



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105228604 A

(43) 申请公布日 2016. 01. 06

(21) 申请号 201480015460. X

A61K 31/045(2006. 01)

(22) 申请日 2014. 03. 07

A61K 31/135(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 25/00(2006. 01)

61/776, 926 2013. 03. 12 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 09. 14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/KR2014/001903 2014. 03. 07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/142477 EN 2014. 09. 18

(71) 申请人 比皮艾思药物研发有限公司

地址 韩国京畿道

(72) 发明人 崔溶文

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限

公司 31266

代理人 崔佳佳 马莉华

(51) Int. Cl.

A61K 31/055(2006. 01)

A61K 31/047(2006. 01)

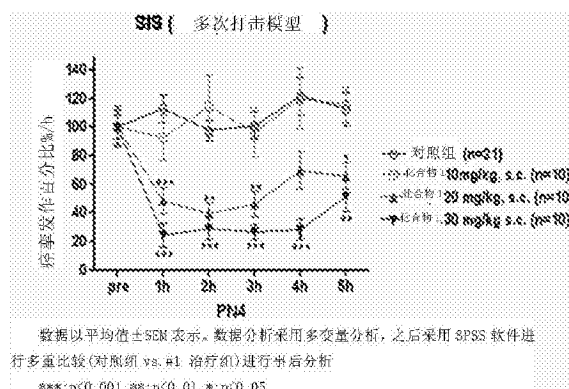
权利要求书6页 说明书92页 附图1页

(54) 发明名称

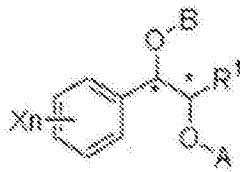
用于预防或治疗小儿癫痫和癫痫相关综合征
的苯基氨基甲酸酯化合物

(57) 摘要

本发明提供了一种用于预防和 / 或治疗小儿
癫痫或癫痫相关综合征的、包含苯基氨基甲酸酯
化合物作为活性成分的药物组合物,以及苯基氨
基甲酸酯化合物在预防和 / 或治疗小儿癫痫或儿
科癫痫相关综合征中的用途。



1. 一种用于预防或治疗儿科癫痫或儿科癫痫相关症状的药物组合物,其包含一种如下化学式 1 所示的苯基氨基甲酸酯化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分:

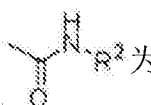


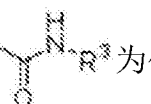
其中,

X 为卤素,

n, 表示取代基 X 的数目, 为 1 至 5 整数,

R¹ 为直链或支链的 C₁-C₄ 烷基,

A 为氢或以  为代表的氨基甲酰基基团,

B 为氢、以  为代表的氨基甲酰基基团、三烷基硅烷基, 三烷基芳基硅烷基 (其中

烷基和芳基的总数为 3), 或三烷基甲硅烷基醚基, 其中每个烷基各自独立地选自下组: 直链、支链、或环状的 C₁-C₄ 烷基, 每个芳基各自独立地选自下组: C₅-C₈ 芳基,

A 和 B 不同时为氨基甲酰基衍生物, 和

R² 和 R³ 彼此相同或不同, 各自独立地选自下组: 氢、直链或支链的 C₁-C₄ 烷基, C₃-C₈ 环烷基, 和苄基。

2. 如权利要求 1 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述 A 为氢, B 为氨基甲酰基, 或 A 为氨基甲酰基, B 为氢。

3. 如权利要求 1 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述氨基甲酸酯化合物为外消旋体、对映体、非对映异构体、对映体混合物, 或非对映异构体混合物的形式。

4. 如权利要求 1 所述的药物组合物, 其特征在于, X 为氯、氟、碘、或溴, n 为 1 或 2, 以及, R² 和 R³ 彼此相同或不同且各自独立地选自下组: 氢、甲基、丙基、异丙基、环丙基、环己基、二环庚烷基、和苄基。

5. 如权利要求 1 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述苯基氨基甲酸酯化合物选自下组:

- 1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-氨基甲酸酯,
- 1-(2-氯苯基)-1-羟基-3-甲基-丁基-2-氨基甲酸酯,
- 1-(2-氯苯基)-1-羟基己基-2-氨基甲酸酯,
- 1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-N-甲基氨基甲酸酯,
- 1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-N-丙基氨基甲酸酯,
- 1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-N-异丙基氨基甲酸酯,
- 1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-N-环丙基氨基甲酸酯,
- 1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-N-环己基氨基甲酸酯,
- 1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-N-苄基氨基甲酸酯,
- 1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-N-二环[2, 2, 1]庚烷氨基甲酸酯,

基)-(R)-1-羟基-3-甲基-丁基-(R)-2-氨基甲酸酯的外消旋体,

1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-N-甲基氨基甲酸酯,

1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-N-丙基氨基甲酸酯,

1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(R)-2-N-异丙基氨基甲酸酯,

1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(R)-2-N-环丙基氨基甲酸酯,

1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(R)-2-N-环己基氨基甲酸酯,

1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-甲基氨基甲酸酯,

1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-丙基氨基甲酸酯,

1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-异丙基氨基甲酸酯,

1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-环丙基氨基甲酸酯,

1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-环己基氨基甲酸酯,

1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-N-氨基甲酸甲酯和 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-氨基甲酸甲酯的外消旋体,

1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-N-丙基氨基甲酸酯和 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-丙基氨基甲酸酯的外消旋体,

1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-N-异丙基氨基甲酸酯和 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-异丙基氨基甲酸酯的外消旋体,

外消旋的 1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-N-环丙基氨基甲酸酯和 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-环丙基氨基甲酸酯的外消旋体,

1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-N-环己基氨基甲酸酯和 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-环己基氨基甲酸酯的外消旋体,

1-(2-氟代苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-氨基甲酸酯,

1-(2-氟代苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-氨基甲酸酯,

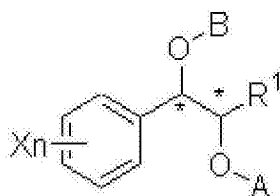
1-(2-碘代苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-氨基甲酸酯,

1-(2-碘代苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-氨基甲酸酯,和

1-(2-碘代苯基)-(S)-1-羟基丁基-(S)-2-氨基甲酸酯。

7. 如权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于,所述儿科癫痫或儿科癫痫相关综合征选自下组:良性肌阵挛性癫痫(BME)、边缘型婴儿严重肌阵挛性癫痫(SMEB)、严重婴儿多发性癫痫(SIMFE)、和难治性儿童癫痫全身强直阵挛发作(ICE-GTC)、Dravet 综合征(Ds)、婴儿严重肌阵挛性癫痫(SMEI)、良性新生儿惊厥、良性家族性新生儿惊厥、混杂性新生儿癫痫发作、热性癫痫发作、婴儿早期癫痫性脑病、早期肌阵挛性脑病、婴儿痉挛症、West 氏综合征、婴儿严重肌阵挛性癫痫、婴儿良性肌阵挛性癫痫、婴儿良性部分性癫痫、婴儿良性家族性惊厥、症状性/隐源性部分性癫痫、癫痫伴肌阵挛失神、Lennox-Gastaut 综合征、癫痫伴肌阵挛-站立不能发作(Doos 综合征)、获得性癫痫性失语(Landaw-Kleffner 综合征)、癫痫伴慢波睡眠期持续棘波、胃痉挛癫痫和下丘脑错构瘤、症状性/隐源性部分性癫痫、和儿童失神性癫痫。

8. 一种预防和/或治疗儿科癫痫和儿科癫痫有关的症状的方法,包括对需要治疗的儿科受试者施用药学有效量的化合物或其药学上可接受的盐:

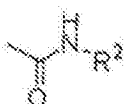


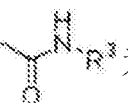
其中,

X 为卤素,

n, 表示取代基 X 的数目, 为 1 至 5 整数,

R¹ 为直链或支链的 C₁-C₄ 烷基,

A 为氢或以  为代表的氨基甲酰基基团,

B 为氢、以  为代表的氨基甲酰基基团、三烷基硅烷基, 三烷基芳基硅烷基 (其中烷基和芳基的总数为 3), 或三烷基甲硅烷基醚基, 其中每个烷基各自独立地选自下组: 直链、支链、或环状的 C₁-C₄ 烷基, 每个芳基各自独立地选自下组: C₅-C₈ 芳基,

A 和 B 不同时为氨基甲酰基衍生物, 和

R² 和 R³ 彼此相同或不同, 各自独立地选自下组: 氢、直链或支链的 C₁-C₄ 烷基, 如 C₁-C₃、C₃-C₈ 环烷基, 和苄基。

9. 如权利要求 8 所述的方法, 其特征在于, 所述 A 为氢, B 为氨基甲酰基, 或 A 为氨基甲酰基, B 为氢。

10. 如权利要求 8 所述的方法, 其特征在于, 所述氨基甲酸酯化合物为外消旋体、对映体、非对映异构体、对映体混合物, 或非对映异构体混合物的形式。

11. 如权利要求 8 所述的方法, 其特征在于, X 为氯、氟、碘、或溴, n 为 1 或 2, 以及, R² 和 R³ 彼此相同或不同且各自独立地选自下组: 氢、甲基、丙基、异丙基、环丙基、环己基、二环庚烷基、和苄基。

12. 如权利要求 8 所述的方法, 其特征在于, 所述苯基氨基甲酸酯化合物选自下组:

1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-氨基甲酸酯,

1-(2-氯苯基)-1-羟基-3-甲基-丁基-2-氨基甲酸酯,

1-(2-氯苯基)-1-羟基己基-2-氨基甲酸酯,

1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-N-甲基氨基甲酸酯,

1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-N-丙基氨基甲酸酯,

1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-N-异丙基氨基甲酸酯,

1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-N-环丙基氨基甲酸酯,

1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-N-环己基氨基甲酸酯,

1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-N-苄基氨基甲酸酯,

1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-N-二环[2, 2, 1]庚烷氨基甲酸酯,

1-(2, 4-二氯苯基)-1-羟丙基-2-氨基甲酸酯,

1-(2, 6-二氯苯基)-1-羟丙基-2-氨基甲酸酯,

1-(2,4-二氯苯基)-1-羟基丁基-2-氨基甲酸酯,
1-(2,4-二氯苯基)-1-羟基-3-甲基-丁基-2-氨基甲酸酯,
1-(2,6-二氯苯基)-1-羟基-3-甲基-丁基-2-氨基甲酸酯,
1-(2,4-二氯苯基)-1-羟基己基-2-氨基甲酸酯,
1-(2,6-二氯苯基)-1-羟基己基-2-氨基甲酸酯,
1-(2-氯苯基)-2-羟丙基-1-氨基甲酸酯,
1-(2-氯苯基)-2-羟丙基-1-N-甲基氨基甲酸酯,
1-(2-氯苯基)-2-羟丙基-1-N-丙基氨基甲酸酯,
1-(2-氯苯基)-2-羟丙基-1-N-异丙基氨基甲酸酯,
1-(2-氯苯基)-2-羟丙基-1-N-环丙基氨基甲酸酯,
1-(2-氯苯基)-2-羟丙基-1-N-环己基氨基甲酸酯,
1-(2-氯苯基)-2-羟丙基-1-N-苄基氨基甲酸酯,
1-(2,4-二氯苯基)-2-羟丙基-1-氨基甲酸酯,
1-(2,6-二氯苯基)-2-羟丙基-1-氨基甲酸酯,
1-(2,4-二氯苯基)-2-羟基丁基-1-氨基甲酸酯,
1-(2,6-二氯苯基)-2-羟基丁基-1-氨基甲酸酯,
1-(2,4-二氯苯基)-2-羟基-3-甲基-丁基-1-氨基甲酸酯,
1-(2,6-二氯苯基)-2-羟基-3-甲基-丁基-1-氨基甲酸酯,
1-(2,4-二氯苯基)-2-羟基己基-1-氨基甲酸酯,
1-(2,6-二氯苯基)-2-羟基己基-1-氨基甲酸酯,
1-(2-氟代苯基)-1-羟丙基-2-氨基甲酸酯,
1-(2-碘代苯基)-1-羟丙基-2-氨基甲酸酯,
1-(2-碘代苯基)-1-羟基丁基-2-氨基甲酸酯,
1-(2,3-二氯苯基)-1-羟丙基-2-氨基甲酸酯,和
1-(2,3-二氯苯基)-2-羟丙基-1-氨基甲酸酯。

13. 如权利要求 8 所述的方法,其特征在于,所述苯基氨基甲酸酯化合物选自下组:

1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-氨基甲酸酯,
1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-氨基甲酸酯,
1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-氨基甲酸酯和 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-氨基甲酸酯的外消旋体,
1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(S)-2-氨基甲酸酯,
1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(R)-2-氨基甲酸酯,
1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟基丁基-(S)-2-氨基甲酸酯,
1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟基丁基-(S)-2-氨基甲酸酯和 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟基丁基-(R)-2-氨基甲酸酯的外消旋体,
1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟基-3-甲基-丁基-(S)-2-氨基甲酸酯,
1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟基-3-甲基-丁基-(S)-2-氨基甲酸酯和 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟基-3-甲基-丁基-(R)-2-氨基甲酸酯的外消旋体,
1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-N-甲基氨基甲酸酯,

1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-N-丙基氨基甲酸酯,
1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(R)-2-N-异丙基氨基甲酸酯,
1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(R)-2-N-环丙基氨基甲酸酯,
1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(R)-2-N-环己基氨基甲酸酯,
1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-甲基氨基甲酸酯,
1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-丙基氨基甲酸酯,
1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-异丙基氨基甲酸酯,
1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-环丙基氨基甲酸酯,
1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-环己基氨基甲酸酯,
1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-N-氨基甲酸甲酯和 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-氨基甲酸甲酯的外消旋体,
1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-N-丙基氨基甲酸酯和 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-丙基氨基甲酸酯的外消旋体,
1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-N-异丙基氨基甲酸酯和 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-异丙基氨基甲酸酯的外消旋体,
外消旋的 1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-N-环丙基氨基甲酸酯和 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-环丙基氨基甲酸酯的外消旋体,
1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-N-环己基氨基甲酸酯和 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-环己基氨基甲酸酯的外消旋体,
1-(2-氟代苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-氨基甲酸酯,
1-(2-氟代苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-氨基甲酸酯,
1-(2-碘代苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-氨基甲酸酯,
1-(2-碘代苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-氨基甲酸酯,和
1-(2-碘代苯基)-(S)-1-羟基丁基-(S)-2-氨基甲酸酯。

14. 如权利要求 8 所述的方法,其特征在于,所述儿科癫痫或儿科癫痫相关综合征选自下组:良性肌阵挛性癫痫(BME)、边缘型婴儿严重肌阵挛性癫痫(SMEB)、严重婴儿多发性癫痫(SIMFE)、和难治性儿童癫痫全身强直阵挛发作(ICE-GTC)、Dravet 综合征(Ds)、婴儿严重肌阵挛性癫痫(SMEI)、良性新生儿惊厥、良性家族性新生儿惊厥、混杂性新生儿癫痫发作、热性癫痫发作、婴儿早期癫痫性脑病、早期肌阵挛性脑病、婴儿痉挛症、West 氏综合征、婴儿严重肌阵挛性癫痫、婴儿良性肌阵挛性癫痫、婴儿良性部分性癫痫、婴儿良性家族性惊厥、症状性/隐源性部分性癫痫、癫痫伴肌阵挛失神、Lennox-Gastaut 综合征、癫痫伴肌阵挛-站立不能发作(Doos 综合征)、获得性癫痫性失语(Landaw-Kleffner 综合征)、癫痫伴慢波睡眠期持续棘波、胃痉挛癫痫和下丘脑错构瘤、症状性/隐源性部分性癫痫、和儿童失神性癫痫。

用于预防或治疗小儿癫痫和癫痫相关综合征的苯基氨基甲酸酯化合物

技术领域

[0001] 本发明提供了一种用于预防和 / 或治疗小儿癫痫或癫痫相关综合征的、包含苯基氨基甲酸酯化合物作为活性成分的药物组合物, 以及苯基氨基甲酸酯化合物在预防和 / 或治疗小儿癫痫或儿科癫痫相关综合征中的用途。

背景技术

[0002] 根据相关的癫痫发作是部分性还是全身性, 以及病因是特发性还是症状性 / 隐源性, 可以对癫痫及其相关的综合征进行分类。几种重要的儿科综合征可以进一步根据发病年龄和预后进行分类。癫痫是一种儿童期最常见的致残性神经系统疾病。这些疾病可以分为婴儿期和儿童早期的癫痫性脑病、热性惊厥、以及儿童晚期和青春期的良性部分性和全身性综合征。

[0003] 目前, 国际抗癫痫联盟基于推断的发病位置 (部分性、全身性、未确定的) 和病因 (特发性、隐源性、症状性), 对癫痫综合征进行了分类。在临床实践中, 根据发病时的一般年龄对癫痫综合征进行概括通常是有用的, 这非常有助于在新患者中进行综合征的鉴别, 以及识别许多儿童期癫痫的与年龄相关的表现。对于许多儿科癫痫综合征存在区别问题, 特别是婴儿早期的癫痫性脑病、婴儿期和儿童期的良性癫痫、婴儿期和儿童早期的肌阵挛性癫痫、以及儿童期和青春期的特发性全身性癫痫 (癫痫 . 1996 ;37 增刊 1:S26-40) 。

[0004] (表 1) 基于发病一般年龄的癫痫综合征

[0005]

时期	癫痫分类
新生儿期	良性新生儿惊厥 良性家族性新生儿惊厥 混杂性新生儿癫痫发作(seizures)
婴儿期	热性癫痫发作 婴儿早期癫痫性脑病 早期肌阵挛性脑病

[0006]

	婴儿痉挛 West 综合征 婴儿严重肌阵挛性癫痫 婴儿良性肌阵挛性癫痫 婴儿良性部分性癫痫 良性家族性婴儿惊厥 症状性/隐源性部分性癫痫
幼儿早期 (学步期和学龄前期)	肌阵挛失神性癫痫 Lennox-Gastaut 综合征 癫痫伴肌阵挛-站立不能发作(Doos 综合征) 获得性癫痫性失语(Landau-Kleffner 综合征) 癫痫伴慢波睡眠期持续棘波 胃痉挛癫痫和下丘脑错构瘤 症状性/隐源性部分性癫痫
儿童期(学龄期) 青春期和成年早期	儿童失神性癫痫

[0007] 部分儿童期发作的癫痫综合征限定清晰,也容易鉴别。这些综合征包括良性中央颞区癫痫、各种失神性综合征、Landau-Kleffner 综合征 (LKS)、和伴慢波睡眠期持续棘波。包括 Lennox-Gastaut 综合征在内的其他综合征则多少有些模糊的特征。仍有一些综合征很难被定义,如良性枕叶癫痫和肌阵挛-站立不能癫痫。

[0008] 术语“良性癫痫”习惯上指可以预期到大多数患者的病症会缓解,而且不会出现重大神经系统后遗症的一组儿科癫痫疾病。这些疾病是特发性的,其他则 (in otherwise) 发生于健康儿童,有极强的遗传成分(极少有例外),包括全身性癫痫,部分性癫痫。从新生儿时期开始,这些癫痫按照发病年龄列举。尽管新生儿惊厥的预后一直很差,良性新生儿惊厥却基于其通常良好的预后而与之存在差异。其中的两类综合征,良性家族性新生儿惊厥和良性特发性新生儿惊厥,没有明显的代谢、缺氧缺血、或结构性病因(对于前者,一些作者倾向于用术语家族性新生儿惊厥来限定,摒弃形容词良性。)。这些综合征包括全身性和部分性癫痫。全身性癫痫的讨论仅限于儿童失神性癫痫(又称癫痫小发作)、和青少年失神性癫痫(又称失神性非小发作(nonpyknoleptic)癫痫或失神性 spanioleptic 癫痫)。良性部分性癫痫包括儿童期良性部分性癫痫伴中央颞区棘波、良性枕叶癫痫、以及良性癫痫伴情感性症状。

[0009] 此外,变异性特征的呈现以及近期遗传学发现和相关分析,促进了一系列癫痫综合征研究的发展,包括良性肌阵挛性癫痫 (BME)、边缘型婴儿严重肌阵挛性癫痫 (SMEB)、严重婴儿多发性癫痫 (SIMFE)、难治性儿童癫痫全身强直阵挛发作 (ICE-GTC)、以及 Dravet 综合征 (Ds),又称婴儿严重肌阵挛性癫痫 (SMEI),是一类在婴儿期发病的,罕见而灾难性的难治性癫痫。最初的发作通常持续较长时间,从两岁开始出现其他发作类型。最初,发育仍保持正常,通常会在两岁后出现发育停滞和逐步衰退。Dravet 综合征患者面临着更高的 SUDEP (不明原因的猝死癫痫) 和并发症的概率,这也需要正确的治疗和应对。SIMFE 在婴儿期发作,但患者在 3 至 6 岁出现神经发育退化,不同于 Dravet 综合征的在 2 至 4 岁出现退化。

[0010] Lennox-Gastaut 综合征 (LGS) 也被称为 Lennox 综合征,是一种儿童期发作的难治性癫痫,最经常在 2 至 6 岁发作,以频繁发作和不同发作类型为特征;这类综合征往往伴随着发育迟缓、以及心理和行为问题。原则上, LGS 患者首次癫痫发作的年龄在 2 至 6 岁,然而,这并不排除癫痫在 2 岁之前,或 6 岁之后发作的可能性。该综合征与 West 综合征显示出明显的相似性,这足以表明二者存在某种联系。West 综合征或 West 氏综合征是一种婴儿中不常见乃至罕见的癫痫性疾病,也被称为全身性屈曲性癫痫、婴儿癫痫性脑病、婴儿肌阵挛性脑病、折刀式惊厥、严重肌阵挛和点头痉挛。术语“婴儿痉挛症”可以用来描述该综合征中,一类特殊的癫痫发作表现,但也是该综合征本身的同义词。现代说法中,West 综合征有婴儿痉挛症、特征性脑电图形式 (即高峰节律紊乱)、发育退化三种特征。与其他形式的癫痫相比,儿童癫痫很难治疗。尽可能早地作出诊断并即刻开始治疗是非常重要的。然而,即使在这种情况下,也没有办法保证治疗是有效的。本领域迫切需要更有效的药物。

[0011] 发明概述

[0012] 一种实施方式提供了一种用于预防和治疗儿科 (pediatric) 癫痫或癫痫相关症状的药物组合物,包括如下方化学式 1 所示的苯基氨基甲酸酯化合物、其对映异构体或非对映异构体、或其对映异构体或非对映异构体的混合物;或其药学上可接受的盐。

[0013] 另一实施方式提供了一种预防和 / 或治疗儿科对象癫痫或癫痫相关症状的方法,其包括给需要的儿科对象施用药学上有效量的、如化学式 1 所示的苯基氨基甲酸酯化合物;或其外消旋体、对映异构体、非对映异构体、对映异构体混合物、或非对映异构体混合物;或其药学上可接受的盐。

[0014] 其他实施方式还提供了一种如化学式 1 所示的苯基氨基甲酸酯类化合物;或其外消旋体,对映异构体,非对映异构体,对映异构体混合物,或非对映异构体混合物;或其药学上可接受的盐,其用于预防和 / 或治疗癫痫或用于制备预防和 / 或治疗儿科癫痫或癫痫相关症状的药物组合物。

具体实施方式

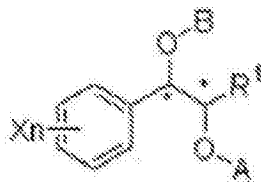
[0015] 在癫痫领域的研究工作中,作为开发用于预防和 / 或治疗儿科癫痫或癫痫相关症状的药物的研究结果,本发明的发明人发现,如下方化学式 1 所示的取代的苯基氨基甲酸酯化合物,在各种仿真模型中,都具有显著的、极好的抗癫痫活性,同时其具有非常低的毒性,在此基础上完成本发明。

[0016] 因此,一种实施方式提供了一种用于预防和治疗儿科癫痫或癫痫相关症状的药物

组合物,其包含一种有机化合物,即,苯基氨基甲酸酯的衍生物,特别是,一种如下方化学式 1 所示的苯基氨基甲酸酯化合物;或其外消旋体、对映异构体、非对映异构体、对映异构体混合物,或非对映异构体混合物;或其药学上可接受的盐:

[0017] 化学式 1

[0018]

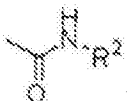


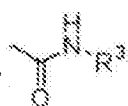
[0019] 其中,

[0020] X 为卤素,如,氯、氟、碘、或溴,

[0021] n,表示取代基 X 的数目,为 1 至 5 整数,如,1 或 2,

[0022] R¹为直链或支链的 C₁-C₄烷基,如,甲基、乙基、异丙基、或丁基,

[0023] A 为氢或以  为代表的氨基甲酰基衍生物,

[0024] B 为氢、以  为代表的氨基甲酰基衍生物、三烷基硅烷基 (例如,三甲基硅

烷基 (TMS)、三乙基硅烷基 (TES)、三异丙基硅烷基 (TIPS)、叔丁基二甲基硅烷基 (TBDMS) 等),三烷基芳基硅烷基 (其中烷基和芳基的总数为 3;例如,叔丁基二苯基 (TBDPS) 等),或三烷基甲硅烷基醚基,其中每个烷基各自独立地选自下组:直链、支链、或环状的 C₁-C₄烷基,每个芳基各自独立地选自下组:C₅-C₈芳基,优选为苯基,

[0025] A 和 B 不同时为氨基甲酰基衍生物,和

[0026] R²和 R³彼此相同或不同,各自独立地选自下组:氢、直链或支链的 C₁-C₄烷基,如 C₁-C₃、C₃-C₈环烷基,如 C₃-C₇-和苄基,具体地,R²和 R³彼此相同或不同,且各自独立地选自下组:氢、甲基、丙基、异丙基、环丙基、环己基、二环庚烷基、和苄基。

[0027] 较佳地,化学式 1 中,A 为氢,B 为氨基甲酰基,或 A 为氨基甲酰基,B 为氢。

[0028] 在实施例中,化学式 1 中,

[0029] 当 X 为氟或溴时,A 和 B 不同时为氢,

[0030] 当 X 为氯,n 为 1 且 A 和 B 同时为氢时,R¹为直链或支链的 C₂-C₄烷基,

[0031] 当 X 为氯且 n 为 1 时,R¹为甲基、异丙基、或丁基,和

[0032] 当 X 为位于芳环的 4 位的溴且 n 为 1 时,R¹为甲基、丙基、异丙基、或丁基,和

[0033] 当 A 为代表的氨基甲酰基时,B 为氢,R¹为乙基,同时 n 为 2,两个 X 位于芳环的 2 和 3 位,2 和 4 位,2 和 5 位,或 3 和 5 位。

[0034] 在具体实施方式中,苯基氨基甲酸酯化合物选自下组:

[0035] 1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-氨基甲酸酯,

[0036] 1-(2-氯苯基)-1-羟基丁基-2-氨基甲酸酯,

[0037] 1-(2-氯苯基)-1-羟基-3-甲基-丁基-2-氨基甲酸酯,

[0038] 1-(2-氯苯基)-1-羟基己基-2-氨基甲酸酯,

- [0039] 1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-N-甲基氨基甲酸酯，
[0040] 1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-N-丙基氨基甲酸酯，
[0041] 1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-N-异丙基氨基甲酸酯，
[0042] 1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-N-环丙基氨基甲酸酯，
[0043] 1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-N-环己基氨基甲酸酯，
[0044] 1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-N-苄基氨基甲酸酯，
[0045] 1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-N-二环[2,2,1]庚烷氨基甲酸酯，
[0046] 1-(2,4-二氯苯基)-1-羟丙基-2-氨基甲酸酯，
[0047] 1-(2,6-二氯苯基)-1-羟丙基-2-氨基甲酸酯，
[0048] 1-(2,4-二氯苯基)-1-羟基丁基-2-氨基甲酸酯，
[0049] 1-(2,6-二氯苯基)-1-羟基丁基-2-氨基甲酸酯，
[0050] 1-(2,4-二氯苯基)-1-羟基-3-甲基-丁基-2-氨基甲酸酯，
[0051] 1-(2,6-二氯苯基)-1-羟基-3-甲基-丁基-2-氨基甲酸酯，
[0052] 1-(2,4-二氯苯基)-1-羟基己基-2-氨基甲酸酯，
[0053] 1-(2,6-二氯苯基)-1-羟基己基-2-氨基甲酸酯，
[0054] 1-(2-氯苯基)-2-羟丙基-1-氨基甲酸酯，
[0055] 1-(2-氯苯基)-2-羟丙基-1-N-甲基氨基甲酸酯，
[0056] 1-(2-氯苯基)-2-羟丙基-1-N-丙基氨基甲酸酯，
[0057] 1-(2-氯苯基)-2-羟丙基-1-N-异丙基氨基甲酸酯，
[0058] 1-(2-氯苯基)-2-羟丙基-1-N-环丙基氨基甲酸酯，
[0059] 1-(2-氯苯基)-2-羟丙基-1-N-环己基氨基甲酸酯，
[0060] 1-(2-氯苯基)-2-羟丙基-1-N-苄基氨基甲酸酯，
[0061] 1-(2,4-二氯苯基)-2-羟丙基-1-氨基甲酸酯，
[0062] 1-(2,6-二氯苯基)-2-羟丙基-1-氨基甲酸酯，
[0063] 1-(2,4-二氯苯基)-2-羟基丁基-1-氨基甲酸酯，
[0064] 1-(2,6-二氯苯基)-2-羟基丁基-1-氨基甲酸酯，
[0065] 1-(2,4-二氯苯基)-2-羟基-3-甲基-丁基-1-氨基甲酸酯，
[0066] 1-(2,6-二氯苯基)-2-羟基-3-甲基-丁基-1-氨基甲酸酯，
[0067] 1-(2,4-二氯苯基)-2-羟基己基-1-氨基甲酸酯，
[0068] 1-(2,6-二氯苯基)-2-羟基己基-1-氨基甲酸酯，
[0069] 1-(2-氟代苯基)-1-羟丙基-2-氨基甲酸酯，
[0070] 1-(2-碘代苯基)-1-羟丙基-2-氨基甲酸酯，
[0071] 1-(2-碘代苯基)-1-羟基丁基-2-氨基甲酸酯，
[0072] 1-(2,3-二氯苯基)-1-羟丙基-2-氨基甲酸酯，和
[0073] 1-(2,3-二氯苯基)-2-羟丙基-1-氨基甲酸酯。
[0074] 在另一具体实施方式中，所述化合物不包括1-(2-氯苯基)-1,2-丙二醇、1-(2-氯苯基)-1-羟基丁基-2-氨基甲酸酯、和1-(2,6-二氯苯基)-1-羟基丁基-2-氨基甲酸酯。
[0075] 所述化合物中，从被X取代的苯基起，1位和2位存在2个手性碳原子；因此，所述化合物可以以对映异构体、非对映异构体、对映异构体混合物、或非对映异构体混合物、以

及外消旋体的形式存在。

[0076] 实施方式中,苯基氨基甲酸酯化合物选自下组:

[0077] 1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-氨基甲酸酯,

[0078] 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-氨基甲酸酯,

[0079] 1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-氨基甲酸酯和 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-氨基甲酸酯的外消旋体,

[0080] 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(S)-2-氨基甲酸酯,

[0081] 1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(R)-2-氨基甲酸酯,

[0082] 1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟基丁基-(S)-2-氨基甲酸酯,

[0083] 1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟基丁基-(S)-2-氨基甲酸酯和 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟基丁基-(R)-2-氨基甲酸酯的外消旋体,

[0084] 1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟基-3-甲基-丁基-(S)-2-氨基甲酸酯,

[0085] 1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟基-3-甲基-丁基-(S)-2-氨基甲酸酯和 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟基-3-甲基-丁基-(R)-2-氨基甲酸酯的外消旋体,

[0086] 1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-N-甲基氨基甲酸酯,

[0087] 1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-N-丙基氨基甲酸酯,

[0088] 1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(R)-2-N-异丙基氨基甲酸酯,

[0089] 1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(R)-2-N-环丙基氨基甲酸酯,

[0090] 1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(R)-2-N-环己基氨基甲酸酯,

[0091] 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-甲基氨基甲酸酯,

[0092] 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-丙基氨基甲酸酯,

[0093] 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-异丙基氨基甲酸酯,

[0094] 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-环丙基氨基甲酸酯,

[0095] 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-环己基氨基甲酸酯,

[0096] 1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-N-氨基甲酸甲酯和 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-氨基甲酸甲酯的外消旋体,

[0097] 1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-N-丙基氨基甲酸酯和 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-丙基氨基甲酸酯的外消旋体,

[0098] 1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-N-异丙基氨基甲酸酯和 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-异丙基氨基甲酸酯的外消旋体,

[0099] 1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-N-环丙基氨基甲酸酯和 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-环丙基氨基甲酸酯的外消旋体,

[0100] 1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-N-环己基氨基甲酸酯和 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-环己基氨基甲酸酯的外消旋体,

[0101] 1-(2-氟代苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-氨基甲酸酯,

[0102] 1-(2-氟代苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-氨基甲酸酯,

[0103] 1-(2-碘代苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-氨基甲酸酯,

[0104] 1-(2-碘代苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-氨基甲酸酯,和

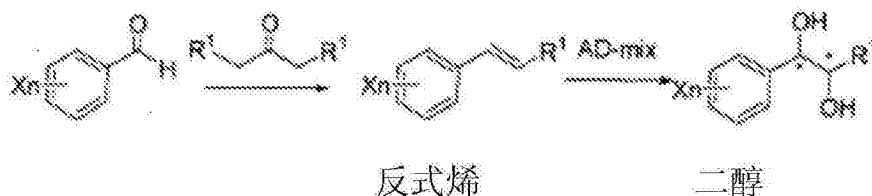
[0105] 1-(2-碘代苯基)-(S)-1-羟基丁基-(S)-2-氨基甲酸酯。

[0106] 或者,所述化合物可以以药学上可接受的盐的形式存在。药学上可接受的盐包括额外的酸或碱的盐,及其立体化学异构体。例如,所述化合物可以是有机酸或无机酸的盐的形式。所述盐没有特别的限制,包括任何可以保持其母体化合物活性,且施用于对象时,对对象无不良影响的盐。所述盐包括无机盐和有机盐,如醋酸、硝酸、天冬氨酸、磺酸、硫酸、马来酸、谷氨酸、甲酸、丁二酸、磷酸、邻苯二甲酸、鞣酸、酒石酸、氢溴酸、丙酸、苯磺酸、苯甲酸、硬脂酸、乳酸、重碳酸、重硫酸、重酒石酸、草酸、丁酸、依地酸钙、碳酸、氯苯甲酸、柠檬酸、乙二胺四乙酸、甲苯磺酸、富马酸、葡庚糖酸 (glucoptic acid)、乙烯磺酸 (esilic acid)、双羟萘酸、葡萄糖酸、甲基硝酸、丙二酸、盐酸、氢碘酸、羟基萘酸 (hydroxynaphtholic acid)、羟基乙磺酸、乳糖酸、扁桃酸、粘液酸、萘甲酸 (naphthyllic acid)、己二烯二酸、p- 硝基甲磺酸、环己胺磺酸 (hexamic acid)、泛酸、单氢磷酸、二氢磷酸、水杨酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、甲基磺酸等的盐的形式。额外碱的盐包括碱金属或碱土金属的盐的形式,如铵、锂、钠、钾、镁、钙等的盐;有机碱,如苄星、N- 甲基-D- 葡糖胺、海巴等的盐;和氨基酸如精氨酸、赖氨酸等的盐。此外,所述盐可以通过适当的碱或酸处理,转换为游离形式。

[0107] 正如以下的实验实施例所述,如式 1 所示的化合物,其外消旋物,对映体,非对映体,对映体混合物或非对映体的混合物;或其药学上可接受的盐表现出对预防,改善和/或治疗癫痫的优异效果。因此,另一优选例提供了用于预防和/或治疗癫痫的药物组合物,其包括作为有效成分的由化学式 1 表示的苯基氨基甲酸酯化合物;其外消旋体,对映体,非对映体,对映体混合物或非对映体的混合物;或其药学上可接受的盐。

[0108] 反应式 I : 二醇 -1 的合成

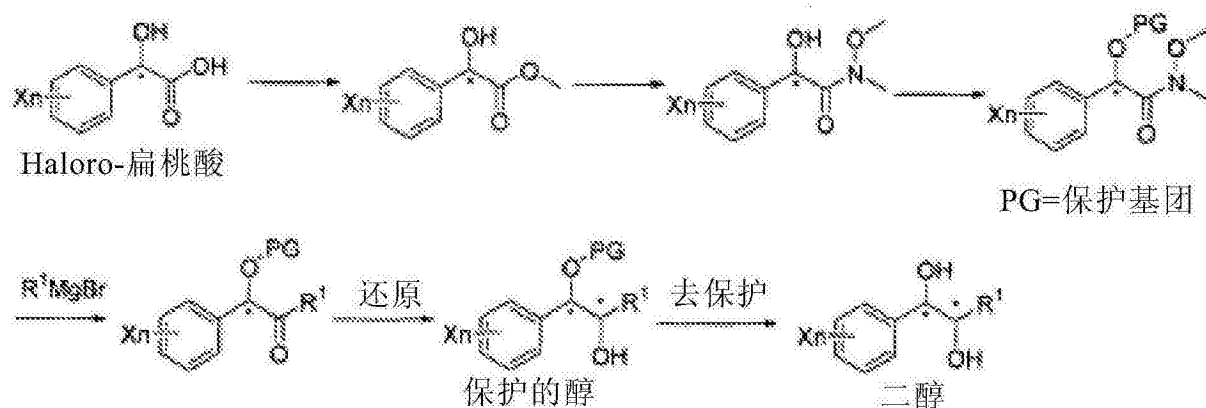
[0109]



[0110] 在氨基甲酸酯化合物的合成中使用的二醇化合物可以由反式烯烃化合物的双羟基化反应来合成。具有光学活性的二元醇化合物可以使用 Sharpless 不对称双羟基化催化剂来合成。

[0111] 反应式 I : 二醇 -2 的合成

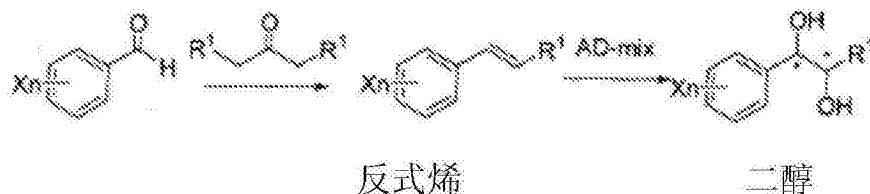
[0112]



[0113] 如反应式 II 中所述, 二醇的旋光活性物也可以在用 Haloro-扁桃酸 (Haloro-Mandelic acid) 合成羟基酮化合物后, 使用还原试剂合成。在反应式 II 中, PG 可以是三烷基甲硅烷基 (TMS, TES, TIPS, TBDMS, TBDPS), 醚基 [MOM (甲氧基甲基醚), MEM (2-甲氧基乙氧基甲基醚), BOM (苄氧基甲基醚), MTM (甲硫甲基醚), SEM (2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基醚), PMBM (对-甲氧基苄基醚), THP (四氢吡喃基醚), 烯丙基醚, 三苯甲基醚, 酯基 [AC (乙酸酯), BZ (苯甲酸酯), Pv (新戊酸酯), CBZ (苄基碳酸酯), BOC (叔丁基碳酸酯), Fmoc (9-苄基氧羰基), Alloc (烯丙基碳酸酯), TROC (三氯乙基碳酸酯), 或对-甲氧基苯甲酸酯, 甲基碳酸酯等。

[0114] 反应式 I : 二醇 -1 的合成

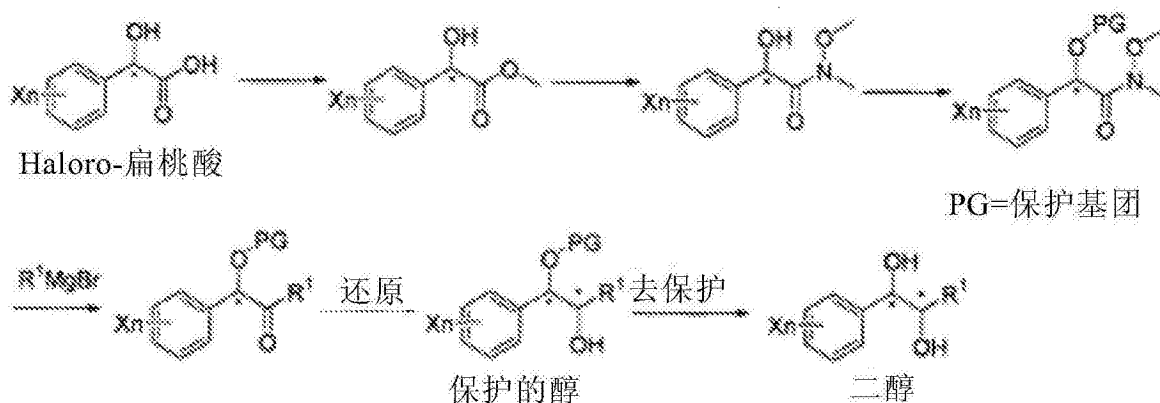
[0115]



[0116] 在氨基甲酸酯化合物的合成中使用的二醇化合物可以由反式烯烃化合物的双羟基化反应来合成。具有光学活性的二元醇化合物可以使用 Sharpless 不对称双羟基化催化剂来合成。

[0117] 反应式 I : 二醇 -2 的合成

[0118]

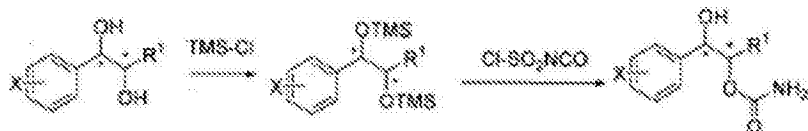


[0119] 如反应式 II 中所述, 二醇的旋光活性物也可以在用 Haloro-扁桃酸 (Haloro-Mandelic acid) 合成羟基酮化合物后, 使用还原试剂合成。在反应式 II 中, PG 可

以是三烷基甲硅烷基团（例如，三甲基硅烷（TMS）基，三乙基甲硅烷（TES）基，三异丙基甲硅烷基（TIPS）基，叔丁基二甲基甲硅烷基（TBDMS）基团，和类似基团），三烷基芳基硅烷基（其中烷基和芳基的总数量为三个；例如，叔丁基二苯基硅烷（TBDPS）基等），酯基[AC(乙酸酯)，BZ(苯甲酸酯)，Pv(新戊酸酯)，Cbz(苄基碳酸酯)，BOC(叔丁基碳酸酯)，Fmoc(9-芴甲氧羰基)，Alloc(烯丙基碳酸酯)，Troc(三氯乙基碳酸酯)，或对-甲氧基苯甲酸酯，甲基碳酸酯等]，其中各个烷基可以各自独立地选自下组：直链、支链，或环状的 C_1 - C_4 烷基，且各个芳基可以各自独立地选自由 C_5 - C_8 芳基所组成的组，优选为苯基。

[0120] 反应式 III：氨基甲酸酯化反应-1

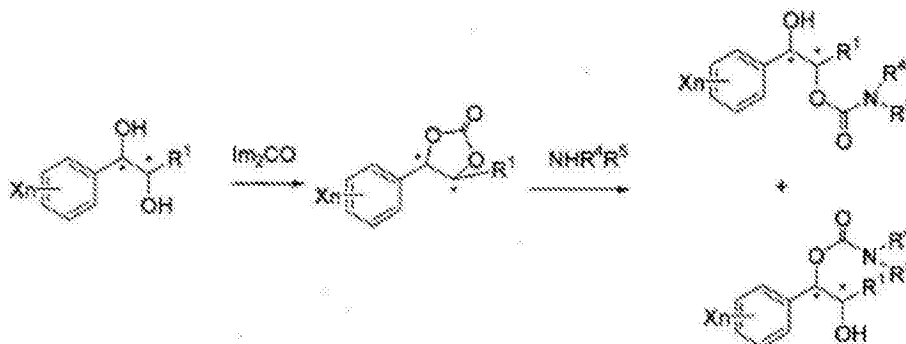
[0121]



[0122] 作为对于苯环上具有卤素取代基的二醇的单氨基甲酸酯空间异构 (regioisomer) 高度选择性的形式（实施例 1-14 和 36-67 是由反应式 III 合成）。

[0123] 反应式 IV：氨基甲酸酯化反应-2

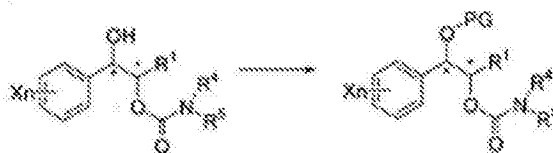
[0124]



[0125] 两种作为一个苯环上具有卤素取代基的二醇的单氨基甲酸酯的空间异构形式的物质可以通过快速柱色谱法分离，以获得两种单氨基甲酸酯化合物（实施例 15-35 和 68-115 由反应式 IV 合成）。

[0126] 反应式 V：保护反应

[0127]



[0128] 在反应式 V 中，PG(保护基)可以选自下组：三烷基甲硅烷基团（例如，三甲基硅烷基（TMS），三乙基硅烷基（TES），三异丙基硅烷基（TIPS），叔丁基二甲基硅烷基（TBDMS），或类似基团），三烷基芳基硅烷基（其中烷基和芳基的总数量为三个；例如，叔丁基二苯基甲硅烷（TBDPS）基等），酯基[AC(乙酸酯)，BZ(苯甲酸酯)，PV(新戊酸酯)，CBZ(苄基碳酸酯)，BOC(叔丁基碳酸酯)，Fmoc(9-芴基甲基)氨基甲酸酯，Alloc(烯丙基碳酸酯)，Troc(三氯乙基碳酸酯)，对甲氧基苯甲酸酯，甲基碳酸酯等]等，其中每个烷基可以独立地选自下组：直链，支链，或环状的 C_1 - C_4 烷基，且每个芳基可以各自独立地选自 C_5 - C_8 芳基，优

选苯基。

[0129] 在反应式 IV 或反应式 V 中, R^4 和 R^5 可以相同或不同, 且各自独立地选自下组: 氢, C_1-C_4 , 例如 C_1-C_3 的直链或支链烷基, C_3-C_8 , 例如 C_3-C_7 的环烷基, 和苄基, 更具体地, R^4 和 R^5 可以是相同或不同的, 并且各自独立地选自下组: 氢, 甲基, 丙基, 异丙基, 环丙基, 环己基, 双环庚基, 和苄基。

[0130] 两种作为一个苯环上具有卤素取代基的二醇的单氨基甲酸酯的空间异构形式的物质可以通过快速柱色谱法分离, 以获得两种单氨基甲酸酯化合物。

[0131] 另一实施方式提供了预防和 / 或治疗儿科癫痫和儿科癫痫相关症状的方法, 包括对需要预防和 / 或治疗儿科癫痫和儿科癫痫相关症状的受试者施用药学有效量的由化学式 1 表示的苯基氨基甲酸酯化合物; 或其外消旋体, 对映体, 非对映体, 对映体混合物, 或非对映体的混合物; 或其药学上可接受的盐。该方法可应用于儿科癫痫, 以及和癫痫有关的症状的预防和 / 或治疗。

[0132] 该方法还可以包括施用步骤前, 鉴定需要预防和 / 或治疗儿科癫痫和儿科癫痫相关症状的受试者的步骤。另一个实施方案提供由化学式 1 表示的苯基氨基甲酸酯化合物; 外消旋体, 对映体, 非对映体, 对映体混合物或非对映体的混合物; 或其药学上可接受的盐, 用于儿科癫痫和儿科癫痫有关的症状的预防和 / 或治疗的用途。

[0133] 另一实施方式提供了一种如化学式 1 所示的苯基氨基甲酸酯化合物; 或其外消旋体、对映异构体、非对映异构体、对映异构体混合物、或非对映异构体混合物; 或其药学上可接受的盐的用途, 用于制备预防和 / 或治疗儿科癫痫与儿科癫痫相关症状的药物组合物。

[0134] 临床上, 癫痫发作由突发性异常放电造成, 其发源于大脑或神经系统其他位置的相互连接的神经元的聚集。根据所涉及的癫痫的类型, 所对应的神经细胞的活动可能通过各种各样的临床症状显示出来, 如不可控制的运动, 病人意识水平的变化等等。癫痫和癫痫发作及其综合征可以通过多种方法分类 (见, 癫痫的治疗, 理论 & 实践 (The Treatment of Epilepsy, Principles & Practice), 第三版, Elaine Wyllie, M.D. 主编, Williams & Wilkins 出版, 2001)。然而, 本发明所用术语: “癫痫”、“癫痫发作”和“癫痫综合征”旨在包括所有已知类型的癫痫发作和综合征; 部分性发作, 包括简单的、复杂的部分性发作, 及其演变成的全身性强直 - 阵挛性惊厥和全身性发作、惊厥和非惊厥以及未分类的癫痫发作。

[0135] 如本文所用, 术语“需要治疗的对象”包括一类对象, 其不患有癫痫或癫痫发作类相关疾病, 但其属于可能发展成癫痫发作或癫痫相关的疾病的高危人群。术语“对象”或“患者”在本文中可互换使用, 指作为治疗、观察、或实验的对象的人。本文中, “儿科对象”指处于新生儿期、婴儿期、幼儿期、儿童期 (学龄期)、青春期和成年早期的受试者。术语“对象”或“患者”在本文中可互换使用, 指作为治疗、观察、或实验的对象的人。

[0136] 在一个实施方式中, 术语“儿科癫痫相关综合征”指在新生儿期、婴儿期、儿童期 (通常是出生至 12 岁)、和青春期发病的癫痫综合征。这类综合征可分为婴儿期和儿童早期的癫痫性脑病、热性惊厥、以及儿童晚期和青春期的良性部分性和全身性综合征。

[0137] 根据一般发病年龄, 《癫痫》(1996; 37 增刊 1: 26-40) 一文列举了儿科癫痫和儿科癫痫相关症状的示例。特别地, 儿科癫痫及儿科癫痫相关症状的例子包括: 婴儿良性肌阵挛性癫痫、婴儿良性部分性癫痫伴复杂部分性发作、婴儿良性部分性癫痫伴继发性全身性发作、婴儿良性家族性惊厥、婴儿痉挛症、Lennox-Gastaut 综合征、儿童失神性癫痫、West 氏

综合征、中央颞区癫痫、儿童良性局部性癫痫、儿童良性颞叶癫痫、儿童良性枕叶癫痫、青少年失神癫痫、和青少年肌阵挛性癫痫。

[0138] 在一个实施方式中,儿科癫痫或儿科癫痫相关综合征选自下组:良性肌阵挛性癫痫(BME)、边缘型婴儿严重肌阵挛性癫痫(SMEB)、严重婴儿多发性癫痫(SIMFE)、和难治性儿童癫痫全身强直阵挛发作(ICE-GTC)、Dravet 综合征(Ds)、婴儿严重肌阵挛性癫痫(SMEI)、良性新生儿惊厥、良性家族性新生儿惊厥、混杂性新生儿癫痫发作、热性癫痫发作、婴儿早期癫痫性脑病、早期肌阵挛性脑病、婴儿痉挛症、West 综合征、婴儿严重肌阵挛性癫痫、婴儿良性肌阵挛性癫痫、婴儿良性部分性癫痫、婴儿良性家族性惊厥、症状性/隐源性部分性癫痫、癫痫伴肌阵挛失神、Lennox-Gastaut 综合征、癫痫伴肌阵挛-站立不能发作(Doos 综合征)、获得性癫痫性失语(Landaw-Kleffner 综合征)、癫痫伴慢波睡眠期持续棘波、胃痉挛癫痫和下丘脑错构瘤、症状性/隐源性部分性癫痫、和儿童失神性癫痫。

[0139] 锂-匹罗卡品(Lithium-pilocarpine)诱发的癫痫持续状态(SE)是一种常见的神经系统急症。SE 常见于婴儿期和学步期,超过 50%的 SE 病例发生于 2 岁以下的幼儿。SE 与继发癫痫的风险增加有关。发生 SE 的儿童中,有 30%随后出现继发癫痫。最近,出现急性症状的 SE(三分之一是儿童)患者中,在随后 10 年,有 41%继发癫痫(未成熟大鼠实验性癫痫持续状态的治疗:抗痉挛和抗癫痫效果的分离(Treatment of Experimental Status Epilepticus in Immature Rats:Dissociation Between Anticonvulsant and Antiepileptogenic Effects)(2006),儿科研究,SUCHOMELOVA 等)。

[0140] 印防己毒素被认为会引起全身性惊厥发作(印防己毒素诱导的大鼠全身性惊厥发作:脑电图节律功率的区域分布和频率的变化(Picrotoxin-induced generalized convulsive seizure in rat:changes in regional distribution and frequency of the power of electroencephalogram rhythms)(2002),Clin Neurophysiol. Apr;13(4):586-96. Mackenzie L 等.)

[0141] PTZ 测试被认为可用于预测抗惊厥药物在治疗非惊厥性(失神性或肌阵挛性)癫痫发作中的活性(用于发掘和发展新型抗癫痫药物的癫痫发作及癫痫动物模型的评价(2011),《癫痫》20, 359-368, Wolfgang Loscher)。6Hz 测试为最小阵挛发作。婴儿痉挛症(IS)的多重打击大鼠模型可用于 ACTH(促肾上腺皮质激素)的效果-难治性婴儿痉挛的预测,可能是 Lennox-Gastaut 综合征和 West 综合征,因为患婴儿痉挛症的幼儿通常在 4 至 18 个月发病(US7, 863, 499)。

[0142] Lennox-Gastaut 综合征在 3 至 5 岁发病,其特点是难治性混合性癫痫发作伴强直、肌阵挛性、失张力性、和失神性发作。患良性中央颞区癫痫的 3-13 岁的儿童,会在夜间睡眠过程中经历癫痫发作。Janz 青少年肌阵挛性癫痫是一种常染色体显性遗传病,表现在青春早期早期(12 至 18 岁发病)。患者一般在清醒时经历肌阵挛性抽搐,但也可能伴有强直-阵挛性(80%)或失神性(25%)发作。患婴儿痉挛症或 West 氏综合征的,通常在 4 至 18 个月发病。

[0143] West 综合征是一种癫痫综合征,有三个特征:婴儿痉挛症(全身性发作)、高峰节律紊乱(杂乱的,异常的脑电图模式)、和癫痫发作后的精神运动发育抑制(Wong&Trevathan, 2001)。其发病率大约为 0.7/100000,占婴儿癫痫疾病的 28-30%。West 综合征通常在 3 至 12 个月龄时发病,4 至 7 月龄是发病高峰(Dulac, 2001)。相比女性,男性

患 West 综合征的风险趋于更高。据报道,3-6%的婴儿痉挛症病例有家族史。West 综合征的胎儿期病因包括结节性硬化、宫内感染、脑发育畸形、和先天性代谢异常。出生后的病因包括脑缺氧,颅脑损伤和感染。约 60-70%的患者在婴儿痉挛症发病后出现认知障碍。West 综合征的发作特点包括突然的两侧且对称的强直发作。肌痉挛的形式是变化的,从大肌肉群的大规模收缩,到只有颈部和腹部的肌肉收缩。患者可能有不止一种类型的痉挛,常常是 5-10 种个别痉挛的集群。在发作前可能会有先兆或警示信号,如哭泣。约有 30%的症状性 West 综合征患者发展成 Lennox Gastaut 综合征。West 综合征的治疗包括激素治疗,如促肾上腺皮质激素 (ACTH) 或强的松 (Snead, 1996)。

[0144] 婴儿痉挛综合症,或婴儿痉挛症 (IS),代表一种与年龄相关的癫痫综合征,其特点是短暂性痉挛、特征性脑电图模式 [高峰节律紊乱 (间歇期) 和电衰减反应 (发作期)]、随后是常出现的认知退化。IS 的发病率是 2.5/10000 名活产婴儿 (Bobo 等, 1994 ;Hrachovy 和 Frost, 2003), 其中,男性稍多 (60%) (Webbet 等, 1996)。IS 病因有很多,可能是多方面的,通常是遗传易感性因素 (Mizukawa 等, 1992 ;Bingham 等, 1996 ;Dulac 等, 1993a) 和环境因素 (渡边, 1998) 共同作用的结果。IS 可以被分为症状性、隐源性和特发性几种类型。

[0145] 国际抗癫痫联盟 (ILAE) 对 8 种 DS (Dravet 综合征) 的典型形式的分类,是由难治性和混合发作失调症状 (最常见的为肌阵挛、非典型失神和部分性癫痫发作) 限定的,其不同类型的热性和非热性癫痫发作后,或者在健康婴儿中发生。2 岁时,儿童出现认知和行为障碍 (Dravet 综合征,什么是新的? (2013), 神经科学, Raidah S. Al-Baradie)。

[0146] 本发明的药物组合物可制成多种剂型,以适应口服或注射给药。例如,所述药物组合物可制成口服剂型,如片剂、丸剂、软 / 硬胶囊、液体、悬浮液、乳状液、糖浆、冲剂、酏剂、和类似制剂。除活性成分,所述口服剂型还包括药学上可接受且常规的成分,例如,稀释剂如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素、甘氨酸、和类似成分;润滑剂,如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸,其镁盐或钙盐、聚乙二醇、和类似成分。在口服剂型为片剂时,还可包括粘合剂,如硅酸镁铝、淀粉浆、明胶、黄芩胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、和类似成分;和包括任选的、一种或多种选自下组的添加剂:崩解剂如淀粉、琼脂、海藻酸 (argenic acid) 或其钠盐,吸附剂,着色剂,调味剂,甜味剂,和类似成分。再或者,所述药物组合物还可制成非经肠制剂,用于皮下注射、静脉注射、肌肉注射、胸腔注射、和类似方式给药。为了适应注射给药的方式,所述药物组合物可以制备为溶液或悬浮液,其中活性成分同稳定剂和 / 或缓冲剂一同溶于水溶液,所述溶液或悬浮制剂可制备成置于安培瓶 (amp) 或小瓶 (vial) 的剂型。

[0147] 所述药物组合物可进行灭菌,和 / 或进一步包括添加剂,如防腐剂,稳定剂,保湿剂,乳化促进剂,用于渗透调节的盐和 / 或缓冲剂,和类似成分,和 / 或其他治疗有效的成分。所述药物组合物可通过常规方法进行制备,包括混合、制粒、包被、和类似操作。

[0148] 基于活性成分,所述药物组合物可以每天 0.01-750mg (活性成分) / kg (体重) 的药学有效量用于哺乳动物 (包括人类),较佳地以 0.1-500mg (活性成分) / kg (体重)。药学有效量指能够达到预期效果的剂量,即,治疗和 / 或预防癫痫的效果。药学上的有效量可通过口服或注射 (如,静脉注射,肌肉注射等) 方式施用,每天一次或两次或更多。

[0149] 考虑到对象 (患者) 的状况、预期效果、和类似情况,相关领域的技术人员可以适当调整所述药物组合物的药学有效量和给药途径。所述个体可以是哺乳动物 (包括人类)、

或从其获得的细胞和 / 或组织。

附图说明

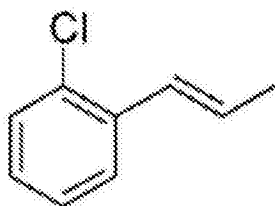
[0150] 图 1 显示了使用 IS(婴儿痉挛症) 的多次打击大鼠模型测试化合物 1(1-(2- 氯苯基)-(S)-1- 羟丙基-(S)-2- 氨基甲酸酯)的结果图表

[0151] 实施例

[0152] 本发明参考以下实施例进一步具体说明。然而,这些实施例并不以任何形式解释为对本发明保护范围的限制。

[0153] 制备实施例 1:1-(2- 氯苯基)- 反 -1- 丙烯的合成

[0154]

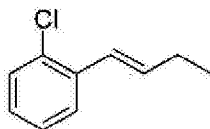


[0155] 在烧瓶中将 48ml 2- 氯苯甲醛 (0.42mol) 和 49.7ml 3- 戊酮 (0.47mol) 溶解在 600mL 己烷中,然后升温搅拌。在回流条件下,向产物中加入 53.6ml 的醚合三氟化硼 (BF_3OEt_2 , 0.42mol)。反应结束时加入水。层分离之后,将所得的有机层用 1M 氢氧化钠溶液 (1M NaOH) 洗涤两次,然后将分离出的有机层用水洗涤。所分离出的有机层经无水硫酸镁 (MgSO_4) 脱水并浓缩。将浓缩产物用硅胶柱层析纯化并获得题述化合物 (38g, 得率 58%)。

[0156] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.94 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 3H), 6.24 (m, 1H), 6.78 (d, $J = 14\text{Hz}$, 1H), 7.11-7.51 (m, 4H)

[0157] 制备实施例 2:1-(2- 氯苯基)- 反 -1- 丁烯的合成

[0158]

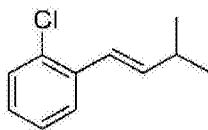


[0159] 所用方法与制实施例 1 所述基本相同,除了采用 3- 庚酮代替 3- 戊酮从而获得题述化合物 (2.9g, 得率 83%)。

[0160] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.14 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H), 2.29-2.33 (m, 2H), 6.28 (dt, $J = 16\text{Hz}$, 6.4Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.54 (m, 4H)

[0161] 制备实施例 3:1-(2- 氯苯基)-3- 甲基 - 反 -1- 丁烯的合成

[0162]

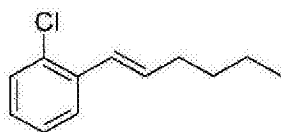


[0163] 所用方法与制备实施例 1 所述基本相同,除了采用 2,6- 二甲基 - 庚烷 -4- 酮代替 3- 戊酮从而获得题述化合物 (8.0g, 得率 50-90%)。

[0164] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.14 (d, J = 6.8Hz, 6H), 2.25-2.57 (m, 1H), 6.20 (dd, J = 16Hz, 7.2Hz, 1H), 7.64 (d, J = 16Hz, 1H), 7.12-7.54 (m, 4H)

[0165] 制备实施例 4: 1-(2-氯苯基)-反-1-己烯的合成

[0166]

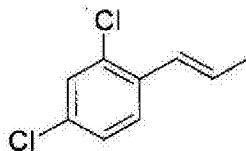


[0167] 所用方法与制备实施例 1 所述基本相同,除了采用 6-十一烷酮代替 3-戊酮从而获得题述化合物 (10g, 得率 85%)。

[0168] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.33-1.56 (m, 4H), 2.26-2.32 (m, 4H), 6.24 (dt, J = 15.6Hz, 7Hz, 1H), 6.78 (d, J = 16Hz, 1H), 7.13-7.54 (m, 4H)

[0169] 制备实施例 5: 1-(2,4-二氯苯基)-反-1-丙烯的合成

[0170]

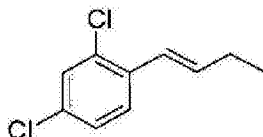


[0171] 所用方法与制备实施例 1 所述基本相同,除了采用 2,4-二氯苯甲醛代替 2-氯苯甲醛从而获得题述化合物 (2.4g, 得率 57%)。

[0172] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.95 (dd, J = 6.8Hz, 1.6Hz, 3H), 6.24 (m, 1H), 6.72 (d, J = 15.6Hz, 1H), 7.18-7.44 (m, 3H)

[0173] 制备实施例 6: 1-(2,4-二氯苯基)-反-1-丁烯的合成

[0174]

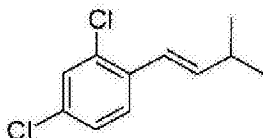


[0175] 所用方法与制备实施例 5 所述基本相同,除了采用 3-庚酮代替 3-戊酮从而获得题述化合物 (2.1g, 得率 90%)。

[0176] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.14 (d, J = 7.6Hz, 3H), 2.20-2.33 (m, 2H), 6.26 (dt, J = 16Hz, 6.8Hz, 1H), 6.70 (d, J = 15.6Hz, 1H), 7.18-7.46 (m, 3H)

[0177] 制备实施例 7: 1-(2,6-二氯苯基)-3-甲基-反-1-丁烯的合成

[0178]

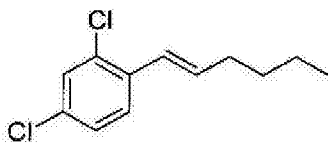


[0179] 所用方法与制备实施例 5 所述基本相同,除了采用 2,6-二甲基-庚烷-4-酮代替 3-戊酮从而获得题述化合物 (0.23g, 得率 10-40%)。

[0180] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.15 (d, J = 6.8Hz, 6H), 2.53-2.58 (m, 1H), 6.19 (dd, J = 16.4Hz, 6.8Hz, 1H), 6.31 (d, J = 16.4Hz, 1H), 7.18-7.46 (m, 3H)

[0181] 制备实施例 8:1-(2,4-二氯苯基)-反-1-己烯的合成

[0182]

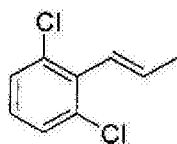


[0183] 所用方法与制备实施例 5 所述基本相同,除了采用 6-十一烷酮代替 3-戊酮从而获得题述化合物 (3.2g,得率 40-80%)。

[0184] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.38-1.52 (m, 4H), 2.25-2.31 (m, 2H), 6.22 (dt, $J = 15.6\text{Hz}$, 6.8Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.46 (m, 3H)

[0185] 制备实施例 9:1-(2,6-二氯苯基)-反-1-丙烯的合成

[0186]

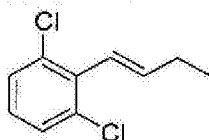


[0187] 所用方法与制备实施例 1 所述基本相同,除了使用 2,6-二氯苯甲醛代替 2-氯苯甲醛从而获得题述化合物 (0.4g,得率 10-40%)。

[0188] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.98 (d, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 6.23-6.31 (m, 1H), 6.40 (d, $J = 16\text{Hz}$, 1H), 7.05-7.32 (m, 3H)

[0189] 制备实施例 10:1-(2,6-二氯苯基)-反-1-丁烯的合成

[0190]

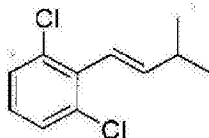


[0191] 所用方法与制备实施例 9 所述基本相同,除了使用 3-庚酮代替 3-戊酮从而获得题述化合物 (1.2g,得率 10-40%)。

[0192] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.17 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H), 2.30-2.37 (m, 2H), 6.29 (dt, $J = 16.4\text{Hz}$, 6Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.05-7.32 (m, 3H)

[0193] 制备实施例 11:1-(2,6-二氯苯基)-3-甲基-反-1-丁烯的合成

[0194]

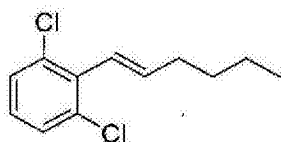


[0195] 所用方法与制备实施例 9 所述基本相同,除了使用 2,6-二甲基-庚烷-4-酮代替 3-戊酮从而获得题述化合物 (0.23g,得率 10-40%)。

[0196] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.15 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H), 2.53-2.58 (m, 1H), 6.19 (dd, $J = 16.4\text{Hz}$, 6.8Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.05-7.32 (m, 3H)

[0197] 制备实施例 12:1-(2,6-二氯苯基)-反-1-己烯的合成

[0198]

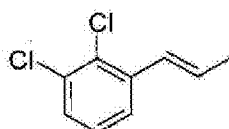


[0199] 所用方法与制备实施例 9 所述基本相同,除了使用 6-十一烷酮代替 3-戊酮从而获得题述化合物 (0.2g,得率 10-40%)。

[0200] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.99 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.14-1.59 (m, 4H), 2.30-2.36 (m, 2H), 6.24 (dt, $J = 16\text{Hz}$, 6.6Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.05-7.33 (m, 3H)

[0201] 制备实施例 13:1-(2,3-二氯苯基)-反-1-丙烯的合成

[0202]

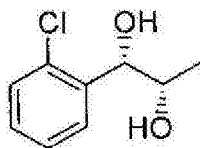


[0203] 所用方法与制备实施例 1 所述基本相同,除了使用 2,3-二氯苯甲醛代替 2-氯苯甲醛从而获得题述化合物 (0.2g,得率 10-40%)。

[0204] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.94 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 3H), 6.24 (m, 1H), 6.78 (d, $J = 14\text{Hz}$, 1H), 7.11-7.51 (m, 3H)

[0205] 制备实施例 14:1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇的合成

[0206]



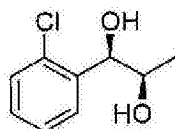
[0207] 将 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯 (1.5g,制备实施例 1) 溶解在 30mL 的 t-BuOH/ H_2O 混合物 (1:1 (V/V)) 中。 0°C 下,向其中加入 AD-mix- α (奥德里奇,美国 (Aldrich, U. S. A.)) (13.7g) 和甲烷磺酰胺 ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$, 0.76g, 0.0080mol) 并搅拌过夜。反应完成后,用亚硫酸钠 (Na_2SO_3) 水溶液和乙酸乙酯 (EA) 洗涤所获产物。然后,有机层经无水硫酸镁 (MgSO_4) 脱水、过滤并在减压条件下浓缩。用硅胶柱层析对浓缩残留物进行纯化从而获得题述化合物 (1.65g,得率 90%)。

[0208] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.20 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 2.48 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 2.92 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 3.93-3.97 (m, 1H), 4.97 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.51 (m, 4H)

[0209] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 18.8, 71.5, 74.4, 127.1, 128.1, 128.9, 129.5, 132.6, 138.9

[0210] 制备实施例 15:1-(2-氯苯基)-(R,R)-1,2-丙二醇的合成

[0211]



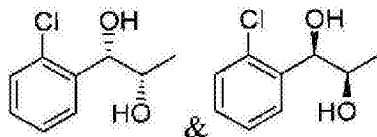
[0212] 将 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯 (2.5g,制备实施例 1) 溶解在 50mL 的 t-BuOH/ H_2O 混合物 (1:1 (V/V)) 中。 0°C 下,向其中加入 AD-mix- α (奥德里奇,美国) (23.5g) 和甲烷硫

酰胺 ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$, 1.27g, 0.013mol) 并搅拌过夜。反应完成后,用亚硫酸钠 (Na_2SO_3) 水溶液和乙酸乙酯 (EA) 洗涤所获产物。然后,有机层经无水硫酸镁 (MgSO_4) 脱水、过滤并在减压条件下浓缩。用硅胶柱层析对浓缩残留物进行纯化从而获得题述化合物 (2.96g, 得率 90%)。

[0213] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.20 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 2.48 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 2.92 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 3.93–3.97 (m, 1H), 4.97 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.22–7.51 (m, 4H)

[0214] 制备实施例 16: 1-(2-氯苯基)-(S, S)-1,2-丙二醇和 1-(2-氯苯基)-(R, R)-1,2-丙二醇混合物的合成

[0215]

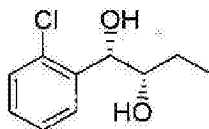


[0216] 将 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯 (6.53g, 制备实施例 1) 溶解在 45mL 的丙酮 / t-BuOH/ H_2O (5:1:1 (V/V)) 混合物中。在室温下,向其中加入 N-甲基吗啉-N-氧化物 (7.51g) 和 OsO_4 (0.54g), 搅拌 2–3 小时。反应完成后,用水和亚甲基氯 (MC) 溶液洗涤所获产物。然后,有机层经无水硫酸镁 (MgSO_4) 脱水、过滤并在减压条件下浓缩。用硅胶柱层析对浓缩残留物进行纯化从而获得题述化合物 (6.42g, 得率 80%)。

[0217] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.20 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 2.48 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 2.92 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 3.93–3.97 (m, 1H), 4.97 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.22–7.51 (m, 4H)

[0218] 制备实施例 17: 1-(2-氯苯基)-(S, S)-1,2-丁二醇的合成

[0219]

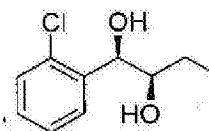


[0220] 所用方法与制备实施例 14 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-反-1-丁烯 (制备实施例 2) 代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯 (制备实施例 1) 从而获得题述化合物 (0.36g, 得率 95%)。

[0221] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.01 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H), 1.52–1.65 (m, 2H), 2.01 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.74 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 3.69–3.75 (m, 1H), 5.05 (t, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.23–7.54 (m, 4H)

[0222] 制备实施例 18: 1-(2-氯苯基)-(R, R)-1,2-丁二醇的合成

[0223]



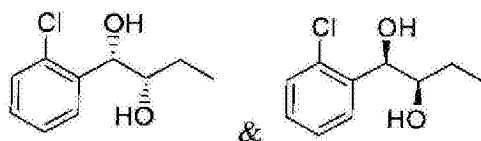
[0224] 所用方法与制备实施例 15 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-反-1-丁烯 (制备实施例 2) 代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯 (制备实施例 1) 从而获得题述化合物 (0.84g, 得率 60–95%)。

[0225] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.01 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H), 1.52–1.65 (m, 2H), 2.01 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.74 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 3.69–3.75 (m, 1H), 5.05 (t, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H),

7.23-7.54(m, 4H)

[0226] 制备实施例 19: 1-(2-氯苯基)-(S, S)-1,2-丁二醇和 1-(2-氯苯基)-(R, R)-1,2-丁二醇混合物的合成

[0227]

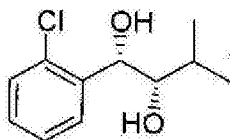


[0228] 所用方法与制备实施例 16 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-反-1-丁烯(制备实施例 2)代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯(制备实施例 1)从而获得题述化合物(5.1 g,得率 60—90%)。

[0229] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.01(t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H), 1.52-1.65(m, 2H), 2.01(d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.74(d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 3.69-3.75(m, 1H), 5.05(t, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.54(m, 4H)

[0230] 制备实施例 20: 1-(2-氯苯基)-3-甲基-(S, S)-1,2-丁二醇的合成

[0231]

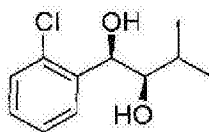


[0232] 所用方法与制备实施例 14 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-3-甲基-反-1-丁烯(制备实施例 3)代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯(制备实施例 1)从而获得题述化合物(0.96g,得率 60—90%)。

[0233] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.07(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 6H), 1.83-1.89(m, 1H), 1.92(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 2.69(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 3.53-3.56(m, 1H), 5.22-5.25(m, 1H), 7.23-7.55(m, 4H)

[0234] 制备实施例 21: 1-(2-氯苯基)-3-甲基-(R, R)-1,2-丁二醇的合成

[0235]

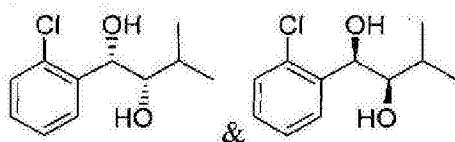


[0236] 所用方法与制备实施例 15 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-3-甲基-反-1-丁烯(制备实施例 3)代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯(制备实施例 1)从而获得题述化合物(4.2g,得率 60—90%)。

[0237] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.07(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 6H), 1.82-1.90(m, 1H), 1.93(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 2.79(d, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 3.53-3.57(m, 1H), 5.23-5.25(m, 1H), 7.23-7.54(m, 4H)

[0238] 制备实施例 22: 1-(2-氯苯基)-3-甲基-(S, S)-1,2-丁二醇和 1-(2-氯苯基)-3-甲基-(R, R)-1,2-丁二醇混合物的合成

[0239]

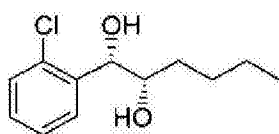


[0240] 所用方法与制备实施例 16 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-3-甲基-反-1-丁烯(制备实施例 3)代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯(制备实施例 1)从而获得题述化合物(0.8g,得率 60—90%)。

[0241] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.07(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 6H), 1.83-1.90(m, 1H), 1.92(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 2.69(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 3.53-3.56(m, 1H), 5.22-5.25(m, 1H), 7.23-7.55(m, 4H)

[0242] 制备实施例 23:1-(2-氯苯基)-(S, S)-1,2-己二醇的合成

[0243]

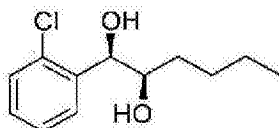


[0244] 所用方法与制备实施例 14 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-反-1-己烯(制备实施例 4)代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯(制备实施例 1)从而获得题述化合物(0.37g,得率 90%)。

[0245] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.90(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.35-1.65(m, 6H), 2.08(d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.71(d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 3.78-3.83(m, 1H), 5.04(t, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.53(m, 4H)

[0246] 制备实施例 24:1-(2-氯苯基)-(R, R)-1,2-己二醇的合成

[0247]

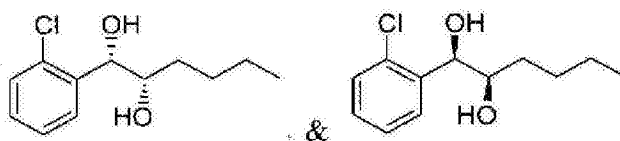


[0248] 所用方法与制备实施例 15 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-反-1-己烯(制备实施例 4)代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯(制备实施例 1)从而获得题述化合物(4.2g,得率 60—90%)。

[0249] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.91(t, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.35-1.65(m, 6H), 2.08(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 2.70(d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 3.80-3.83(m, 1H), 5.05(t, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.56(m, 4H)

[0250] 制备实施例 25:1-(2-氯苯基)-(S, S)-1,2-己二醇和 1-(2-氯苯基)-(R, R)-1,2-己二醇混合物的合成

[0251]



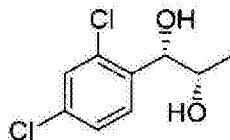
[0252] 所用方法与制备实施例 16 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-反-1-己烯

(制备实施例 4) 代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯 (制备实施例 1) 从而获得题述化合物 (7.9g, 得率 60-90%)。

[0253] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.90 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.26-1.55 (m, 6H), 2.08 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.71 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 3.78-3.84 (m, 1H), 5.04 (t, $J = 3.2\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.55 (m, 4H)

[0254] 制备实施例 26: 1-(2,4-二氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇的合成

[0255]

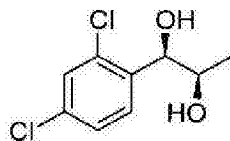


[0256] 所用方法与制备实施例 14 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-反-1-丙烯 (制备实施例 5) 代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯 (制备实施例 1) 从而获得题述化合物 (0.33g, 得率 60-95%)。

[0257] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.22 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 2.10 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.71 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 3.90-3.95 (m, 1H), 4.94 (t, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.31 (dd, $J = 2.0\text{Hz}$, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H)

[0258] 制备实施例 27: 1-(2,4-二氯苯基)-(R,R)-1,2-丙二醇的合成

[0259]

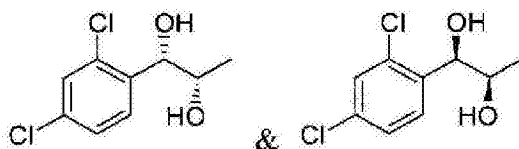


[0260] 所用方法与制备实施例 15 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-反-1-丙烯 (制备实施例 5) 代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯 (制备实施例 1) 从而获得题述化合物 (0.45g, 得率 60-95%)。

[0261] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.22 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 2.10 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.71 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 3.90-3.95 (m, 1H), 4.94 (t, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.49 (m, 3H)

[0262] 制备实施例 28: 1-(2,4-二氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇和 1-(2,4-二氯苯基)-(R,R)-1,2-丙二醇混合物的合成

[0263]

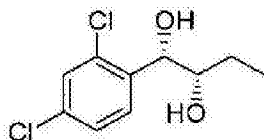


[0264] 所用方法与制备实施例 16 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-反-1-丙烯 (制备实施例 5) 代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯 (制备实施例 1) 从而获得题述化合物 (0.45g, 得率 60-95%)。

[0265] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.22 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 2.10 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.71 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 3.90-3.95 (m, 1H), 4.94 (t, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.49 (m, 3H)

[0266] 制备实施例 29: 1-(2,4-二氯苯基)-(S,S)-1,2-丁二醇的合成

[0267]

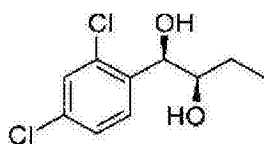


[0268] 所用方法与制备实施例 14 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-反-1-丁烯(制备实施例 6)代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯(制备实施例 1)从而获得题述化合物(0.32g,得率 90%)。

[0269] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.02(d, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H), 1.54-1.61(m, 2H), 2.07(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 2.74(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 3.65-3.68(m, 1H), 5.01(t, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.49(m, 3H)

[0270] 制备实施例 30:1-(2,4-二氯苯基)-(R,R)-1,2-丁二醇的合成

[0271]

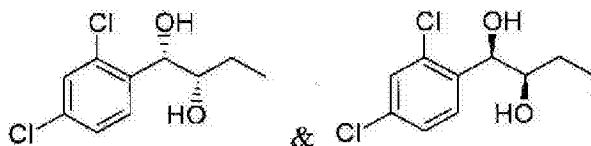


[0272] 所用方法与制备实施例 15 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-反-1-丁烯(制备实施例 6)代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯(制备实施例 1)从而获得题述化合物(0.43g,得率 60-90%)。

[0273] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.02(d, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H), 1.54-1.61(m, 2H), 2.07(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 2.74(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 3.65-3.68(m, 1H), 5.01(t, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.49(m, 3H)

[0274] 制备实施例 31:1-(2,4-二氯苯基)-(S,S)-1,2-丁二醇和 1-(2,4-二氯苯基)-(R,R)-1,2-丁二醇混合物的合成

[0275]

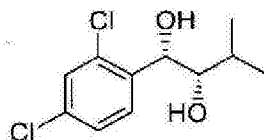


[0276] 所用方法与制备实施例 16 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-反-1-丁烯(制备实施例 6)代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯(制备实施例 1)从而获得题述化合物(0.33g,得率 60-90%)。

[0277] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.02(d, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H), 1.54-1.61(m, 2H), 2.07(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 2.74(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 3.65-3.68(m, 1H), 5.01(t, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.49(m, 3H)。

[0278] 制备实施例 32:1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-(S,S)-1,2-丁二醇的合成

[0279]

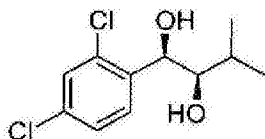


[0280] 所用方法与制备实施例 14 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-反-1-丁烯(制备实施例 7)代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯(制备实施例 1)从而获得题述化合物(0.25g,得率 60-95%)。

[0281] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.00(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H), 1.60-1.65(m, 1H), 2.35(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.12(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.13-4.18(m, 1H), 5.36(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.35(m, 3H)。

[0282] 制备实施例 33:1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-(R,R)-1,2-丁二醇的合成

[0283]

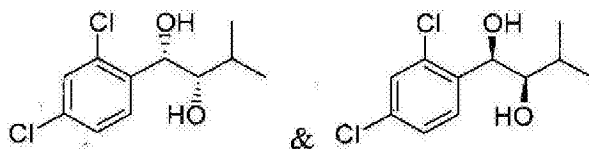


[0284] 所用方法与制备实施例 15 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-反-1-丁烯(制备实施例 7)代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯(制备实施例 1)从而获得题述化合物(0.36g,得率 60-95%)。

[0285] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.00(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H), 1.60-1.65(m, 1H), 2.35(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.12(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.13-4.18(m, 1H), 5.36(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.35(m, 3H)

[0286] 制备实施例 34:1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-(S,S)-1,2-丁二醇和 1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-(R,R)-1,2-丁二醇混合物的合成

[0287]

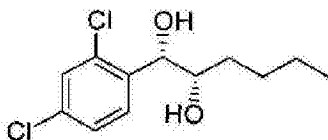


[0288] 所用方法与制备实施例 16 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-反-1-丁烯(制备实施例 7)代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯(制备实施例 1)从而获得题述化合物(0.26g,得率 60-95%)。

[0289] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.00(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H), 1.60-1.65(m, 1H), 2.35(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.12(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.13-4.18(m, 1H), 5.36(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.35(m, 3H)

[0290] 制备实施例 35:1-(2,4-二氯苯基)-(S,S)-1,2-己二醇的合成

[0291]



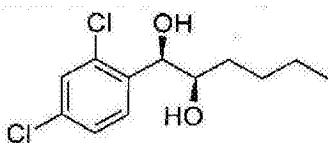
[0292] 所用方法与制备实施例 14 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-反-1-己烯(制备实施例 8)代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯(制备实施例 1)从而获得题述化合物(1.1g,得率 60-90%)。

[0293] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.89-0.93(m, 3H), 1.30-1.39(m, 2H), 1.49-1.52(m, 2H),

1.56-1.62(m, 2H), 2.05(d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 2.74(d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 3.72-3.77(m, 1H), 4.98(t, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.50(m, 3H)

[0294] 制备实施例 36: 1-(2,4-二氯苯基)-(R,R)-1,2-己二醇的合成

[0295]

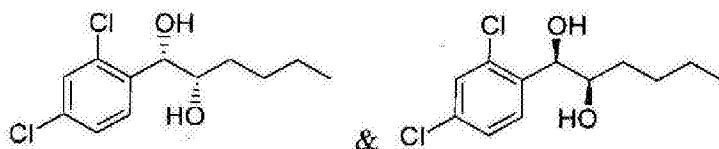


[0296] 所用方法与制备实施例 15 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-反-1-己烯(制备实施例 8)代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯(制备实施例 1)从而获得题述化合物(1.2g,得率 60-95%)。

[0297] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.89-0.93(m, 3H), 1.30-1.39(m, 2H), 1.49-1.52(m, 2H), 1.56-1.62(m, 2H), 2.05(d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 2.74(d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 3.72-3.77(m, 1H), 4.98(t, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.50(m, 3H)

[0298] 制备实施例 37: 1-(2,4-二氯苯基)-(S,S)-1,2-己二醇和 1-(2,4-二氯苯基)-(R,R)-1,2-己二醇混合物的合成

[0299]

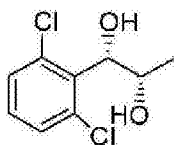


[0300] 所用方法与制备实施例 16 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-反-1-己烯(制备实施例 8)代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯(制备实施例 1)从而获得题述化合物(0.67g,得率 60-95%)。

[0301] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.89-0.93(m, 3H), 1.30-1.39(m, 2H), 1.49-1.52(m, 2H), 1.56-1.62(m, 2H), 2.05(d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 2.74(d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 3.72-3.77(m, 1H), 4.98(t, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.50(m, 3H)

[0302] 制备实施例 38: 1-(2,6-二氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇的合成

[0303]

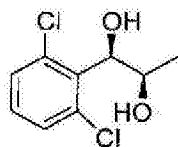


[0304] 所用方法与制备实施例 14 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-反-1-丙烯(制备实施例 9)代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯(制备实施例 1)从而获得题述化合物(0.9g,得率 60-90%)。

[0305] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.10(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 2.72(d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.10(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.47-4.54(m, 1H), 5.24(t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.36(m, 3H)

[0306] 制备实施例 39: 1-(2,6-二氯苯基)-(R,R)-1,2-丙二醇的合成

[0307]

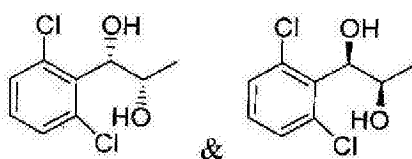


[0308] 所用方法与制备实施例 15 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-反-1-丙烯(制备实施例 9)代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯(制备实施例 1)从而获得题述化合物(0.84g,得率 60-90%)。

[0309] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.10(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 2.72(d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.10(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.47-4.54(m, 1H), 5.24(t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.36(m, 3H)

[0310] 制备实施例 40:1-(2,6-二氯苯基)-(S, S)-1,2-丙二醇和 1-(2,6-二氯苯基)-(R, R)-1,2-丙二醇混合物的合成

[0311]

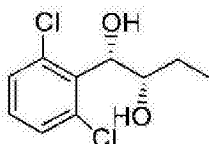


[0312] 所用方法与制备实施例 16 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-反-1-丙烯(制备实施例 9)代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯(制备实施例 1)从而获得题述化合物(0.91g,得率 60-90%)。

[0313] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.10(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 2.72(d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.10(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.47-4.54(m, 1H), 5.24(t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.36(m, 3H)

[0314] 制备实施例 41:1-(2,6-二氯苯基)-(S, S)-1,2-丁二醇的合成

[0315]

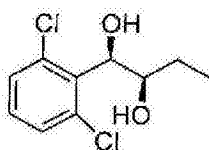


[0316] 所用方法与制备实施例 14 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-反-1-丁烯(制备实施例 10)代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯(制备实施例 1)从而获得题述化合物(1.23g,得率 60-95%)。

[0317] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.97(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H), 1.26-1.53(m, 2H), 2.64(dd, $J = 0.8\text{Hz}$, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.14(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.22-4.26(m, 1H), 5.26(t, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.35(m, 3H)

[0318] 制备实施例 42:1-(2,6-二氯苯基)-(R, R)-1,2-丁二醇的合成

[0319]



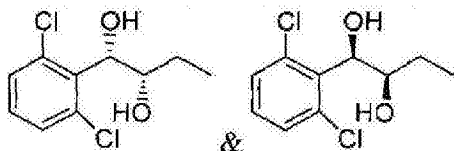
[0320] 所用方法与制备实施例 15 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-反-1-丁烯(制备实施例 10)代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯(制备实施例 1)从而获得题述化合

物 (0.96g, 得率 60-95%)。

[0321] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.97 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H), 1.26-1.53 (m, 2H), 2.64 (dd, $J = 0.8\text{Hz}$, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.14 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.22-4.26 (m, 1H), 5.26 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.35 (m, 3H)

[0322] 制备实施例 43: 1-(2,6-二氯苯基)-(S,S)-1,2-丁二醇和 1-(2,6-二氯苯基)-(R,R)-1,2-丁二醇混合物的合成

[0323]

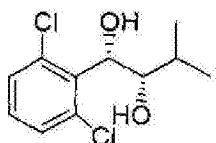


[0324] 所用方法与制备实施例 16 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-反-1-丁烯 (制备实施例 10) 代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯 (制备实施例 1) 从而获得题述化合物 (0.86g, 得率 60-95%)。

[0325] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.97 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H), 1.26-1.53 (m, 2H), 2.64 (dd, $J = 0.8\text{Hz}$, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.14 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.22-4.26 (m, 1H), 5.26 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.35 (m, 3H)

[0326] 制备实施例 44: 1-(2,6-二氯苯基)-3-甲基-(S,S)-1,2-丁二醇的合成

[0327]

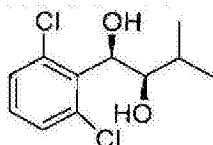


[0328] 所用方法与制备实施例 14 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-3-甲基-反-1-丁烯 (制备实施例 11) 代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯 (制备实施例 1) 从而获得题述化合物 (0.25g, 得率 60-95%)。

[0329] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.00 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H), 1.60-1.65 (m, 1H), 2.35 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.12 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.13-4.18 (m, 1H), 5.36 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.35 (m, 3H)

[0330] 制备实施例 45: 1-(2,6-二氯苯基)-3-甲基-(R,R)-1,2-丁二醇的合成

[0331]

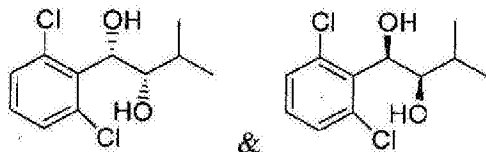


[0332] 所用方法与制备实施例 15 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-3-甲基-反-1-丁烯 (制备实施例 11) 代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯 (制备实施例 1) 从而获得题述化合物 (0.37g, 得率 60-95%)。

[0333] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.00 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H), 1.60-1.65 (m, 1H), 2.35 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.12 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.13-4.18 (m, 1H), 5.36 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.35 (m, 3H)

[0334] 制备实施例 46:1-(2,6-二氯苯基)-3-甲基-(S,S)-1,2-丁二醇和1-(2,6-二氯苯基)-3-甲基-(R,R)-1,2-丁二醇的混合物的合成

[0335]

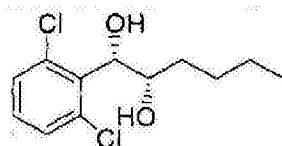


[0336] 所用方法与制备实施例 16 所述基本相同,除了使用1-(2,6-二氯苯基)-3-甲基-反-1-丁烯(制备实施例 11)代替1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯(制备实施例 1)从而获得题述化合物(0.47g,得率 60-95%)。

[0337] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.00(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H), 1.60-1.65(m, 1H), 2.35(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.12(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.13-4.18(m, 1H), 5.36(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.35(m, 3H)

[0338] 制备实施例 47:1-(2,6-二氯苯基)-(S,S)-1,2-己二醇的合成

[0339]

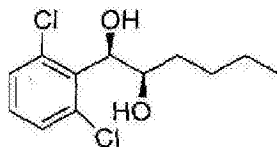


[0340] 所用方法与制备实施例 14 所述基本相同,除了使用1-(2,6-二氯苯基)-反-1-己烯(制备实施例 12)代替1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯(制备实施例 1)从而获得题述化合物(0.36g,得率 60-90%)。

[0341] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.85(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.31(m, 4H), 1.45-1.53(m, 2H), 2.61-2.62(m, 1H), 3.12(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.28-4.33(m, 1H), 5.25(t, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.35(m, 3H)

[0342] 制备实施例 48:1-(2,6-二氯苯基)-(R,R)-1,2-己二醇的合成

[0343]

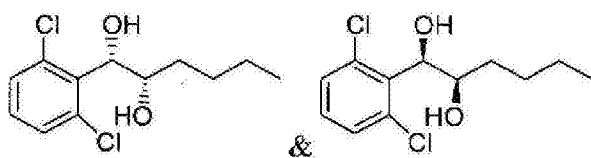


[0344] 所用方法与制备实施例 15 所述基本相同,除了使用1-(2,6-二氯苯基)-反-1-己烯(制备实施例 12)代替1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯(制备实施例 1)从而获得题述化合物(0.58g,得率 60-90%)。

[0345] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.85(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.31(m, 4H), 1.45-1.53(m, 2H), 2.61-2.62(m, 1H), 3.12(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.28-4.33(m, 1H), 5.25(t, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.35(m, 3H)

[0346] 制备实施例 49:1-(2,6-二氯苯基)-(S,S)-1,2-己二醇和1-(2,6-二氯苯基)-(R,R)-1,2-己二醇混合物的合成

[0347]

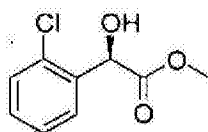


[0348] 所用方法与制备实施例 16 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-反-1-己烯(制备实施例 12)代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯(制备实施例 1)从而获得题述化合物(0.62g,得率 60-90%)。

[0349] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.85 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.31 (m, 4H), 1.45-1.53 (m, 2H), 2.61-2.62 (m, 1H), 3.12 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.28-4.33 (m, 1H), 5.25 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.35 (m, 3H)

[0350] 制备实施例 50 :2-(2-氯苯基)-(R)-2-羟基乙酸甲酯的合成

[0351]

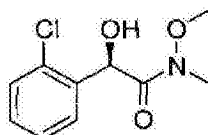


[0352] 将 15g R 型 2-氯扁桃酸与甲醇 (CH_3OH , 150ml) 和三氯氧磷 (POCl_3 , 0.76ml) 在烧瓶中混合,并在室温下用磁力搅拌器搅拌 6 小时。反应完成后,用亚硫酸钠 (Na_2SO_3) 水溶液和乙酸乙酯 (EA) 洗涤所获产物。然后,有机层经无水硫酸镁 (MgSO_4) 脱水、过滤并在减压条件下浓缩。用硅胶柱层析对浓缩残留物进行纯化从而获得题述化合物 (15.64g, 得率 95%)。

[0353] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.59 (d, $J = 5.2$, 1H), 3.79 (t, $J = 6.0$, 3H), 5.59 (d, $J = 5.2$, 1H), 7.28-7.43 (m, 4H)

[0354] 制备实施例 51 :2-(2-氯苯基)-(R)-2-羟基-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺的合成

[0355]

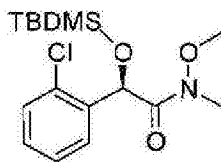


[0356] 将 N,0-二甲基羟胺盐酸盐 (N,0-二甲基羟胺·HCl, 15.2g) 溶解在二氯甲烷 (DCM, 150ml) 中,用冰浴冷却至 0°C 。然后,向其中缓慢滴加 77.7ml 含 2.0M 三甲基铝的己烷持续 30 分钟。此后,撤去冰浴,将所得产物在室温下搅拌 2 小时。在室温下,向其中滴加甲基-2-(2-氯苯基)-(R)-2-羟基乙酸 (15.64g) 的二氯甲烷 (DCM, 150ml) 溶液并持续 30 分钟,进行回流 12 小时。反应完成后,将所得产物冷却至 0°C ,缓慢滴加盐酸 (HCl, 200ml) 进行洗涤。所得有机层经蒸馏水和盐水洗涤、经无水硫酸镁 (MgSO_4) 脱水、过滤并在减压条件下浓缩。浓缩残留物用硅胶柱层析纯化从而获得题述化合物 (14.68g, 得率 82%)。

[0357] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.23 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 4.33 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 5.81 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.42 (m, 4H)

[0358] 制备实施例 52 :2-(2-氯苯基)-N-甲氧基-(R)-2-(叔丁基二甲基硅氧基)-N-甲基乙酰胺的合成

[0359]

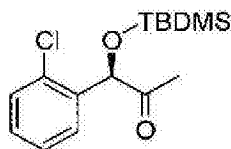


[0360] 将制备实施例 51 中制得的 2-(2-氯苯基)-(R)-2-羟基-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺 (0.81g, 3.52mmol) 溶解在二氯甲烷 (DCM) 中, 冷却至 0℃。缓慢加入咪唑 (Imidazole) (0.36g, 5.28mmol) 并搅拌。缓慢加入 TBDMS-Cl (叔丁基二甲基硅基氯, 0.79g, 5.28mmol)。反应完成后, 将反应混合物经 H₂O 淬灭。分离并收集有机层。水相层用 CH₂Cl₂ (300mL) 萃取, 并用 MgSO₄ 干燥。真空下浓缩从而获得题述化合物 (0.97g, 80-95%)。

[0361] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.03 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 2.97 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 5.83 (s, 1H), 7.25-7.60 (m, 4H)

[0362] 制备实施例 53: 1-(2-氯苯基)-(R)-1-(叔丁基二甲基-硅氧基)丙烷-2-酮的合成

[0363]

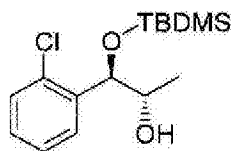


[0364] 将制备实施例 52 中所得 2-(2-氯苯基)-N-甲氧基-(R)-2-(叔丁基二甲基硅氧基)-N-甲基乙酰胺 (0.9g) 溶解在四氢呋喃 (THF) 中, 并冷却至 0℃。滴加 3.0M 甲基溴化镁 (MeMgBr, 2.18ml) 溶液的乙醚溶液持续 30 分钟, 所得产物在 0℃ 下搅拌。反应完成后, 加入乙醚。所得产物经 10% (w/v) 硫酸氢钾 (KHSO₄, 100ml) 洗涤后再用盐水洗涤。所得有机层经无水硫酸镁 (MgSO₄) 干燥、过滤并在减压条件下浓缩。浓缩残留物用硅胶柱层析纯化从而得到题述化合物 (0.69g, 得率 85-95%)。

[0365] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.3 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 2.18 (s, 3H), 5.50 (s, 1H), 7.27-7.56 (m, 4H)

[0366] 制备实施例 54: 1-(2-氯苯基)-(R)-1-(叔丁基二甲基-硅氧基)-(S)-2-丙醇的合成

[0367]

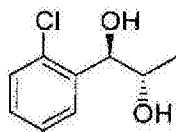


[0368] 将制备实施例 53 中得到的 1-(2-氯苯基)-(R)-1-(叔丁基二甲基-硅氧基)丙烷-2-酮 (0.14g) 溶解在乙醚中, 并冷却至 -78℃。缓慢加入硼氢化锌 (Zn(BH₄)₂), 并搅拌所得产物。反应完成后, 将所得产物用 H₂O 洗涤。所得有机层经 H₂O 洗涤、经无水硫酸镁 (MgSO₄) 干燥、过滤并在减压条件下浓缩。浓缩残留物用硅胶柱层析纯化从而得到题述化合物 (0.04g, 得率 25-33%, 顺式: 反式 = 2:1)。

[0369] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.11 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.07 (d, J = 6.4, 3H), 2.05 (d, J = 6.4, 1H), 4.01-4.05 (m, 1H), 5.18 (d, J = 4.0, 1H), 7.20-7.56 (m, 4H)

[0370] 制备实施例 55 :1-(2-氯苯基)-(R,S)-1,2-丙二醇的合成

[0371]

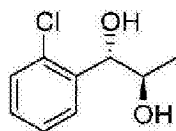


[0372] 将制备实施例 54 中制备的 1-(2-氯苯基)-(R)-1-(叔丁基二甲基-硅氧基)-(S)-2-丙醇 (10.38g) 溶解在甲醇中 (CH_3OH , 100ml), 然后冷却至 0°C 。向所得产物缓慢滴加 8M 盐酸 (HCl , 56.2ml), 然后, 将所得产物加热到室温, 搅拌 15 小时。反应完成后, 将所得产物冷却至 0°C 。将 5N 氢氧化钠 (NaOH , 30ml) 缓慢加入其中, 并将所得产物进行真空浓缩。用乙酸乙酯稀释所得产物。将所得有机层经蒸馏水洗涤、经无水硫酸镁 (MgSO_4) 干燥, 过滤, 并在减压条件下浓缩。浓缩残留物用硅胶柱层析纯化从而得到题述化合物 (7.05g, 得率 60-90%)。

[0373] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.07 (d, $J = 6.8$, 3H), 2.01 (d, $J = 5.6$, 1H), 2.61 (s, 1H), 4.21-4.27 (m, 1H), 5.24 (d, $J = 3.6$, 1H), 7.22-7.64 (m, 4H)

[0374] 制备实施例 56 :1-(2-氯苯基)-(S,R)-1,2-丙二醇的合成

[0375]

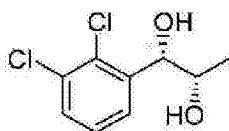


[0376] 所用方法与制备实施例 50-55 所述基本相同, 除了使用 (S)-2-氯扁桃酸代替 (R)-2-氯扁桃酸从而获得题述化合物 (5.04g, 得率 84%)。

[0377] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.07 (d, $J = 6.8$, 3H), 2.00 (d, $J = 5.6$, 1H), 2.54 (d, $J = 3.6$, 1H), 4.22-4.26 (m, 1H), 5.25 (t, $J = 3.2$, 1H), 7.22-7.65 (m, 4H)

[0378] 制备实施例 57 :1-(2,3-二氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇的合成

[0379]

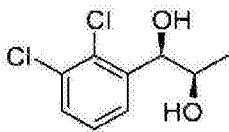


[0380] 所用方法与制备实施例 14 所述基本相同, 除了使用 1-(2,3-二氯苯基)-反-1-丙烯 (制备实施例 13) 代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯 (制备实施例 1) 从而获得题述化合物 (0.9g, 得率 60-90%)。

[0381] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.10 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 2.72 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.10 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.47-4.54 (m, 1H), 5.24 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.18- (m, 3H)

[0382] 制备实施例 58 :1-(2,3-二氯苯基)-(R,R)-1,2-丙二醇的合成

[0383]



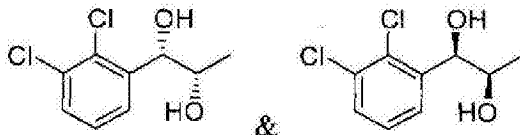
[0384] 所用方法与制备实施例 15 所述基本相同, 除了使用 1-(2,3-二氯苯基)-反-1-丙

烯（制备实施例 13）代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯（制备实施例 1）从而获得题述化合物（0.84g, 得率 60-90%）。

[0385] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.10 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 2.72 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.10 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.47-4.54 (m, 1H), 5.24 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.18- (m, 3H)

[0386] 制备实施例 59: 1-(2,3-二氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇和 1-(2,3-二氯苯基)-(R,R)-1,2-丙二醇混合物的合成

[0387]

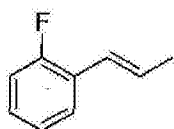


[0388] 所用方法与制备实施例 16 所述基本相同,除了使用 1-(2,3-二氯苯基)-反-1-丙烯（制备实施例 13）代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯（制备实施例 1）从而获得题述化合物（0.91g, 得率 60-90%）。

[0389] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.10 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 2.72 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.10 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.47-4.54 (m, 1H), 5.24 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.18- (m, 3H)

[0390] 制备实施例 60: 1-(2-氟苯基)-反-1-丙烯的合成

[0391]

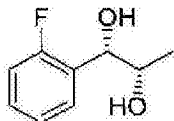


[0392] 所用方法与制备实施例 1 所述基本相同,除了使用 2-氟苯甲醛代替 2-氯苯甲醛从而获得题述化合物（6.67g, 得率 61%）。

[0393] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.94 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 6.30-6.38 (m, 1H), 6.57 (d, $J = 16\text{Hz}$, 1H), 7.00-7.41 (m, 4H)

[0394] 制备实施例 61: 合成 1-(2-氟苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇的合成

[0395]

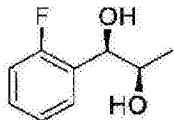


[0396] 所用方法与制备实施例 14 所述基本相同,除了使用 1-(2-氟苯基)-反-1-丙烯（制备实施例 60）代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯（制备实施例 1）从而获得题述化合物（6.46g, 得率 78%）。

[0397] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.15 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 2.43 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 2.69 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 3.90-3.98 (m, 1H), 4.78 (dd, $J = 4.4, 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.04-7.50 (m, 4H)

[0398] 制备实施例 62: 1-(2-氟苯基)-(R,R)-1,2-丙二醇的合成

[0399]

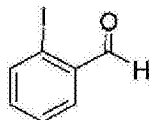


[0400] 所用方法与制备实施例 15 所述基本相同,除了使用 1-(2- 氟苯基)-反-1- 丙烯 (制备实施例 60) 代替 1-(2- 氯苯基)-反-1- 丙烯 (制备实施例 1) 从而获得题述化合物 (3.29g, 得率 79%)。

[0401] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.15 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 2.43 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 2.69 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 3.90-3.98 (m, 1H), 4.78 (dd, $J = 4.4, 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.04-7.50 (m, 4H)

[0402] 制备实施例 63 :2- 碘代苯甲醛的合成

[0403]

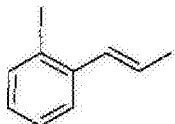


[0404] 在烧瓶中,将 2- 碘苄醇 (4g, 17.09mmol) 溶解在二氯甲烷 (MC, 85ml) 中,然后将氧化锰 (MnO_2 , 14.86g, 170.92mmol) 加入其中。将所得的反应产物在回流条件下搅拌。反应完成后,所得反应产物冷却至室温后经硅藻土 (celite) 过滤并浓缩得到题述化合物 (3.6g, 得率 91%)。

[0405] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.99 (m, 4H), 10.10 (s, 1H)

[0406] 制备实施例 64 :1-(2- 碘苯基)-反-1- 丙烯的合成

[0407]

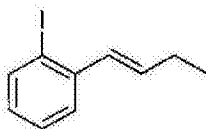


[0408] 所用方法与制备实施例 1 所述基本相同,除了使用 2- 碘代苯甲醛 (制备实施例 63) 代替 2- 氯代苯甲醛从而获得题述化合物 (3.4g, 得率 65%)。

[0409] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.95 (dd, $J = 6.8\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$, 3H), 6.09-6.18 (m, 1H), 6.60 (dd, $J = 15.66\text{Hz}, 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.89-7.84 (m, 4H)

[0410] 制备实施例 65 :1-(2- 碘苯基)-反-1- 丁烯的合成

[0411]

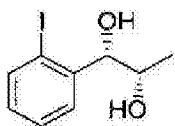


[0412] 所用方法与制备实施例 64 所述基本相同,除了使用 3- 庚酮代替 3- 戊酮从而获得题述化合物 (8.5g, 得率 75%)。

[0413] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.46 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H), 2.26-2.34 (m, 2H), 6.17 (dt, $J = 15.6\text{Hz}, 6.6\text{Hz}$, 1H), 6.57 (d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 6.89-7.85 (m, 4H)

[0414] 制备实施例 66 :1-(2- 碘苯基)-(S, S)-1,2- 丙二醇的合成

[0415]



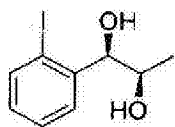
[0416] 所用方法与制备实施例 14 所述基本相同,除了使用 1-(2- 碘苯基)-反-1- 丙烯

(制备实施例 64) 代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯 (制备实施例 1) 从而获得题述化合物 (3.4g, 得率 88%)。

[0417] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.27 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 2.26 (br s, 1H), 2.74 (brs, 1H), 3.99 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 4.81 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.01-7.87 (m, 4H)

[0418] 制备实施例 67 : 1-(2-碘苯基)-(R, R)-1,2-丙二醇的合成

[0419]

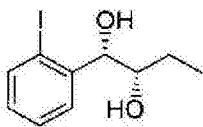


[0420] 所用方法与制备实施例 15 所述基本相同,除了使用 1-(2-碘苯基)-反-1-丙烯 (制备实施例 64) 代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯 (制备实施例 1) 从而获得题述化合物 (7.4g, 得率 84%)。

[0421] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.26 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 2.35 (br s, 1H), 2.85 (brd, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.98 (t, $J = 6.2\text{Hz}$, 1H), 4.80 (dd, $J = 5.0, 4.4\text{Hz}$, 1H), 7.00-7.87 (m, 4H)

[0422] 制备实施例 68 : 1-(2-碘苯基)-(S, S)-1,2-丁二醇的合成

[0423]

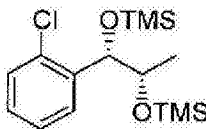


[0424] 所用方法与制备实施例 14 所述基本相同,除了使用 1-(2-碘苯基)-反-1-丁烯 (制备实施例 65) 代替 1-(2-氯苯基)-反-1-丙烯 (制备实施例 1) 从而获得题述化合物 (9.5g, 得率 84%)。

[0425] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.04 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H), 1.60-1.71 (m, 2H), 2.07 (brs, 1H), 2.74 (br s, 1H), 3.71-3.76 (m, 1H), 4.87 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.01-7.87 (m, 4H)

[0426] 制备实施例 69 : 1-(2-氯苯基)-(S, S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷的制备

[0427]

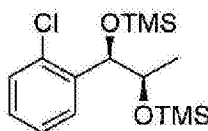


[0428] 在 0°C 、 N_2 下,向 1-(2-氯苯基)-(S, S)-1,2-丙二醇 (制备实施例 14, 67g, 0.35mol) 的 CH_2Cl_2 (670ml) 搅拌溶液中加入 Et_3N (200mL, 1.43mol) 和 TMSCl (113.9mL, 0.89mol)。将反应混合物在 0°C 下搅拌 3 小时。反应混合物用 0°C 的 H_2O (650mL) 进行淬灭。分离并收集有机层。水相层用 CH_2Cl_2 (300mL) 萃取,经 MgSO_4 干燥。经真空浓缩后得到粗品 (104.18g, 117.44%)。

[0429] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.053 (s, 9H), 0.044 (s, 9H), 1.15 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 3H), 3.977-3.918 (m, 1H), 4.973 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 7.207-7.165 (m, 1H), 7.321-7.245 (m, 2H), 7.566-7.543 (m, 1H).

[0430] 制备实施例 70 : 1-(2-氯苯基)-(R, R)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷的制备

[0431]

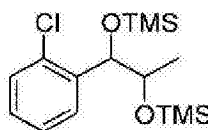


[0432] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-(R,R)-1,2-丙二醇(制备实施例 15)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(8.5g,得率 90-120%)。

[0433] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ -0.053(s, 9H), 0.044(s, 9H), 1.15(d, J = 5.6Hz, 3H), 3.977-3.918(m, 1H), 4.973(d, J = 6.4Hz, 1H), 7.21-7.54(m, 4H)

[0434] 制备实施例 71:1-(2-氯苯基)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷的制备

[0435]

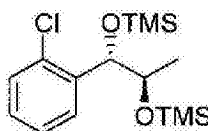


[0436] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)丙烷-1,2-二醇(制备实施例 16)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(5.2g,得率 90-120%)。

[0437] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ -0.053(s, 9H), 0.044(s, 9H), 1.15(d, J = 5.6Hz, 3H), 3.977-3.918(m, 1H), 4.973(d, J = 6.4Hz, 1H), 7.21-7.54(m, 4H)

[0438] 制备实施例 72:1-(2-氯苯基)-(S,R)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷的制备

[0439]

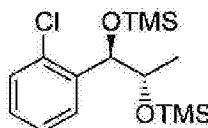


[0440] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-(S,R)-1,2-丙二醇(制备实施例 56)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(3.4g,得率 90-120%)。

[0441] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ -0.053(s, 9H), 0.044(s, 9H), 1.15(d, J = 5.6Hz, 3H), 3.977-3.918(m, 1H), 4.973(d, J = 6.4Hz, 1H), 7.21-7.54(m, 4H)

[0442] 制备实施例 73:1-(2-氯苯基)-(R,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷的制备

[0443]

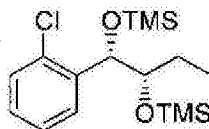


[0444] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-(R,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 55)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(3.2g,得率 90-120%)。

[0445] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ -0.053(s, 9H), 0.044(s, 9H), 1.15(d, J = 5.6Hz, 3H), 3.977-3.918(m, 1H), 4.973(d, J = 6.4Hz, 1H), 7.21-7.54(m, 4H)

[0446] 制备实施例 74:1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丁烷的制备

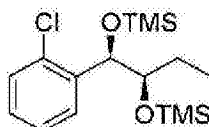
[0447]



[0448] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丁二醇(制备实施例 17)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(3.6g,得率 90-120%)。

[0449] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ -0.053(s, 9H), 0.044(s, 9H), 1.01(t, J = 7.4Hz, 3H), 1.52-1.65(m, 2H), 3.69-3.75(m, 1H), 5.05(t, J = 5.0Hz, 1H), 7.23-7.54(m, 4H)

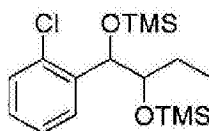
[0450] 制备实施例 75:1-(2-氯苯基)-(R,R)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丁烷的制备
[0451]



[0452] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-(R,R)-1,2-丁二醇(制备实施例 18)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(3.5g,得率 90-120%)。

[0453] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ -0.053(s, 9H), 0.044(s, 9H), 1.01(t, J = 7.4Hz, 3H), 1.52-1.65(m, 2H), 3.69-3.75(m, 1H), 5.05(t, J = 5.0Hz, 1H), 7.23-7.54(m, 4H)

[0454] 制备实施例 76:1-(2-氯苯基)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丁烷的制备
[0455]

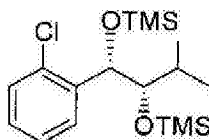


[0456] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-1,2-丁二醇(制备实施例 19)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(3.0g,得率 90-120%)。

[0457] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ -0.053(s, 9H), 0.044(s, 9H), 1.01(t, J = 7.4Hz, 3H), 1.52-1.65(m, 2H), 3.69-3.75(m, 1H), 5.05(t, J = 5.0Hz, 1H), 7.23-7.54(m, 4H)

[0458] 制备实施例 77:1-(2-氯苯基)-3-甲基-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-丁烷的制备

[0459]



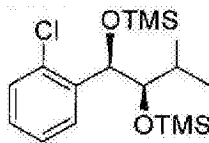
[0460] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-3-甲基-(S,S)-1,2-丁二醇(制备实施例 20)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(2.7g,得率 90-120%)。

[0461] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ -0.053(s, 9H), 0.044(s, 9H), 1.07(t, J = 7.2Hz, 6H),

1.83-1.89 (m, 1H), 3.53-3.56 (m, 1H), 5.22-5.25 (m, 1H), 7.23-7.55 (m, 4H)

[0462] 制备实施例 78 : 1-(2-氯苯基)-3-甲基-(R,R)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-丁烷的制备

[0463]

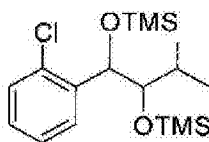


[0464] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-3-甲基-(R,R)-1,2-丁二醇(制备实施例 21)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(2.4g,得率 90-120%)。

[0465] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ -0.053(s, 9H), 0.044(s, 9H), 1.07(t, J = 7.2Hz, 6H), 1.83-1.89(m, 1H), 3.53-3.56(m, 1H), 5.22-5.25(m, 1H), 7.23-7.55(m, 4H)

[0466] 制备实施例 79 : 1-(2-氯苯基)-3-甲基-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-丁烷的制备

[0467]

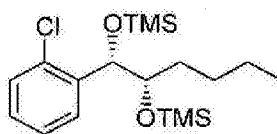


[0468] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-3-甲基-1,2-丁二醇(制备实施例 22)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(2.8g,得率 90-120%)。

[0469] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ -0.053(s, 9H), 0.044(s, 9H), 1.07(t, J = 7.2Hz, 6H), 1.83-1.89(m, 1H), 3.53-3.56(m, 1H), 5.22-5.25(m, 1H), 7.23-7.55(m, 4H)

[0470] 制备实施例 80 : 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-己烷的制备

[0471]

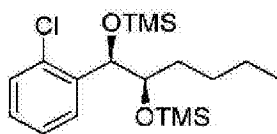


[0472] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-己二醇(制备实施例 23)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(3.1g,得率 90-120%)。

[0473] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ -0.053(s, 9H), 0.044(s, 9H), 0.90(t, J = 7.2Hz, 3H), 1.35-1.65(m, 6H), 3.78-3.83(m, 1H), 5.04(t, J = 5.0Hz, 1H), 7.23-7.53(m, 4H)

[0474] 制备实施例 81 : 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-己烷的制备

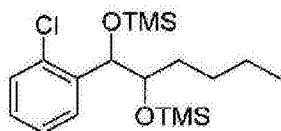
[0475]



[0476] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-(R,R)-1,2-己二醇(制备实施例 24)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(3.3g,得率 90-120%)。

[0477] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0.053 (s, 9H), 0.044 (s, 9H), 0.90 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.35-1.65 (m, 6H), 3.78-3.83 (m, 1H), 5.04 (t, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.53 (m, 4H)

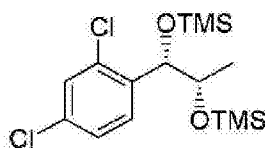
[0478] 制备实施例 82 : 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-己烷的制备
[0479]



[0480] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-1,2-己二醇(制备实施例 25)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(3.2g,得率 90-120%)。

[0481] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0.053 (s, 9H), 0.044 (s, 9H), 0.90 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.35-1.65 (m, 6H), 3.78-3.83 (m, 1H), 5.04 (t, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.53 (m, 4H)

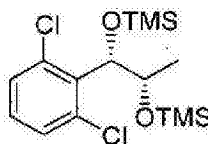
[0482] 制备实施例 83 : 1-(2,4-二氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-丙烷的制备
[0483]



[0484] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 26)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(2.4g,得率 90-120%)。

[0485] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0.053 (s, 9H), 0.044 (s, 9H), 1.22 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 3.90-3.95 (m, 1H), 4.94 (t, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.31 (dd, $J = 2.0\text{Hz}$, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H),

[0486] 制备实施例 84 : 1-(2,6-二氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-丙烷的制备
[0487]

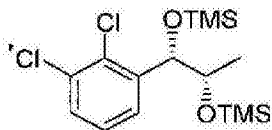


[0488] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 38)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(3.4g,得率 90-120%)。

[0489] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0.053 (s, 9H), 0.044 (s, 9H), 1.10 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 4.47-4.54 (m, 1H), 5.24 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.36 (m, 3H)

[0490] 制备实施例 85 :1-(2,3-二氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-丙烷的制备

[0491]

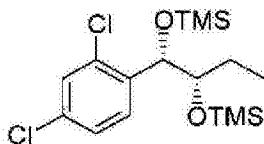


[0492] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2,3-二氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 57)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(2.2g,得率 90-120%)。

[0493] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0.053 (s, 9H), 0.044 (s, 9H), 1.10 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 4.47-4.54 (m, 1H), 5.24 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.22 (m, 3H)

[0494] 制备实施例 86 :1-(2,4-二氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-丁烷的制备

[0495]

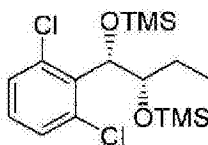


[0496] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-(S,S)-1,2-丁二醇(制备实施例 29)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(3.1g,得率 90-120%)。

[0497] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0.053 (s, 9H), 0.044 (s, 9H), 1.02 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H), 1.54-1.61 (m, 2H), 3.65-3.68 (m, 1H), 5.01 (t, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.49 (m, 3H)

[0498] 制备实施例 87 :1-(2,6-二氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-丁烷的制备

[0499]

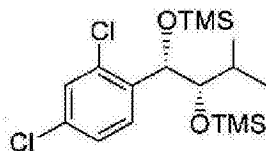


[0500] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-(S,S)-1,2-丁二醇(制备实施例 41)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(2.8g,得率 90-120%)。

[0501] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0.053 (s, 9H), 0.044 (s, 9H), 0.97 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H), 1.26-1.53 (m, 2H), 4.22-4.26 (m, 1H), 5.26 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.35 (m, 3H)

[0502] 制备实施例 88 :1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-丁烷的制备

[0503]

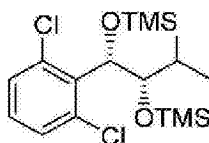


[0504] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-(S,S)-1,2-丁二醇(制备实施例 32)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(2.7g,得率 90-120%)。

[0505] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ -0.053(s,9H),0.044(s,9H),1.00(d, J = 6.8Hz,6H),1.60-1.65(m,1H),4.13-4.18(m,1H),5.36(t, J = 7.6Hz,1H),7.30-7.53(m,3H)

[0506] 制备实施例 89:1-(2,6-二氯苯基)-3-甲基-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-丁烷的制备

[0507]

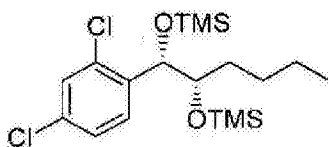


[0508] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-3-甲基-(S,S)-1,2-丁二醇(制备实施例 44)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(3.3g,得率 90-120%)。

[0509] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ -0.053(s,9H),0.044(s,9H),1.00(d, J = 6.8Hz,6H),1.60-1.65(m,1H),4.13-4.18(m,1H),5.36(t, J = 7.6Hz,1H),7.17-7.35(m,3H)

[0510] 制备实施例 90:1-(2,4-二氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-己烷的制备

[0511]

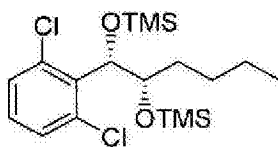


[0512] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-(S,S)-1,2-己二醇(制备实施例 90)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(3.6g,得率 90-120%)。

[0513] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ -0.053(s,9H),0.044(s,9H),0.89-0.93(m,3H),1.30-1.39(m,2H),1.49-1.52(m,2H),1.56-1.6(m,2H),3.72-3.77(m,1H),4.98(t, J = 4.8Hz,1H),7.28-7.50(m,3H)

[0514] 制备实施例 91:1-(2,6-二氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-己烷的制备

[0515]

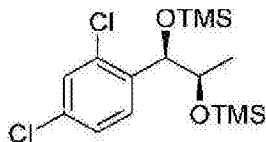


[0516] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-(S,S)-1,2-己二醇(制备实施例 47)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(2.8g,得率 90-120%)。

[0517] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0.053 (s, 9H), 0.044 (s, 9H), 0.85 (t, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.31 (m, 4H), 1.45-1.53 (m, 2H), 4.28-4.33 (m, 1H), 5.25 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.35 (m, 3H)

[0518] 制备实施例 92: 1-(2,4-二氯苯基)-(R,R)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-丙烷的制备

[0519]

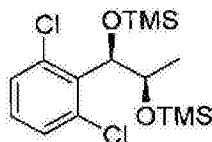


[0520] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-(R,R)-1,2-丙二醇(制备实施例 27)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(2.2g,得率 90-120%)。

[0521] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0.053 (s, 9H), 0.044 (s, 9H), 1.22 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 3.90-3.95 (m, 1H), 4.94 (t, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.49 (m, 3H)

[0522] 制备实施例 93: 1-(2,6-二氯苯基)-(R,R)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-丙烷的制备

[0523]

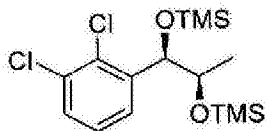


[0524] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-(R,R)-1,2-丙二醇(制备实施例 39)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(2.6g,得率 90-120%)。

[0525] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0.053 (s, 9H), 0.044 (s, 9H), 1.10 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 4.47-4.54 (m, 1H), 5.24 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.36 (m, 3H)

[0526] 制备实施例 94: 1-(2,3-二氯苯基)-(R,R)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-丙烷的制备

[0527]



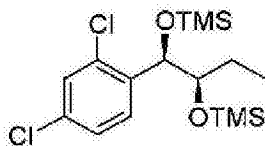
[0528] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2,3-二氯苯基)-(R,R)-1,2-丙二醇(制备实施例 58)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(2.9g,得率 90-120%)。

[0529] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0.053 (s, 9H), 0.044 (s, 9H), 1.10 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H),

4.47-4.54(m, 1H), 5.24(t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.22(m, 3H)

[0530] 制备实施例 95:1-(2,4-二氯苯基)-(R,R)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-丁烷的制备

[0531]

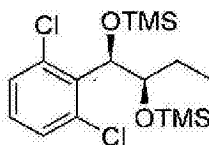


[0532] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-(R,R)-1,2-丁二醇(制备实施例 30)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(3.6g,得率 90-120%)。

[0533] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0.053(s, 9H), 0.044(s, 9H), 1.02(d, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H), 1.54-1.61(m, 2H), 3.65-3.68(m, 1H), 5.01(t, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.49(m, 3H)

[0534] 制备实施例 96:1-(2,6-二氯苯基)-(R,R)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-丁烷的制备

[0535]

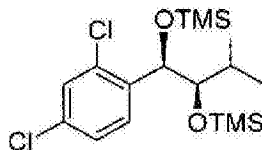


[0536] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-(R,R)-1,2-丁二醇(制备实施例 42)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(3.3g,得率 90-120%)。

[0537] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0.053(s, 9H), 0.044(s, 9H), 0.97(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H), 1.26-1.53(m, 2H), 4.22-4.26(m, 1H), 5.26(t, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.35(m, 3H)

[0538] 制备实施例 97:1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-(R,R)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-丁烷的制备

[0539]

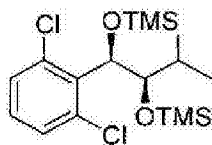


[0540] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-(R,R)-1,2-丁二醇(制备实施例 33)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(3.5g,得率 90-120%)。

[0541] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0.053(s, 9H), 0.044(s, 9H), 1.00(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H), 1.60-1.65(m, 1H), 4.13-4.18(m, 1H), 5.36(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.53(m, 3H)

[0542] 制备实施例 98:1-(2,6-二氯苯基)-3-甲基-(R,R)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-丁烷的制备

[0543]

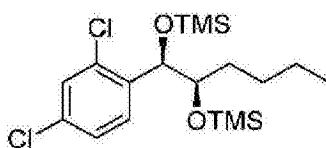


[0544] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-(R,R)-1,2-丙二醇(制备实施例 45)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(3.4g,得率 90-120%)。

[0545] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0.053 (s, 9H), 0.044 (s, 9H), 1.00 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H), 1.60-1.65 (m, 1H), 4.13-4.18 (m, 1H), 5.36 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.35 (m, 3H)

[0546] 制备实施例 99 : 1-(2,4-二氯苯基)-(R,R)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-己烷的制备

[0547]

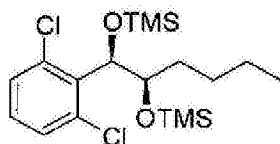


[0548] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-(R,R)-1,2-己二醇(制备实施例 36)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(3.6g,得率 90-120%)。

[0549] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0.053 (s, 9H), 0.044 (s, 9H), 0.89-0.93 (m, 3H), 1.30-1.39 (m, 2H), 1.49-1.52 (m, 2H), 1.56-1.62 (m, 2H), 3.72-3.77 (m, 1H), 4.98 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.50 (m, 3H)

[0550] 制备实施例 100 : 1-(2,6-二氯苯基)-(R,R)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-己烷的制备

[0551]

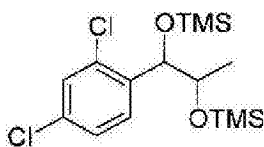


[0552] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-(R,R)-1,2-己二醇(制备实施例 48)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(3.3g,得率 90-120%)。

[0553] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0.053 (s, 9H), 0.044 (s, 9H), 0.85 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.31 (m, 4H), 1.45-1.53 (m, 2H), 4.28-4.33 (m, 1H), 5.25 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.35 (m, 3H)

[0554] 制备实施例 101 : 1-(2,4-二氯苯基)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-丙烷的制备

[0555]

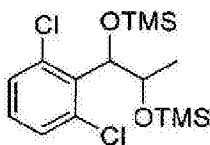


[0556] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-1,2-丙

二醇（制备实施例 28）代替 1-(2-氯苯基)-(S, S)-1,2-丙二醇（制备实施例 14）从而获得题述化合物（2.6g, 得率 90-120%）。

[0557] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0.053 (s, 9H), 0.044 (s, 9H), 1.22 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 3.90-3.95 (m, 1H), 4.94 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.49 (m, 3H)

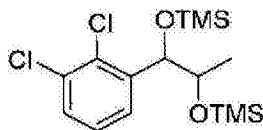
[0558] 制备实施例 102 : 1-(2,6-二氯苯基)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-丙烷的制备 [0559]



[0560] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-1,2-丙二醇（制备实施例 40）代替 1-(2-氯苯基)-(S, S)-1,2-丙二醇（制备实施例 14）从而获得题述化合物（3.1g, 得率 90-120%）。

[0561] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0.053 (s, 9H), 0.044 (s, 9H), 1.10 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 4.47-4.54 (m, 1H), 5.24 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.36 (m, 3H)

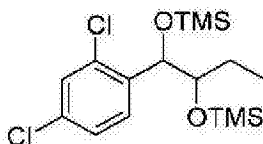
[0562] 制备实施例 103 : 1-(2,3-二氯苯基)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-丙烷的制备 [0563]



[0564] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2,3-二氯苯基)-1,2-丙二醇（制备实施例 59）代替 1-(2-氯苯基)-(S, S)-1,2-丙二醇（制备实施例 14）从而获得题述化合物（2.7g, 得率 90-120%）。

[0565] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0.053 (s, 9H), 0.044 (s, 9H), 1.10 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 4.47-4.54 (m, 1H), 5.24 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.22 (m, 3H)

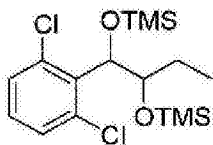
[0566] 制备实施例 104 : 1-(2,4-二氯苯基)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-丁烷的制备 [0567]



[0568] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-1,2-丁二醇（制备实施例 31）代替 1-(2-氯苯基)-(S, S)-1,2-丙二醇（制备实施例 14）从而获得题述化合物（2.9g, 得率 90-120%）。

[0569] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0.053 (s, 9H), 0.044 (s, 9H), 1.02 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H), 1.54-1.61 (m, 2H), 3.65-3.68 (m, 1H), 5.01 (t, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.49 (m, 3H)

[0570] 制备实施例 105 : 1-(2,6-二氯苯基)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-丁烷的制备 [0571]

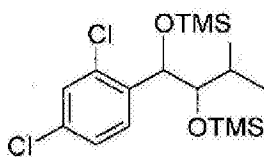


[0572] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-1,2-丁二醇(制备实施例 43)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(3.1g,得率 90-120%)。

[0573] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ -0.053(s,9H),0.044(s,9H),0.97(t, J = 7.6Hz,3H),1.26-1.53(m,2H),4.22-4.26(m,1H),5.26(t, J = 8.4Hz,1H),7.17-7.35(m,3H)

[0574] 制备实施例 106:1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-丁烷的制备

[0575]

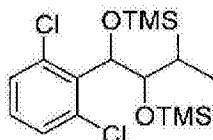


[0576] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-1,2-丁二醇(制备实施例 34)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(2.7g,得率 90-120%)。

[0577] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ -0.053(s,9H),0.044(s,9H),1.00(d, J = 6.8Hz,6H),1.60-1.65(m,1H),4.13-4.18(m,1H),5.36(t, J = 7.6Hz,1H),7.30-7.53(m,3H)

[0578] 制备实施例 107:1-(2,6-二氯苯基)-3-甲基-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-丁烷的制备

[0579]

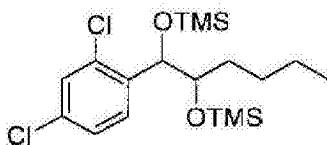


[0580] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-3-甲基-1,2-丁二醇(制备实施例 46)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(2.6g,得率 90-120%)。

[0581] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ -0.053(s,9H),0.044(s,9H),1.00(d, J = 6.8Hz,6H),1.60-1.65(m,1H),4.13-4.18(m,1H),5.36(t, J = 7.6Hz,1H),7.17-7.35(m,3H)

[0582] 制备实施例 108:1-(2,4-二氯苯基)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-己烷的制备

[0583]

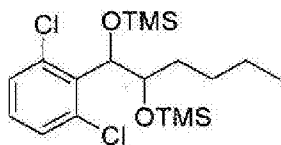


[0584] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-1,2-己二醇(制备实施例 37)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获

得题述化合物 (3.7g, 得率 90-120%)。

[0585] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0.053 (s, 9H), 0.044 (s, 9H), 0.89-0.93 (m, 3H), 1.30-1.39 (m, 2H), 1.49-1.52 (m, 2H), 1.56-1.62 (m, 2H), 3.72-3.77 (m, 1H), 4.98 (t, J = 4.8Hz, 1H), 7.28-7.50 (m, 3H)

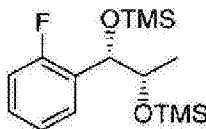
[0586] 制备实施例 109 : 1-(2,6-二氯苯基)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-己烷的制备
[0587]



[0588] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-1,2-己二醇 (制备实施例 49) 代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇 (制备实施例 14) 从而获得题述化合物 (3.2g, 得率 90-120%)。

[0589] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0.053 (s, 9H), 0.044 (s, 9H), 0.85 (t, J = 6.7Hz, 3H), 1.20-1.31 (m, 4H), 1.45-1.53 (m, 2H), 4.28-4.33 (m, 1H), 5.25 (t, J = 8.4Hz, 1H), 7.18-7.35 (m, 3H)

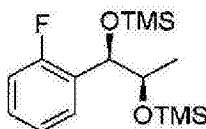
[0590] 制备实施例 110 : 1-(2-氟苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-丙烷的制备
[0591]



[0592] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2-氟苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇 (制备实施例 61) 代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇 (制备实施例 14) 从而获得题述化合物 (2.8g, 得率 90-120%)。

[0593] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0.053 (s, 9H), 0.044 (s, 9H), 1.15 (d, J = 6.4Hz, 3H), 3.90-3.98 (m, 1H), 4.78 (dd, J = 4.4, 7.2Hz, 1H), 7.04-7.50 (m, 4H)

[0594] 制备实施例 111 : 1-(2-氟苯基)-(R,R)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-丙烷的制备
[0595]

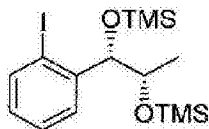


[0596] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2-氟苯基)-(R,R)-1,2-丙二醇 (制备实施例 62) 代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇 (制备实施例 14) 从而获得题述化合物 (2.5g, 得率 90-120%)。

[0597] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0.053 (s, 9H), 0.044 (s, 9H), 1.15 (d, J = 6.4Hz, 3H), 3.90-3.98 (m, 1H), 4.78 (dd, J = 4.4, 7.2Hz, 1H), 7.04-7.50 (m, 4H)

[0598] 制备实施例 112 : 1-(2-碘苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-丙烷的制备

[0599]

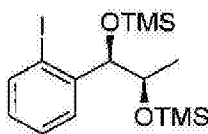


[0600] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2-碘苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 66)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(3.1g,得率 90-120%)。

[0601] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0.053 (s, 9H), 0.044 (s, 9H), 1.27 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 3.99 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 4.81 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.01-7.87 (m, 4H)

[0602] 制备实施例 113:1-(2-碘苯基)-(R,R)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-丙烷的制备

[0603]

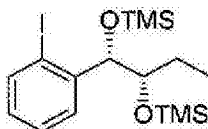


[0604] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2-碘苯基)-(R,R)-1,2-丙二醇(制备实施例 67)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(2.8g,得率 90-120%)。

[0605] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0.053 (s, 9H), 0.044 (s, 9H), 1.26 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 3.98 (t, $J = 6.2\text{Hz}$, 1H), 4.88 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 7.00-7.87 (m, 4H)

[0606] 制备实施例 114:1-(2-碘苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)-丁烷的制备

[0607]

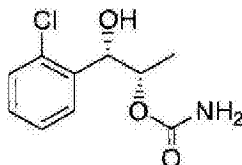


[0608] 所用方法与制备实施例 69 所述基本相同,除了使用 1-(2-碘苯基)-(S,S)-1,2-丁二醇(制备实施例 68)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(3.3g,得率 90-120%)。

[0609] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0.053 (s, 9H), 0.044 (s, 9H), 1.04 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H), 1.60-1.71 (m, 2H), 3.71-3.76 (m, 1H), 4.87 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.01-7.87 (m, 4H)

[0610] 实施例 1:1-(2-氯甲苯)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-氨基甲酸酯(1)的制备

[0611]



[0612] 在 0°C 下,将氯磺酰异氰酸酯(62.5mL, 0.71mol)加入到粗制 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例 69, 104g, 0.31mol)的甲苯(670mL)搅拌

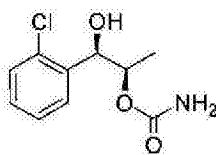
溶液中。将反应混合物搅拌 2 小时。将反应混合物用冰水淬灭,然后用另外的冷水 (500ml) 搅拌 2 小时。分离有机层后,用饱和 NaHCO_3 (400mL) 调节 pH 至 2-3,并用 EtOAc (300 毫升 $\times$ 3) 萃取。EtOAc 层用饱和 NaHCO_3 (500mL) 和 H_2O (500mL) 洗涤。有机相用活性炭处理 1.5 小时。有机相经硅藻土过滤,并用 MgSO_4 干燥。真空过滤并浓缩得到题述白色固体化合物 (得率 85% (71.1g), ee = 99.9% MP = 83-84[$^{\circ}\text{C}$] [Z1], $[\alpha]_D = +57.8$ (c = 0.25, MeOH))

[0613] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.24 (d, J = 6.4, 3H), 2.91 (d, J = 4.8, 1H), 4.68 (brs, 2H), 5.06-5.09 (m, 1H), 5.18-5.21 (m, 1H), 7.23-7.39 (m, 3H), 7.55 (dd, J = 1.6, J = 7.8, 1H)

[0614] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 16.4, 73.1, 75.0, 127.0, 128.4, 129.1, 129.5, 132.7, 138.0, 156.6

[0615] 实施例 2 : 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-氨基甲酸酯 (2) 的制备

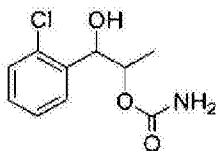
[0616]



[0617] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-(R, R)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷 (制备实施例 70) 代替 1-(2-氯苯基)-(S, S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷 (制备实施例 69) 从而获得题述化合物 (5.7g, 得率 60-90%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.24 (d, J = 6.4, 3H), 2.91 (d, J = 4.8, 1H), 4.68 (brs, 2H), 5.06-5.09 (m, 1H), 5.18-5.21 (m, 1H), 7.23-7.39 (m, 3H), 7.55 (dd, J = 1.6, J = 7.8, 1H)

[0618] 实施例 3 : 1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-氨基甲酸酯 (3) 的制备

[0619]

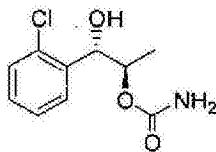


[0620] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷 (制备实施例 71) 代替 1-(2-氯苯基)-(S, S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷 (制备实施例 69) 从而获得题述化合物 (3.8g, 得率 60-90%)。

[0621] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.24 (d, J = 6.4, 3H), 2.91 (d, J = 4.8, 1H), 4.68 (brs, 2H), 5.06-5.09 (m, 1H), 5.18-5.21 (m, 1H), 7.23-7.39 (m, 3H), 7.55 (dd, J = 1.6, J = 7.8, 1H)

[0622] 实施例 4 : 1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(R)-2-氨基甲酸酯 (4) 的制备

[0623]

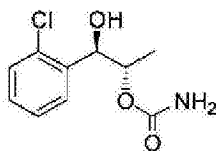


[0624] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-(S, R)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷 (制备实施例 72) 代替 1-(2-氯苯基)-(S, S)-1,2-(双三甲基甲硅

烷氧基)丙烷(制备实施例69)从而获得题述化合物(2.4g,得率60-90%)。

[0625] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.24(d, J = 6.4, 3H), 2.91(d, J = 4.8, 1H), 4.68(brs, 2H), 5.06-5.09(m, 1H), 5.18-5.21(m, 1H), 7.23-7.39(m, 3H), 7.55(dd, J = 1.6, J = 7.8, 1H)

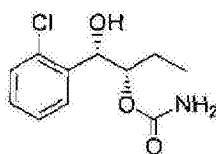
[0626] 实施例5:1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(S)-2-氨基甲酸酯(5)的制备
[0627]



[0628] 所用方法与实施例1所述基本相同,除了使用1-(2-氯苯基)-(R, S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例73)代替1-(2-氯苯基)-(S, S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例69)从而获得题述化合物(2.3g,得率60-90%)。

[0629] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.24(d, J = 6.4, 3H), 2.91(d, J = 4.8, 1H), 4.68(brs, 2H), 5.06-5.09(m, 1H), 5.18-5.21(m, 1H), 7.23-7.39(m, 3H), 7.55(dd, J = 1.6, J = 7.8, 1H)

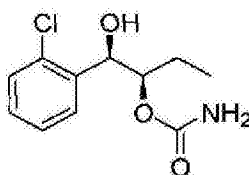
[0630] 实施例6:1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丁基-(S)-2-氨基甲酸酯(6)的制备
[0631]



[0632] 所用方法与实施例1所述基本相同,除了使用1-(2-氯苯基)-(S, S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丁烷(制备实施例74)代替1-(2-氯苯基)-(S, S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例69)从而获得题述化合物(2.6g,得率60-90%)。

[0633] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.96(t, J = 7.4Hz, 3H), 1.57-1.73(m, 2H), 3.01(d, J = 5.6Hz, 1H), 4.74(brs, 2H), 4.95(dt, J = 7.2, 8.8Hz, 1H), 5.23(t, J = 5.6Hz, 1H), 7.22-7.54(m, 4H)

[0634] 实施例7:1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丁基-(R)-2-氨基甲酸酯(7)的合成
[0635]

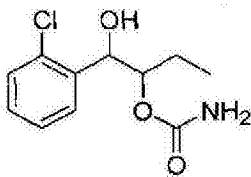


[0636] 所用方法与实施例1所述基本相同,除了使用1-(2-氯苯基)-(R, R)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丁烷(制备实施例75)代替1-(2-氯苯基)-(S, S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例69)从而获得题述化合物(2.5g,得率60-90%)。

[0637] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.94(t, J = 7.4Hz, 3H), 1.53-1.73(m, 2H), 2.92(s, 1H), 4.78(brs, 2H), 4.91-4.96(m, 1H), 5.22(d, J = 5.5Hz, 1H), 7.20-7.54(m, 4H)

[0638] 实施例8:1-(2-氯苯基)-1-羟丁基-2-氨基甲酸酯(8)的合成

[0639]

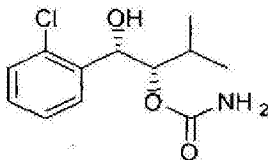


[0640] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丁烷(制备实施例 76)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例 69)从而获得题述化合物(1.9g,得率 60-90%)。

[0641] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.97(t, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 1.58-1.74(m, 2H), 2.94(d, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 4.69(brs, 2H), 4.94-4.99(m, 1H), 5.24(d, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.56(m, 4H)

[0642] 实施例 9:1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟基-3-甲基-丁基-(S)-2-氨基甲酸酯(9)的合成

[0643]

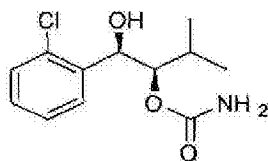


[0644] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-3-甲基-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丁烷(制备实施例 77)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例 69)从而获得题述化合物(1.7g,得率 60-90%)。

[0645] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.01(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.09(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 2.06(m, 1H), 2.75(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 4.58(brs, 2H), 4.85-4.88(m, 1H), 5.34-5.37(m, 1H), 7.22-7.33(m, 2H), 7.35-7.37(m, 1H), 7.51-7.53(m, 1H)

[0646] 实施例 10:1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟基-3-甲基-丁基-(R)-2-氨基甲酸酯(10)的合成

[0647]

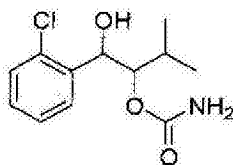


[0648] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-3-甲基-(R,R)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丁烷(制备实施例 78)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例 69)从而获得题述化合物(1.6g,得率 60-90%)。

[0649] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.01(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.09(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 2.06(m, 1H), 2.73(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 4.57(brs, 2H), 4.85-4.88(m, 1H), 5.34-5.37(m, 1H), 7.24-7.30(m, 2H), 7.35-7.37(m, 1H), 7.51-7.53(m, 1H)

[0650] 实施例 11:1-(2-氯苯基)-1-羟基-3-甲基-丁基-2-氨基甲酸酯(11)的合成

[0651]

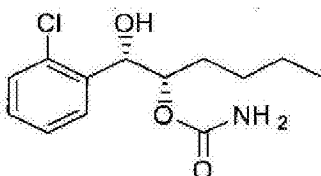


[0652] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-3-甲基-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丁烷(制备实施例 79)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例 69)从而获得题述化合物(1.7g,得率 60-90%)。

[0653] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.00(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.09(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 2.08(m, 1H), 2.76(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 4.59(brs, 2H), 4.87(dd, $J = 7.2\text{Hz}$, 4.4Hz, 1H), 5.36(t, $J = 4.6$, 1H), 7.23-7.54(m, 4H)

[0654] 实施例 12:1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟己基-(S)-2-氨基甲酸酯(12)的合成

[0655]

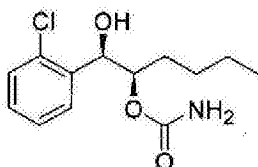


[0656] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)己烷(制备实施例 80)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例 69)从而获得题述化合物(2.3g,得率 60-90%)。

[0657] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.88(d, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 1.33-1.42(m, 4H), 1.53-1.71(m, 2H), 2.89(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 4.64(brs, 2H), 5.04(dt, $J = 5.0$, 9.0Hz, 1H), 5.20(t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.55(m, 4H)

[0658] 实施例 13:1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟己基-(R)-2-氨基甲酸酯(13)的合成

[0659]

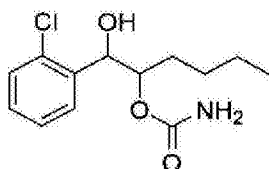


[0660] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-(R,R)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)己烷(制备实施例 81)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例 69)从而获得题述化合物(2.2g,得率 60-90%)。

[0661] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.89(d, $J = 5\text{Hz}$, 3H), 1.28-1.43(m, 4H), 1.52-1.58(m, 1H), 1.65-1.72(m, 1H), 2.90(d, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 4.64(brs, 2H), 5.01-5.06(m, 1H), 5.22(t, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.56(m, 4H)

[0662] 实施例 14:1-(2-氯苯基)-1-羟己基-2-氨基甲酸酯(14)的合成

[0663]

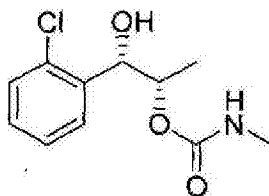


[0664] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)己烷(制备实施例 82)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例 69)从而获得题述化合物(2.1g,得率 60-90%)。

[0665] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.88(d, $J = 5\text{Hz}$, 3H), 1.31-1.43(m, 4H), 1.63-1.70(m, 1H), 1.52-1.60(m, 1H), 3.06(d, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 4.75(brs, 2H), 5.00-5.05(m, 1H), 5.21(t, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.55(m, 4H)

[0666] 实施例 15 :1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-N-甲基氨基甲酸酯(15)的合成

[0667]

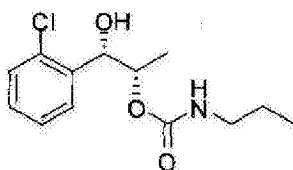


[0668] 将制备实施例 14 中制得的 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(2.4克)、四氢呋喃(THF, 12ml)、和羰基二咪唑(CDI, 3.12g)加入烧瓶中,在室温下搅拌。大约 3 小时后,将甲胺溶液(CH_3NH_2 , 4ml(在 EtOH 中为 33%))加入其中。当反应完成后,将得到的产物用 1M 盐酸溶液和乙酸乙酯(EA)洗涤。分离的有机层经无水硫酸镁(MgSO_4)脱水、过滤并在减压条件下浓缩。将浓缩的残留物用硅胶柱层析法纯化,得到所述化合物(1.6g,得率 51%)。

[0669] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.03-1.25(m, 3H), 2.76(s, 3H), 3.34(s, 1H), 4.80(br s, 1H), 5.04(t, $J = 12.5\text{Hz}$, 1H), 5.14(s, 1H), 7.20-7.53(m, 4H)

[0670] 实施例 16 :1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-N-丙基氨基甲酸酯(16)的合成

[0671]

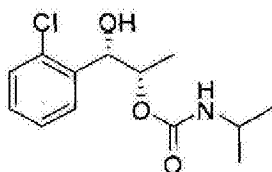


[0672] 所用方法与实施例 15 所述基本相同,除了使用丙胺代替甲胺溶液(EtOH 中的 CH_3NH_2)从而获得题述化合物(0.79g,得率 25%)。

[0673] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.90(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20(d, $J = 5.96\text{Hz}$, 3H), 1.49(dd, $J = 14.2\text{Hz}$, 2H), 3.11(d, $J = 6.28\text{Hz}$, 2H), 3.34(s, 1H), 4.84(brs, 1H), 5.05(t, $J = 5.88\text{Hz}$, 1H), 5.14(s, 1H), 7.22-7.53(m, 4H)

[0674] 实施例 17 :1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(R)-2-N-异丙基氨基甲酸酯(17)的合成

[0675]

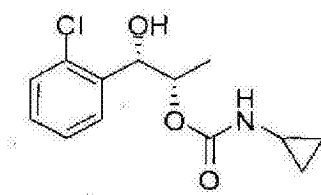


[0676] 所用方法与实施例 15 所述基本相同,除了使用异丙胺代替甲胺溶液 (EtOH 中的 CH_3NH_2) 从而获得题述化合物 (1.5g, 得率 41%)。

[0677] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.14 (dd, $J = 6.5\text{Hz}$, 6H), 1.19 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 3.21 (s, 1H), 3.73–3.82 (m, 1H), 4.59 (brs, 1H), 5.01–5.07 (m, 1H), 5.14 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.20–7.53 (m, 4H)

[0678] 实施例 18 : 1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(R)-2-N-环丙基氨基甲酸酯 (18) 的合成

[0679]

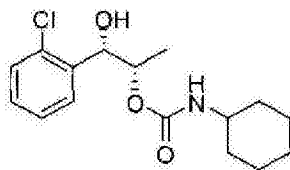


[0680] 所用方法与实施例 15 所述基本相同,除了使用环丙胺代替甲胺溶液 (EtOH 中的 CH_3NH_2) 从而获得题述化合物 (2.2g, 得率 43%)。

[0681] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.50–0.56 (m, 2H), 0.74 (d, $J = 7.21\text{Hz}$, 2H), 1.25 (s, 3H), 2.56–2.61 (m, 1H), 3.72 (s, 1H), 4.98 (brs, 1H), 5.05–5.11 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.23–7.54 (m, 4H)

[0682] 实施例 19 : 1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(R)-2-N-环己基氨基甲酸酯 (19) 的合成

[0683]

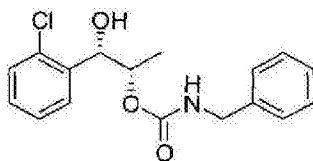


[0684] 所用方法与实施例 15 所述基本相同,除了使用环己胺代替甲胺溶液 (EtOH 中的 CH_3NH_2) 从而获得题述化合物 (1.1g, 得率 26%)。

[0685] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.06–1.40 (m, 7H), 1.56–1.61 (m, 2H), 1.69–1.71 (m, 2H), 1.87–1.94 (m, 2H), 3.19 (d, $J = 4.32\text{Hz}$, 1H), 3.45 (s, 1H), 4.64 (brs, 1H), 5.02–5.07 (m, 1H), 5.14 (t, $J = 6.08\text{Hz}$, 1H), 7.20–7.53 (m, 4H)

[0686] 实施例 20 : 1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-N-氨基甲酸苄酯 (20) 的合成

[0687]

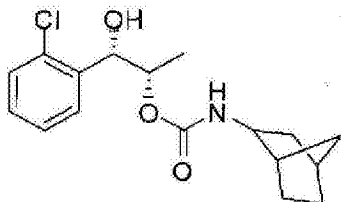


[0688] 所用方法与实施例 15 所述基本相同,除了使用苄胺代替甲胺溶液 (EtOH 中的 CH_3NH_2) 从而获得题述化合物 (1.2g, 得率 18%)。

[0689] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.27 (d, $J = 10\text{Hz}$, 3H), 3.12 (d, $J = 5\text{Hz}$, 1H), 4.37 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 5.12-5.19 (m, 3H), 7.15-7.56 (m, 9H)

[0690] 实施例 21 :1-(2-氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-N-二环[2,2,1]庚烷氨基甲酸酯 (21) 的合成

[0691]

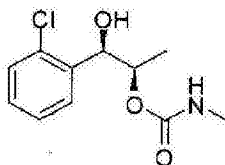


[0692] 所用方法与实施例 15 所述基本相同,除了使用 2-氨基降冰片烷代替甲胺溶液 (EtOH 中的 CH_3NH_2) 从而获得题述化合物 (1.7g, 得率 32%)。

[0693] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.08-1.35 (m, 9H), 1.65 (brs, 1H), 1.75-1.71 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.27-2.30 (m, 1H), 3.23-3.29 (m, 1H), 3.47-3.52 (m, 1H), 4.67 (brs, 1H), 5.01-5.09 (m, 1H), 5.12-5.18 (m, 1H), 7.22-7.55 (m, 4H)

[0694] 实施例 22 :1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-甲基氨基甲酸酯 (22) 的合成

[0695]

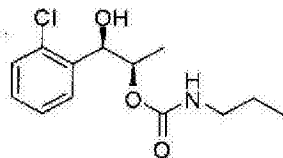


[0696] 所用方法与实施例 15 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-(R, R)-1,2-丙二醇 (制备实施例 15) 代替 1-(2-氯苯基)-(S, S)-1,2-丙二醇 (制备实施例 14) 从而获得题述化合物 (3.36g, 得率 60%)。

[0697] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.20 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 2.80 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 3H), 3.20 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 4.75 (brs, 1H), 5.03-5.09 (m, 1H), 5.14-5.17 (m, 1H), 7.22-7.55 (m, 4H)

[0698] 实施例 23 :1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-丙基氨基甲酸酯 (23) 的合成

[0699]



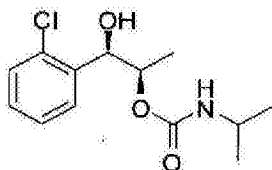
[0700] 所用方法与实施例 22 所述基本相同,除了使用丙胺代替甲胺溶液 (EtOH 中的 CH_3NH_2) 从而获得题述化合物 (3.1g, 得率 53%)。

[0701] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.92 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H), 1.21 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.51 (m, 2H), 3.09-3.14 (m, 2H), 3.28 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 4.82 (brs, 1H), 5.03-5.09 (m, 1H),

5.14-5.17 (m, 1H), 7.22-7.55 (m, 4H)

[0702] 实施例 24 : 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-异丙基氨基甲酸酯 (24) 的合成

[0703]

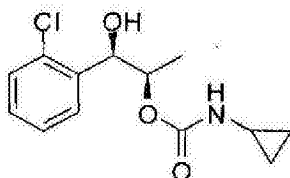


[0704] 所用方法与实施例 22 所述基本相同,除了使用异丙胺代替甲胺溶液 (EtOH 中的 CH_3NH_2) 从而获得题述化合物 (0.61g, 得率 27%)。

[0705] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.88-1.16 (m, 6H), 1.19-1.26 (m, 3H), 3.34 (s, 1H), 3.71-3.78 (m, 1H), 4.62 (brs, 1H), 5.03 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 5.13 (d, $J = 4.9\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.53 (m, 4H)

[0706] 实施例 25 : 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-环丙基氨基甲酸酯 (25) 的合成

[0707]

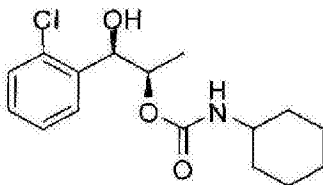


[0708] 所用方法与实施例 22 所述基本相同,除了使用环丙胺代替甲胺溶液 (EtOH 中的 CH_3NH_2) 从而获得题述化合物 (3.7g, 得率 60%)。

[0709] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.49-0.54 (m, 2H), 0.74 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.22 (s, 3H), 2.55-2.60 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 5.04-5.11 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 7.23-7.54 (m, 4H)

[0710] 实施例 26 : 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-环己基氨基甲酸酯 (26) 的合成

[0711]

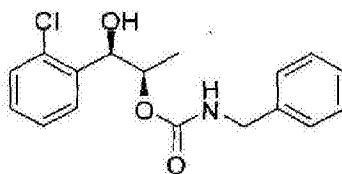


[0712] 所用方法与实施例 22 所述基本相同,除了使用环己胺代替甲胺溶液 (EtOH 中的 CH_3NH_2) 从而获得题述化合物 (1.9g, 得率 28%)。

[0713] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.05-1.38 (m, 8H), 1.58-1.70 (m, 3H), 1.85-1.95 (m, 2H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.56 (s, 1H), 4.79 (brs, 1H), 5.01-5.07 (m, 1H), 5.14 (t, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.54 (m, 4H)

[0714] 实施例 27 : 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-氨基甲酸苄酯 (27) 的合成

[0715]

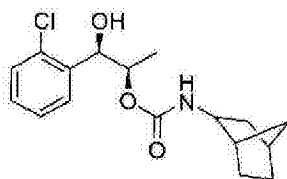


[0716] 所用方法与实施例 22 所述基本相同,除了使用苄胺代替甲胺溶液 (EtOH 中的 CH_3NH_2) 从而获得题述化合物 (0.52g, 得率 19%)。

[0717] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.25 (d, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 1.64 (s, 1H), 3.13 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 4.37 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 5.12–5.19 (m, 2H), 7.23–7.55 (m, 9H)

[0718] 实施例 28 : 1-(2-氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-N-二环[2,2,1]庚烷氨基甲酸酯 (28) 的合成

[0719]

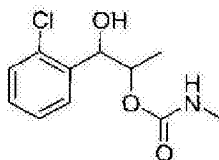


[0720] 所用方法与实施例 22 所述基本相同,除了使用 2-氨基降冰片烷代替甲胺溶液 (EtOH 中的 CH_3NH_2) 从而获得题述化合物 (1.7g, 得率 20—50%)。

[0721] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.08–1.35 (m, 9H), 1.65 (brs, 1H), 1.75–1.71 (m, 1H), 2.14–2.24 (m, 1H), 2.27–2.30 (m, 1H), 3.23–3.29 (m, 1H), 3.47–3.52 (m, 1H), 4.67 (brs, 1H), 5.01–5.09 (m, 1H), 5.12–5.18 (m, 1H), 7.22–7.55 (m, 4H)

[0722] 实施例 29 : 1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-N-甲基氨基甲酸酯 (29) 的合成

[0723]

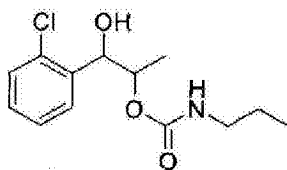


[0724] 所用方法与实施例 15 所述基本相同,除了使用 1-(2-氯苯基)-1,2-丙二醇 (制备实施例 16) 代替 1-(2-氯苯基)-(S, S)-1,2-丙二醇 (制备实施例 14) 从而获得题述化合物 (2.6g, 得率 45%)。

[0725] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.21 (d, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 2.81 (d, $J = 5\text{Hz}$, 3H), 3.14 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 4.72 (brs, 1H), 5.07 (dd, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 5.16 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 7.22–7.56 (m, 4H)

[0726] 实施例 30 : 1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-N-丙基氨基甲酸酯 (30) 的合成

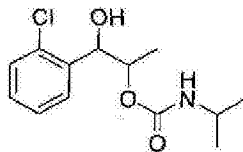
[0727]



[0728] 所用方法与实施例 29 所述基本相同,除了使用丙胺代替甲胺溶液 (EtOH 中的 CH_3NH_2) 从而获得题述化合物 (1.0g, 得率 17%)。

[0729] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.92 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 1.21 (d, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 1.53 (dd, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 3.13 (dd, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 3.28 (d, 1H), 4.82 (s, 1H), 5.06 (dd, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 5.16 (t, $J = 5\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.56 (m, 4H)

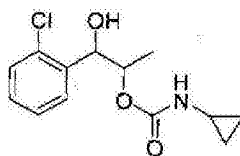
[0730] 实施例 31 : 1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-N-异丙基氨基甲酸酯 (31) 的合成
[0731]



[0732] 所用方法与实施例 29 所述基本相同,除了使用异丙胺代替甲胺溶液 (EtOH 中的 CH_3NH_2) 从而获得题述化合物 (0.54g, 得率 16%)。

[0733] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.16 (dd, $J = 6\text{Hz}$, 6H), 1.21 (d, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 3.23 (d, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 3.75-3.84 (m, 1H), 4.61 (brs, 1H), 5.06 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 5.16 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.56 (m, 4H)

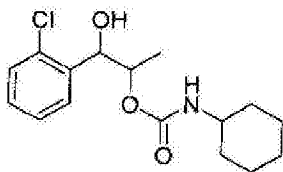
[0734] 实施例 32 : 1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-N-环丙基氨基甲酸酯 (32) 的合成
[0735]



[0736] 所用方法与实施例 29 所述基本相同,除了使用环丙胺代替甲胺溶液 (EtOH 中的 CH_3NH_2) 从而获得题述化合物 (1.0g, 得率 17%)。

[0737] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.50 (t, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 0.77 (t, $J = 3\text{Hz}$, 2H), 1.21 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 2.53-2.59 (m, 1H), 3.22 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 5.08 (dd, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 5.15 (s, 1H), 7.22-7.55 (m, 4H)

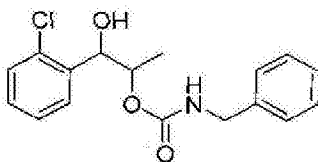
[0738] 实施例 33 : 1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-N-环己基氨基甲酸酯 (33) 的合成
[0739]



[0740] 所用方法与实施例 29 所述基本相同,除了使用环己胺代替甲胺溶液 (EtOH 中的 CH_3NH_2) 从而获得题述化合物 (2.2g, 得率 33%)。

[0741] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.07-1.17 (m, 3H), 1.21 (d, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 1.29-1.42 (m, 3H), 1.72 (dd, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 1.92 (dd, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 3.26 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 3.46 (t, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 4.68 (d, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 5.07 (dd, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 5.16 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.55 (m, 4H)

[0742] 实施例 34 : 1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-N-氨基甲酸苄酯 (34) 的合成
[0743]

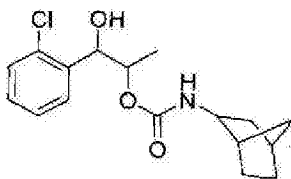


[0744] 所用方法与实施例 29 所述基本相同,除了使用苄胺代替甲胺溶液 (EtOH 中的 CH_3NH_2) 从而获得题述化合物 (1.3g, 得率 19%)。

[0745] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.25 (d, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 3.16 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 4.36 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 5.14 (dd, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 7.23–7.56 (m, 9H), 得率 :19% (1.3g)

[0746] 实施例 35 :1-(2-氯苯基)-1-羟丙基-2-N-二环[2,2,1]庚烷氨基甲酸酯 (35) 的合成

[0747]

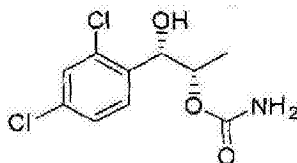


[0748] 所用方法与实施例 29 所述基本相同,除了使用 2-氨基降冰片烷代替甲胺溶液 (EtOH 中的 CH_3NH_2) 从而获得题述化合物 (1.7g, 得率 20–50%)。

[0749] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.08–1.35 (m, 9H), 1.65 (br s, 1H), 1.75–1.71 (m, 1H), 2.14–2.24 (m, 1H), 2.27–2.30 (m, 1H), 3.23–3.29 (m, 1H), 3.47–3.52 (m, 1H), 4.67 (brs, 1H), 5.01–5.09 (m, 1H), 5.12–5.18 (m, 1H), 7.22–7.55 (m, 4H)

[0750] 实施例 36 :1-(2,4-二氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-氨基甲酸酯 (36) 的合成

[0751]

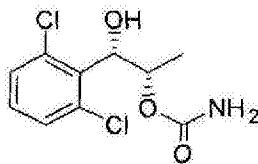


[0752] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷 (制备实施例 83) 代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷 (制备实施例 69) 从而获得题述化合物 (1.8g, 得率 60–90%)。

[0753] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.22 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 4.16 (br t, 1H), 4.96 (br t, 3H), 5.07 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.23–7.52 (m, 3H)

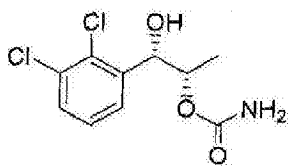
[0754] 实施例 37 :1-(2,6-二氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-氨基甲酸酯 (37) 的合成

[0755]



[0756] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷 (制备实施例 84) 代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷 (制备实施例 69) 从而获得题述化合物 (2.6g, 得率 60–90%)。

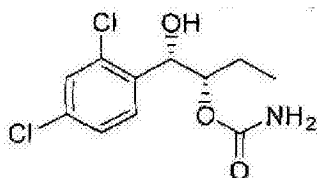
[0757] 实施例 38 :1-(2,3-二氯苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-氨基甲酸酯 (38) 的合成
[0758]



[0759] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2,3-二氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例 85)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例 69)从而获得题述化合物 (1.4g,得率 60-90%)。

[0760] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.15(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 3.66(d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 4.73(br s, 2H), 5.43(t, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 5.62-5.69(m, 1H), 7.18-7.22(m, 3H)

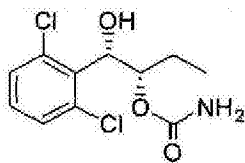
[0761] 实施例 39 :1-(2,4-二氯苯基)-(S)-1-羟丁基-(S)-2-氨基甲酸酯 (39) 的合成
[0762]



[0763] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丁烷(制备实施例 86)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例 69)从而获得题述化合物 (2.3g,得率 60-90%)。

[0764] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.96(t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H), 1.58-1.74(m, 2H), 2.98(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 4.68(br s, 2H), 5.59(dt, $J = 5.2, 8.8\text{Hz}$, 1H), 5.19(t, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.50(m, 3H)

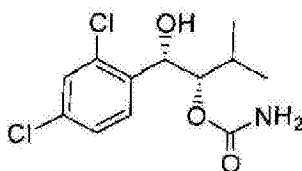
[0765] 实施例 40 :1-(2,6-二氯苯基)-(S)-1-羟丁基-(S)-2-氨基甲酸酯 (40) 的合成
[0766]



[0767] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丁烷(制备实施例 87)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例 69)从而获得题述化合物 (1.7g,得率 60-90%)。

[0768] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.92(t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H), 1.30-1.38(m, 1H), 1.57-1.64(m, 1H), 3.74(d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 4.80(br s, 2H), 5.40-5.50(m, 2H), 7.17-7.34(m, 3H)

[0769] 实施例 41 :1-(2,4-二氯苯基)-(S)-1-羟基-3-甲基-丁基-(S)-2-氨基甲酸酯 (41) 的合成
[0770]

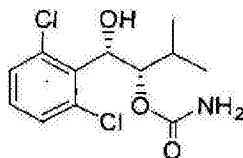


[0771] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丁烷(制备实施例 88)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例 69)从而获得题述化合物(1.9g,得率 60-90%)。

[0772] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.00(t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H), 1.73-1.79(m, 1H), 3.67-3.69(m, 1H), 4.85(br s, 2H), 5.40-5.43(m, 1H), 5.49-5.54(m, 1H), 7.30-7.50(m, 3H)

[0773] 实施例 42: 1-(2,6-二氯苯基)-(S)-1-羟基-3-甲基-丁基-(S)-2-氨基甲酸酯(42)的合成

[0774]

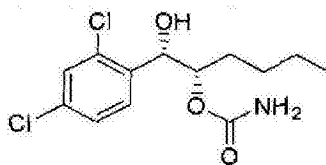


[0775] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丁烷(制备实施例 89)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例 69)从而获得题述化合物(2.4g,得率 60-90%)。

[0776] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.00(t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H), 1.73-1.79(m, 1H), 3.67-3.69(m, 1H), 4.85(br s, 2H), 5.40-5.43(m, 1H), 5.49-5.54(m, 1H), 7.16-7.33(m, 3H)

[0777] 实施例 43: 1-(2,4-二氯苯基)-(S)-1-羟基己基-(S)-2-氨基甲酸酯(43)的合成

[0778]

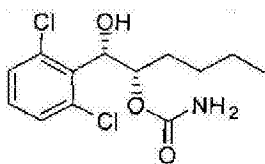


[0779] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)己烷(制备实施例 90)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例 69)从而获得题述化合物(2.2g,得率 60-90%)。

[0780] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.89(t, $J=3.6\text{Hz}$, 3H), 1.28-1.42(m, 4H), 1.52-1.59(m, 1H), 1.64-1.71(m, 1H), 2.98(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.67(br s, 2H), 4.96-5.00(m, 1H), 5.17(t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.49(m, 3H)

[0781] 实施例 44: 1-(2,6-二氯苯基)-(S)-1-羟基己基-(S)-2-氨基甲酸酯(44)的合成

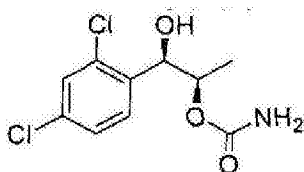
[0782]



[0783] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)己烷(制备实施例 91)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例 69)从而获得题述化合物(2.1g,得率 60-90%)。

[0784] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.84(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.35(m, 4H), 1.36-1.41(m, 1H), 1.59-1.63(m, 1H), 3.71(d, $J = 10.0\text{Hz}$, 1H), 4.74(br s, 2H), 5.40-5.44(m, 1H), 5.52-5.57(m, 1H), 7.17-7.35(m, 3H)

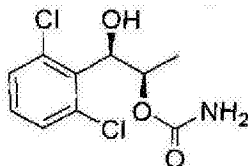
[0785] 实施例 45:1-(2,4-二氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-氨基甲酸酯(45)的合成
[0786]



[0787] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-(R,R)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例 92)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例 69)从而获得题述化合物(1.2g,得率 60-90%)。

[0788] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.22(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 4.16(br s, 1H), 4.96(brs, 3H), 5.07(t, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.52(m, 3H)

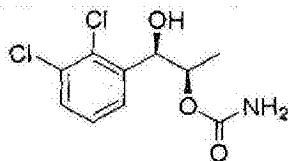
[0789] 实施例 46:1-(2,6-二氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-氨基甲酸酯(46)的合成
[0790]



[0791] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-(R,R)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例 93)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例 69)从而获得题述化合物(1.7g,得率 60-90%)。

[0792] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.15(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 3.66(d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 4.73(br s, 2H), 5.43(t, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 5.62-5.69(m, 1H), 7.18-7.22(m, 3H)

[0793] 实施例 47:1-(2,3-二氯苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-氨基甲酸酯(47)的合成
[0794]

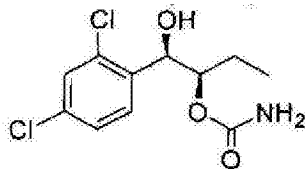


[0795] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2,3-二氯苯基)-(R,R)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例 94)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三

甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例 69)从而获得题述化合物(2.0g,得率 60-90%)。

[0796] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.15(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 3.66(d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 4.73(br s, 2H), 5.43(t, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 5.62-5.69(m, 1H), 7.18-7.22(m, 3H)

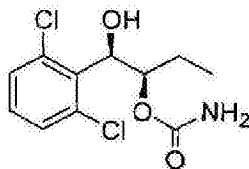
[0797] 实施例 48:1-(2,4-二氯苯基)-(R)-1-羟丁基-(R)-2-氨基甲酸酯(48)的合成
[0798]



[0799] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-(R,R)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丁烷(制备实施例 95)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例 69)从而获得题述化合物(2.3g,得率 60-90%)。

[0800] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.96(d, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H), 1.58-1.74(m, 2H), 2.98(d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 4.68(br s, 2H), 5.59(dt, 8.8Hz, 1H), 5.19(t, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.50(m, 3H)

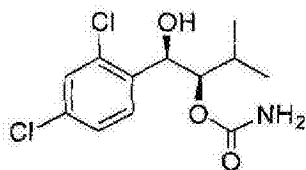
[0801] 实施例 49:1-(2,6-二氯苯基)-(R)-1-羟丁基-(R)-2-氨基甲酸酯(49)的合成
[0802]



[0803] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-(R,R)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丁烷(制备实施例 96)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例 69)从而获得题述化合物(2.5g,得率 60-90%)。

[0804] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.92(t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H), 1.30-1.38(m, 1H), 1.57-1.64(m, 1H), 3.74(d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 4.80(br s, 2H), 5.40-5.50(m, 2H), 7.17-7.34(m, 3H)

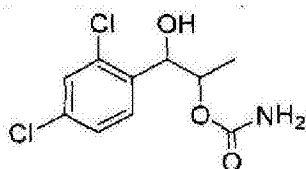
[0805] 实施例 50:1-(2,4-二氯苯基)-(R)-1-羟基-3-甲基-丁基-(R)-2-氨基甲酸酯(50)的合成
[0806]



[0807] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-(R,R)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丁烷(制备实施例 97)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例 69)从而获得题述化合物(2.8g,得率 60-90%)。

[0808] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.00(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 6H), 1.73-1.79(m, 1H), 3.67-3.69(m, 1H), 4.85(br s, 2H), 5.40-5.43(m, 1H), 5.49-5.54(m, 1H), 7.30-7.50(m, 3H)

[0809] 实施例 51:1-(2,6-二氯苯基)-(R)-1-羟基-3-甲基-丁基-(R)-2-氨基甲酸酯(51)的合成

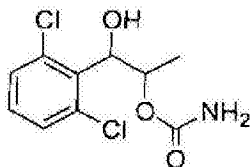


[0823] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-1,2-(双三甲基硅烷氧基)丙烷(制备实施例 101)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基硅烷氧基)丙烷(制备实施例 69)从而获得题述化合物(1.7g,得率 60-90%)。

[0824] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.22(t, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 4.16(br s, 1H), 4.96(brs, 3H), 5.07(t, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.52(m, 3H)

[0825] 实施例 55:1-(2,6-二氯苯基)-1-羟丙基-2-氨基甲酸酯(55)的合成

[0826]

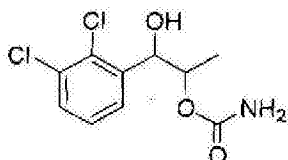


[0827] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-1,2-(双三甲基硅烷氧基)丙烷(制备实施例 102)代替 1-(2-氯甲苯)-(S,S)-1,2-(双三甲基硅烷氧基)丙烷(制备实施例 69)从而获得题述化合物(2.4g,得率 60-90%)。

[0828] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.15(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 3.66(d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 4.73(br s, 2H), 5.43(t, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 5.62-5.69(m, 1H), 7.18-7.22(m, 3H)

[0829] 实施例 56:1-(2,3-二氯苯基)-1-羟丙基-2-氨基甲酸酯(56)的合成

[0830]

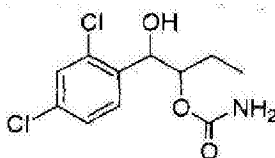


[0831] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2,3-二氯苯基)-1,2-(双三甲基硅烷氧基)丙烷(制备实施例 103)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基硅烷氧基)丙烷(制备实施例 69)从而获得题述化合物(1.6g,得率 60-90%)。

[0832] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.15(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 3.66(d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 4.73(br s, 2H), 5.43(t, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 5.62-5.69(m, 1H), 7.18-7.22(m, 3H)

[0833] 实施例 57:1-(2,4-二氯苯基)-1-羟丁基-2-氨基甲酸酯(57)的合成

[0834]

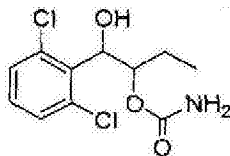


[0835] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-1,2-(双三甲基硅烷氧基)丁烷(制备实施例 104)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基硅烷氧基)丙烷(制备实施例 69)从而获得题述化合物(1.7g,得率 60-90%)。

[0836] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H), 1.58-1.74 (m, 2H), 2.98 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 4.68 (br s, 2H), 5.59 (dt, $J = 5.2, 8.8\text{Hz}$, 1H), 5.19 (t, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.50 (m, 3H)

[0837] 实施例 58 : 1-(2,6-二氯苯基)-1-羟丁基-2-氨基甲酸酯 (58) 的合成

[0838]

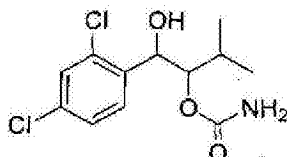


[0839] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丁烷(制备实施例 105)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例 69)从而获得题述化合物 (2.4g, 得率 60-90%)。

[0840] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.92 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H), 1.30-1.38 (m, 1H), 1.57-1.64 (m, 1H), 3.74 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 4.80 (br s, 2H), 5.40-5.50 (m, 2H), 7.17-7.34 (m, 3H)

[0841] 实施例 59 : 1-(2,4-二氯苯基)-1-羟基-3-甲基-丁基-2-氨基甲酸酯 (59) 的合成

[0842]

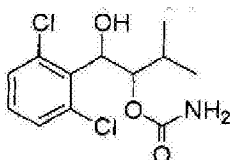


[0843] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丁烷(制备实施例 106)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例 69)从而获得题述化合物 (1.9g, 得率 60-90%)。

[0844] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.00 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 6H), 1.73-1.79 (m, 1H), 3.67-3.69 (m, 1H), 4.85 (br s, 2H), 5.40-5.43 (m, 1H), 5.49-5.54 (m, 1H), 7.30-7.50 (m, 3H)

[0845] 实施例 60 : 1-(2,6-二氯苯基)-1-羟基-3-甲基-丁基-2-氨基甲酸酯 (60) 的合成

[0846]

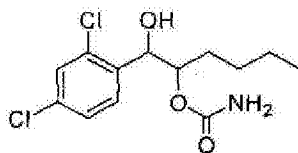


[0847] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-3-甲基-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丁烷(制备实施例 107)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例 69)从而获得题述化合物 (1.7g, 得率 60-90%)。

[0848] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.00 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 6H), 1.73-1.79 (m, 1H), 3.67-3.69 (m, 1H), 4.85 (br s, 2H), 5.40-5.43 (m, 1H), 5.49-5.54 (m, 1H), 7.16-7.33 (m, 3H)

[0849] 实施例 61 : 1-(2,4-二氯苯基)-1-羟己基-2-氨基甲酸酯 (61)

[0850]

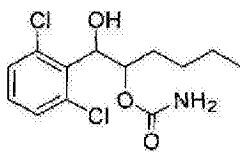


[0851] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-1,2-(双三甲基硅烷氧基)己烷(制备实施例 108)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基硅烷氧基)丙烷(制备实施例 69)从而获得题述化合物(2.6g,得率 60-90%)。

[0852] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.89(t, $J = 3.6\text{Hz}$, 3H), 1.28-1.42(m, 4H), 1.52-1.59(m, 1H), 1.64-1.71(m, 1H), 2.98(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 4.67(br s, 2H), 4.96-5.00(m, 1H), 5.17(t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.49(m, 3H)

[0853] 实施例 62 :1-(2,6-二氯苯基)-1-羟己基-2-氨基甲酸酯(62)的合成

[0854]

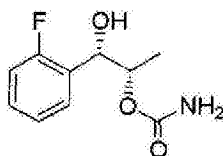


[0855] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-1,2-(双三甲基硅烷氧基)己烷(制备实施例 109)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基硅烷氧基)丙烷(制备实施例 69)从而获得题述化合物(2.5g,得率 60-90%)。

[0856] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.84(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.35(m, 4H), 1.36-1.41(m, 1H), 1.59-1.63(m, 1H), 3.71(d, $J = 10.0\text{Hz}$, 1H), 4.74(br s, 2H), 5.40-5.44(m, 1H), 5.52-5.57(m, 1H), 7.17-7.35(m, 3H)

[0857] 实施例 63 :1-(2-氟苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-氨基甲酸酯(63)的合成

[0858]

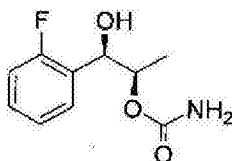


[0859] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2-氟苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基硅烷氧基)丙烷(制备实施例 110)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基硅烷氧基)丙烷(制备实施例 69)从而获得题述化合物(1.8g,得率 60-90%)。

[0860] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.19(d, $J = 5.2\text{Hz}$, 3H), 2.93(d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 4.71(br s, 2H), 4.99-5.06(m, 1H), 7.04-7.48(m, 4H)

[0861] 实施例 64 :1-(2-氟苯基)-(R)-1-羟丙基(R)-2-氨基甲酸酯(64)的合成

[0862]

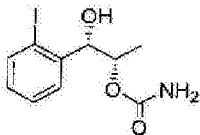


[0863] 所用方法与实施例 1 所述基本相同,除了使用 1-(2-氟苯基)-(R,R)-1,2-(双三甲基硅烷氧基)丙烷(制备实施例 111)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-(双三甲基甲

硅烷氧基)丙烷(制备实施例69)从而获得题述化合物(1.6g,得率60-90%)。

[0864] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.19(d, $J = 5.2\text{Hz}$, 3H), 2.93(d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 4.71(br s, 2H), 4.99-5.06(m, H), 7.04-7.48(m, 4H)

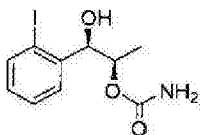
[0865] 实施例65:1-(2-碘苯基)-(S)-1-羟丙基-(S)-2-氨基甲酸酯(65)的合成
[0866]



[0867] 所用方法与实施例1所述基本相同,除了使用1-(2-碘苯基)-(S, S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例112)代替1-(2-氯苯基)-(S, S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例69)从而获得题述化合物(2.2g,得率60-90%)。

[0868] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.27(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 3.09(br s, 1H), 4.83(brs, 2H), 5.00-5.10(m, 2H), 7.00-7.76(m, 4H)

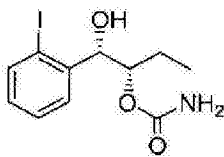
[0869] 实施例66:1-(2-碘苯基)-(R)-1-羟丙基-(R)-2-氨基甲酸酯(66)的合成
[0870]



[0871] 所用方法与实施例1所述基本相同,除了使用1-(2-碘苯基)-(R, R)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例113)代替1-(2-氯苯基)-(S, S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例69)从而获得题述化合物(1.7g,得率60-90%)。

[0872] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.27(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 2.95(d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 4.73(br s, 2H), 5.01-5.11(m, 2H), 7.01-7.86(m, 4H)

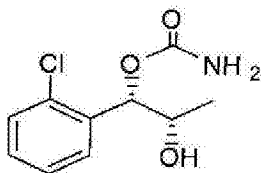
[0873] 实施例67:1-(2-碘苯基)-(S)-1-羟丁基-(S)-2-氨基甲酸酯(67)的合成
[0874]



[0875] 所用方法与实施例1所述基本相同,除了使用1-(2-碘苯基)-(S, S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丁烷(制备实施例114)代替1-(2-氯苯基)-(S, S)-1,2-(双三甲基甲硅烷氧基)丙烷(制备实施例69)从而获得题述化合物(2.1g,得率60-90%)。

[0876] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.27(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 3.09(br s, 1H), 4.83(brs, 2H), 5.00-5.10(m, 2H), 7.00-7.76(m, 4H)

[0877] 实施例68:1-(2-氯苯基)-(S)-2-羟丙基-(S)-1-氨基甲酸酯(68)的合成
[0878]

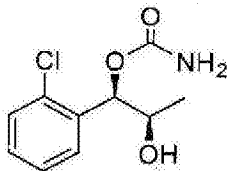


[0879] 将制备实施例 14 中制得的 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇 (2.33g, 制备实施例 14)、四氢呋喃 (THF, 12ml)、以及羰二咪唑 (CDI, 3.04g) 加入烧瓶中, 在室温下搅拌。大约 3 小时后, 将氨水 (NH_4OH , 4ml) 加入其中。当反应完成后, 将得到的产物用 1M 盐酸溶液和乙酸乙酯 (EA) 洗涤。分离的有机层经无水硫酸镁 (MgSO_4) 进行脱水、过滤并在减压条件下浓缩。将浓缩的残留物用硅胶柱层析法纯化, 得到所述化合物 (0.28g, 得率 10-30%)。

[0880] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.24 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 2.13 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 4.12-4.16 (m, 1H), 4.85 (br s, 2H), 5.98 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.43 (m, 4H)

[0881] 实施例 69 : 1-(2-氯苯基)-(R)-2-羟丙基-(R)-1-氨基甲酸酯 (69) 的合成

[0882]

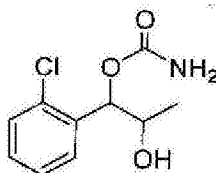


[0883] 所用方法与实施例 68 所述基本相同, 除了使用 1-(2-氯苯基)-(R,R)-1,2-丙二醇 (制备实施例 15) 代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇 (制备实施例 14) 从而获得题述化合物 (0.77g, 得率 16%)。

[0884] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.24 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 2.04 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 4.11-4.18 (m, 1H), 4.74 (br s, 2H), 6.00 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.43 (m, 4H)

[0885] 实施例 70 : 1-(2-氯苯基)-2-羟丙基-1-氨基甲酸酯 (70) 的合成

[0886]

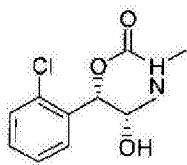


[0887] 所用方法与实施例 68 所述基本相同, 除了使用 1-(2-氯苯基)-(R,R)-1,2-丙二醇 (制备实施例 16) 代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇 (制备实施例 14) 从而获得题述化合物 (0.16g, 得率 10-30%)。

[0888] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.24 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 2.04 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 4.11-4.18 (m, 1H), 4.74 (br s, 2H), 6.00 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.43 (m, 4H)

[0889] 实施例 71 : 1-(2-氯苯基)-(S)-2-羟丙基-(S)-1-N-甲基氨基甲酸酯 (71) 的合成

[0890]

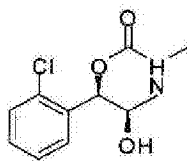


[0891] 如实施例 15 所述,通过硅胶柱层析法,分离并纯化单氨基甲酸酯的结构异构体,制得题述化合物 (0.70g,得率 10-30%)。

[0892] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.21 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 2.80 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 3H), 3.12 (s, 1H), 4.09-4.16 (m, 1H), 4.86 (br s, 1H), 5.99 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.40 (m, 4H)

[0893] 实施例 72 :1-(2-氯苯基)-(R)-2-羟丙基-(R)-1-N-甲基氨基甲酸酯 (72) 的合成

[0894]

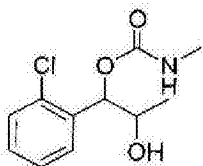


[0895] 如实施例 22 所述,通过硅胶柱层析法,分离并纯化单氨基甲酸酯的结构异构体,制得题述化合物 (0.69g,得率 10-30%)。

[0896] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.21 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 2.80 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 3H), 3.12 (s, 1H), 4.09-4.16 (m, 1H), 4.86 (br s, 1H), 5.99 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.40 (m, 4H)

[0897] 实施例 73 :1-(2-氯苯基)-2-羟丙基-1-N-甲基氨基甲酸酯 (73) 的合成

[0898]

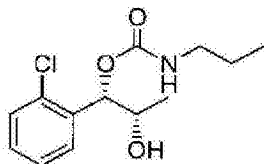


[0899] 如实施例 29 所述,通过硅胶柱层析法,分离并纯化单氨基甲酸酯的结构异构体,制得题述化合物 (0.73g,得率 10-30%)。

[0900] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.22 (d, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 2.15 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 2.81 (d, $J = 5\text{Hz}$, 3H), 4.12 (dd, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 4.83 (br s, 1H), 6.00 (d, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.41 (m, 4H)

[0901] 实施例 74 :1-(2-氯苯基)-(S)-2-羟丙基-(S)-1-N-丙基氨基甲酸酯 (74) 的合成

[0902]



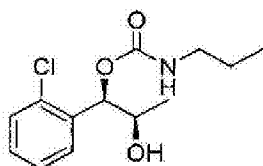
[0903] 如实施例 16 所述,通过硅胶柱层析法,分离并纯化单氨基甲酸酯的结构异构体,制得题述化合物 (0.15g,得率 10-30%)。

[0904] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.91 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 1.22 (d, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 1.52 (dd, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 2.23 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 3.09-3.21 (m, 2H), 4.09-4.17 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 5.99 (d,

$J = 6\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.23-7.47 (m, 4H)

[0905] 实施例 75 : 1-(2-氯苯基)-(R)-2-羟丙基-(R)-1-N-丙基氨基甲酸酯 (75) 的合成

[0906]

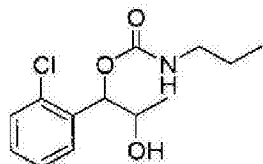


[0907] 如实施例 23 所述, 通过硅胶柱层析法, 分离并纯化单氨基甲酸酯的结构异构体, 制得题述化合物 (0.04g, 得率 10-30%)。

[0908] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.91 (d, $J = 7\text{Hz}, 3\text{H}$), 1.22 (d, $J = 6\text{Hz}, 3\text{H}$), 1.52 (dd, $J = 7\text{Hz}, 2\text{H}$), 2.23 (d, $J = 4\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.09-3.21 (m, 2H), 4.09-4.17 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 5.99 (d, $J = 6\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.23-7.47 (m, 4H)

[0909] 实施例 76 : 1-(2-氯苯基)-2-羟丙基-1-N-丙基氨基甲酸酯 (76) 的合成

[0910]

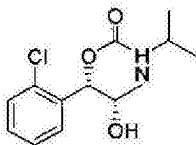


[0911] 如实施例 30 所述, 通过硅胶柱层析法, 分离并纯化单氨基甲酸酯的结构异构体, 制得题述化合物 (0.15g, 得率 10-30%)。

[0912] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.91 (t, $J = 7\text{Hz}, 3\text{H}$), 1.22 (d, $J = 6\text{Hz}, 3\text{H}$), 1.52 (dd, $J = 7\text{Hz}, 2\text{H}$), 2.23 (d, $J = 4\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.09-3.21 (m, 2H), 4.09-4.17 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 5.99 (d, $J = 6\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.23-7.47 (m, 4H)

[0913] 实施例 77 : 1-(2-氯苯基)-(S)-2-羟丙基-(S)-1-N-氨基甲酸异丙酯 (77) 的合成

[0914]

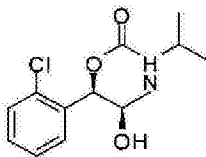


[0915] 如实施例 17 所述, 通过硅胶柱层析法, 分离并纯化单氨基甲酸酯的结构异构体, 制得题述化合物 (0.42g, 得率 10-30%)。

[0916] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.10 (d, $J = 6.0\text{Hz}, 3\text{H}$), 1.15-1.19 (m, 6H), 2.41 (s, 1H), 3.76-4.08 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.83 (br s, 1H), 5.95 (d, $J = 5.3\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.19-7.39 (m, 4H)

[0917] 实施例 78 : 1-(2-氯苯基)-(R)-2-羟丙基-(R)-1-N-氨基甲酸异丙酯 (78) 的合成

[0918]

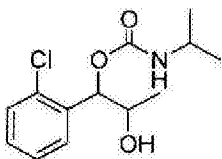


[0919] 如实施例 24 所述,通过硅胶柱层析法,分离并纯化单氨基甲酸酯的结构异构体,制得题述化合物 (0.5g,得率 10-30%)。

[0920] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.13(d, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 1.20(dd, $J = 9.2\text{Hz}$, 6H), 2.23(s, 1H), 3.77—3.82(m, 1H), 4.10(s, 1H), 4.76(br s, 1H), 5.98(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.23—7.41(m, 4H)

[0921] 实施例 79 :1-(2-氯苯基)-2-羟丙基-1-N-氨基甲酸异丙酯 (79) 的合成

[0922]

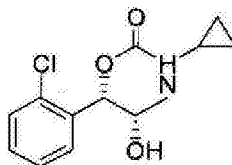


[0923] 如实施例 31 所述,通过硅胶柱层析法,分离并纯化单氨基甲酸酯的结构异构体,制得题述化合物 (0.09g,得率 10-30%)。

[0924] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.14(d, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 1.21(dd, $J = 6\text{Hz}$, 6H), 2.16(d, $J = 5\text{Hz}$, 1H), 3.81(t, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 4.11(d, $J = 5\text{Hz}$, 1H), 4.73(br s, 1H), 5.98(d, $J = 5\text{Hz}$, 1H), 7.24—7.41(m, 4H)

[0925] 实施例 80 :1-(2-氯苯基)-(S)-2-羟丙基-(S)-1-N-环丙基氨基甲酸酯 (80) 的合成

[0926]

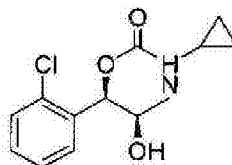


[0927] 如实施例 18 所述,通过硅胶柱层析法,分离并纯化单氨基甲酸酯的结构异构体,制得题述化合物 (0.53g,得率 10-30%)。

[0928] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.53—0.60(m, 2H), 0.74(s, 2H), 1.21(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 3H), 2.19(s, 1H), 2.59(s, 1H), 4.11—4.15(m, 1H), 5.13(br s, 1H), 5.99(d, $J = 5.20\text{Hz}$, 1H), 7.23—7.40(m, 4H)

[0929] 实施例 81 :1-(2-氯苯基)-(R)-2-羟丙基-(R)-1-N-环丙基氨基甲酸酯 (81) 的合成

[0930]

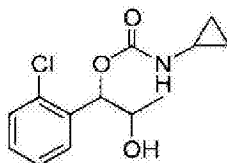


[0931] 如实施例 25 所述,通过硅胶柱层析法,分离并纯化单氨基甲酸酯的结构异构体,

制得题述化合物 (0.58g, 得率 10%)。

[0932] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.53-0.60 (m, 2H), 0.74 (s, 2H), 1.21 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 3H), 2.19 (s, 1H), 2.59 (s, 1H), 4.11-4.15 (m, 1H), 5.13 (br s, 1H), 5.99 (d, $J = 5.20\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.40 (m, 4H)

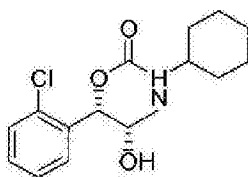
[0933] 实施例 82 : 1-(2-氯苯基)-2-羟丙基-1-N-环丙基氨基甲酸酯 (82) 的合成
[0934]



[0935] 如实施例 32 所述, 通过硅胶柱层析法, 分离并纯化单氨基甲酸酯的结构异构体, 制得题述化合物 (0.38g, 得率 14%)。

[0936] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.71 (s, 2H), 1.19 (d, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 2.45 (s, 1H), 2.57 (s, 1H), 4.08-4.12 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.97 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.54 (m, 4H)

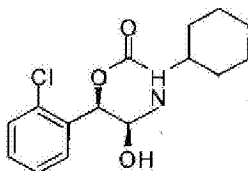
[0937] 实施例 83 : 1-(2-氯苯基)-(S)-2-羟丙基-(S)-1-N-环己基氨基甲酸酯 (83) 的合成
[0938]



[0939] 如实施例 19 所述, 通过硅胶柱层析法, 分离并纯化单氨基甲酸酯的结构异构体, 制得题述化合物 (0.24g, 得率 10-30%)。

[0940] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.10-1.39 (m, 7H), 1.61 (s, 3H), 1.71-1.74 (m, 2H), 1.87 (d, $J = 11.2\text{Hz}$, 1H), 2.48 (d, $J = 10.8\text{Hz}$, 1H), 3.46 (t, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 4.10-4.11 (m, 1H), 4.80 (brs 1H), 5.97 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.41 (m, 4H)

[0941] 实施例 84 : 1-(2-氯苯基)-(R)-2-羟丙基-(R)-1-N-环己基氨基甲酸酯 (84) 的合成
[0942]

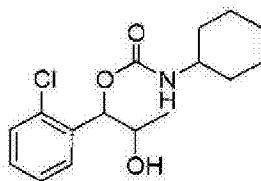


[0943] 如实施例 26 述, 通过硅胶柱层析法, 分离并纯化单氨基甲酸酯的结构异构体, 制得题述化合物 (0.35g, 得率 10%)。

[0944] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.10-1.39 (m, 7H), 1.61 (s, 3H), 1.71-1.74 (m, 2H), 1.87 (d, $J = 11.2\text{Hz}$, 1H), 2.48 (d, $J = 10.8\text{Hz}$, 1H), 3.46 (t, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 4.10-4.11 (m, 1H), 4.80 (brs 1H), 5.97 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.41 (m, 4H)

[0945] 实施例 85 : 1-(2-氯苯基)-2-羟丙基-1-N-环己基氨基甲酸酯 (85) 的合成

[0946]

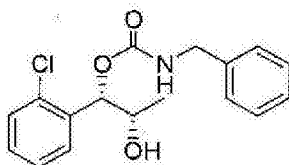


[0947] 如实施例 33 述,通过硅胶柱层析法,分离并纯化单氨基甲酸酯的结构异构体,制得题述化合物 (0.26g,得率 10%)。

[0948] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.12-1.19 (m, 3H), 1.22 (d, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 1.27-1.37 (m, 1H), 1.71 (t, $J = 6\text{Hz}$, 2H),

[0949] 1.86-1.88 (m, 1H), 1.97-2.00 (m, 1H), 2.18 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 3.47 (s, 1H), 4.12 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 4.78 (s, 1H), 5.97 (d, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.40 (m, 4H)

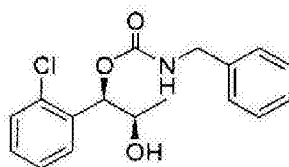
[0950] 实施例 86 :1-(2-氯苯基)-(S)-2-羟丙基-(S)-1-N-氨基甲酸苄酯 (86) 的合成
[0951]



[0952] 如实施例 20 述,通过硅胶柱层析法,分离并合成单氨基甲酸酯的结构异构体,制得题述化合物 (0.19g,得率 10-30%)。

[0953] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.23 (d, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 2.16 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 4.12 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 4.31-4.44 (m, 2H), 5.22 (br s, 1H), 6.04 (d, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.42 (m, 9H)

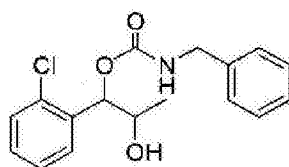
[0954] 实施例 87 :1-(2-氯苯基)-(R)-2-羟丙基-(R)-1-N-氨基甲酸苄酯 (87) 的合成
[0955]



[0956] 如实施例 27 述,通过硅胶柱层析法,分离并纯化单氨基甲酸酯的结构异构体,制得题述化合物 (0.07g,得率 10-30%)。

[0957] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.23 (d, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 2.16 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 4.12 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 4.31-4.44 (m, 2H), 5.22 (br s, 1H), 6.04 (d, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.42 (m, 9H)

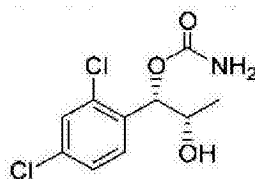
[0958] 实施例 88 :1-(2-氯苯基)-2-羟丙基-1-N-氨基甲酸苄酯 (88) 的合成
[0959]



[0960] 如实施例 34 述,通过硅胶柱层析法,分离并精制单氨基甲酸酯的结构异构体,制得题述化合物 (0.21g,得率 14%)。

[0961] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.23 (d, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 2.16 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 4.12 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 4.31-4.44 (m, 2H), 5.22 (br s, 1H), 6.04 (d, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.42 (m, 9H)

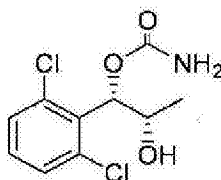
[0962] 实施例 89 : 1-(2,4-二氯苯基)-(S)-2-羟丙基-(S)-1-氨基甲酸酯 (89) 的合成
[0963]



[0964] 所用方法与实施例 68 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇 (制备实施例 26) 代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇 (制备实施例 14) 从而获得题述化合物 (0.05g, 得率 10-30%)。

[0965] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.13 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 2.49 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 4.66-4.74 (m, 1H), 4.76 (br s, 2H), 6.20 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 2H), 7.50 (dd, $J = 8.4\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H)

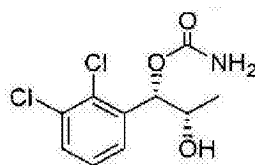
[0966] 实施例 90 : 1-(2,6-二氯苯基)-(S)-2-羟丙基-(S)-1-氨基甲酸酯 (90) 的合成
[0967]



[0968] 所用方法与实施例 68 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇 (制备实施例 38) 代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇 (制备实施例 14) 从而获得题述化合物 (0.07g, 得率 24%)。

[0969] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.13 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 2.49 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 4.66-4.74 (m, 1H), 4.76 (br s, 2H), 6.20 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.40 (m, 3H)

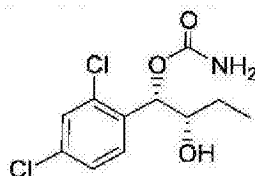
[0970] 实施例 91 : 1-(2,3-二氯苯基)-(S)-2-羟丙基-(S)-1-氨基甲酸酯 (91) 的合成
[0971]



[0972] 所用方法与实施例 68 所述基本相同,除了使用 1-(2,3-二氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇 (制备实施例 57) 代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇 (制备实施例 14) 从而获得题述化合物 (0.08g, 得率 10-30%)。

[0973] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.15 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 3.66 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 4.73 (br s, 2H), 5.43 (t, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 5.62-5.69 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 3H)

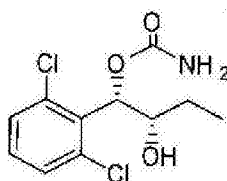
[0974] 实施例 92 : 1-(2,4-二氯苯基)-(S)-2-羟丁基-(S)-1-氨基甲酸酯 (92) 的合成
[0975]



[0976] 所用方法与实施例 68 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-(S,S)-1,2-丁二醇(制备实施例 29)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(0.07g,得率 10-30%)。

[0977] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.77(t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H), 0.92-1.01(m, 1H), 1.18-1.28(m, 1H), 4.06-4.13(m, 1H), 4.96(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 5.91(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.4(br s, 2H), 7.30-7.50(m, 3H)

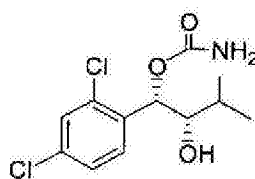
[0978] 实施例 93 :1-(2,6-二氯苯基)-(S)-2-羟丁基-(S)-1-氨基甲酸酯(93)的合成
[0979]



[0980] 所用方法与实施例 68 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-(S,S)-1,2-丁二醇(制备实施例 41)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(0.11g,得率 29%)。

[0981] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.77(t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H), 0.92-1.01(m, 1H), 1.18-1.28(m, 1H), 4.06-4.13(m, 1H), 4.96(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 5.91(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.4(br s, 2H), 7.25-7.40(m, 3H)

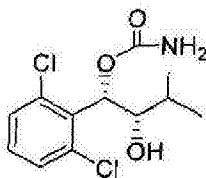
[0982] 实施例 94 :1-(2,4-二氯苯基)-(S)-2-羟基-3-甲基-丁基-(S)-1-氨基甲酸酯(94)的合成
[0983]



[0984] 所用方法与实施例 68 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-(S,S)-1,2-丁二醇(制备实施例 32)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(0.01g,得率 10-30%)。

[0985] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.00(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 6H), 1.73-1.79(m, 1H), 3.67-3.69(m, 1H), 4.96(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 5.91(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.42(br s, 2H), 7.30-7.50(m, 3H)

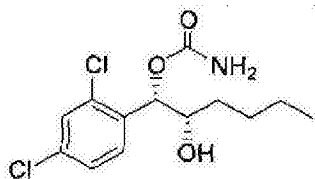
[0986] 实施例 95 :1-(2,6-二氯苯基)-(S)-2-羟基-3-甲基-丁基-(S)-1-氨基甲酸酯(95)的合成
[0987]



[0988] 所用方法与实施例 68 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-(S)-1,2-丁二醇(制备实施例 44)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(0.03g,得率 10-30%)。

[0989] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.00 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 6H), 1.73-1.79 (m, 1H), 3.67-3.69 (m, 1H), 4.96 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 5.91 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.42 (br s, 2H), 7.25-7.40 (m, 3H)

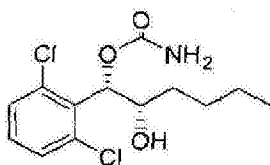
[0990] 实施例 96 :1-(2,4-二氯苯基)-(S)-2-羟己基-(S)-1-氨基甲酸酯 (96) 的合成
[0991]



[0992] 所用方法与实施例 68 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-(S,S)-1,2-己二醇(制备实施例 35)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(0.21g,得率 10-30%)。

[0993] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.85 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.18-1.33 (m, 4H), 1.48-1.55 (m, 2H), 2.35 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 4.45-4.50 (m, 1H), 4.76 (br s, 2H), 6.21 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.50 (m, 3H)

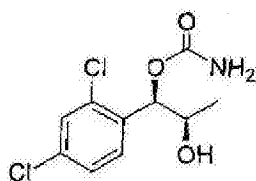
[0994] 实施例 97 :1-(2,6-二氯苯基)-(S)-2-羟己基-(S)-1-氨基甲酸酯 (97) 的合成
[0995]



[0996] 所用方法与实施例 68 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-(S,S)-1,2-己二醇(制备实施例 47)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(0.06g,得率 29%)。

[0997] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.85 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.18-1.33 (m, 4H), 1.48-1.55 (m, 2H), 2.35 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 4.45-4.50 (m, 1H), 4.76 (br s, 2H), 6.21 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.34 (m, 3H)

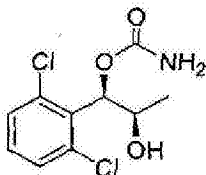
[0998] 实施例 98 :1-(2,4-二氯苯基)-(R)-2-羟丙基-(R)-1-氨基甲酸酯 (98) 的合成
[0999]



[1000] 所用方法与实施例 68 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-(R,R)-1,2-丙二醇(制备实施例 27)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(0.04g,得率 10-30%)。

[1001] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.13(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 2.49(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 4.66-4.74(m, 1H), 4.76(br s, 2H), 6.20(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.50(m, 3H)

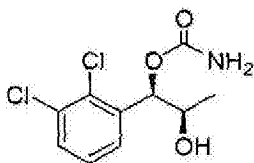
[1002] 实施例 99:1-(2,6-二氯苯基)-(R)-2-羟丙基-(R)-1-氨基甲酸酯(99)的合成
[1003]



[1004] 所用方法与实施例 68 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-(R,R)-1,2-丙二醇(制备实施例 39)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(0.09g,得率 10-30%)。

[1005] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.13(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 2.49(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 4.66-4.74(m, 1H), 4.76(br s, 2H), 6.20(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.40(m, 3H)

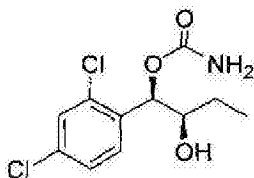
[1006] 实施例 100:1-(2,3-二氯苯基)-(R)-2-羟丙基-(R)-1-氨基甲酸酯(100)的合成
[1007]



[1008] 所用方法与实施例 68 所述基本相同,除了使用 1-(2,3-二氯苯基)-(R,R)-1,2-丙二醇(制备实施例 58)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(0.25g,得率 10-30%)。

[1009] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.15(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 3.66(d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 4.73(br s, 2H), 5.43(t, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 5.62-5.69(m, 1H), 7.18-7.22(m, 3H)

[1010] 实施例 101:1-(2,4-二氯苯基)-(R)-2-羟丁基-(R)-1-氨基甲酸酯(101)的合成
[1011]



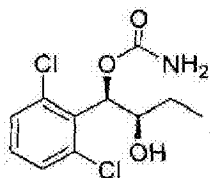
[1012] 所用方法与实施例 68 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-(R,R)-1,2-丁二醇(制备实施例 30)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(0.08g,得率 10-30%)。

[1013] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.77(t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H), 0.92-1.01(m, 1H), 1.18-1.28(m,

1H), 4.06-4.13(m, 1H), 4.96(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 5.91(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.4(br s, 2H), 7.30-7.50(m, 3H)

[1014] 实施例 102 : 1-(2,6-二氯苯基)-(R)-2-羟丁基-(R)-1-氨基甲酸酯 (102) 的合成

[1015]

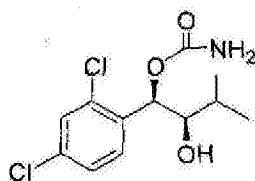


[1016] 所用方法与实施例 68 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-(R,R)-1,2-丁二醇 (制备实施例 42) 代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇 (制备实施例 14) 从而获得题述化合物 (0.09g, 得率 10-30%)。

[1017] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.77(t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H), 0.92-1.01(m, 1H), 1.18-1.28(m, 1H), 4.06-4.13(m, 1H), 4.96(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 5.91(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.4(br s, 2H), 7.25-7.40(m, 3H)

[1018] 实施例 103 : 1-(2,4-二氯苯基)-(R)-2-羟基-3-甲基-丁基-(R)-1-氨基甲酸酯 (103) 的合成

[1019]

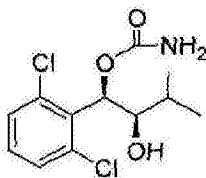


[1020] 所用方法与实施例 68 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-(R,R)-1,2-丙二醇 (制备实施例 33) 代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇 (制备实施例 14) 从而获得题述化合物 (0.01g, 得率 10-30%)。

[1021] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.00(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 6H), 1.73-1.79(m, 1H), 3.67-3.69(m, 1H), 4.96(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 5.91(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.42(br s, 2H), 7.30-7.50(m, 3H)

[1022] 实施例 104 : 1-(2,6-二氯苯基)-(R)-2-羟基-3-甲基-丁基-(R)-1-氨基甲酸酯 (104) 的合成

[1023]

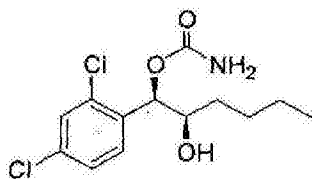


[1024] 所用方法与实施例 68 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-3-甲基-(R,R)-1,2-丙二醇 (制备实施例 45) 代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇 (制备实施例 14) 从而获得题述化合物 (0.01g, 得率 10-30%)。

[1025] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.00(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 6H), 1.73-1.79(m, 1H), 3.67-3.69(m, 1H), 4.96(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 5.91(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.42(br s, 2H), 7.25-7.40(m, 3H)

[1026] 实施例 105 :1-(2,4-二氯苯基)-(R)-2-羟己基-(R)-1-氨基甲酸酯(105)的合成

[1027]

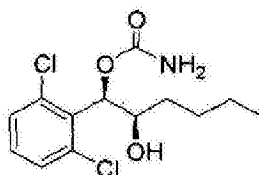


[1028] 所用方法与实施例 68 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-(R,R)-1,2-己二醇(制备实施例 36)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(0.21g,得率 10-30%)。

[1029] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.85(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.18-1.33(m, 4H), 1.48-1.55(m, 2H), 2.35(d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 4.45-4.50(m, 1H), 4.76(br s, 2H), 6.21(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.50(m, 3H)

[1030] 实施例 106 :1-(2,6-二氯苯基)-(R)-2-羟己基-(R)-1-氨基甲酸酯(106)的合成

[1031]

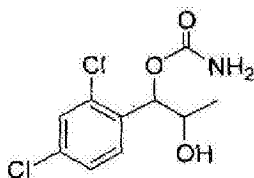


[1032] 所用方法与实施例 68 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-(R,R)-1,2-己二醇(制备实施例 48)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(0.12g,得率 10-30%)。

[1033] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.85(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.18-1.33(m, 4H), 1.48-1.55(m, 2H), 2.35(d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 4.45-4.50(m, 1H), 4.76(br s, 2H), 6.21(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.34(m, 3H)

[1034] 实施例 107 :1-(2,4-二氯苯基)-2-羟丙基-1-氨基甲酸酯(107)的合成

[1035]

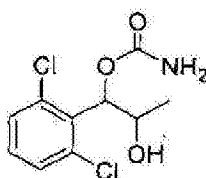


[1036] 所用方法与实施例 68 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-1,2-丙二醇(制备实施例 28)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(0.05g,得率 10-30%)。

[1037] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.13(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 2.49(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 4.66-4.74(m, 1H), 4.76(br s, 2H), 6.20(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.50(m, 3H)

[1038] 实施例 108 :1-(2,6-二氯苯基)-2-羟丙基-1-氨基甲酸酯(108)的合成

[1039]

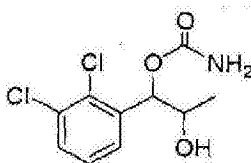


[1040] 所用方法与实施例 68 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-1,2-丙二醇(制备实施例 40)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(0.06g,得率 10-30%)。

[1041] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.13(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 2.49(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 4.66-4.74(m, 1H), 4.76(br s, 2H), 6.20(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.40(m, 3H)

[1042] 实施例 109:1-(2,3-二氯苯基)-2-羟丙基-L-氨基甲酸酯(109)的合成

[1043]

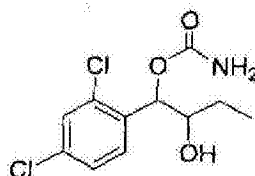


[1044] 所用方法与实施例 68 所述基本相同,除了使用 1-(2,3-二氯苯基)-1,2-丙二醇(制备实施例 59)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(0.02g,得率 10-30%)。

[1045] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.15(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 3.66(d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 4.73(br s, 2H), 5.43(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 5.62-5.69(m, 1H), 7.18-7.22(m, 3H)

[1046] 实施例 110:1-(2,4-二氯苯基)-2-羟丁基-L-氨基甲酸酯(110)的合成

[1047]

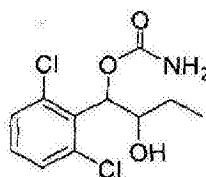


[1048] 所用方法与实施例 68 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-1,2-丁二醇(制备实施例 31)代替 1-(2-氯苯基)-(S,S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14)从而获得题述化合物(0.07g,得率 10-30%)。

[1049] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.77(t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H), 0.92-1.01(m, 1H), 1.18-1.28(m, 1H), 4.06-4.13(m, 1H), 4.96(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 5.91(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.4(br s, 2H), 7.30-7.50(m, 3H)

[1050] 实施例 111:1-(2,6-二氯苯基)-2-羟丁基-L-氨基甲酸酯(111)的合成

[1051]



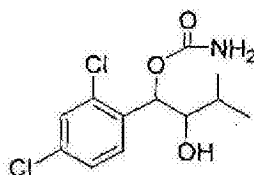
[1052] 所用方法与实施例 68 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-1,2-丁二醇

(制备实施例 43) 代替 1-(2-氯苯基)-(S, S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14) 从而获得题述化合物 (0.10g, 得率 10-30%)。

[1053] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.77(t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H), 0.92-1.01(m, 1H), 1.18-1.28(m, 1H), 4.06-4.13(m, 1H), 4.96(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 5.91(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.4(br s, 2H), 7.25-7.40(m, 3H)

[1054] 实施例 112: 1-(2,4-二氯苯基)-2-羟基-3-甲基-丁基-1-氨基甲酸酯 (112) 的合成

[1055]

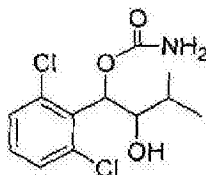


[1056] 所用方法与实施例 68 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-1,2-丙二醇(制备实施例 34) 代替 1-(2-氯苯基)-(S, S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14) 从而获得题述化合物 (0.04g, 得率 10-30%)。

[1057] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.00(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 6H), 1.73-1.79(m, 1H), 3.67-3.69(m, 1H), 4.96(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 5.91(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.42(br s, 2H), 7.30-7.50(m, 3H)

[1058] 实施例 113: 1-(2,6-二氯苯基)-2-羟基-3-甲基-丁基-1-氨基甲酸酯 (113) 的合成

[1059]

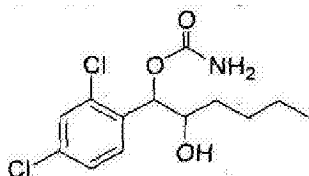


[1060] 所用方法与实施例 68 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-3-甲基-1,2-丙二醇(制备实施例 46) 代替 1-(2-氯苯基)-(S, S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14) 从而获得题述化合物 (0.01g, 得率 10-30%)。

[1061] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.00(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 6H), 1.73-1.79(m, 1H), 3.67-3.69(m, 1H), 4.96(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 5.91(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.42(br s, 2H), 7.25-7.40(m, 3H)

[1062] 实施例 114: 1-(2,4-二氯苯基)-2-羟基己基-1-氨基甲酸酯 (114) 的合成

[1063]



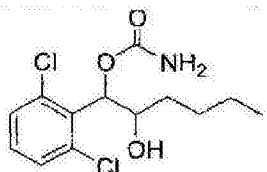
[1064] 所用方法与实施例 68 所述基本相同,除了使用 1-(2,4-二氯苯基)-1,2-己二醇(制备实施例 37) 代替 1-(2-氯苯基)-(S, S)-1,2-丙二醇(制备实施例 14) 从而获得题述化合物 (0.21g, 得率 10-30%)。

[1065] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 0.85(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.18-1.33(m, 4H), 1.48-1.55(m,

2H), 2.35 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 4.45-4.50 (m, 1H), 4.76 (br s, 2H), 6.21 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.50 (m, 3H)

[1066] 实施例 115 :1-(2,6-二氯苯基)-2-羟己基-1-氨基甲酸酯 (115) 的合成

[1067]



[1068] 所用方法与实施例 68 所述基本相同,除了使用 1-(2,6-二氯苯基)-1,2-己二醇 (制备实施例 49) 代替 1-(2-氯苯基)-(S, S)-1,2-丙二醇 (制备实施例 14) 从而获得题述化合物 (0.12g, 得率 10-30%)。

[1069] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.85 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.18-1.33 (m, 4H), 1.48-1.55 (m, 2H), 2.35 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 4.45-4.50 (m, 1H), 4.76 (br s, 2H), 6.21 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.34 (m, 3H)

[1070] 下列的表 2 和表 3 总结了实施例 1 至 115 中制得的化合物 1 至 115。

[1071] (表 2) 具有化学式 1 结构的化合物 1 至 67, 其中 ‘A’ 为氨基甲酰衍生物且 ‘B’ 为 H。

[1072]

No.	X	n (位点)	1 st 手性	2 nd 手性	R ¹	A	B
						A =氨基甲酰 R ² =	B = H
1	Cl	1(2-)	S	S	甲基	H	H
2	Cl	1(2-)	R	R	甲基	H	H
3	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	甲基	H	H
4	Cl	1(2-)	S	R	甲基	H	H
5	Cl	1(2-)	R	S	甲基	H	H
6	Cl	1(2-)	S	S	乙基	H	H
7	Cl	1(2-)	R	R	乙基	H	H
8	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	乙基	H	H
9	Cl	1(2-)	S	S	异丙基	H	H
10	Cl	1(2-)	R	R	异丙基	H	H
11	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	异丙基	H	H
12	Cl	1(2-)	S	S	丁基	H	H
13	Cl	1(2-)	R	R	丁基	H	H
14	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	丁基	H	H
15	Cl	1(2-)	S	S	甲基	甲基	H
16	Cl	1(2-)	S	S	甲基	丙基	H
17	Cl	1(2-)	S	S	甲基	异丙基	H
18	Cl	1(2-)	S	S	甲基	环丙基	H
19	Cl	1(2-)	S	S	甲基	环己基	H
20	Cl	1(2-)	S	S	甲基	苄基	H
21	Cl	1(2-)	S	S	甲基	二环[2,2,1]庚烷	H
22	Cl	1(2-)	R	R	甲基	甲基	H
23	Cl	1(2-)	R	R	甲基	丙基	H
24	Cl	1(2-)	R	R	甲基	异丙基	H
25	Cl	1(2-)	R	R	甲基	环丙基	H
26	Cl	1(2-)	R	R	甲基	环己基	H
27	Cl	1(2-)	R	R	甲基	苄基	H
28	Cl	1(2-)	R	R	甲基	二环[2,2,1]庚烷	H
29	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	甲基	甲基	H

[1073]

30	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	甲基	丙基	H
31	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	甲基	异丙基	H
32	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	甲基	环丙基	H
33	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	甲基	环己基	H
34	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	甲基	苄基	H
35	Cl	1(2-)	Rac.	Rac.	甲基	二环[2,2,1]庚烷	H
36	Cl	2(2,4-)	S	S	甲基	H	H
37	Cl	2(2,6-)	S	S	甲基	H	H
38	Cl	2(2,3-)	S	S	甲基	H	H
39	Cl	2(2,4-)	S	S	乙基	H	H
40	Cl	2(2,6-)	S	S	乙基	H	H
41	Cl	2(2,4-)	S	S	异丙基	H	H
42	Cl	2(2,6-)	S	S	异丙基	H	H
43	Cl	2(2,4-)	S	S	丁基	H	H
44	Cl	2(2,6-)	S	S	丁基	H	H
45	Cl	2(2,4-)	R	R	甲基	H	H
46	Cl	2(2,6-)	R	R	甲基	H	H
47	Cl	2(2,3-)	R	R	甲基	H	H
48	Cl	2(2,4-)	R	R	乙基	H	H
49	Cl	2(2,6-)	R	R	乙基	H	H
50	Cl	2(2,4-)	R	R	异丙基	H	H
51	Cl	2(2,6-)	R	R	异丙基	H	H
52	Cl	2(2,4-)	R	R	丁基	H	H
53	Cl	2(2,6-)	R	R	丁基	H	H
54	Cl	2(2,4-)	Rac.	Rac.	甲基	H	H
55	Cl	2(2,6-)	Rac.	Rac.	甲基	H	H
56	Cl	2(2,3-)	Rac.	Rac.	甲基	H	H
57	Cl	2(2,4-)	Rac.	Rac.	乙基	H	H
58	Cl	2(2,6-)	Rac.	Rac.	乙基	H	H
59	Cl	2(2,4-)	Rac.	Rac.	异丙基	H	H
60	Cl	2(2,6-)	Rac.	Rac.	异丙基	H	H
61	Cl	2(2,4-)	Rac.	Rac.	丁基	H	H
62	Cl	2(2,6-)	Rac.	Rac.	丁基	H	H
63	F	1(2-)	S	S	甲基	H	H
64	F	1(2-)	R	R	甲基	H	H
65	I	1(2-)	S	S	甲基	H	H
66	I	1(2-)	R	R	甲基	H	H
67	I	1(2-)	S	S	乙基	H	H

[1074] (表3) 化合物 68 至 115 具有化学式 1 结构, 其中 ‘A’ 为 H 且 ‘B’ 为氨基甲酰衍生物。

[1075]

No.	X	n (位点)	1 st 手性	2 nd 手性	R ¹	A	B
						A=H	B=氨基甲酸酯 R ³ =
68	C 1	1(2-)	S	S	甲基	H	H
69	C 1	1(2-)	R	R	甲基	H	H
70	C 1	1(2-)	Rac.	Rac.	甲基	H	H
71	C 1	1(2-)	S	S	甲基	H	甲基
72	C 1	1(2-)	R	R	甲基	H	甲基
73	C 1	1(2-)	Rac.	Rac.	甲基	H	甲基
74	C 1	1(2-)	S	S	甲基	H	丙基
75	C 1	1(2-)	R	R	甲基	H	丙基
76	C 1	1(2-)	Rac.	Rac.	甲基	H	丙基
77	C 1	1(2-)	S	S	甲基	H	异丙基
78	C 1	1(2-)	R	R	甲基	H	异丙基
79	C 1	1(2-)	Rac.	Rac.	甲基	H	异丙基
80	C 1	1(2-)	S	S	甲基	H	环丙基
81	C 1	1(2-)	R	R	甲基	H	环丙基
82	C 1	1(2-)	Rac.	Rac.	甲基	H	环丙基
83	C 1	1(2-)	S	S	甲基	H	环己基
84	C 1	1(2-)	R	R	甲基	H	环己基
85	C 1	1(2-)	Rac.	Rac.	甲基	H	环己基
86	C	1(2-)	S	S	甲基	H	苄基

[1076]

	1						
87	C 1	1(2-)	R	R	甲基	H	苯基
88	C 1	1(2-)	Rac.	Rac.	甲基	H	苯基
89	C 1	2(2,4-)	S	S	甲基	H	H
90	C 1	2(2,6-)	S	S	甲基	H	H
91	C 1	2(2,3-)	S	S	甲基	H	H
92	C 1	2(2,4-)	S	S	乙基	H	H
93	C 1	2(2,6-)	S	S	乙基	H	H
94	C 1	2(2,4-)	S	S	异丙基	H	H
95	C 1	2(2,6-)	S	S	异丙基	H	H
96	C 1	2(2,4-)	S	S	丁基	H	H
97	C 1	2(2,6-)	S	S	丁基	H	H
98	C 1	2(2,4-)	R	R	甲基	H	H
99	C 1	2(2,6-)	R	R	甲基	H	H
100	C 1	2(2,3-)	R	R	甲基	H	H
101	C 1	2(2,4-)	R	R	乙基	H	H
102	C 1	2(2,6-)	R	R	乙基	H	H
103	C 1	2(2,4-)	R	R	异丙基	H	H
104	C 1	2(2,6-)	R	R	异丙基	H	H
105	C 1	2(2,4-)	R	R	丁基	H	H
106	C 1	2(2,6-)	R	R	丁基	H	H
107	C 1	2(2,4-)	Rac.	Rac.	甲基	H	H
108	C 1	2(2,6-)	Rac.	Rac.	甲基	H	H

[1077]

109	C 1	2(2,3-)	Rac.	Rac.	甲基	H	H
110	C 1	2(2,4-)	Rac.	Rac.	乙基	H	H
111	C 1	2(2,6-)	Rac.	Rac.	乙基	H	H
112	C 1	2(2,4-)	Rac.	Rac.	异丙基	H	H
113	C 1	2(2,6-)	Rac.	Rac.	异丙基	H	H
114	C 1	2(2,4-)	Rac.	Rac.	丁基	H	H
115	C 1	2(2,6-)	Rac.	Rac.	丁基	H	H

[1078] 实施例 116: 化学诱导癫痫模型

[1079] 使用印防己毒素 (PIC) 来诱导实验中的行为癫痫。这些研究中使用雄性 SD 大鼠或 ICR 小鼠 (购自韩国东方生物公司), 体重 100-130g (大鼠) 或 19-6 克 (小鼠)。测试材料通过腹膜内 (IP) 途径, 分别以 4u1/g (大鼠) 或 10u1/g (小鼠) 的量给药。通过评估测试材料药理作用对试验组 (n = 6) 和对照组 (n = 6) 进行比较。对照组仅仅施用载体。峰值时间由测试材料 0.5, 1, 2, 4 小时的随机给药量所决定。最大保护时间定义为峰值时间, 且 ED50 由峰值时间的其它给药剂量决定。将化学制品 (PIC) 溶解于 0.9% 盐水, 在 CD97 (97% 惊厥剂量) 下经皮下给药 (SC), 化学制品 (PIC) 的剂量是指按 2u1/g (大鼠) 或 10u1/g (小鼠) 的量给药时, 能在颈部中段松折 97% 导致时阵挛癫痫以。将动物转移至观察笼中,

[1080] 持续观察 45 分钟 (PIC)。大约对照组中的 97% 出现阵发性癫痫。保护的定义是在 30 分钟或 45 分钟观察期间完全没有阵挛性癫痫。防止 50% 对照组中 (即 ED50) 全身惊厥癫痫的化合物有效剂量使用 SPSS 软件项目 (SPSS 公司) 通过对数分析决定。所得结果显示在如下表 1 中。(参考: White H. S., J. H. Woodhead, K. S. Wilcox, J. P. Stables, H. J. Kupferberg, 和 H. H. Wolf. 总则: 癫痫药物的研究和临床进展 (General Principles; Discovery and Preclinical Development of Antiepileptic Drugs). In: R. H. Levy, R. H. Mattson, B. S. Meldrum, 和 E. Perucca, eds. 抗癫痫药, 第五版 (Antiepileptic Drugs, 5 Ed). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002: pp. 36-48.)

[1081] (表 4) 测试动物 (小鼠) 中化合物抗全身惊厥癫痫发作的测试结果

[1082]

化合物	PIC(ip)	
	ED50(mg/kg)	
1	18.2	2
2	50 ^a (16.7%)	
3	10 ^a (50%)	-
4	30 ^a (100%)	-
6	50 ^a (66.7%)	-
8	50 ^a (33.3%)	-
9	50 ^a (16.7%)	-
12	50 ^a (16.7%)	-
13	50 ^a (16.7%)	-
14	50 ^a (16.7%)	-
15	50 ^a (50%)	-
23	50 ^a (16.7%)	-
29	50 ^a (33.3%)	-
30	50 ^a (16.7%)	-
31	50 ^a (16.7%)	-
36	50 ^a (50%)	-
37	23.4	0.25
38	50 ^a (50%)	-
39	50 ^a (66.7%)	-
40	50 ^a (66.6%)	-
43	50 ^a (16.6%)	-
44	50 ^a (16.6%)	-
46	50 ^a (33.3%)	-
63	60 ^a (33.3%)	-
65	50 ^a (100%)	-
67	50 ^a (83.3%)	-

[1083] a :注射量 (mg/kg),

[1084] % = 与仅进行载体给药相比的各活性百分数

[1085] 实施例 117 :IS(婴儿痉挛症) 的多次打击大鼠模型

[1086] 本研究中使用定时怀孕的 SD 大鼠 (奈良生物技术, 首尔, 韩国, Nara biotech, Seoul, Korea) 的雄性后代。动物的准备和外科操作如前所述 (Scantlebury 等, 2010)。出生后第 3 天 (PN3), 在异氟烷麻醉下, 将阿霉素 (经右侧脑室内) 和脂多糖 (经右顶内沟内) 立体定向注射。在出生后第 4 天, 如 (Scantlebury 等, 2010) 所述将大鼠隔离开来做视频监控。监控部分包括注射前 1 小时以及注射后 5 小时。测试材料以 10 微升 / 克体重的量进行皮下给药。行为性痉挛被认为是四肢和躯体突发同步高幅运动至某个弯曲或伸展的姿势。有异步肢体活动的弯曲或伸展情况或表现为试图复位幼鼠被排除在外, 以减少假阳性事件, (参考 :Scantlebury MH, Galanopoulou AG, Chudomelova L., Raffo E, Betancourth D. 和 Moshe SL (2010). 症状性婴儿痉挛症的神经生物学模型

[1087] (A model of symptomatic infantile spasms syndrome). Neurobiol. Dis. 37:604-612/Ono T. Moshe S. L. and Galanopoulou A. G. (2011)。卡利氨酯强烈抑制症状性婴儿痉挛症的大鼠模型中的痉挛 (Carisbamate acutely suppresses spasm in a rat model of symptomatic infantile spasms). Epilepsia 52:1678-1684.) 试验结果如图 1 和表 5 所示。

[1088] 提供经阿霉素,脂多糖 (LPS),和对氯苯丙氨酸 (PCPA) 处理过的非人哺乳动物,其中该哺乳动物表现出婴儿痉挛症的特征性症状。还提供了一种使非人类哺乳动物表现出婴儿痉挛症症状的方法。另外,提供筛选一种减轻婴儿痉挛症症状的化合物的方法。

[1089] (表 5) 测试动物(大鼠)中,化合物的抗 ACTH(促肾上腺皮质激素)难治性婴儿痉挛症活性的检测结果

[1090]

化合物实施例编号	ACTH难治性 婴儿痉挛症(腹腔注射)	
	ED50(mg/kg)	峰值时间(h)
1	19.8	1
2	60 ^a (65.9%)	1
3	60 ^a (34%)	3
4	60 ^a (24.3%)	3
6	60 ^a (76.2%)	3
15	60 ^a (67.44%)	2
36	60 ^a (37.5%)	3
37	60 ^a (83.8%)	3
46	60 ^a (78%)	3
47	60 ^a (91%)	3
65	60 ^a (92.1%)	3
67	60 ^a (81.1%)	2

[1091] a:注射量 (mg/kg),

[1092] 保护% (6 只小鼠) % = 与仅用载体相比的各活性百分数

[1093] 实施例 118:最低阵发性癫痫检测 (6Hz)

[1094] 一些临床上有效的抗癫痫药物在标准的 MES 和 scPTZ 测试中是无效的,但其在体内仍具有抗惊厥活性。为了确定潜在的抗癫痫药物,可以通过最低阵发性癫痫 (6Hz 或“动作技能”) 测试 (Barton 等,2001) 对化合物进行检测。像最大点击疗法 (EMS) 测试中一样,最低阵发性癫痫检测 (6Hz) 测试用来评估化合物对电诱导癫痫发作的功效,但其频率较低 (6Hz) 并且刺激持续时间较长 (3 秒)。

[1095] 测试化合物通过腹腔注射预给药至小鼠体内。在不同时间,通过角膜电极给予个体小鼠 (每个时间点 4 只) 施加足够的电流,在 97% 的动物中激发精神运动性惊厥 (32mA 或 44mA,持续 3 秒) (Toman 等,1952)。未经处理的小鼠会表现出癫痫发作,其特征为由最低阵发阶段,随后是刻板性自发行为,最初症状与人类部分性癫痫发作的前兆相似。没有表现出这种行为的动物视为受到保护。该试验可通过测定在峰值效应的确定时间内、不同剂量下的反应来定量评估。

[1096] 所得结果如表 6 所示 (参考;Barton M.E., Klein B.D., Wolf H.H. 和 White H.S. (2001). 部分性癫痫的 6Hz 精神运动性癫痫模型的药理特性 (Pharmacological characterization of the 6Hz psychomotor seizure model of partial epilepsy). *Epilepsy Res.* 47:217-227./Toman J.E., Everett G.M. 和 Richards R.K. (1952). 新的抗癫痫药物研究 (The research for new drugs against epilepsy.). *Tex. Rep. Biol. Med.* 10:96-104.)

[1097] (表 6) 实验 (小鼠) 1-(2-氯苯基)-1-(S)-1-羟丙基-(S)-2-氨基甲酸酯 (化合

物 1) 在 6Hz- 诱发癫痫小鼠试验中的检测结果

[1098]

试验	6Hz		
	32mA	44mA	峰值时间 (h)
ED50(mg/kg)	14.6	13.66	0.25

[1099] 实施例 116 : 锂 - 匹罗卡品诱导的癫痫持续状态模型

[1100] 预防研究

[1101] 取体重 200-230g 的雄性 SD 大鼠 (购自韩国 Orient Bio 公司) 进行研究, 每个笼子容纳 4-5 只并饲养 4-5 天。在其癫痫 (SE) 状态的前一天, 给大鼠腹腔内注射 127mg/kg 氯化锂 (西格玛 (Sigma) 公司, 圣路易斯 (St. Louis), 密苏里州 (MO), 美国 (U. S. A.))。这种处理后约 18-20 小时, 给大鼠腹腔内注射 43mg/kg 匹罗卡品 (西格玛)。在匹罗卡品注射之前 30 分钟, 腹腔内注射 2mg/kg 甲基东莨菪碱 (Sigma), 以阻断毒蕈碱激动剂对外周胆碱能受体的作用。所测试的药物按 2ug/g 体重的量经腹腔 (i. p.) 给药。所有测试材料的药理学效应均通过测试组 (n = 6) 和对照组 (n = 6) 的比较进行评估。对照组仅施用载体。峰值时间由测试材料 0.5, 1, 2, 4 小时的随机给药量所决定。最大保护时间定义为峰值时间, 且 ED50 由峰值时间的其它给药剂量决定。将动物转移至观察笼中, 持续观察 90 分钟。对照组中约 95% 诱发出癫痫活动。将保护定义为完全脱离癫痫 4-5 级状态 (基于 Racine 分级) (Racine, 1972) 超过 90 分钟的观察期。对于 50% 对照组来说免受癫痫的所需化合物有效剂量 (即 ED50) 使用 SPSS 软件项目 (SPSS 公司) 通过对数分析决定。所获结果如下表 6 所示。

[1102] 干预研究

[1103] 取体重 200-230g 的雄性 SD 大鼠 (购自韩国 Orient Bio 公司) 进行研究, 每一个笼子容纳 4-5 只并饲养 4-5 天。在其癫痫 (SE) 状态的前一天, 给大鼠腹腔内注射 127mg/kg 氯化锂 (西格玛公司, 圣路易斯, 密苏里州, 美国)。这种处理后约 18-20 小时, 给大鼠腹腔内注射 43mg/kg 匹罗卡品 (西格玛)。在匹罗卡品注射之前 30 分钟, 腹腔内注射 2mg/kg 甲基东莨菪碱 (西格玛), 以阻断毒蕈碱激动剂对外周胆碱能受体的作用。对溶解于 30% 聚乙二醇 400 (Acros Organics, 加尔 (Geel), 比利时 (Belgium)) 和 20% - 吐温 80 的化合物在不同时段或第一次运动癫痫或 SE 发作之后 30 分钟的效果进行了研究。将受试药物按 2ul/g 体重的剂量进行腹腔给药。通过将试验组 (n = 6) 与对照组 (n = 8) 进行比较评估所有的试验材料的药理作用。对照组仅仅施用载体。所得结果如下表 8 所示。(参考; Racine R. J. (1972), 通过电刺激对癫痫发作的矫正: II 运动癫痫 (Modification of seizure activity by electrical stimulation: II Motor seizure.) Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 32:281-294.)

[1104] (表 7) 在预防实验中 (大鼠) 化合物对锂 - 匹罗卡品诱发的癫痫持续状态模型的测试结果

[1105]

化合物(实施例)	治疗效果	
	干预(大鼠, 腹腔内给药)	
	ED50(mg/kg)	峰值时间(h)
1	18.0	2
2	71.9	0.5
3	31.7	0.5
4	^a 60 (50%)	-
6	^a 60 (100%)	-
8	^a 60 (83.3%)	-
9	^a 60 (83.3%)	-
25	^a 60 (100%)	-
29	^a 60 (100%)	-
30	^a 73.6 (50%)	-
32	^a 60 (100%)	-
36	^a 73.6 (100%)	-
37	^a 35 (100%)	-

[1106]

38	^a 73.6 (100%)	-
42	^a 60 (83.3%)	-
46	^a 60 (66.7%)	-
63	49.3	0.25
65	15.3	2
67	28.2	0.5

[1107] a:注射量 (mg/kg),

[1108] 保护% = 与仅用载体相比各活性百分数

[1109] (表8) 在干预实验中(大鼠)化合物对锂-匹罗卡品诱发的癫痫持续状态模型的测试结果

[1110]

化合物(实施例)编号	干预(大鼠, 静脉注射)
	ED50(mg/kg)
1	22.6
2	^a 46 (50%)
3	^a 46 (83.3%)
4	^a 46 (100%)
5	^a 46 (66.7%)
6	^a 46 (100%)
8	^a 46 (50%)
9	^a 46 (66.7%)
15	^a 46 (100%)
16	^a 46 (100%)
18	^a 46 (66.7%)
23	^a 46 (100%)
25	^a 46 (100%)
30	^a 46 (83.3%)
31	^a 46 (100%)
32	^a 46 (100%)
36	^a 46 (66.7%)
37	^a 46 (100%)
38	^a 46 (50%)
40	^a 46 (100%)
42	^a 46 (66.7%)
43	^a 46 (16.7%)
44	^a 46 (83.3%)
45	^a 46 (33.3%)
46	^a 46 (50%)
63	^a 46 (50%)
65	^a 46 (100%)
67	^a 46 (100%)

[1111] a:注射量 (mg/kg),

[1112] 保护% = 与仅用载体相比各活性百分数

[1113] PTZ(戊四氮)测试

[1114] 所得结果如下表 8 和 9 所示。在此实验中,对测试动物进行腹腔内给药或口服给药(小鼠;ICR,以及大鼠;SD)。实验动物雄性 SD 大鼠,购自韩国 OrientBio 或奈良生物科技,每一个笼子容纳 4-5 只并饲养 4-5 天。使用体重范围在 19g 和 26g 之间的小鼠以及体重范围在 100g 和 130g 之间的大鼠。从给药开始的峰值时间(0.5,1,2 和 4 小时)之后,皮下施用 PTZ(戊四氮),浓度为能够诱导 97%的间歇惊厥(小鼠 & 大鼠:90-110mg/kg • bw,2 微升/克)。如果在施用 PTZ 动物身上至少 3 秒没有发现的阵发性癫痫,可以认为该测试化合物具有抗非惊厥性癫痫活性。半数有效量(ED 50)通过每个浓度单位使用 6 只动物(总共三种不同浓度)来测定,并通过 Litchfield 和 Wicoxon 对数方法来计算,其为一种剂量反应关系。所得结果如下表 9 和 10 所示。

[1115] (表 9) 测试动物(小鼠)中化合物的抗非惊厥性癫痫活性测试结果

[1116]

化合物编号	小鼠PTZ测试(腹腔内注射)	
	ED50(mg/kg)	峰值时间(h)
1	15.8	2
2	38.8	0.5
3	15.3	0.5
4	26.7	0.5
5	15.0	0.5

[1117]

6	17.9	0.5
8	^a 20.4 (50%)	-
9	^a 20.4 (33.3%)	-
12	^a 20.4 (33.3%)	-
13	^a 20.4 (50%)	-
14	^a 20.4 (16.7%)	-
23	^a 20.4 (50%)	-
25	^a 20.4 (66.7%)	-
29	^a 20.4 (33.3%)	-
30	^a 20.4 (33.3%)	-
31	^a 20.4 (83.3%)	-
32	^a 20.4 (16.7%)	-
36	^a 20.4 (33.3%)	-
37	25.7	0.25
38	^a 20.4 (50%)	-
39	24.3	0.5
40	^a 20.4 (33.3%)	-
42	^a 20.4 (50%)	-
44	^a 20.4 (33.3%)	-
45	^a 20.4 (16.7%)	-
46	^a 20.4 (50%)	-
63	^a 20.4 (50%)	-
65	^a 20.4 (100%)	-
67	23.1	0.5

[1118] a :注射量 (mg/kg), 保护% (小鼠)

[1119] * :峰值时间 (h)

[1120] (表 10) 测试动物 (小鼠) 中化合物的抗非惊厥性癫痫活性测试结果

[1121]

化合物编号	小鼠PTZ测试(腹腔内注射)
	ED50 (mg/kg)

[1122]

2	51.9(*1)
3	18.9(*0.5)
4	^b 30 (50%)
6	^b 30 (50%)
15	^b 25 (33.3%)
16	^b 30 (33.3%)
18	^b 30 (16.7%)
37	^b 30 (50%)
43	^b 25 (33.3%)
45	^b 50 (16.7%)
67	^b 30 (33.3%)

[1123] b: 注射量 (mg/kg), 保护% (大鼠), *: 峰值时间 (h)

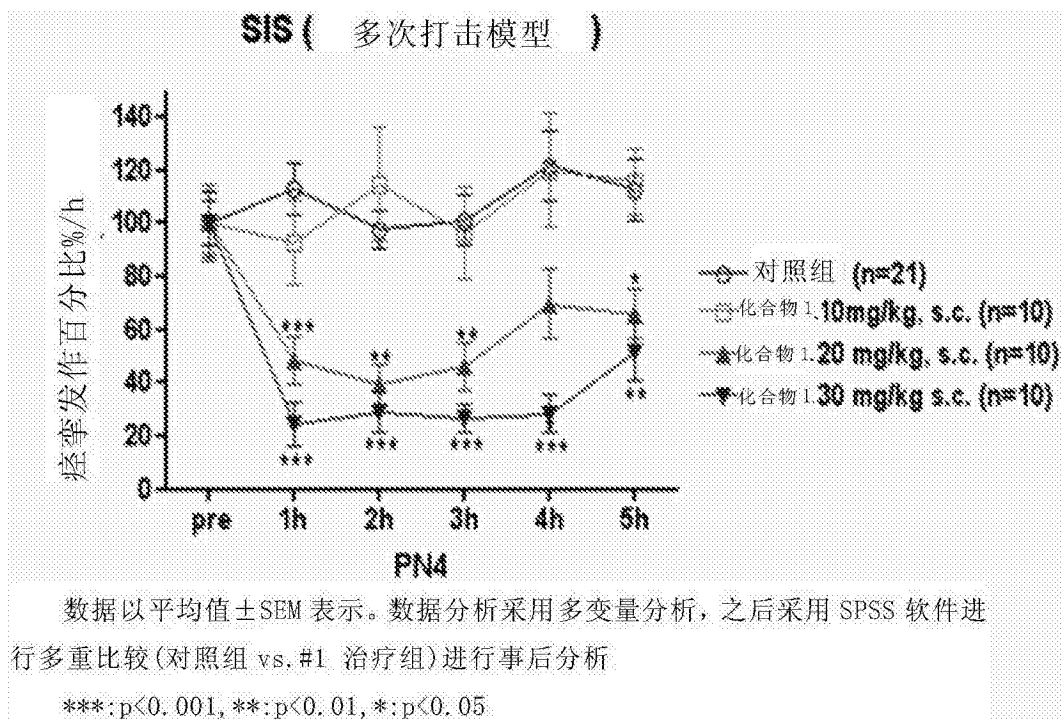


图 1