所述芳基或杂芳基上取代的基团为羟基、氨基、硝基、卤原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基、羧基中的一种或几种;

R_4 选自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-10} 带取代基的烷基、 C_{2-10} 带取代基的烯基、 C_{2-10} 带取代基的炔基、 C_{3-10} 带取代基的环烷基、芳基或任选取代的芳基;所述取代基为羟基、硝基、氨基、羧基、卤原子、巯基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、酰胺基中的一种或几种;所述芳基上取代的基团为羟基、氨基、硝基、卤原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基、羧基中的一种或几种。

10. 一种药物组合物,它包含药物有效量的如权利要求1~8任一项所述的硅杂哌啶衍生物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及药学上可接受的赋形剂或添加剂。

硅杂哌啶衍生物及其制备方法与用途

技术领域

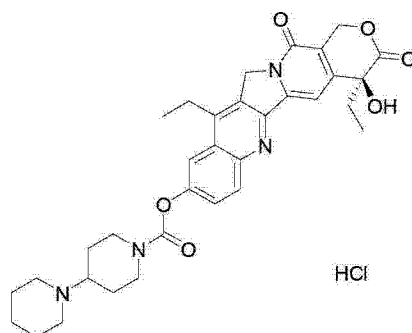
[0001] 本发明属于药物合成技术领域,具体涉及一种硅杂哌啶衍生物及其制备方法与用途,尤其是作为具有抗肿瘤活性的伊立替康硅衍生物的中间体的应用。

背景技术

[0002] 癌症是全球一个主要死亡原因,据统计每年全球 1200 万人被确诊为癌症,在 2008 年造成 760 万人死亡(约占有所有死亡人数的 13%)。2010 年世界癌症宣传日指出:癌症在全球每年的死亡病例中占八分之一。截至目前,我国年均癌症发病人数为 180~200 万,死亡人数为 140~150 万。

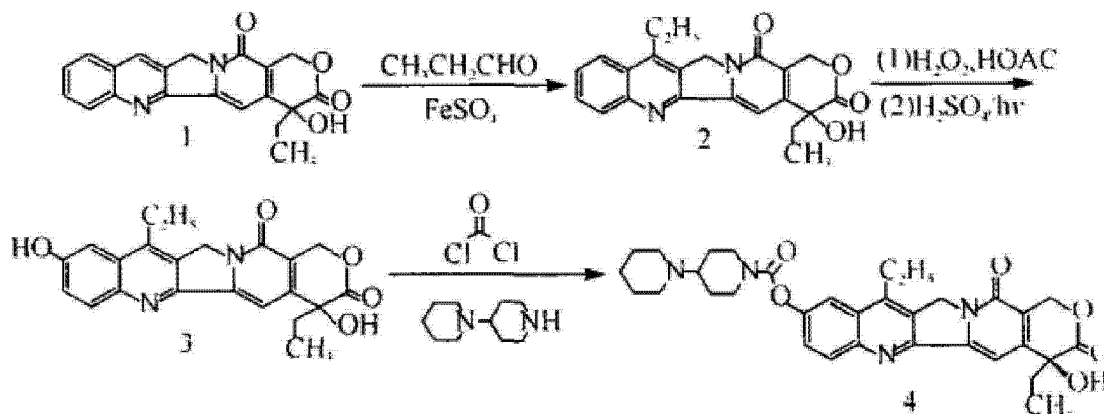
[0003] 盐酸伊立替康(Iriontecan Hydrochloride,简称 CPT-11),化学名为 7-乙基-10-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]羧氧基喜树碱盐酸盐,分子式为 $C_{33}H_{38}N_4O_6 \cdot HCl$,分子量为 677.19,是由日本 Daiichi Seiyaku 公司和 Yakult Honsha 公司研制开发,1994 年在日本首次上市,作为转移性结直肠癌的有效药物引起全世界的广泛关注,其结构式如下所示:

[0004]



[0005] 从 CA 结构查新及公开专利可知,目前对伊立替康及其衍生物的结构改造,主要是在母环 CPT 骨架上进行修饰改造、并未涉及在其哌啶基部位的结构修饰,而且制备多采用半合成法,

[0006]



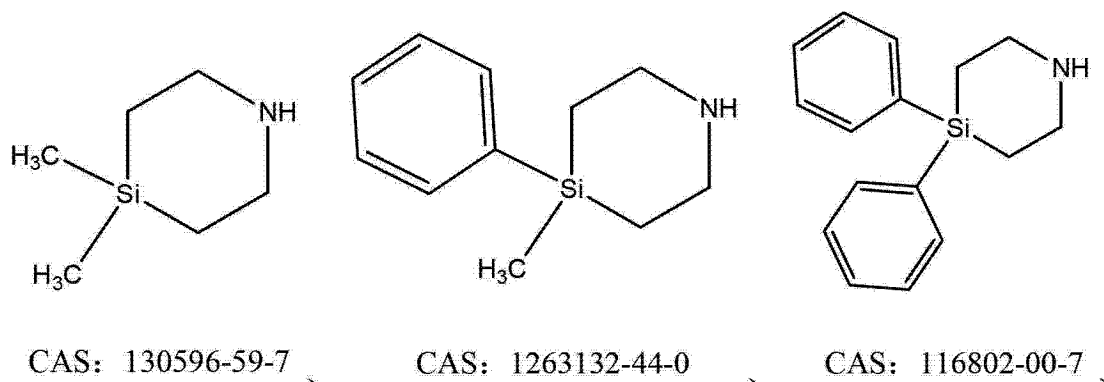
[0007] 从上述半合成法的路线可知,通常以喜树碱 1 为起始原料将其 7 位烷基化使其成

为 7-乙基喜树碱 2, 由 2 进一步制得 10-羟基-7-乙基喜树碱 3, 3 与光气反应后再与哌啶基反应制得目标产物 4, 即伊立替康(Eckardt JR, Burris HA, Rothenberg ML, et al, Promising Novel Compounds Contemp[J], Oncol, 1993. 4:47)。该类技术方案的不足之处在于: 合成工艺路线复杂、收率低; 而且受起始原料喜树碱的限制, 难以大规模生产, 生产成本较高。

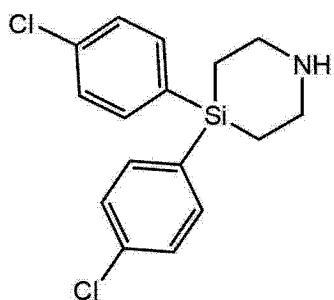
[0008] 马凤森等学者在研究中发现, 哌啶类结构在新药开发中是一类很重要的中间体, 许多药物中都含有该结构。而引入硅原子可以改变哌啶环的构象, 因此另辟蹊径, 将硅杂哌啶(CAS 登录号: 25475-94-9, 分子式为 $C_4H_{11}NSi$) 引入抗肿瘤药物伊立替康进行结构修饰, 所得到的喜树碱硅杂衍生物, 更有利于改善原伊立替康的性能。从其申请的发明名称为《喜树碱硅杂衍生物、含该衍生物的组合物及其制药用途》的发明专利申请中可以看出, 喜树碱硅杂衍生物的药效要优于市售的盐酸伊立替康。

[0009] 进一步的, 从 CA 结构查新及公开专利可知, 目前涉及硅杂哌啶结构的化合物, 已公开的仅为如下四个:

[0010]



[0011]



但未曾作为医药中间体用于制备喜树碱硅杂衍生物; 此

外, 硅杂哌啶衍生物的合成方法, 也未见文献报道。

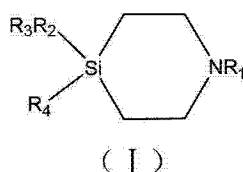
发明内容

[0012] 本发明的目的在于提供一种合成工艺简单、反应条件温和、产物收率高的硅杂哌啶衍生物, 该类化合物可以作为中间体用于制备喜树碱硅杂衍生物。

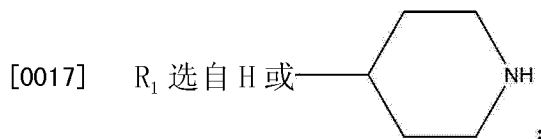
[0013] 本发明采用如下技术方案:

[0014] 本发明提供的硅杂哌啶衍生物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 具有如下结构通式(I):

[0015]



[0016] 其中,



[0018] R_2, R_3 各自独立地选自 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-10} 带取代基的烷基、 C_{2-10} 带取代基的烯基、 C_{2-10} 带取代基的炔基、 C_{3-10} 带取代基的环烷基、 C_{1-10} 的醚、芳基,以及任选取代的芳基或杂芳基;所述取代基为羟基、硝基、氨基、羧基、卤原子、巯基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、酰胺基中的一种或几种;所述芳基或杂芳基上取代的基团为羟基、氨基、硝基、卤原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基、羧基中的一种或几种;

[0019] R_4 选自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-10} 带取代基的烷基、 C_{2-10} 带取代基的烯基、 C_{2-10} 带取代基的炔基、 C_{3-10} 带取代基的环烷基、芳基或任选取代的芳基;所述取代基为羟基、硝基、氨基、羧基、卤原子、巯基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、酰胺基中的一种或几种;所述芳基上取代的基团为羟基、氨基、硝基、卤原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基、羧基中的一种或几种;

[0020] 但不包括如下化合物:

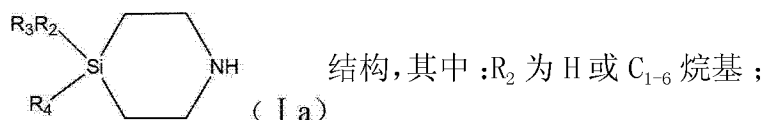
[0021] 4,4-二甲基-[1,4]硅杂哌啶;

[0022] 4,4-二苯基-[1,4]硅杂哌啶;

[0023] 4-甲基-4-苯基-[1,4]硅杂哌啶;

[0024] 4,4-二(4-氯苯基)-[1,4]硅杂哌啶。

[0025] 根据本发明的优选技术方案,通式(I)中当 R_1 为 H 时,即此时为



[0026] R_3 为 C_{2-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{2-10} 带取代基的烷基、 C_{3-10} 带取代基的环烷基、芳基,以及任选取代的芳基或杂芳基;所述取代基为羟基、硝基、氨基、羧基、卤原子、巯基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、酰胺基中的一种或几种;所述芳基或杂芳基上取代的基团为羟基、氨基、硝基、卤原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基、羧基中的一种或几种;

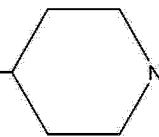
[0027] R_4 为 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-10} 带取代基的烷基、 C_{3-10} 带取代基的环烷基、芳基或任选取代的芳基或杂芳基;所述取代基为羟基、硝基、氨基、羧基、卤原子、巯基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、酰胺基中的一种或几种;所述芳基或杂芳基上取代的基团为羟基、氨基、硝基、卤原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基、羧基中的一种或几种。

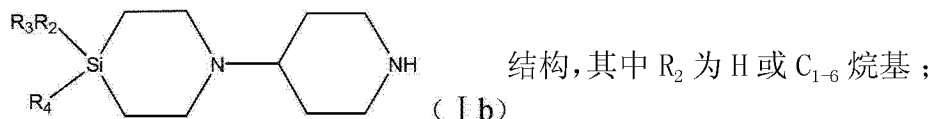
[0028] 进一步的优选技术方案,在通式(Ia)中, R_2 为 H 或 C_{1-6} 烷基;

[0029] R_3 为 C_{2-10} 烷基、 C_{2-10} 带取代基的烷基、 C_{3-10} 带取代基的环烷基、苯基,以及任选取代的苯基或杂芳基;所述取代基为羟基、硝基、氨基、羧基、卤原子、甲硫基、甲氧基、甲烷氧基羰基、酰胺基中的一种或几种;所述苯基或杂芳基上取代的基团为羟基、氨基、硝基、卤原子、 C_{1-6} 烷基、甲硫基、甲氧基、羧基中的一种或几种;

[0030] R_4 为 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 带取代基的烷基或任选取代的苯基；所述取代基为羟基、羧基、卤原子、甲氧基、甲烷氧基羰基中的一种或几种；所述苯基上取代的基团为羟基、卤原子、 C_{1-6} 烷基、甲氧基中的一种或几种。

[0031] 进一步的优选技术方案，在通式 (I a) 中，卤原子为 F 或 Br。

[0032] 根据本发明的优选技术方案，通式 (I) 中当 R_1 为  时，即此时为



[0033] R_3 为 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 带取代基的烷基、苯基，以及任选取代的苯基或杂芳基；所述取代基为羟基、硝基、氨基、羧基、卤原子、甲硫基、甲氧基、甲烷氧基羰基、酰胺基中的一种或几种；所述苯基或杂芳基上取代的基团为羟基、氨基、硝基、卤原子、 C_{1-6} 烷基、甲硫基、甲氧基、羧基中的一种或几种；

[0034] R_4 为 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 带取代基的烷基、苯基，以及任选取代的苯基或杂芳基；所述取代基为羟基、硝基、氨基、羧基、卤原子、甲硫基、甲氧基、甲烷氧基羰基、酰胺基中的一种或几种；所述苯基或杂芳基上取代的基团为羟基、氨基、硝基、卤原子、 C_{1-6} 烷基、甲硫基、甲氧基、羧基中的一种或几种。

[0035] 进一步的优选技术方案，在通式 (I b) 中，卤原子为 F、Cl 或 Br。

[0036] 根据本发明的优选技术方案，通式 (I)、通式 (I a) 和通式 (I b) 中的杂芳基均选自如下基团：2- 呋喃，3- 呋喃，2- 噻吩，3- 噻吩，2- 吡啶，3- 吡啶，4- 吡啶，2- 吡咯或 3- 吡咯。

[0037] 根据本发明的优选技术方案，通式 (I)、通式 (I a) 和通式 (I b) 中所述硅杂哌啶衍生物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，选自编号 1~10 的如下化合物：

[0038] 编号 1：4- 甲基 -4-(4- 氟苯基) -[1, 4] 硅杂哌啶；

[0039] 编号 2：4- 甲基 -4-(4- 三氟甲基苯基) -[1, 4] 硅杂哌啶；

[0040] 编号 3：4- 甲基 -4-(4- 甲氧基苯基) -[1, 4] 硅杂哌啶；

[0041] 编号 4：4- 甲基 -4-(4- 甲基苯基) -[1, 4] 硅杂哌啶；

[0042] 编号 5：4, 4- 二 -(4- 氟苯基) -[1, 4] 硅杂哌啶；

[0043] 编号 6：4- 甲基 -4-(3, 4- 二氟苯基) -[1, 4] 硅杂哌啶；

[0044] 编号 7：4, 4- 二 -(4- 甲氧基苯基) -[1, 4] 硅杂哌啶；

[0045] 编号 8：4- 乙基 -4-(4- 氟苯基) -[1, 4] 硅杂哌啶；

[0046] 编号 9：4, 4- 二甲基 -1-(哌啶 -4- 基) -[1, 4] 硅杂哌啶；

[0047] 编号 10：4- 甲基 -4- 苯基 -1-(哌啶 -4- 基) -[1, 4] 硅杂哌啶。

[0048] 如前所述， R_3 、 R_4 可以为直链或带支链的 C_{1-10} 的羟基烷基，或者 C_{2-10} 的羟基烯基，其中，所述羟基可以在任意碳原子上进行单取代或多取代，形成诸如 $R-OH$ 或 $R(R'-OH)-OH$ 的结构形式；与此同时，前述的诸如羟基、硝基、氨基、羧基、卤原子、巯基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、酰胺基中的一种多几种，也可以在烷烃酯、烷烃醚的任意碳原子位上取代，即这些基团与羟基可以形成各种组合进行共同取代。

[0049] 更优选地,所述羟基可以进行酯化反应或醚化反应,因此在本发明中 R_3 、 R_4 还可以为直链或带支链的、饱和或不饱和的 C_{1-10} 的烷烃酯或烷烃醚,形成诸如 $R-COOR'$ 或 $R-OR'$ 的结构形式,其中 R 可以为 C_{1-5} 烷基或 C_{2-5} 烯基, R' 可以为 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基;同样的,前述的诸如羟基、硝基、氨基、羧基、卤原子、巯基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、酰胺基中的一种多几种,也可以在烷基酯、烷基醚的任意碳原子上进行单取代或多取代;例如:可以在烷烃酯、烷烃醚上的不同碳原子上接氨基及羟基,也可以将氨基与多个烷烃醇相连。

[0050] 本发明中,“烷基”为直链或支链烷基,例如 C_{1-10} 烷基,优选 C_{1-6} 烷基,包括但不限于甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,异丁基,叔丁基,正戊基,异戊基,新戊基,正己基等。

[0051] 本发明中,“烯基”为直链或支链的烯基,例如 C_{2-10} 烯基,优选 C_{2-6} 烯基,包括但不限于乙烯,丙烯,丁烯,异丁烯,戊烯,异戊烯,己烯等。

[0052] 本发明中,“炔基”为直链或支链的炔基,例如 C_{2-10} 炔基,优选 C_{2-6} 炔基,包括但不限于乙炔,丙炔,丁炔等。

[0053] 本发明中,“环烷基”为 C_{3-10} 环烷基,优选 C_{3-6} 环烷基,包括但不限于环丙基,环丁基,环戊基,环己基等;且“环烷基”任选地被前述的取代基团取代。

[0054] 本发明中,“芳基”为单环或双环芳香烃基,例如苯基、萘基等,优选苯基。

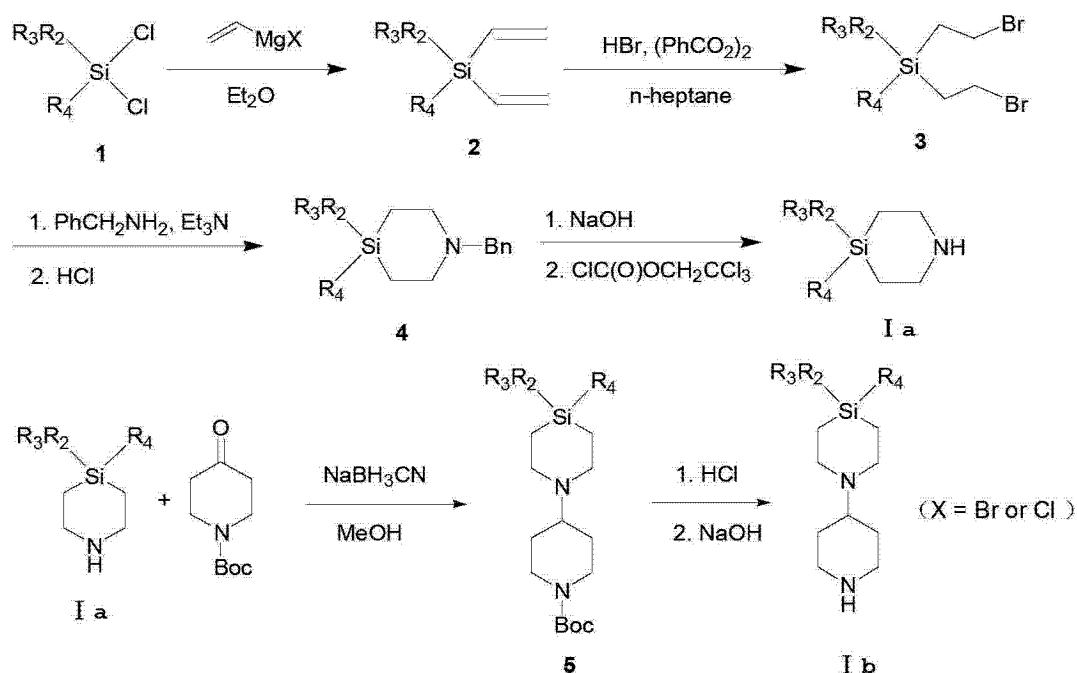
[0055] 本发明中,“ C_{1-6} 烷硫基”和“ C_{1-6} 烷氧基”中的 C_{1-6} 烷基均如上所定义,且“ C_{1-6} 烷硫基”优选甲硫基,“ C_{1-6} 烷氧基”优选甲氧基。

[0056] 本发明中,术语“药学上可接受的盐”包括但不限于与无机酸形成的盐,如盐酸盐、磷酸盐、二磷酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、亚磺酸盐、硝酸盐、及其类似盐;也包括与有机酸形成的盐,如乳酸、草酸、苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、磺酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、2-羟乙基磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、醋酸盐、及其类似盐。类似地,药学上可接受的阳离子包括但不限于钠、钾、钙、铝、锂和铵。

[0057] 本发明中,术语“溶剂化物”是指通式(I)硅杂哌啶衍生物或其药学上可接受的盐与溶剂形成的溶剂化物,其中所述溶剂优选为水或低级脂肪醇,例如 C_{1-6} 脂肪醇,所述溶剂化物优选为水合物或醇合物。

[0058] 本发明还提供了一种制备如前所述的硅杂哌啶衍生物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法,该方法以二氯取代硅烷为起始原料,通过格氏反应、反马氏加成、苄胺关环和氢化脱苄制得如式 I a 的目标产物;并以此为基础,通过进一步的还原胺化、HCl 脱 boc 保护等反应制得如式 I b 的目标产物,其总反应路线如下:

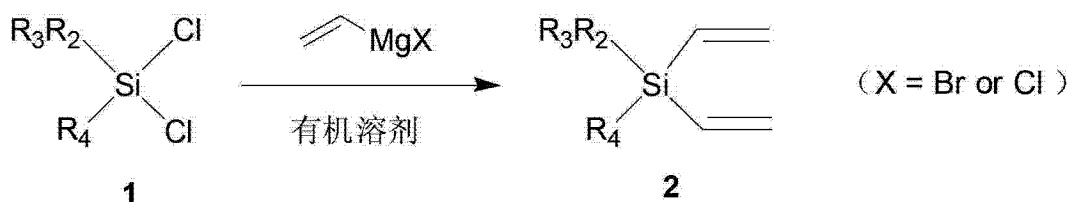
[0059]



[0060] 上述总反应路线,具体而言,主要包括如下几步合成步骤:

[0061] (1)将烷基卤化镁与式1的二氯取代硅烷溶于有机溶剂,经格氏反应后得到式2的二乙烯基取代硅烷,反应式见下:

[0062]



[0063] 步骤(1)中,有机溶剂为无水乙醚、四氢呋喃、甲苯溶液中的一种或几种;优选无水乙醚溶液。

[0064] 步骤(1)中,烷基卤化镁为氯乙烯基镁或溴乙烯基镁;优选氯乙烯基镁。

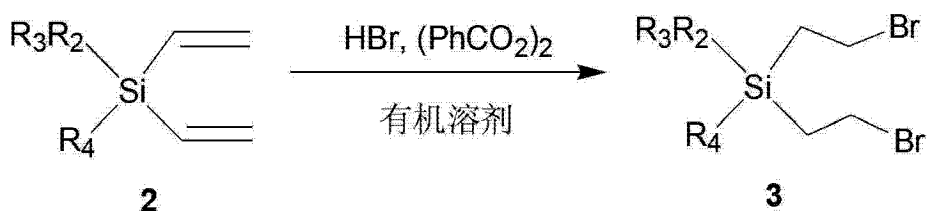
[0065] 步骤(1)中,反应温度为 $0\sim 20^\circ C$,优选为 $0\sim 15^\circ C$ 。

[0066] 步骤(1)格氏反应时,在 $0^\circ C$ 下将格氏试剂(即烷基卤化镁)缓慢滴入起始原料的乙醚溶液中,并保持反应温度在 $0\sim 20^\circ C$,格氏试剂和起始原料二氯取代硅烷的摩尔比为 $2.05\sim 3$,优选比例为 $2.05\sim 2.15$ 。

[0067] 本发明中,格氏反应在 $0\sim 20^\circ C$ 条件下进行,反应结束后在 $0^\circ C$ 淬灭,滤除固体蒸除溶剂后就可以得到并用于下一步的反应,无需进一步纯化。

[0068] (2)步骤(1)所得的二乙烯基取代硅烷(即式2)溶于有机溶剂,经反马氏加成反应后得到式3的二(2-溴乙基)取代硅烷,反应式见下:

[0069]



[0070] 步骤(2)中,有机溶剂为石油醚,正己烷,正庚烷或环己烷中的一种或几种;优选为正庚烷。

[0071] 步骤(2)中,反应温度为 15~50℃,优选为 20~35℃。

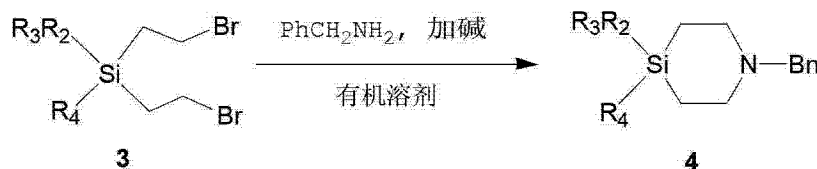
[0072] 步骤(2)中的反马氏加成反应,以过氧化苯甲酰为自由基引发剂,在 15~50℃下溶于正庚烷进行反应,HBr 气体由市售或 48% HBr 水溶液和五氧化二磷产生。该反应中控制 HBr 气体的用量是节约成本的一个重要方面,因而需要检测反应的完成情况。

[0073] 步骤(2)中,二乙烯基取代硅烷与 HBr 的比例为 1:2.4~10,优选比例为 1:2.4~2.6;二乙烯基取代硅烷与过氧化苯甲酰的比例为 1:0.01~0.2,优选比例为 1:0.01~0.03。

[0074] 本发明中,与正庚烷的反马氏加成反应,可室温条件下进行,经过简单的水或碱液的洗涤蒸除溶剂后就可以得到并用于下一步反应,无需进一步纯化。

[0075] (3)步骤(2)所得的二(2-溴乙基)取代硅烷(即式 3)溶于有机溶剂,与苄胺在碱性条件下经环化反应后,用乙酸乙酯或甲醇中洗涤,得到式 4 的 N-苄基取代硅杂哌啶,反应式见下:

[0076]



[0077] 步骤(3)中,有机溶剂为氯仿、二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺中的一种或几种;优选为氯仿。

[0078] 步骤(3)中,反应温度为 50~80℃,优选为 65~75℃;反应时间为 6~24h。

[0079] 步骤(3)中,二(2-溴乙基)取代硅烷与苄胺的摩尔比为 1:6~12,优选比例是 1:7~8。

[0080] 本发明中的“碱性条件”是指某类化合物在水或溶剂中呈碱性,即溶液 pH>7.0,该类化合物包括氢化物、氢氧化物、碱金属盐或醇盐,或者诸如胺之类的化合物,他们能在水或溶剂中吸附酸根离子或接受质子。上述碱性化合物的实例包括但不限于如下内容:如氢化物包括但不限于钾、钠、锂的氢化物;如氢氧化物包括但不限于 NaOH、LiOH、Mg(OH)₂、Ca(OH)₂等;碱金属盐或醇盐包括但不限于碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸钾、二异丙基氨基锂、叔丁醇钾、叔丁醇钠等;烷基化的二硅氮化物如六甲基二硅氮化钾、六甲基二硅氮化锂等;烷基胺如三乙胺等,其中上述醇盐、烷基优选为直链或支链的 C₁₋₆ 的烷基。在步骤(3)中,可以加入三乙胺作为优选的碱性环境。

[0081] 本发明中,与苄胺的环化反应,溶剂和过量的苄胺可以通过减压蒸馏的方法除去,并且可以经过减压蒸馏进行产物的纯化,无需重结晶或柱层析分离手段。

[0082] (4)步骤(3)所得的 N-苄基取代硅杂哌啶(式 4)溶于有机溶剂,在催化剂下经氢化反应脱苄得到式(I a)的目标产物,反应式见下:

[0083]



[0084] 步骤(4)中,有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇中的一种或几种;优选为甲醇。

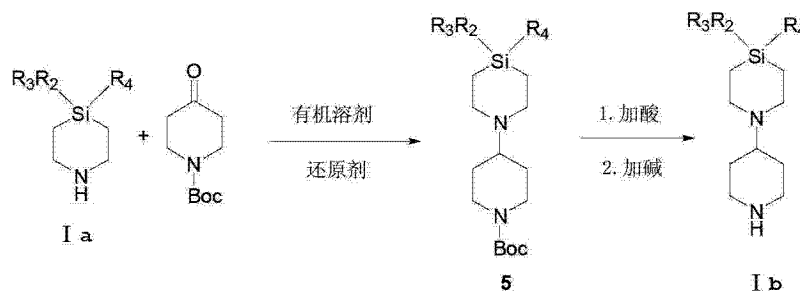
[0085] 步骤(4)中,催化剂为钨、镍、铂、钯中的一种或几种,上述催化剂通常以金属负载在活性碳上的形式出现,如催化剂为钯的则多以钯碳形式出现;优选催化剂为钯碳。

[0086] 步骤(4)中,反应温度为 30~70℃,优选为 45~55℃;反应时间 3~50h。

[0087] 本发明中,可以选择 10% 钯碳为催化剂,催化剂与原料的质量比为 2%~8%;并且在 1~5 个大气压的氢气压力下,通过 N- 苄基取代硅杂哌啶的催化加氢反应,滤除催化剂,减压蒸除溶剂就可得到,无需进一步纯化。

[0088] (5) 步骤(4)所得式(I a)的目标产物溶于有机溶剂,与 N-Boc- 哌啶-4- 酮经胺化还原反应得到式 5 的 1-(叔丁氧羰基)-4-(硅杂哌啶基)哌啶,然后在酸性条件下脱除 Boc 保护基,并经碱中和得到式(I b)的目标产物,反应式见下:

[0089]



[0090] 步骤(5)中,有机溶剂为甲醇、四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿、二氧六环、乙酸乙酯、二氯甲烷中的一种或几种;优选甲醇或乙酸乙酯。

[0091] 步骤(5)中,还原剂为氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠中的一种或几种;优选为氰基硼氢化钠。

[0092] 步骤(5)中,反应温度为 10~30℃,优选为 20~25℃。

[0093] 步骤(5)中,所用的“酸”选自浓盐酸、三氟乙酸中的一种或几种,优选为浓盐酸;所用的“碱”选自氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、三乙胺、吡啶中的一种或几种,优选为氢氧化钠。

[0094] 上述步骤(1)~(5)的反应式中, R_2 , R_3 各自独立地选自 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-10} 带取代基的烷基、 C_{2-10} 带取代基的烯基、 C_{2-10} 带取代基的炔基、 C_{3-10} 带取代基的环烷基、 C_{1-10} 的醚、芳基,以及任选取代的芳基或杂芳基;所述取代基为羟基、硝基、氨基、羧基、卤原子、巯基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、酰胺基中的一种或几种;所述芳基或杂芳基上取代的基团为羟基、氨基、硝基、卤原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基、羧基中的一种或几种;

[0095] R_4 选自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-10} 带取代基的烷基、 C_{2-10} 带取代基的烯基、 C_{2-10} 带取代基的炔基、 C_{3-10} 带取代基的环烷基、芳基或任选取代的芳基;所述取代基为羟基、硝基、氨基、羧基、卤原子、巯基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、酰胺基中的一种或几种;所述芳基上取代的基团为羟基、氨基、硝基、卤原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基、羧基中的一种或几种。

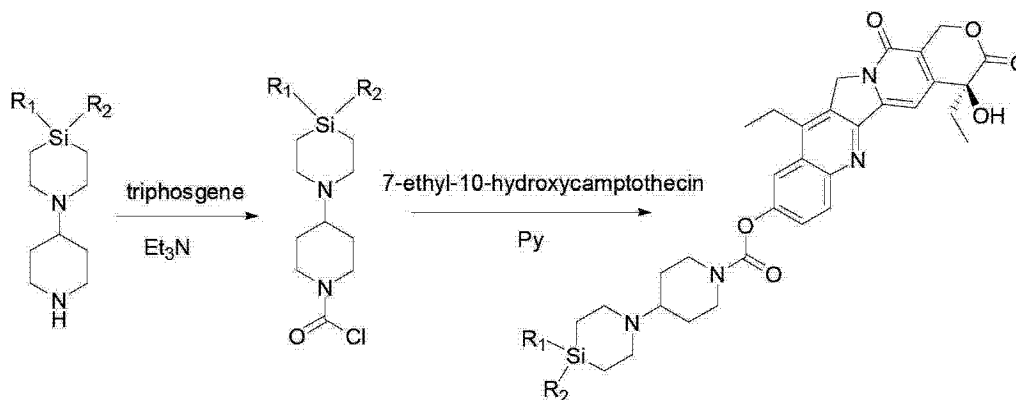
[0096] 本发明中,起始原料 1 可以通过市售获得,也可以自行制备得到。

[0097] 本发明还提供了一种药物组合物,它包含药物有效量的如本发明提供的结构通式(I)的硅杂哌啶衍生物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及药学上可接受的赋形剂或

添加剂。药物组合物的形式可以为口服给药的,例如片剂或胶囊剂,也可以为非肠道注射的灭菌溶液、悬浮液或乳浊液,如静脉内、皮下、肌肉内、血管内的注射液。

[0098] 本发明还提供了一种将如结构通式(I)的硅杂哌啶衍生物或其药学上可接受的盐或溶剂化物作为医药中间体用于制备喜树碱硅杂衍生物的应用。该类喜树碱硅杂衍生物的制备路线参见马凤森教授的中国发明专利申请《喜树碱硅杂衍生物、含该衍生物的组合物及其制药用途》:

[0099]



[0100] 本发明具有如下优点:

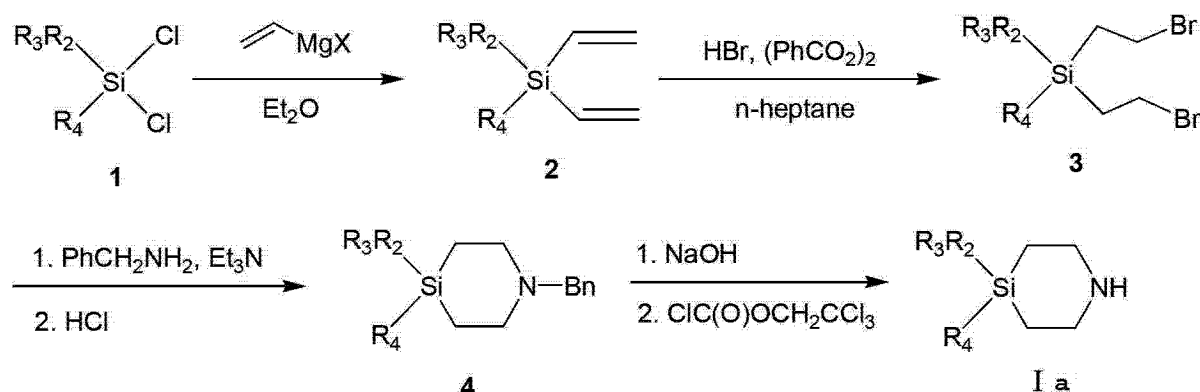
[0101] 本发明设计合理,通过上述合成路线,可以得到高纯度的医药中间体即如结构通式(I)的硅杂哌啶衍生物,以用于制备喜树碱硅杂衍生物。本发明的合成路线短,反应环境尤其是温度、压力等安全可控,绿色环保;且本发明的制备原料来源广泛易获取,制备方法简便易操作,反应条件温和,合成产物收率高,具有极大的工业应用价值。

具体实施方式

[0102] 下面结合具体实施例对本发明进行进一步说明,但本发明的保护范围不囿于如下实施例公开的范围。

[0103] 编号 1~8 的化合物,按如下合成路线制备得到如式 I a 的目标产物:

[0104]



[0105] 实施例 1: 4-甲基-4-(4-氟苯基)-[1,4]硅杂哌啶(编号 1)的制备

[0106] 步骤 1, 甲基-4-氟苯基二乙烯基硅烷(中间产物 2)的制备

[0107] 取起始原料 1 甲基-(4-氟苯基)-二氯硅烷(318g, 1.52mol)溶于 5000ml 无水乙醚,在冰水浴下滴加乙烯基氯化镁(2000ml, 1.6M),保持温度在 0-20℃。滴加完毕,自然升

温反应 8-16h。反应结束后在 0℃加水淬灭,滤除固体,蒸除溶剂得到浅棕色液体,即为甲基-(4-氟苯基)-二乙烯基硅烷(中间产物 2),收率 82-89%。

[0108] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm)=7.45(d, J=8.4, 2H), 6.94(m, 2H), 6.32(d, J=16, 2H), 6.14(d, J=16, 2H), 5.77(d, J=16, 2H), 0.43(s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=193.10。

[0109] 步骤 2, 甲基-(4-氟苯基)-二(2-溴乙基)硅烷(中间产物 3)的制备

[0110] 取上述步骤 1 制得的中间产物 2 (551g, 2.87mol) 溶于 5000ml 正庚烷, 分批加入过氧化苯甲酰(12.1g, 5mmol), 通 HBr 气体, 保持温度在 20-40℃, 至反应液略显橙色后停止通 HBr。将反应液用碳酸钠水溶液洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 蒸除溶剂得到棕色液体, 即为甲基-(4-氟苯基)-二(2-溴乙基)硅烷(中间产物 3), 收率 87-93%。

[0111] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm)=7.45(d, J=8.4, 2H), 6.94(m, 2H), 3.51(m, 4H), 1.66(m, 4H), 0.38(s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=352.88。

[0112] 步骤 3, N-苄基-4-甲基-4-(4-氟苯基)-[1,4] 硅杂哌啶(中间产物 4)的制备

[0113] 将上述步骤 2 制得的中间产物 3 (220g, 0.62mol), 苄胺(534g) 和三乙胺(261ml) 溶于氯仿(6L), 在回流条件下反应 8-12h。反应液冷却, 经水洗干燥后蒸除溶剂, 所得残留物经减压蒸馏得到无色液体。将此无色液体溶于乙酸乙酯冷却至 0℃左右, 通 HCl 气体至 TLC 检测反应完全。过滤, 固体用乙酸乙酯洗涤, 干燥即得 N-苄基-4-甲基-4-(4-氟苯基)-[1,4] 硅杂哌啶(中间产物 4)的盐酸盐, 收率 51-65%。

[0114] ^1H NMR (400MHz, DMSO), δ (ppm)=7.49(d, J=8.4, 2H), 7.29(m, 5H), 6.96(m, 2H), 3.63(s, 2H), 3.21(m, 4H), 1.30(m, 2H), 0.97(m, 2H) 0.31(s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=, 300.11。

[0115] 步骤 4, 4-甲基-4-(4-氟苯基)-[1,4] 硅杂哌啶(目标产物 I a)的制备

[0116] 在高压釜中将中间产物 4 (215g, 0.64mol) 溶于甲醇(700ml), 加入 15g 10% 钨碳(含 50% 水), 在 2-3atm 氢气压力下反应 8-24h, 控温在 35-50℃。TLC 检测反应, 完成后滤除催化剂(回收), 蒸除溶剂即得到如式 I a 的目标产物 4-甲基-4-(4-氟苯基)-[1,4] 硅杂哌啶, 收率 84-91%。

[0117] ^1H NMR (400MHz, DMSO), δ (ppm)=8.93(b, 2H), 7.47(d, J=8.4, 2H), 6.97(m, 2H), 3.20(m, 4H), 1.33(m, 2H), 1.10(m, 2H) 0.39(s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=210.07。

[0118] 实施例 2: 4-甲基-4-(4-三氟甲基苯基)-[1,4] 硅杂哌啶(编号 2)的制备

[0119] 步骤 1, 甲基-(4-三氟甲基苯基)-二乙烯基硅烷(中间产物 2)的制备

[0120] 取起始原料 1 甲基-(4-三氟甲基苯基)-二氯硅烷(389g, 1.50mol) 溶于 5000ml 无水乙醚, 在冰水浴下滴加乙烯基氯化镁(2000ml, 1.6M), 保持温度 0-20℃。滴加完毕, 自然升温反应 8-16h。反应结束后在 0℃加水淬灭, 滤除固体, 蒸除溶剂得到浅棕色液体, 即为甲基-(4-三氟甲基苯基)-二乙烯基硅烷(中间产物 2), 收率 79-84%。

[0121] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm)=7.49(d, J=8.4, 2H), 7.46(d, J=8.4, 2H), 6.33(d, J=16, 2H), 6.15(d, J=16, 2H), 5.77(d, J=16, 2H), 0.44(s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=243.08。

[0122] 步骤 2, 甲基-(4-三氟甲基苯基)-二(2-溴乙基)硅烷(中间产物 3)的制备

[0123] 取上述步骤 1 制得的中间产物 2 (690g, 2.85mol) 溶于 5000ml 正庚烷, 分批加入过氧化苯甲酰(11.9g, 5mmol), 通 HBr 气体, 保持温度在 20-40℃, 至反应液略显橙色后停止通 HBr。将反应液用碳酸钠水溶液洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 蒸除溶剂得到棕色液体, 即为

甲基-(4-三氟甲基苯基)-二(2-溴乙基)硅烷(中间产物 3), 收率 85-92%。

[0124] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm)=7.47 (d, $J=8.4$, 2H), 7.44 (d, $J=8.4$, 2H), 3.44 (m, 4H), 1.65 (m, 4H), 0.38 (s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=402.88。

[0125] 步骤 3, N-苄基-4-甲基-4-(4-三氟甲基苯基)-[1,4] 硅杂哌啶(中间产物 4)的制备

[0126] 将上述步骤 2 制得的中间产物 3 (251g, 0.62mol), 苄胺(534g) 和三乙胺(261ml) 溶于氯仿(6L), 在回流条件下反应 8-12h。反应液冷却, 经水洗干燥后蒸除溶剂, 所得残留物经减压蒸馏得到无色液体。将此无色液体溶于乙酸乙酯冷却至 0℃ 左右, 通 HCl 气体至 TLC 检测反应完全。过滤, 固体用乙酸乙酯洗涤, 干燥即得 N-苄基-4-甲基-4-(4-三氟甲基苯基)-[1,4] 硅杂哌啶(中间产物 4)的盐酸盐, 收率 48-63%。

[0127] ^1H NMR (400MHz, DMSO), δ (ppm)=7.46 (d, $J=8.4$, 2H), 7.43 (d, $J=8.4$, 2H), 7.27 (m, 5H), 3.64 (s, 2H), 3.23 (m, 4H), 1.31 (m, 2H), 0.99 (m, 2H) 0.33 (s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=, 350.13。

[0128] 步骤 4, 4-甲基-4-(4-三氟甲基苯基)-[1,4] 硅杂哌啶(目标产物 I a) 的制备

[0129] 在高压釜中将中间产物 4 (247g, 0.64mol) 溶于甲醇(700ml), 加入 15g 10% 钨碳(含 50% 水), 在 2-3atm 氢气压力下反应 8-24h, 控温在 35-50℃。TLC 检测反应, 完成后滤除催化剂(回收), 蒸除溶剂即得到如式 I a 的目标产物 4-甲基-4-(4-三氟甲基苯基)-[1,4] 硅杂哌啶, 收率 84-90%。

[0130] ^1H NMR (400MHz, DMSO), δ (ppm)=8.98 (b, 2H), 7.45 (d, $J=8.4$, 2H), 7.41 (d, $J=8.4$, 2H), 3.21 (m, 4H), 1.30 (m, 2H), 1.09 (m, 2H) 0.38 (s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=260.07。

[0131] 实施例 3: 4-甲基-4-(4-甲氧基苯基)-[1,4] 硅杂哌啶(编号 3) 的制备

[0132] 步骤 1, 甲基-(4-甲氧基苯基)-二乙烯基硅烷(中间产物 2) 的制备

[0133] 取起始原料 1 甲基-(4-甲氧基苯基)-二氯硅烷(334g, 1.51mol) 溶于 5000ml 无水乙醚, 在冰水浴下滴加乙烯基氯化镁(2000ml, 1.6M), 保持温度 0-20℃。滴加完毕, 自然升温反应 8-16h。反应结束后在 0℃ 加水淬灭, 滤除固体, 蒸除溶剂得到浅棕色液体, 即为甲基-(4-甲氧基苯基)-二乙烯基硅烷(中间产物 2), 收率 82-85%。

[0134] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm)=7.39 (d, $J=8.4$, 2H), 6.75 (d, $J=8.4$, 2H), 6.32 (d, $J=16$, 2H), 6.13 (d, $J=16$, 2H), 5.76 (d, $J=16$, 2H), 0.44 (s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=205.07。

[0135] 步骤 2, 甲基-(4-甲氧基苯基)-二(2-溴乙基)硅烷(中间产物 3) 的制备

[0136] 取上述步骤 1 制得的中间产物 2 (586g, 2.87mol) 溶于 5000ml 正庚烷, 分批加入过氧化苯甲酰(12.1g, 5mmol), 通 HBr 气体, 保持温度在 20-40℃, 至反应液略显橙色后停止通 HBr。将反应液用碳酸钠水溶液洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 蒸除溶剂得到棕色液体, 即为甲基-(4-甲氧基苯基)-二(2-溴乙基)硅烷(中间产物 3), 收率 88-92%。

[0137] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm)=7.38 (d, $J=8.4$, 2H), 6.76 (d, $J=8.4$, 2H), 3.50 (m, 4H), 1.67 (m, 4H), 0.38 (s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=364.88。

[0138] 步骤 3, N-苄基-4-甲基-4-(4-甲氧基苯基)-[1,4] 硅杂哌啶(中间产物 4) 的制备

[0139] 将上述步骤 2 制得的中间产物 3 (227g, 0.62mol), 苄胺(534g) 和三乙胺(261ml) 溶于氯仿(6L), 在回流条件下反应 8-12h。反应液冷却, 经水洗干燥后蒸除溶剂, 所得残留

物经减压蒸馏得到无色液体。将此无色液体溶于乙酸乙酯冷却至 0℃左右,通 HCl 气体至 TLC 检测反应完全。过滤,固体用乙酸乙酯洗涤,干燥即得 N-苄基-4-甲基-4-(4-甲氧基苯基)-[1,4] 硅杂哌啶(中间产物 4)的盐酸盐,收率 55-65%。

[0140] ^1H NMR (400MHz, DMSO), δ (ppm) = 7.38 (d, J=8.4, 2H), 7.28 (m, 5H), 6.77 (d, J=8.4, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.40 (m, 4H), 1.31 (m, 2H), 0.97 (m, 2H), 0.30 (s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$) = 312.15。

[0141] 步骤 4, 4-甲基-4-(4-甲氧基苯基)-[1,4] 硅杂哌啶(目标产物 I a)的制备

[0142] 在高压釜中将中间产物 4 (223g, 0.64mol) 溶于甲醇(700ml), 加入 15g 10% 钨碳(含 50% 水), 在 2-3atm 氢气压力下反应 8-24h, 控温在 35-50℃。TLC 检测反应, 完成后滤除催化剂(回收), 蒸除溶剂即得到如式 I a 的目标产物 4-甲基-4-(4-甲氧基苯基)-[1,4] 硅杂哌啶, 收率 84-91%。

[0143] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ (ppm) = 8.95 (b, 2H), 7.38 (d, J=8.4, 2H), 6.77 (d, J=8.4, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.21 (m, 4H), 1.32 (m, 2H), 1.10 (m, 2H), 0.38 (s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$) = 222.10。

[0144] 实施例 4: 4-甲基-4-(4-甲基苯基)-[1,4] 硅杂哌啶(编号 4)的制备

[0145] 步骤 1, 甲基-(4-甲基苯基)-二乙烯基硅烷(中间产物 2)的制备

[0146] 取起始原料 1 甲基-(4-甲基苯基)-二氯硅烷(308g, 1.50mol)溶于 5000ml 无水乙醚, 在冰水浴下滴加乙烯基氯化镁(2000ml, 1.6M), 保持温度 0-20℃。滴加完毕, 自然升温反应 8-16h。反应结束后在 0℃加水淬灭, 滤除固体, 蒸除溶剂得到浅棕色液体, 即为甲基-(4-甲基苯基)-二乙烯基硅烷(中间产物 2), 收率 82-85%。

[0147] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.37 (d, J=8.4, 2H), 7.04 (d, J=8.4, 2H), 6.33 (d, J=16, 2H), 6.13 (d, J=16, 2H), 5.76 (d, J=16, 2H), 2.35 (s, 3H), 0.44 (s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$) = 189.12

[0148] 步骤 2, 甲基-(4-甲基苯基)-二(2-溴乙基)硅烷(中间产物 3)的制备

[0149] 取上述步骤 1 制得的中间产物 2 (539g, 2.86mol) 溶于 5000ml 正庚烷, 分批加入过氧化苯甲酰(11.9g, 5mmol), 通 HBr 气体, 保持温度在 20-40℃, 至反应液略显橙色后停止通 HBr。将反应液用碳酸钠水溶液洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 蒸除溶剂得到棕色液体, 即为甲基-(4-甲基苯基)-二(2-溴乙基)硅烷(中间产物 3), 收率 88-93%。

[0150] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.37 (d, J=8.4, 2H), 7.04 (d, J=8.4, 2H), 3.49 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.67 (m, 4H), 0.39 (s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$) = 348.89。

[0151] 步骤 3, N-苄基-4-甲基-4-(4-甲基苯基)-[1,4] 硅杂哌啶(中间产物 4)的制备

[0152] 将上述步骤 2 制得的中间产物 3 (217g, 0.62mol), 苄胺(534g) 和三乙胺(261ml) 溶于氯仿(6L), 在回流条件下反应 8-12h。反应液冷却, 经水洗干燥后蒸除溶剂, 所得残留物经减压蒸馏得到无色液体。将此无色液体溶于乙酸乙酯冷却至 0℃左右, 通 HCl 气体至 TLC 检测反应完全。过滤, 固体用乙酸乙酯洗涤, 干燥即得 N-苄基-4-甲基-4-(4-甲基苯基)-[1,4] 硅杂哌啶(中间产物 4)的盐酸盐, 收率 53-60%。

[0153] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ (ppm) = 8.95 (b, 2H), 7.38 (d, J=8.4, 2H), 7.06 (d, J=8.4, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.22 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.33 (m, 2H), 1.12 (m, 2H), 0.40 (s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$) = 296.20。

[0154] 步骤 4, 4-甲基-4-(4-甲基苯基)-[1,4] 硅杂哌啶(目标产物 I a)的制备

[0155] 在高压釜中将中间产物 4 (212g, 0.64mol) 溶于甲醇 (700ml), 加入 15g 10% 钨碳 (含 50% 水), 在 2-3atm 氢气压力下反应 8-24h, 控温在 35-50℃。TLC 检测反应, 完成后滤除催化剂 (回收), 蒸除溶剂即得到如式 I a 的目标产物 4-甲基-4-(4-甲基苯基)-[1,4] 硅杂哌啶, 收率 84-91%。

[0156] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ (ppm)=8.97 (b, 2H), 7.37 (d, J=8.4, 2H), 7.05 (d, J=8.4, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.21 (m, 4H), 1.32 (m, 2H), 1.11 (m, 2H), 0.39 (s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=206.17。

[0157] 实施例 5: 4,4-二(4-氟苯基)-[1,4] 硅杂哌啶 (编号 5) 的制备

[0158] 步骤 1, 二(4-氟苯基)-二乙烯基硅烷 (中间产物 2) 的制备

[0159] 取起始原料 1 二(4-氟苯基)-二氯硅烷 (440g, 1.52mol) 溶于 5000ml 无水乙醚, 在冰水浴下滴加乙烯基氯化镁 (2000ml, 1.6M), 保持温度 0-20℃。滴加完毕, 自然升温反应 8-16h, 反应结束后在 0℃ 加水淬灭, 滤除固体, 蒸除溶剂得到浅棕色液体, 即为二(4-氟苯基)-二乙烯基硅烷 (中间产物 2), 收率 83-87%。

[0160] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm)=7.46 (d, J=8.4, 4H), 6.95 (m, 4H), 6.32 (d, J=16, 2H), 6.13 (d, J=16, 2H), 5.76 (d, J=16, 2H), 0.42 (s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=273.10。

[0161] 步骤 2, 二(4-氟苯基)-二(2-溴乙基)硅烷 (中间产物 3) 的制备

[0162] 取上述步骤 1 制得的中间产物 2 (782g, 2.87mol) 溶于 5000ml 正庚烷, 分批加入过氧化苯甲酰 (12.1g, 5mmol), 通 HBr 气体, 保持温度在 20-40℃, 至反应液略显橙色后停止通 HBr。将反应液用碳酸钠水溶液洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 蒸除溶剂得到棕色液体, 即为二(4-氟苯基)-二(2-溴乙基)硅烷 (中间产物 3), 收率 86-92%。

[0163] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm)=7.46 (d, J=8.4, 4H), 6.95 (m, 4H), 3.49 (m, 4H), 1.67 (m, 4H), 0.40 (s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=433.01。

[0164] 步骤 3, N-苄基-4,4-二(4-氟苯基)-[1,4] 硅杂哌啶 (中间产物 4) 的制备

[0165] 将上述步骤 2 制得的中间产物 3 (269g, 0.62mol), 苄胺 (534g) 和三乙胺 (261ml) 溶于氯仿 (6L), 在回流条件下反应 8-12h。反应液冷却, 经水洗干燥后蒸除溶剂, 所得残留物经减压蒸馏得到无色液体。将此无色液体溶于乙酸乙酯冷却至 0℃ 左右, 通 HCl 气体至 TLC 检测反应完全。过滤, 固体用乙酸乙酯洗涤, 干燥即得 N-苄基-4,4-二(4-氟苯基)-[1,4] 硅杂哌啶 (中间产物 4) 的盐酸盐, 收率 49-64%。

[0166] ^1H NMR (400MHz, DMSO), δ (ppm)=8.96 (b, 2H), 7.46 (d, J=8.4, 4H), 6.95 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.43 (m, 4H), 1.31 (m, 2H), 0.99 (m, 2H), 0.32 (s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=380.09。

[0167] 步骤 4, 4,4-二(4-氟苯基)-[1,4] 硅杂哌啶 (目标产物 I a) 的制备

[0168] 在高压釜中将中间产物 4 (209g, 0.64mol) 溶于甲醇 (700ml), 加入 15g 10% 钨碳 (含 50% 水), 在 2-3atm 氢气压力下反应 8-24h, 控温在 35-50℃。TLC 检测反应, 完成后滤除催化剂 (回收), 蒸除溶剂即得到如式 I a 的目标产物 4,4-二(4-氟苯基)-[1,4] 硅杂哌啶, 收率 88-93%。

[0169] ^1H NMR (400MHz, DMSO), δ (ppm)=8.96 (b, 2H), 7.46 (d, J=8.4, 4H), 6.95 (m, 4H), 3.21 (m, 4H), 1.32 (m, 2H), 1.09 (m, 2H), 0.40 (s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=290.07。

[0170] 实施例 6: 4-甲基-4-(3,4-二氟苯基)-[1,4] 硅杂哌啶 (编号 6) 的制备

[0171] 步骤 1, 甲基-4-(3,4-二氟苯基)-二乙烯基硅烷 (中间产物 2) 的制备

[0172] 取起始原料 1 甲基-4-(3,4-二氟苯基)-二氯硅烷(345g, 1.52mol)溶于 5000ml 无水乙醚,在冰水浴下滴加乙烯基氯化镁(2000ml, 1.6M),保持温度 0-20℃。滴加完毕,自然升温反应 8-16h。反应结束后在 0℃加水淬灭,滤除固体,蒸除溶剂得到浅棕色液体,即为甲基-4-(3,4-二氟苯基)-二乙烯基硅烷(中间产物 2),收率 85-89%。

[0173] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm)=7.22(m, 2H), 6.91(m, 1H), 6.33(d, J=16, 2H), 6.14(d, J=16, 2H), 5.78(d, J=16, 2H), 0.43(s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=211.10。

[0174] 步骤 2, 甲基-4-(3,4-二氟苯基)-二(2-溴乙基)硅烷(中间产物 3)的制备

[0175] 取上述步骤 1 制得的中间产物 2 (604g, 2.87mol)溶于 5000ml 正庚烷,分批加入过氧化苯甲酰(12.0g, 5mmol),通 HBr 气体,保持温度在 20-40℃,至反应液略显橙色后停止通 HBr。将反应液用碳酸钠水溶液洗涤后,经无水硫酸钠干燥,蒸除溶剂得到棕色液体,即为甲基-4-(3,4-二氟苯基)-二(2-溴乙基)硅烷(中间产物 3),收率 89-93%。

[0176] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm)=7.23(m, 2H), 6.92(m, 1H), 3.47 (m, 4H), 1.68 (m, 4H), 0.39(s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=370.93。

[0177] 步骤 3, N-苄基-4-甲基-4-(3,4-二氟苯基)-[1,4] 硅杂哌啶(中间产物 4)的制备

[0178] 将上述步骤 2 制得的中间产物 3 (231g, 0.62mol), 苄胺(534g)和三乙胺(261ml)溶于氯仿(6L),在回流条件下反应 8-12h。反应液冷却,经水洗干燥后蒸除溶剂,所得残留物经减压蒸馏得到无色液体。将此无色液体溶于乙酸乙酯冷却至 0℃左右,通 HCl 气体至 TLC 检测反应完全。过滤,固体用乙酸乙酯洗涤,干燥即得 N-苄基-4-甲基-4-(3,4-二氟苯基)-[1,4] 硅杂哌啶(中间产物 4)的盐酸盐,收率 47-61%。

[0179] ^1H NMR (400MHz, DMSO), δ (ppm)=8.95(b, 2H), 7.26(m, 7H), 6.93(m, 1H), 3.64(s, 2H), 3.22 (m, 4H), 1.30 (m, 2H), 1.10 (m, 2H) 0.40(s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=, 318.14。

[0180] 步骤 4, 4-甲基-4-(3,4-二氟苯基)-[1,4] 硅杂哌啶(目标产物 I a)的制备

[0181] 在高压釜中将中间产物 4 (227g, 0.64mol)溶于甲醇(700ml),加入 15g 10% 钨碳(含 50% 水),在 2-3atm 氢气压力下反应 8-24h,控温在 35-50℃。TLC 检测反应,完成后滤除催化剂(回收),蒸除溶剂即得到如式 I a 的目标产物 4-甲基-4-(3,4-二氟苯基)-[1,4] 硅杂哌啶,收率 87-91%。

[0182] ^1H NMR (400MHz, DMSO), δ (ppm)=8.96(b, 2H), 7.20(m, 2H), 6.91(m, 1H), 3.21 (m, 4H), 1.33 (m, 2H), 1.08 (m, 2H) 0.39(s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=228.06。

[0183] 实施例 7: 4,4-二(4-甲氧基苯基)-[1,4] 硅杂哌啶(编号 7)的制备

[0184] 步骤 1, 二(4-甲氧基苯基)-二乙烯基硅烷(中间产物 2)的制备

[0185] 取起始原料 1 二(4-甲氧基苯基)-二氯硅烷(476g, 1.52mol)溶于 5000ml 无水乙醚,在冰水浴下滴加乙烯基氯化镁(2000ml, 1.6M),保持温度 0-20℃。滴加完毕,自然升温反应 8-16h。反应结束后在 0℃加水淬灭,滤除固体,蒸除溶剂得到浅棕色液体,即为二(4-甲氧基苯基)-二乙烯基硅烷(中间产物 2),收率 82-86%。

[0186] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm)=7.43(d, J=8.4, 4H), 6.84(d, J=8.4, 4H), 3.77 (s, 6H), 6.31(d, J=16, 2H), 6.13(d, J=16, 2H), 5.78(d, J=16, 2H), 0.42(s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=297.11。

[0187] 步骤 2, 二 (4- 甲氧基苯基) - 二 (2- 溴乙基) 硅烷(中间产物 3) 的制备

[0188] 取上述步骤 1 制得的中间产物 2 (851g, 2.87mol) 溶于 5000ml 正庚烷, 分批加入过氧化苯甲酰(12.1g, 5mmol), 通 HBr 气体, 保持温度在 20-40℃, 至反应液略显橙色后停止通 HBr。将反应液用碳酸钠水溶液洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 蒸除溶剂得到棕色液体, 即为二 (4- 甲氧基苯基) - 二 (2- 溴乙基) 硅烷(中间产物 3), 收率 88-93%。

[0189] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm)=7.40 (d, J=8.4, 4H), 6.81 (d, J=8.4, 4H), 3.76 (s, 6H), 3.49 (m, 4H), 1.66 (m, 4H), 0.39 (s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=456.96。

[0190] 步骤 3, N- 苄基 -4, 4- 二 (4- 甲氧基苯基) - [1, 4] 硅杂哌啶(中间产物 4) 的制备

[0191] 将上述步骤 2 制得的中间产物 3 (284g, 0.62mol), 苄胺(534g) 和三乙胺(261ml) 溶于氯仿(6L), 在回流条件下反应 8-12h。反应液冷却, 经水洗干燥后蒸除溶剂, 所得残留物经减压蒸馏得到无色液体。将此无色液体溶于乙酸乙酯冷却至 0℃ 左右, 通 HCl 气体至 TLC 检测反应完全。过滤, 固体用乙酸乙酯洗涤, 干燥即得 N- 苄基 -4, 4- 二 (4- 甲氧基苯基) - [1, 4] 硅杂哌啶(中间产物 4) 的盐酸盐, 收率 53-62%。

[0192] ^1H NMR (400MHz, DMSO), δ (ppm)=8.97 (b, 2H), 7.39 (d, J=8.4, 4H), 7.27 (m, 5H), 6.79 (d, J=8.4, 4H), 3.75 (s, 6H), 3.63 (s, 2H), 3.22 (m, 4H), 1.33 (m, 2H), 1.13 (m, 2H), 0.40 (s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=, 404.23。

[0193] 步骤 4, 4, 4- 二 (4- 甲氧基苯基) - [1, 4] 硅杂哌啶(目标产物 I a) 的制备

[0194] 在高压釜中将中间产物 4 (282g, 0.64mol) 溶于甲醇(700ml), 加入 15g 10% 钨碳(含 50% 水), 在 2-3atm 氢气压力下反应 8-24h, 控温在 35-50℃。TLC 检测反应, 完成后滤除催化剂(回收), 蒸除溶剂即得到如式 I a 的目标产物 4, 4- 二 (4- 甲氧基苯基) - [1, 4] 硅杂哌啶, 收率 83-91%。

[0195] ^1H NMR (400MHz, DMSO), δ (ppm)=8.96 (b, 2H), 7.39 (d, J=8.4, 4H), 6.78 (d, J=8.4, 4H), 3.74 (s, 6H), 3.21 (m, 4H), 1.30 (m, 2H), 1.12 (m, 2H) 0.39 (s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=314.15。

[0196] 实施例 8 : 4- 乙基 -4- (4- 氟苯基) - [1, 4] 硅杂哌啶(编号 8) 的制备

[0197] 步骤 1, 乙基 -4- (4- 氟苯基) - 二乙烯基硅烷(中间产物 2) 的制备

[0198] 取起始原料 1 乙基 -4- (4- 氟苯基) - 二氯硅烷(339g, 1.52mol) 溶于 5000ml 无水乙醚, 在冰水浴下滴加乙烯基氯化镁(2000ml, 1.6M), 保持温度 0-20℃。滴加完毕, 自然升温反应 8-16h。反应结束后在 0℃ 加水淬灭, 滤除固体, 蒸除溶剂得到浅棕色液体, 即为乙基 -4- (4- 氟苯基) - 二乙烯基硅烷(中间产物 2), 收率 80-90%。

[0199] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3), δ (ppm)=7.49 (d, J=8.4, 2H), 6.96 (m, 2H), 6.32 (d, J=16, 2H), 6.14 (d, J=16, 2H), 5.77 (d, J=16, 2H), 1.59 (m, 2H), 0.90 (s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=207.07。

[0200] 步骤 2, 乙基 -4- (4- 氟苯基) - 二 (2- 溴乙基) 硅烷(中间产物 3) 的制备

[0201] 取上述步骤 1 制得的中间产物 2 (592g, 2.87mol) 溶于 5000ml 正庚烷, 分批加入过氧化苯甲酰(12.0g, 5mmol), 通 HBr 气体, 保持温度在 20-40℃, 至反应液略显橙色后停止通 HBr。将反应液用碳酸钠水溶液洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 蒸除溶剂得到棕色液体, 即为乙基 -4- (4- 氟苯基) - 二 (2- 溴乙基) 硅烷(中间产物 3), 收率 87-93%。

[0202] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm)=7.48 (d, J=8.4, 2H), 6.97 (m, 2H), 3.49 (m, 4H), 1.67 (m, 4H), 1.59 (m, 2H), 0.90 (s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=366.97。

[0203] 步骤 3, N-苄基-4-乙基-4-(4-氟苯基)-[1,4] 硅杂哌啶(中间产物 4) 的制备

[0204] 将上述步骤 2 制得的中间产物 3 (228g, 0.62mol), 苄胺(534g) 和三乙胺(261ml) 溶于氯仿(6L), 在回流条件下反应 8-12h。反应液冷却, 经水洗干燥后蒸除溶剂, 所得残留物经减压蒸馏得到无色液体。将此无色液体溶于乙酸乙酯冷却至 0℃ 左右, 通 HCl 气体至 TLC 检测反应完全。过滤, 固体用乙酸乙酯洗涤, 干燥即得 N-苄基-4-乙基-4-(4-氟苯基)-[1,4] 硅杂哌啶(中间产物 4) 的盐酸盐, 收率 49-67%。

[0205] ^1H NMR (400MHz, DMSO), δ (ppm)=8.96 (b, 2H), 7.47 (d, J=8.4, 2H), 6.98 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.20 (m, 4H), 1.59 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.11 (m, 2H) 0.90 (s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$) = 314.16。

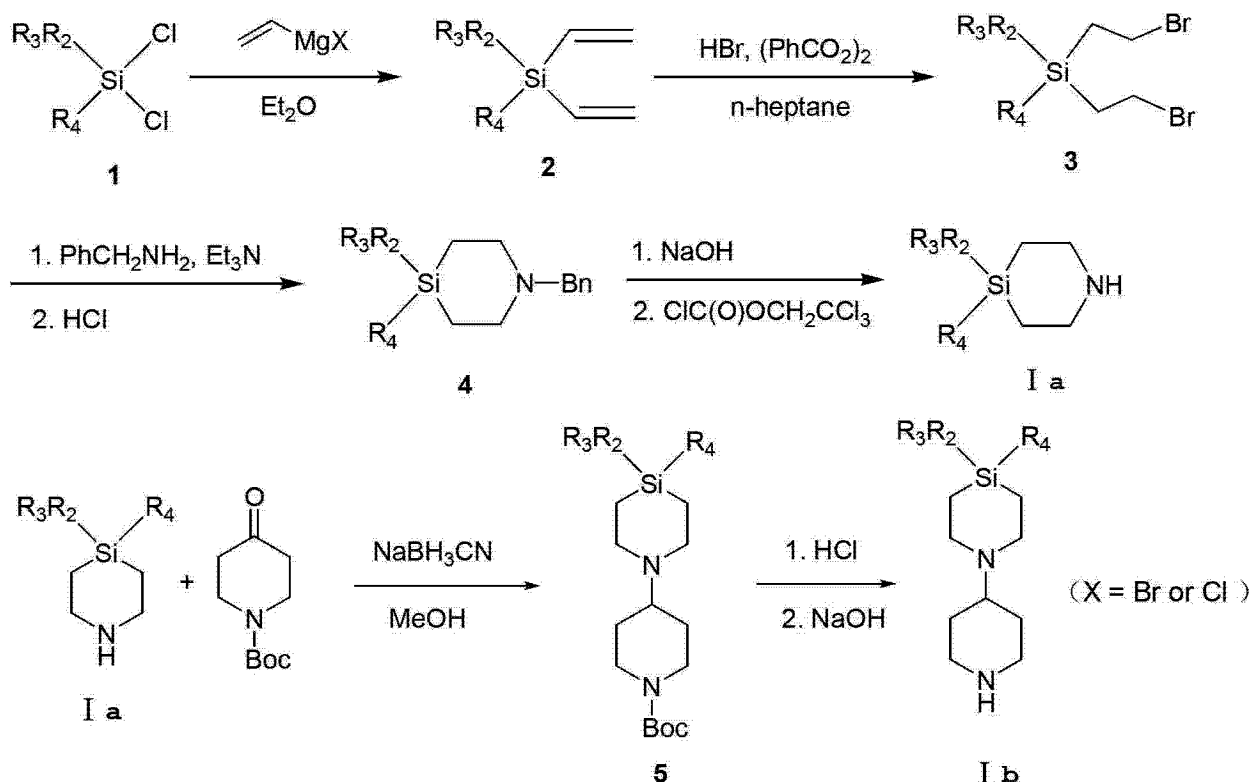
[0206] 步骤 4, 4-乙基-4-(4-氟苯基)-[1,4] 硅杂哌啶(目标产物 I a) 的制备

[0207] 在高压釜中将中间产物 4 (224g, 0.64mol) 溶于甲醇(700ml), 加入 15g 10% 钯碳(含 50% 水), 在 2-3atm 氢气压力下反应 8-24h, 控温在 35-50℃。TLC 检测反应, 完成后滤除催化剂(回收), 蒸除溶剂即得到如式 I a 的目标产物 4-乙基-4-(4-氟苯基)-[1,4] 硅杂哌啶, 收率 84-91%。

[0208] ^1H NMR (400MHz, DMSO), δ (ppm)=8.94 (b, 2H), 7.46 (d, J=8.4, 2H), 6.96 (m, 2H), 3.22 (m, 4H), 1.58 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 1.10 (m, 2H) 0.89 (s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$) = 224.09。

[0209] 编号 9~10 的化合物, 按如下合成路线制备得到如式 I b 的目标产物:

[0210]



[0211] 实施例 9: 4,4-二甲基-1-哌啶-4-基-[1,4] 硅杂哌啶(编号 9) 的制备

[0212] 步骤 1, 二甲基-二乙烯基硅烷(中间产物 2) 的制备

[0213] 取起始原料 1 二甲基-二氯硅烷(196g, 1.52mol) 溶于 5000ml 无水乙醚, 在冰水浴下滴加乙烯基氯化镁(2000ml, 1.6M), 保持温度 0-20℃。滴加完毕, 自然升温反应 8-16h。

反应结束后在 0℃加水淬灭,滤除固体,蒸除溶剂得到浅棕色液体,即为二甲基-二乙烯基硅烷(中间产物 2),收率 85-90%。

[0214] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm)=6.42(d, J=16, 2H), 6.22(d, J=16, 2H), 5.85(d, J=16, 2H), 0.44(s, 6H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=113.12。

[0215] 步骤 2, 二甲基-二(2-溴乙基)硅烷(中间产物 3)的制备

[0216] 取上述步骤 1 制得的中间产物 2 (500g, 4.45mol) 溶于 5000ml 正庚烷, 分批加入过氧化苯甲酰(13.3g, 5.5mmol), 通 HBr 气体, 保持温度在 20-40℃, 至反应液略显橙色后停止通 HBr。将反应液用碳酸钠水溶液洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 蒸除溶剂得到棕色液体, 即为二甲基-二(2-溴乙基)硅烷(中间产物 3), 收率 85-91%。

[0217] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm)=3.51(m, 4H), 1.68(m, 4H), 0.40(s, 6H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=272.94。

[0218] 步骤 3, N-苄基-4,4-二甲基-[1,4]硅杂哌啶(中间产物 4)的制备

[0219] 将上述步骤 2 制得的中间产物 3 (170g, 0.62mol), 苄胺(534g)和三乙胺(261ml)溶于氯仿(6L), 在回流条件下反应 8-12h。反应液冷却, 经水洗干燥后蒸除溶剂, 所得残留物经减压蒸馏得到无色液体。将此无色液体溶于乙酸乙酯冷却至 0℃左右, 通 HCl 气体至 TLC 检测反应完全。过滤, 固体用乙酸乙酯洗涤, 干燥即得 N-苄基-4,4-二甲基-[1,4]硅杂哌啶(中间产物 4)的盐酸盐, 收率 53-61%。

[0220] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ (ppm)=2.82(m, 4H), 1.33(m, 2H), 0.99(m, 2H), 0.33(s, 6H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=220.11。

[0221] 步骤 4, 4,4-二甲基-[1,4]硅杂哌啶(目标产物 I a)的制备

[0222] 在高压釜中将中间产物 4 (205g, 0.8mol) 溶于甲醇(700ml), 加入 15g 10% 钨碳(含 50% 水), 在 2-3atm 氢气压力下反应 8-24h, 控温在 35-50℃。TLC 检测反应, 完成后滤除催化剂(回收), 蒸除溶剂即得到如式 I a 的目标产物 4,4-二甲基-[1,4]硅杂哌啶, 收率 84-91%。

[0223] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm)=8.91(b, 2H), 3.22(m, 4H), 1.13(m, 2H), 1.34(m, 2H), 0.39(s, 6H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=130.08。

[0224] 步骤 5, 4,4-二甲基-1-(哌啶-4-基)-[1,4]硅杂哌啶(目标产物 I b)的制备

[0225] 首先, 取步骤 4 制得的如式 I a 的目标产物(25.8g, 0.2mol) 和 4-叔丁氧羰基哌啶酮(68.8g, 0.22mol) 溶于 250ml 无水甲醇, 在室温下分批加入氰基硼氢化钠(25.2g, 0.4mol)。反应混合物在室温下搅拌过夜。蒸除溶剂, 残余物通过硅胶柱层析得到白色固体, 即得到如式 5 的中间产物, 收率 83-88%。

[0226] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm)=3.35(m, 4H), 2.72(m, 4H), 2.60(m, 1H), 1.63(m, 2H), 1.45(m, 2H), 1.39(s, 9H), 0.88(m, 4H), 0.39(s, 6H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=313.10。

[0227] 然后, 取如式 5 的中间产物(31.3g, 0.1mol) 溶于 300ml 二氯甲烷, 0-5℃下, 逐滴加入 4mol/L 盐酸甲醇溶液 100ml。浓缩, 将得到的固体用乙醚洗涤后溶于水并用 2N NaOH 溶液碱化至 pH=12, 二氯甲烷萃取, 浓缩得到白色固体, 即得到如式 I b 的目标产物 4,4-二甲基-1-(哌啶-4-基)-[1,4]硅杂哌啶, 收率 87-92%。

[0228] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm)=2.75(m, 4H), 2.61(m, 1H), 2.54(m, 4H), 2.2(b r, 1H), 1.61(m, 2H), 1.42(m, 2H), 0.87(m, 4H), 0.41(s, 6H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=213.28。

[0229] 实施例 10 :4- 甲基 -4- 苄基 -1-(哌啶 -4- 基)-[1, 4] 硅杂哌啶 (编号 10) 的制备

[0230] 步骤 1, 甲基苄基 - 二乙烯基硅烷 (中间产物 2) 的制备

[0231] 取起始原料 1 甲基苄基 - 二氯硅烷 (249.3g, 1.52mol) 溶于 5000ml 无水乙醚, 在冰水浴下滴加乙烯基氯化镁 (2000ml, 1.6M), 保持温度 0-20℃。滴加完毕, 自然升温反应 8-16h。反应结束后在 0℃加水淬灭, 滤除固体, 蒸除溶剂得到浅棕色液体, 即为甲基苄基 - 二乙烯基硅烷 (中间产物 2), 收率 82-89%。

[0232] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3), δ (ppm)=7.53 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 6.32 (d, J=16, 2H), 6.14 (d, J=16, 2H), 5.77 (d, J=16, 2H), 0.43 (s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=175.12。

[0233] 步骤 2, 甲基苄基 - 二 (2- 溴乙基) 硅烷 (中间产物 3) 的制备

[0234] 取上述步骤 1 制得的中间产物 2 (500g, 2.87mol) 溶于 5000ml 正庚烷, 分批加入过氧化苯甲酰 (12.1g, 5mmol), 通 HBr 气体, 保持温度在 20-40℃, 至反应液略显橙色后停止通 HBr。将反应液用碳酸钠水溶液洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 蒸除溶剂得到棕色液体, 即为甲基苄基 - 二 (2- 溴乙基) 硅烷 (中间产物 3), 收率 87-93%。

[0235] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3), δ (ppm)=7.45 (m, 5H), 3.49 (m, 4H), 1.66 (m, 4H), 0.39 (s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=334.96。

[0236] 步骤 3, N- 苄基 -4- 甲基 -4- 苄基 -[1, 4] 硅杂哌啶 (中间产物 4) 的制备

[0237] 将上述步骤 2 制得的中间产物 3 (210g, 0.62mol), 苄胺 (534g) 和三乙胺 (261ml) 溶于氯仿 (6L), 在回流条件下反应 8-12h。反应液冷却, 经水洗干燥后蒸除溶剂, 所得残留物经减压蒸馏得到无色液体。将此无色液体溶于乙酸乙酯冷却至 0℃左右, 通 HCl 气体至 TLC 检测反应完全。过滤, 固体用乙酸乙酯洗涤, 干燥即得 N- 苄基 -4- 甲基 -4- 苄基 -[1, 4] 硅杂哌啶 (中间产物 4) 的盐酸盐, 收率 51-65%。

[0238] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO), δ (ppm)=7.37 (m, 10H), 2.80 (m, 4H), 1.31 (m, 2H), 0.96 (m, 2H), 0.31 (s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=282.09。

[0239] 步骤 4, 4- 甲基 -4- 苄基 -[1, 4] 硅杂哌啶 (目标产物 I a) 的制备

[0240] 在高压釜中将中间产物 4 (200g, 0.64mol) 溶于甲醇 (700ml), 加入 15g 10% 钨碳 (含 50% 水), 在 2-3atm 氢气压力下反应 8-24h, 控温在 35-50℃。TLC 检测反应, 完成后滤除催化剂 (回收), 蒸除溶剂, 即得到如式 I a 的目标产物 4- 甲基 -4- 苄基 -[1, 4] 硅杂哌啶, 收率 84-91%。

[0241] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO), δ (ppm)=8.97 (b, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 3.20 (m, 4H), 1.10 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 0.38 (s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=192.13。

[0242] 步骤 5, 4- 甲基 -4- 苄基 -1-(哌啶 -4- 基)-[1, 4] 硅杂哌啶 (目标产物 I b) 的制备

[0243] 首先, 取步骤 4 制得的如式 I a 的目标产物 (38.2g, 0.2mol) 和 4- 叔丁氧羰基哌啶酮 (68.8g, 0.22mol) 溶于 250ml 无水甲醇, 在室温下分批加入氰基硼氢化钠 (25.2g, 0.4mol)。反应混合物在室温下搅拌过夜。蒸除溶剂, 残余物通过硅胶柱层析得到白色固体, 即得到如式 5 的中间产物, 收率 85-86%。

[0244] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3), δ (ppm)=7.59 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 3.31 (m, 4H), 2.74 (m, 4H), 2.60 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.28 (m, 2H), 1.12 (m, 2H), 0.89 (m, 4H), 0.41 (s, 3H)…。MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=375.29。

[0245] 然后,取如式 5 的中间产物(37.4g,0.1mol)溶于 300ml 二氯甲烷,0-5℃下,逐滴加入 4mol/L 盐酸甲醇溶液 100ml。浓缩,将得到的固体用乙醚洗涤后溶于水并用 2NNaOH 溶液碱化至 pH=12,二氯甲烷萃取,浓缩得到白色固体,即得到如式 I b 的目标产物 4-甲基-4-苯基-1-(哌啶-4-基)-[1,4]硅杂哌啶,收率 89-91%。

[0246] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm)=7.61(m, 2H), 7.45(m, 3H), 2.79(m, 4H), 2.65(m, 1H), 2.56(m, 4H), 2.30(br, 1H), 1.30(m, 2H), 1.16(m, 2H), 0.91(m, 4H), 0.44(s, 3H). MS-ESI ($\text{M}+\text{H}^+$)=274.31。

[0247] 本领域的普通技术人员应当认识到,本发明并不限于上述实施例,任何对本发明的变换、变型都落入本发明的保护范围。