

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶



[12] 发明专利申请公开说明书

C07C233 / 17
C07C231 / 10 C07C317 / 44
C07D295 / 04

[21] 申请号 96123806.2

[43]公开日 1997 年 11 月 12 日

[11] 公开号 CN 1164530A

[22]申请日 96.12.8

[30]优先权

[32]95.12.8 [33]JP[31]345080 / 95

[71]申请人 生化学工业株式会社

地址 日本东京都

[72]发明人 神保雅之 小山田秀和

井口仁一

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

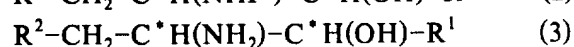
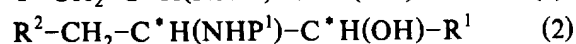
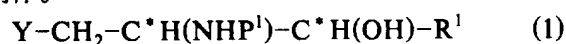
代理人 王景朝

权利要求书 5 页 说明书 51 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 氨基醇衍生物和制备它们的方法

[57]摘要

制备 2-酰氨基醇衍生物的方法, 包括将式 (1) 的氨基丙醇衍生物与式 R^2H 的胺反应, 以合成式 (2) 的氨基醇衍生物; 从式 (2) 的氨基醇衍生物除去 P^1 , 以合成式 (3) 的氨基醇衍生物; 将式 (3) 的氨基醇衍生物与式 $R^{11}COOH$ 的羧酸或其活性衍生物反应以制备式 (4) 的 2-酰氨基醇衍生物。各式中 * 代表不对称碳原子, P^1 、 R^1 、 R^2 和 R^{11} 的定义同说明书中。由氨基保护的 2-氨基丙醇衍生物通过几个步骤制备具有酰氨基的醇衍生物的方法, 以及该方法中所用的新氨基醇中间体。



权 利 要 求 书

1 一种制备2-酰氨基醇衍生物的方法, 其包含以下步骤:

(A) 将由以下式 (1) 表示的氨基丙醇衍生物:



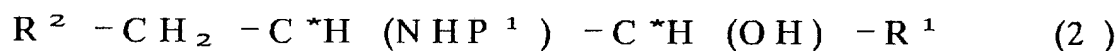
其中*代表不对称碳原子;

P¹ 代表烷基或氨基保护基团;

R¹ 代表烷基、环烷基或芳基; 和

Y 代表离去基团,

与由R²H表示的胺进行反应, 其中R² 由以下式 (I) 至 (VI) 表示, 以合成由以下式 (2) 表示的氨基醇衍生物:

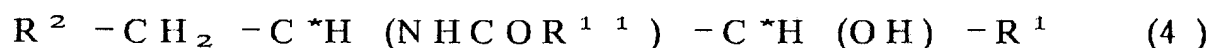


其中P¹、R¹ 和R² 均同以上定义,

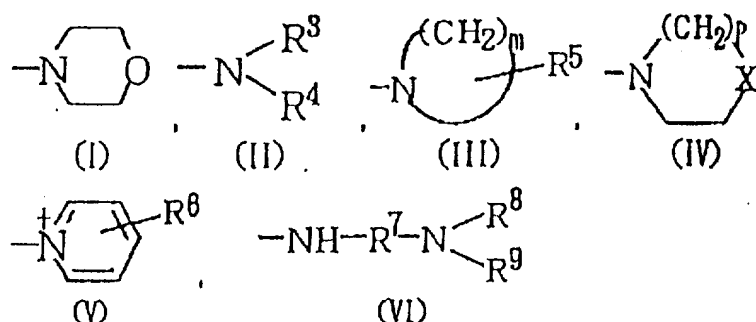
(B) 从由式 (2) 表示的氨基醇衍生物上离去P¹, 合成由以下式 (3) 表示的氨基醇衍生物:



其中R¹ 和R² 均具有与以上相同的定义, 和 (C) 将由式 (3) 表示的所说的氨基醇衍生物与由R^{1 1}COOH表示的羧酸或其反应性的衍生物进行反应, 其中R^{1 1} 代表可被羟基取代的具有3-18个碳原子的烷基或链烯基, 以制备由以下式 (4) 表示的2-酰氨基醇衍生物:



其中 R^1 、 R^2 和 R^{11} 均具有与以上相同的定义；



其中 R^3 和 R^4 是相同或不同的，各自代表氢原子、低级烷基、低级链烯基、羟基低级烷基、低级烷氧基烷基、氨基低级烷基、环烷基、羟环烷基、芳烷基或可以被低级烷基取代的哌嗪子基；

R^5 代表氢原子或相同或不同的选自以下的至少一种取代基：羟基、低级烷基、低级烷氧基、羟基低级烷基、羧基、(低级烷氧基)羰基、芳烷基、哌啶子基、酰氧基、氨基和氨基低级烷基；

R^6 代表氢原子或相同或不同的选自 R^5 所定义的取代基中的至少一种取代基；

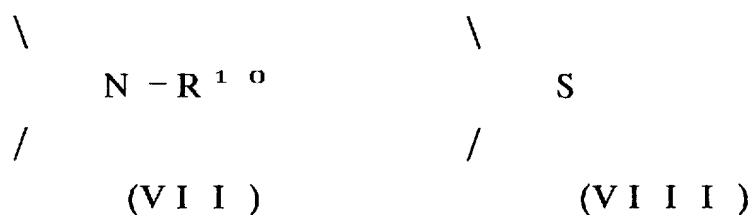
R^7 代表可被氧原子断开的低级亚烷基；

R^8 和 R^9 为相同或不同的各自代表氢原子、低级烷基、羟基低级烷基，或 R^8 和 R^9 一同键合到氮原子上代表哌啶子基或吗啉代，它们可被低级烷基取代；

m 是2至6的整数；

p 是2或3的整数；和

Y 代表下式 (VI I) 或 (VI I I)：



其中R¹⁰代表氢原子、低级烷基、酰基、(低级烷氧基)羰基或吡啶基。

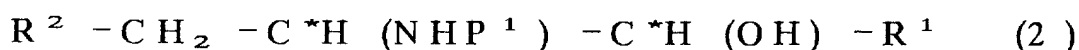
2 根据权利要求1的方法,其中式(1)中R¹是烷基或环烷基、或可被1至3个取代基取代的苯基,所说的取代基是相同或不同的,选自低级烷基、低级烷氧基、羟基、羟基低级烷基和硝基;和

式(1)中的P¹是具有3至18个碳原子的烷基,或选自以下的氨基保护基团:(i)可以被硝基、卤原子、低级烷氧基、(低级烷氧基)苯偶氮基或苯偶氮基取代的苄氧基羰基,和(ii)含有可以被苄基或甲磺酰基取代的直链、支链或环状烷基的烷氧基羰基。

3 根据权利要求1的方法,其中式(1)中R¹是苯基、二甲氧基苯基或二羟基苯基;和R²是吗啉代。

4 根据权利要求1的方法,其中式(1)中R¹是具有6至15个碳原子的烷基,环己基或苯基,和R²是可以被羟基取代的(低级烷基)氨基、(吗啉代低级烷基)氨基、环烷基氨基,可以被羟基或羟基低级烷基取代的吡咯烷子基,可以被低级烷基取代的哌嗪子基,可以被羟基或羟基低级烷基取代的双(羟基低级烷基)氨基或哌啶子基。

5 一种由下式(2)表示的氨基醇衍生物:



其中*代表不对称碳原子,和

P¹、R¹和R²各自具有与权利要求1相同的定义。

6 根据权利要求5的氨基醇衍生物,其中R¹是烷基或环烷基、或可被1至3个取代基取代的苯基,所说的取代基是相同或不同的,选自低级烷基、低级烷氧基、羟基、羟基低级烷基和硝基;和P¹是具有3至18个碳原子的烷基、或选自以下的氨基保护基团:(i)可以被硝基、卤原子、低级烷氧基、(低级烷氧基)苯偶氮基或苯偶氮基取代的苄氧基羰基,和(ii)含有可以被苄基或甲磺酰基取代的直链、支链或环状烷基的烷氧基羰基。

7 根据权利要求5的氨基醇衍生物,

其中R¹是具有6至15个碳原子的烷基、环己基或苯基;

P¹是癸基或选自苄氧基羰基、叔丁氧基羰基和辛氧基羰基的氨基保护基团;和

R²是氨基,其选自可以被羟基取代的吗啉代、(低级烷基)氨基、(吗

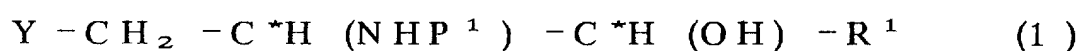
啉代低级烷基) 氨基、环烷基氨基、可以被羟基或羟基低级烷基取代的吡咯烷子基、可以被低级烷基取代的哌嗪子基、可以被羟基或羟基低级烷基取代的双(羟基低级烷基) 氨基或哌啶子基,

8 根据权利要求5 的氨基醇衍生物, 其中 R^1 是苯基; P^1 是苄氧基羰基; 和 R^2 是吗啉代、吡咯烷子基、羟基吡咯烷子基、羟基哌啶子基、N-甲基哌嗪子基、二乙醇氨基或羟基环己基氨基; 和它的构型是 (1 S, 2 S) 。

9 根据权利要求5 的氨基醇衍生物, 其中 R^1 是苯基; P^1 是苄氧基羰基; 和 R^2 是吗啉代、吡咯烷子基、哌啶子基、环己基氨基或环戊基氨基; 和它的构型是 (1 R, 2 R) 。

10 制备根据任一权利要求5 至9 的氨基醇衍生物的方法, 其包含以下步骤:

(A) 将由以下式 (1) 表示的氨基丙醇衍生物:



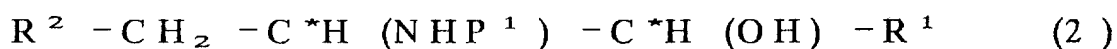
其中*代表不对称碳原子;

P^1 代表烷基或氨基保护基团;

R^1 代表烷基、环烷基或芳基; 和

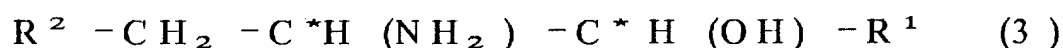
Y 代表离去基团,

与由 R^2H 表示的胺进行反应, 其中 R^2 与权利要求1 中的定义相同, 以得到由下式 (2) 表示的氨基醇衍生物:



其中 P^1 、 R^1 和 R^2 各自与以上定义相同。

11 一种由下式 (3) 表示的氨基醇衍生物:



其中*表示不对称的碳原子; R^1 和 R^2 与权利要求1 中的定义相同。

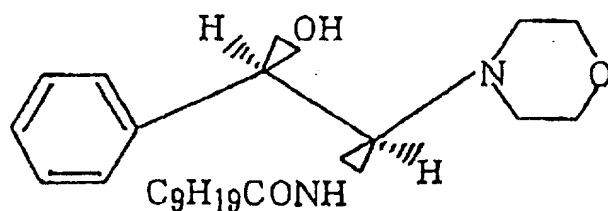
1 2 根据权利要求1 1 的氨基醇衍生物,
其中R¹是具有6至15个碳原子的烷基、环己基或苯基; 和
R²是可以被羟基取代的吗啉代、(低级烷基)氨基、(吗啉代低级烷基)
氨基、环烷基氨基, 可以被羟基或羟基低级烷基取代的吡咯烷子基, 可以被低
级烷基取代的哌嗪子基, 可以被羟基或羟基低级烷基取代的双(羟基低级烷基)
氨基或哌啶子基。

说明书

氨基醇衍生物和制备它们的方法

本发明涉及制备2-酰氨基醇衍生物的方法，该2-酰氨基醇具有增强或抑制糖脂的生物合成的功能，还具有抗病毒、抗肿瘤、抑制转移和增强细胞生长的功能。另外，本发明还涉及用于制备2-酰氨基醇衍生物的新的氨基醇衍生物。

2-酰氨基醇衍生物，即2-癸酰氨基-3-吗啉代-1-苯基-1-丙醇（下文称为“PDMP”）由以下结构式表示



D-苏型-PDMP

它具有控制糖脂生物合成的活性，但它们四个立体异构体的活性有显著的不同。因此，用以下方法对其旋光异构体进行分离：在这种方法中通过曼尼斯反应使癸酰氨基乙酰苯与吗啉缩合，然后用硼氢化钠还原得到PDMP，其为四种立体异构体的混合物，用结晶法进行非对映体的拆分，然后用结晶法进行外消旋化合物的旋光拆分（J. Lipid. Res., 28: 565-571 (1987)，和Advances in Lipid Research, 26: 183-213 (1993)）。

本发明的目的是提供一种使用手性化合物作为起始原料以高产率制备具有多个不对称中心的PDMP和其类似物的旋光物质的方法，尤其涉及的是立体选择性的合成方法，其不需要复杂的旋光拆分步骤。

本发明的另一目的是提供用于制备PDMP和其类似物的新的氨基醇衍生物。

为了研制简单的和一般性的用于制备P D M P 和其类似物的立体选择性方法, 本发明人进行了深入研究发现结果是通过确定合成步骤可立体选择性地合成P D M P 或其类似物的所有四种立体异构体, 所确定的合成步骤中包含使用N -被保护的2 -氨基丙烷二醇作为主要的起始原料和不对称源体进行立体化学的反应, 其中N -被保护的2 -氨基丙烷二醇在其分子前端有两个不对称中心, 其氨基是用尿烷类保护基团保护的, 该尿烷可以合理的价格得到, 它是肽合成使用的试剂, 并且还发现作为该合成步骤中间体的新的氨基醇衍生物。基于这些发现实现了本发明。

据此本发明的这些和其它目的通过制备2 -酰氨基醇衍生物的方法而被实现, 该方法包含以下步骤:

A) 将由以下式 (1) 表示的氨基丙醇衍生物:



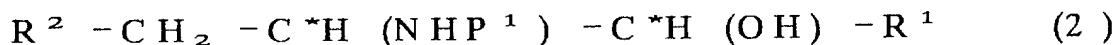
其中*代表不对称碳原子;

P¹ 代表烷基或氨基保护基团;

R¹ 代表烷基、环烷基或芳基; 和

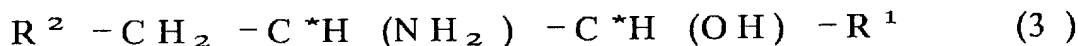
Y 代表离去基团,

与由R² H表示的胺进行反应, 其中R² 由以下式 (I) 至 (VI) 表示, 以合成由以下式 (2) 表示的氨基醇衍生物:



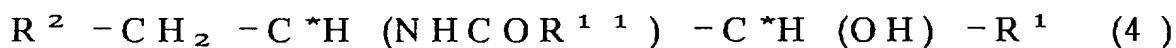
其中P¹、R¹ 和R² 均同以上定义,

(B) 使P¹ 从由式 (2) 表示的氨基醇衍生物上离去, 合成由以下式 (3) 表示的氨基醇衍生物:

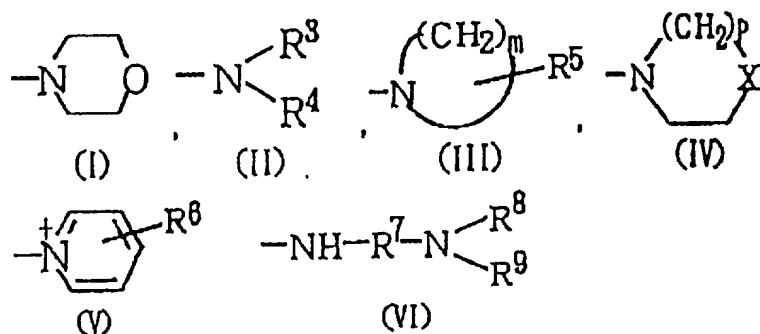


其中R¹ 和R² 均具有与以上相同的定义, 和 (C) 将由式 (3) 表示的

所说的氨基醇衍生物与由 $R^{11}COOH$ 表示的羧酸或其反应性的衍生物进行反应, 其中 R^{11} 代表可被羟基取代的具有 3 - 18 个碳原子的烷基或链烯基, 以制备由以下式 (4) 表示的 2 - 酰氨基醇衍生物;



其中 R^1 、 R^2 和 R^{11} 均具有与以上相同的定义;



其中 R^3 和 R^4 是相同或不同的, 各自代表氢原子、低级烷基、低级链烯基、羟基低级烷基、低级烷氧基烷基、氨基低级烷基、环烷基、羟环烷基、芳烷基或可以被低级烷基取代的哌嗪子基 (piperazino);

R^5 代表氢原子或相同或不同的选自以下的至少一种取代基: 羟基、低级烷基、低级烷氧基、羟基低级烷基、羧基、(低级烷氧基)羰基、芳烷基、哌啶子基、酰氧基、氨基和氨基低级烷基;

R^6 代表氢原子或相同或不同的选自 R^5 所定义的取代基中的至少一种取代基;

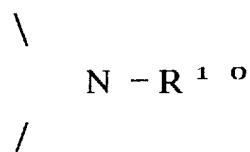
R^7 代表可被氧原子断开的低级亚烷基;

R^8 和 R^9 为相同或不同的各自代表氢原子、低级烷基、羟基低级烷基, 或 R^8 和 R^9 与其所键接的氮原子一起代表哌啶子基或吗啉代, 它们可被低级烷基取代;

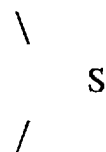
m 是 2 至 6 的整数;

p 是 2 或 3 的整数; 和

X 代表下式 (VII) 或 (VIII):



(VI I I)



(VI I I I)

其中 R^{10} 代表氢原子、低级烷基、酰基、(低级烷氧基)羰基或吡啶基。另外,本发明的这些和其它目的通过由式(2)表示的氨基醇衍生物来体现。

另外,本发明的这些和其它目的通过由式(3)表示的氨基醇衍生物来体现。

本发明中,在“低级烷基”、“低级烷氧基”等中的术语“低级”意思是其碳原子数为1至6。

另外,术语“可以被氧原子断开的亚烷基”意思是至少两个亚烷基彼此是通过至少一个氧原子连接的。

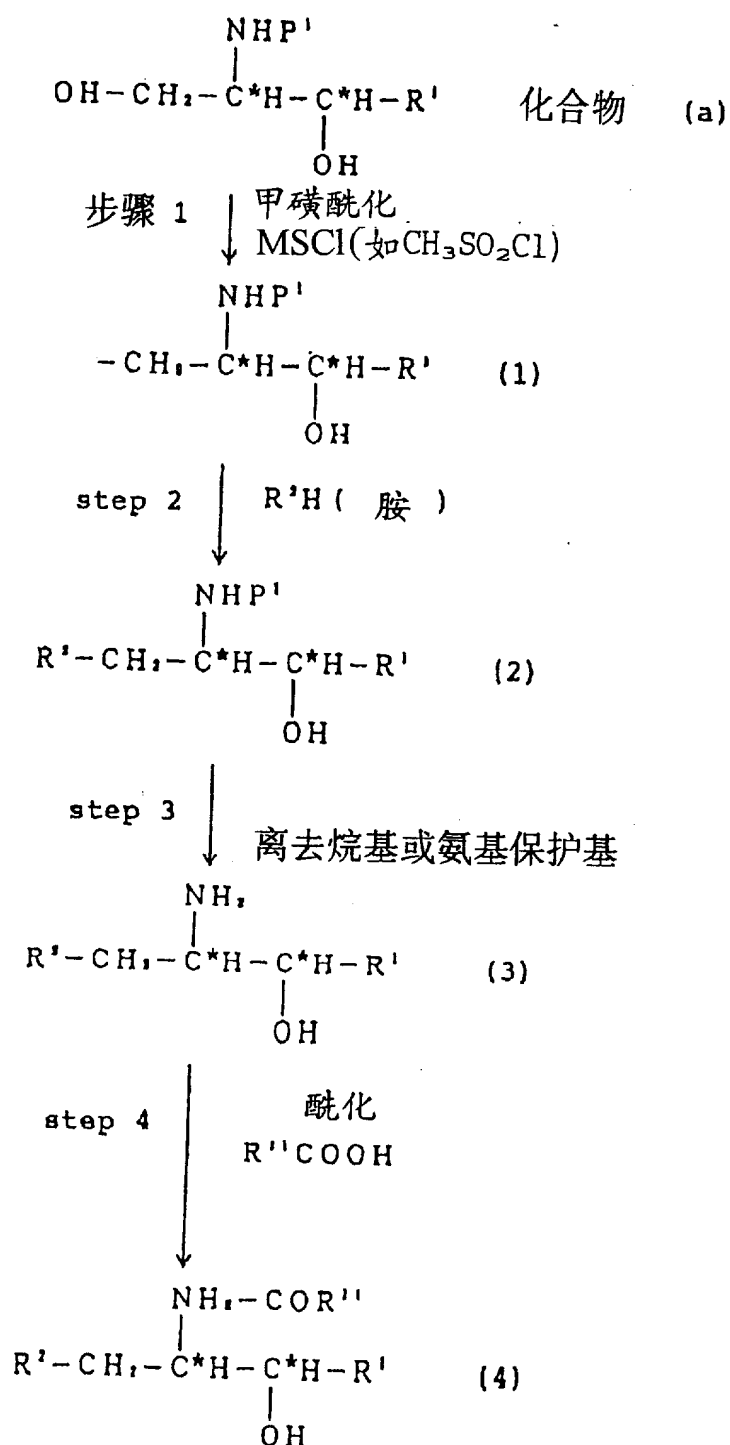
已发现P D M P 和其类似物作为控制糖脂生物合成的物质是有利的化合物,其还具有生理功能,例如抗病毒、抗肿瘤、抑制转移、增强细胞生长等等。从结构上讲,它们具有作为基本核心的2-氨基醇,在该分子中有至少两个不对称碳原子。由于从其所得到的四种立体异构体的功能是彼此不同的,因此在研究P D M P 和其类似物结构和功能之间的关系过程中需要研制一种立体选择性合成这四种异构体的方法,和研制高活性的类似物。

按以上所述,本发明一方面涉及立体选择性合成P D M P 和其类似物的四种立体异构体的方法,使用2-氨基丙烷二醇衍生物作为至要的起始原料,在其分子中有两个不对称碳原子,其氨基是用尿烷类保护基团保护的。该方法是基于以下的新发现。

那就是通过以下方法实现P D M P 和其类似物的立体选择性合成:1)使用在分子中具有两个不对称碳原子的手性化合物作为起始原料,2)仅在伯和仲羟基中的伯羟基上引入离去基团(甲磺酰基等),然后用伯或仲胺取代该离去基团,和3)确定保持立体化学的所有反应步骤。

根据以下合成步骤描述本发明。

合成步骤



根据本发明的方法，使用由式 (1) 表示的旋光氨基丙醇衍生物作为起始原料。在式 (1) 中， R^1 是具有 6 至 15 个碳原子的烷基、环烷基或芳基，例如苯基等，优选的是可被 1 至 3 个取代基取代的苯基，这些取代基是相同或不同的，并选自低级烷基、低级烷氧基、羟基、羟基低级烷基和硝基（例如：

苯基、二甲氧基苯基、二羟苯基)，和较优选的是苯基。P 1 是具有3 至1 8 个碳原子的烷基如癸基，或氨基保护基团（例如可以被硝基、卤原子、低级烷氧基、（低级烷氧基）苯偶氮基或苯偶氮基取代的苄氧基羰基；含有可以被苄基或甲基磺酰基取代的1 至1 5 个碳原子的直链、支链、或环状烷基的烷氧基羰基；或类似物质）。其具体的例子包括可以具有取代基的苄氧基羰基（例如苄氧基羰基、对硝基苄氧基羰基、对溴苄氧基羰基、对甲氧基苄氧基羰基、对甲氧基苯偶氮基苄氧基羰基等）、可以有取代基的烷氧基羰基（例如叔丁氧基羰基、环戊氧基羰基、辛氧基羰基、9 - 苄基 甲氧基羰基、甲基磺酰基乙氧基羰基等）和保护氨基的基团如苯磺酰基等。Y 代表离去基团如甲基磺酰基（甲磺酰基）、三卤代甲基磺酰基（例如三氟甲基磺酰基）、对甲苯磺酰基、苯磺酰基、对溴苯磺酰基等。

在一种溶剂（例如吡啶等）中或在一种无水溶剂（例如二氯甲烷等）中，在吡啶存在下，在冰冷却温度和室温之间的温度下，用甲磺酰氯 ($\text{Ms} - \text{Cl}$) 等处理以上合成步骤中所示的旋光的N - 被保护的2 - 氨基丙烷二醇（为“化合物 (a)”），以完成二醇中仅伯羟基的甲基磺酰化反应（甲磺酰化）（步骤1），用这种方法可得到式 (1) 表示的氨基丙醇衍生物。在分离之后或在某些情况中没有分离的情况下，在有机溶剂（例如乙醇、N, N - 二甲基甲酰胺等）中，用由式 $\text{R}^2 \text{H}$ 表示的胺处理步骤1 得到的产物可制备由式 (2) 表示的化合物（步骤2）。在由式 $\text{R}^2 \text{H}$ 代表的胺中， R^2 代表由上述式 (I) 至 (VI) 表示的基团，在式 (I) 至 (VI) 中，环烷基或羟环烷基的碳原子数为3 至8，芳烷基的碳原子数为6 至2 0。优选 R^2 是可以被羟基取代的吗啉代、（低级烷基）氨基、（吗啉代低级烷基）氨基、环烷基氨基，可以被羟基或羟基低级烷基取代的吡咯烷子基 (pyrrolidino)、可以被低级烷基取代的哌嗪子基 (piperazino)、可以被羟基或羟基低级烷基取代的双（羟基低级烷基）氨基或哌啶子基，较优选吗啉代、或吡咯烷子基。

在步骤3 中，使用通用的方法，例如催化还原，酸处理、碱处理等除去烷基或保护氨基的氨基保护基团得到由式 (3) 表示的化合物，然后这样形成的氨基用由式 $\text{R}^1 \text{COOH}$ 表示的羧酸或其反应性的衍生物如羧酸的酰基卤或酸酐进行酰化得到由式 (4) 表示的2 - 酰氨基醇衍生物（步骤4）。在以上

式 $R^{1,1}COOH$ 中, $R^{1,1}$ 是在 2 - 或 3 - 位上可以有羟基的具有 3 至 18 个碳原子的烷基或链烯基。当引入的酰基 ($R^{1,1}CO-$) 具有 10 个碳原子时, 可以使用癸酰氯或癸酸酐作为上述的酰化试剂。另外, 由式 (4) 表示的目标物 2 - 酰氨基醇衍生物可通过用具有 8 至 16 个碳原子的羧酸 ($R^{1,1}COOH$) 和通常在酰氨基键合反应中使用的缩合试剂与式 (3) 表示的化合物反应来制备 (步骤 4)。羧酸的例子包括脂肪酸和羟基取代的脂肪酸例如辛酸、2 - 羟基辛酸、癸酸、2 - 羟基癸酸、十二烷酸、2 - 羟基十二烷酸、肉豆蔻酸、2 - 羟基肉豆蔻酸、棕榈酸、2 - 羟基棕榈酸等。缩合剂的例子包括二环己基碳化二亚胺、水溶性的碳化二亚胺等。水溶性碳化二亚胺的例子包括 1 - 乙基 - 3 - ((3 - 二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸化物 (EDC))。

由式 (2) 表示的氨基醇衍生物的例子包括: (a) 以下定义的衍生物, 其中 R^1 可以被 1 至 3 个取代基取代的烷基或环烷基或苯基, 所说的取代基是相同或不同的并选自低级烷基、低级烷氧基、羟基、羟基低级烷基和硝基; P^1

是具有 3 至 18 个碳原子的烷基或氨基保护基团, 其选自 (i) 可以被硝基、卤原子、低级烷氧基、(低级烷氧基) 苯基偶氮基或苯基偶氮基取代的苄氧基羰基, 和 (i i) 含有可以被苄基或甲磺酰基取代的直链、支链或环烷基的烷氧基羰基,

(b) 以下定义的衍生物, 其中 R^1 是具有 6 至 15 个碳原子的烷基、环己基或苯基; P^1 是癸基或氨基保护基团, 其选自苄氧基羰基或叔丁氧基羰基和辛氧基羰基; R^2 是氨基, 其选自可以被羟基取代的吗啉代、(低级烷基) 氨基、(吗啉代低级烷基) 氨基、环烷基氨基、可以被羟基或羟基低级烷基取代的吡咯烷子基、可以被低级烷基取代的哌嗪子基、可以被羟基或羟基低级烷基取代的双(羟基低级烷基) 氨基或哌啶子基,

(c) 以下定义的衍生物, 其中 R^1 是苯基; P^1 是苄氧基羰基; R^2 是吗啉代、吡咯烷子基、羟基吡咯烷子基、羟基哌啶子基、N - 甲基哌嗪子基、二乙醇氨基或羟基环己基氨基; 这里它们的构型是 (1 S, 2 S), 和

(d) 以下定义的衍生物, 其中 R^1 是苯基; P^1 是苄氧基羰基; 和 R^2 是吗啉代、吡咯烷子基、吡啶子基、环己基氨基或环戊基氨基; 这里它们的构型是 (1 R, 2 R)。

由式 (3) 表示的氨基醇衍生物的例子包括以下定义的衍生物, 其中 R^1

是具有6至15个碳原子的烷基、环己基或苯基； R^2 是可以被羟基取代的吗啉代、(低级烷基)氨基、(吗啉代低级烷基)氨基、环烷基氨基，可以被羟基或羟基低级烷基取代的吡咯烷子基、可以被低级烷基取代的哌嗪子基、可以被羟基或羟基低级烷基取代的双(羟基低级烷基)氨基或哌啶子基。

根据本发明，可以分离每个生产步骤的产品。在某些情况下，使用为式(1)原料的旋光二醇作为起始原料连续地进行上述的逐步反应不用分离每步的产物就可以制得由式(4)表示的目标物2-酰氨基醇衍生物。

用作由式(1)表示的氨基醇衍生物原料的N-被保护的2-氨基丙烷二醇(其是本发明方法的起始原料)的合成方法包括：方法一，其中氨基酮被还原(J. Org. Chem., 54:1866 (1989))，方法二，其中N-(二苯基亚甲基)氨基酸酯用二异丁基铝氢化物处理，然后用格利雅试剂处理(J. Org. Chem., 57:5469 (1992))，方法三，其中N-被保护的氨基醛或N-被保护的氨基酸的酰基氯用有机金属试剂处理(J. Am. Chem. Soc., 95:4098 (1973))，2-咪唑烷酮与醛的不对称醛醇缩合的反应(J. Am. Chem. Soc. 108:6757 (1986)) (Evans方法)和手性的咪唑啉酮和咪唑烷酮与醛的不对称醛醇缩合的反应(Heilv. Chem. Acta. 70:237, (1987))。

另一方面可以合成用作N-被保护的2-氨基丙烷二醇的原料的N-被保护的 α -氨基酮，例如用以下的方法，其中用N-被保护的 α -氨基酸作为起始原料，该氨基酸中的羧基被转化成酰基氯，然后用苯使之经过弗瑞德-克来福特反应(J. Am. Chem. Soc., 103:6157 (1981))，或另一种方法其中氨基酸中的羧基用烷基锂试剂处理使之转化成锂盐，然后使之与格利雅试剂反应(J. Org. Chem., 54:1866 (1989))。

因此，根据本发明，具有多个不对称中心的PDMP和其类似物的旋光物质可通过使用N-被保护的2-氨基丙醇衍生物作为起始原料来合成，而不需要复杂的旋光拆分。换句话说，本发明有明显的适用性，因为PDMP和其类似物的所有四种立体异构体可被立体选择性合成。此外，本发明的新的氨基醇衍生物具有多个不对称中心，因此可明显地用作PDMP和其类似物的合成中

间体。

现通过下面的实施例对本发明作更详细的描述，但应当理解的是本发明不应被认为受其限制。在下文使用的术语“Me OH”、“Ac OEt”、“Ac OH”和“DMF”意思分别是“甲醇”、“乙酸乙酯”、“乙酸”和“N,N-二甲基甲酰胺”。

实施例1

合成 (1 S, 2 S) -2 - 苄氧基羰基氨基 -1 - 苯基 -1, 3 - 丙二醇 -3 - 甲磺酰基酯

(1 S, 2 S) -2 - 苄氧基羰基氨基 -1 - 苯基 -1, 3 - 丙二醇 (21.2 g, 70.3 mmol) 被溶于吡啶 (350 ml) 中，在冰浴中经5分钟向其中逐滴加入甲磺酰氯 (5.6 ml, 72.3 mmol)。得到的混合物在冰浴中搅拌30分钟，然后在室温下搅拌过夜。在用TLC (氯仿: 甲醇 = 20 : 1) 确认反应完成后，经蒸发除去溶剂，向其中加入乙酸乙酯 (500 ml)。这样得到的剩余物用1 N HCl (250 ml × 3次) 和盐水 (250 ml) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥蒸发掉溶剂。被沉淀的晶体用乙酸乙酯和正己烷 (1 : 1) 的混合物洗涤得到为白色晶体的目标化合物 (25.3 g, 产率95.0%)。

TLC Rf :

0.55 (CHCl₃ : Me OH = 20 : 1), 0.83 (Ac OEt),
0.62 (正己烷: Ac OEt = 1 : 2)

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

7.35 - 7.26 (10 H, m, 芳族的), 5.30 (1 H, d, J = 7.81 Hz, NH), 5.02 (2 H, s, CH₂-O-CO),
4.99 (1 H, d, J = 3.91 Hz, CH-OH), 4.43 - 4.39, 4.22 - 4.12 (3 H, m, N-CH-CH₂), 2.98 (3 H, s, SO₃HC₃)

实施例2

合成 (1 S, 2 S) -2 - 苄氧基羰基氨基 -1 - 苯基 -1, 3 - 丙二醇

-3 - 甲磺酰基酯

(1 S, 2 S) -2 - 苄氧基羧基氨基 -1 - 苯基 -1, 3 - 丙二醇 (15.4 g, 51.0 mmol) 溶于二氯甲烷 (150 ml) 中, 向其中加入吡啶 (12.1 ml, 149.6 mmol), 然后在冰浴中经5 分钟向其中逐滴加入甲磺酰氯 (4.5 ml, 58.1 mmol)。这样制得的混合物在冰浴中搅拌30 分钟, 然后在室温下搅拌过夜。在用TLC (氯仿: 甲醇=20:1, 正己烷: 乙酸乙酯=1:1) 确认反应完成后, 向其中加入水 (100 ml) 和氯仿 (50 ml)。得到的有机层依次均用100 ml 的1 N 盐酸、水、饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 然后过滤。经蒸发除去溶剂, 向其中加入100 ml 正己烷和乙酸乙酯 (2:1) 的混合物, 并使之静置过夜。这样沉淀的晶体经过滤收集, 用正己烷和乙酸乙酯的混合物 (2:1) 洗涤得到为白色晶体目标化合物 (16.56 g, 产率: 85.7%)。

实施例3

合成 (1 S, 2 S) -2 - 苄氧基羧基氨基 -3 - 吗啉代 -1 - 苯基 -1 - 丙醇

(1 S, 2 S) -2 - 苄氧基羧基氨基 -1 - 苯基 -1, 3 - 丙二醇 -3 - 甲磺酰酯 (9.68 g, 25.5 mmol) 被溶于乙醇 (50 ml) 中, 在室温下向其中加入吗啉 (9.8 ml, 112.6 mmol), 得到的混合物在40 °C 下搅拌3 天。在用TLC (氯仿: 甲醇=20:1, 正己烷: 乙酸乙酯=1:2, 乙酸乙酯) 确认反应完成后, 经蒸发除去溶剂, 然后向其中加入水 (50 ml) 和乙酸乙酯 (150 ml)。得到的有机层依次用饱和碳酸氢钠溶液、水和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 然后过滤。经蒸发除去溶剂, 得到的剩余物经硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯=1:2) 提纯得到为无色油状物的目标化合物 (3.61 g, 产率38.1%)。

TLC Rf:

0.32 (CHCl₃: MeOH=20:1), 0.12 (正己烷: AcOEt =1:2)

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

7.38 -7.26 (10 H, m, 芳族), 5.04 (2 H, s,

$\text{CH}_2\text{O}-\text{CO}$) , 5.00 (1 H, d, $J = 3.41 \text{ Hz}$, H-1) ,
4.11 (1 H, m, H-2) , 3.72 (4 H, m, $(\text{CH}_2)_2$)
) , 2.68-2.47 (6 H, m, $(\text{CH}_2)_3\text{N}$)

实施例4

合成 (1 R, 2 R) -2 - 苄氧基羰基氨基-3 - 吗啉代-1 - 苯基-1 - 丙醇。

(1 R, 2 R) -2 - 苄氧基羰基氨基-1 - 苯基-1 , 3 - 丙二醇-3 - 甲磺酸酯 (1.21 g, 3.19 mmol) 被溶于N, N - 二甲基甲酰胺 (6 ml) 中, 在室温下向其中加入吗啉 (1.11 g, 12.8 mmol) , 得到的混合物在40 °C下搅拌24小时。在用TLC (氯仿: 甲醇=20:1, 正己烷: 乙酸乙酯=1:2, 乙酸乙酯) 确认反应几乎完成后, 向其中加入饱和碳酸氢钠溶液 (70 ml) 和乙酸乙酯 (100 ml) , 得到的有机层依次用水和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 然后过滤。经蒸发除去溶剂, 得到的剩余物经硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯=1:2) 提纯得到为无色油状物的目标化合物 (507.5 mg, 产率: 43.0%) 。

实施例5

合成 (1 S, 2 S) -2 - 氨基-3 - 吗啉代-1 - 苯基-1 - 丙醇

(1 S, 2 S) -2 - 苄氧基羰基氨基-3 - 吗啉代-1 - 苯基-1 - 丙醇 (438.8 mg, 1.19 mmol) 被溶于甲醇 (10 ml) 中, 向其中加入10%钨/碳 (126.5 g, 10.0 mol%), 得到的混合物在室温下在氢气氛下搅拌过夜。在用TLC (氯仿: 甲醇=9:1和7:3) 确认反应完成后, 经过滤除去钨/碳, 得到的滤液被浓缩得到为无色油状物的目标化合物, (275.6 mg, 产率98.5%)

TLC Rf :

0.48, 0.24 (CHCl_3 : MeOH = 7 : 3) (拖尾) ,

0.68 (CHCl_3 : MeOH : aq NH_3 = 4 : 1 : 痕量)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ :

7.36-7.26 (5 H, m, 芳族的) , 4.47 (1 H, d, $J =$

6.60 Hz, H-1), 3.65 (4 H, m, (CH₂)₂O),
 3.21-3.14 (1 H, m, H-2), 2.51-2.43, 2.32-2.24, 2.11-2.05 (6 H, m, (CH₂)₃N)

实施例6

合成 (1 S, 2 S) -2 -氨基-3 -吗啉代-1 -苯基-1 -丙醇:

(1 S, 2 S) -2 -苄氧基羧基氨基-3 -吗啉代-1 -苯基-1 -丙醇 (3.82 g, 10.3 mmol) 被溶于甲醇 (10 ml) 中, 向其中加入甲酸铵 (2.6 g, 41.3 mmol), 和10%钨/碳 (888.5 mg, 8.09 mmol %), 得到的混合物在室温下搅拌过夜。在用TLC (氯仿: 甲醇=9:1 和7:3) 确认反应完成之后, 经过滤除去钨/碳, 得到的滤液被浓缩得到为无色油状物的目标化合物 (2.34 g, 产率99.0%)。

实施例7

合成 (1 S, 2 S) -2 -癸酰氨基-3 -吗啉代-1 -苯基-1 -丙醇

(1 S, 2 S) -2 -氨基-3 -吗啉代-1 -苯基-1 -丙醇 (1.33 g, 4.0 mmol) 被溶于甲醇 (4 ml) 中, 在冰浴下, 在三乙胺 (668.0 μ l, 4.8 mmol) 存在下, 向其中加入癸酰氯 (0.82 ml, 4.0 mmol)。在30分钟之后, 在用TLC (乙酸乙酯, 氯仿: 甲醇=20:1, 氯仿: 甲醇=7:3) 确认反应几乎完成后, 然后向其中加入甲醇 (30 ml), 使之静置90分钟。在减压下浓缩反应溶液之后, 向其中加入饱和碳酸氢钠溶液 (20 ml), 用乙酸乙酯 (50 ml) 进行萃取。得到的有机层用水 (20 ml) 和盐水 (20 ml) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩得到油状物质 (853.5 mg)。这样得到的油状物质经硅胶柱色谱 (乙酸乙酯) 提纯得到为无色油状物的目标化合物, (930.5 mg, 产率59.6%)。

TLC Rf:

0.62 (CHCl₃: MeOH=9:1), 0.26 (AcOEt)

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

7.38 - 7.26 (5 H, m, 芳族的), 5.87 (1 H, d, $J = 7.26 \text{ Hz}$, NH), 4.95 (1 H, d, $J = 3.63 \text{ Hz}$, H-1), 4.28 (1 H, m, H-2), 3.72 (4 H, m, $(\text{CH}_2)_2$), 2.63 - 2.44 (6 H, m, $(\text{CH}_2)_3 \text{N}$), 2.09 (2 H, m, $\text{Co}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 1.50 (2 H, m, $\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 1.24 (12 H, br s, $(\text{CH}_2)_6 \text{CH}_3$), 0.88 (3 H, t, CH_3)

实施例8

合成 (1 S, 2 S) -2 - 癸酰氨基 -3 - 吗啉代 -1 - 苯基 -1 - 丙醇。
(1 S, 2 S) -2 - 氨基 -3 - 吗啉代 -1 - 苯基 -1 - 丙醇 (84.9 mg, 0.270 mmol) 被溶于四氢呋喃 (4 ml) 中, 在冰浴下, 在三乙胺 (80.0 μl , 0.575 mmol) 存在下, 向其中加入癸酸酐 (109.2 mg, 0.334 mmol), 这样得到的混合物在室温下搅拌1天。在用TLC (乙酸乙酯, 氯仿: 甲醇 = 20:1, 氯仿: 甲醇 = 7:3) 确认反应几乎完成之后, 向其中加入乙酸乙酯 (30 ml) 和饱和的碳酸氢钠溶液 (20 ml), 得到的有机层用水 (20 ml) 和盐水 (20 ml) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩得到油状物质 (130.8 mg)。这样得到的油状物质用硅胶柱色谱 (乙酸乙酯) 提纯得到为无色油状物的目标化合物 (37.2 mg, 产率40.5%)

实施例9

合成 (1 S, 2 S) -2 - 癸酰氨基 -3 - 吗啉代 -1 - 苯基 -1 - 丙醇。
(1 S, 2 S) -2 - 苄氧基羰基氨基 -1 - 苯基 -1, 3 - 丙二醇 -3 - 甲磺酸酯 (9.5 g, 25.1 mmol) 被溶于在油浴 (40 °C) 上的乙醇 (50 ml) 中, 向其中加入吗啉 (8.7 ml, 100 mmol), 得到的混合物在40 °C下搅拌3天。在用TLC (正己烷: 乙酸乙酯 = 1:2) 确认反应几乎完成之后, 在减压下经蒸发除去溶剂。向得到的剩余物中加入乙酸乙酯 (100 ml), 经过滤除去沉淀的晶体。得到的滤液用饱和碳酸氢钠溶液 (50 ml)、水 (50 ml $\times 2$ 次) 和盐水 (50 ml) 洗涤, 然后用

无水硫酸钠干燥。在减压下经蒸发除去溶剂，得到油状物 (13.7 g)。

将甲醇 (50 ml) 和10% 钨/碳 (2.3 g, 8.6 mmol) 加入油状物质中，在氢气氛下剧烈搅拌过夜。在用TLC (乙酸乙酯，氯仿：甲醇=9:1，氯仿：甲醇=7:3) 确认反应完成后，经过滤除去钨/碳，浓缩得到的滤液得到油状物质 (9.33 g)。

得到的油状物质被溶于甲醇 (25 ml) 中，向其中加入三乙胺 (4.2 ml, 30 mmol)，然后在冰冷却下向其中逐滴加入癸酰氯 (5.15 ml, 25 mmol)。30分钟后，用TLC (乙酸乙酯、氯仿：甲醇=20:1，氯仿：甲醇=7:3) 确认反应几乎完成后，向其中加入甲醇 (20 ml)，并使之静置30分钟。在减压下浓缩该反应溶液，向其中加入饱和的碳酸氢钠溶液 (50 ml)，用乙酸乙酯 (150 ml) 进行萃取。得到的有机层用水 (40 ml ×3 次) 和盐水 (40 ml) 洗涤，用无水硫酸钠干燥，然后在减压下浓缩得到油状物质 (9.73 g)。之后，经硅胶柱色谱 (乙酸乙酯) 提纯该油状物质得到为无色油状物的目标化合物 (4.35 g, 产率：44.6%)。

实施例10

合成 (1S, 2S, 2'S) -2 - (2'-羟基癸酰氨基) -3 -吗啉代-1 -苯基-1 -丙醇和 (1S, 2S, 2'R) -2 - (2'-羟基癸酰氨基) -3 -吗啉代-1 -苯基-1 -丙醇；

(1S, 2S) -2 -氨基-3 -吗啉代-1 -苯基-1 -丙醇 (141.5 mg, 0.600 mmol) 被溶于二氯甲烷 (6 ml) 中，向其中加入2 -羟基癸酸 (100 mg, 0.531 mmol) 和N -羟基琥珀酰亚胺 (150.8 mg, 1.131 mmol)，得到的混合物在室温下搅拌15分钟。在冰浴上向其中加入1 -乙基-3 - (3 -二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸化物 (134.0 mg, 0.699 mmol) 并搅拌过夜。在用TLC (乙酸乙酯，氯仿：甲醇=20:1) 确认反应几乎完成之后，向其中加入乙酸乙酯 (30 ml)，得到的有机层依次用5% 柠檬酸溶液 (15 ml)、饱和碳酸氢钠溶液 (15 ml) 和水 (15 ml) 洗涤，用无水硫酸钠干燥，在减压下经蒸发除去溶剂。得到的粗产品经硅胶柱色谱 (乙酸乙酯，氯仿：甲醇=20:1) 提纯得到为无色油状物的目标化合物， (15.6 mg (1S,

2 S, 2 'S) 化合物和20.0 mg (1 S, 2 S, 2 ' R) 化合物)。
在该例中, 目标化合物绝对构型的鉴别是通过使用 (2 R) -2 -羟基癸酸作为原料进行相同的合成步骤实现的。

(1 S, 2 S, 2 'S) -2 - (2 ' -羟基癸酰氨基) -3 -吗啉代 -1 -苯基 -1 -丙醇:

TLC Rf :

0.38 (AcOEt)

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

7.36 -7.25 (5 H, m, 芳族的), 6.82 (1 H, d, J = 7.81 Hz, NH), 4.96 (1 H, d, J = 3.41 Hz, H-1), 4.3 (1 H, m, H-2), 3.99 (1 H, dd, J = 3.90, 3.91 Hz, H-2'), 3.71 (4 H, t, (CH₂)₂O), 2.64 -2.49 (6 H, m, (CH₂)₃N), 1.70 -1.65 (1 H, m, CH(OH)-CH₂ (A)), 1.50 -1.43 (1 H, m, CH(OH)-CH₂ (B)), 1.31 -1.20 (12 H, m, (CH₂)₆-CH₃), 0.88 (3 H, t, CH₃)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ:

174.3, 140.8, 128.4, 127.7, 126.0, 75.2, 72.0, 66.9, 59.9, 54.4, 51.0, 34.8, 31.8, 29.4, 29.2, 24.8, 22.6, 14.1

(1 S, 2 S, 2 'R) -2 - (2 ' -羟基癸酰氨基) -3 -吗啉代 -1 -苯基 -1 -丙醇:

TCL Rf :

0.20 (AcOEt)

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

7.37 -7.25 (5 H, m, 芳族的), 6.88 (1 H, d, J = 8.3 Hz, NH), 5.00 (1 H, d, J = 3.41 Hz, H-1), 4.3 (1 H, m, H-2), 4.03 (1 H, dd, J = 3.90, 3.42 Hz, H-2'), 3.72 (4 H, t, (CH₂)₂O), 2.67 -2.53 (6 H, m, (CH₂)₃N), 1.66 -1.61

(1 H, m, CH(OH)-CH₂ (A)), 1.50-1.45 (1 H, m, CH(OH)-CH₂ (B)), 1.32-1.20 (12 H, m, (CH₂)₆CH₃), 0.88 (3 H, t, CH₃)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ:

174.0, 140.8, 128.4, 127.7, 126.0, 75.2, 72.2, 66.9, 60.1, 54.4, 50.8, 34.8, 31.8, 29.4, 29.3, 29.2, 24.6, 22.6, 14.1

实施例11

合成 (1S, 2S) -2-癸酰氨基-3-(N-甲基哌嗪子基)-1-苯基-1-丙醇

(1S, 2S) -2-苄氧基羰基氨基-1-苯基-1,3-丙二醇-3-甲磺酰酯 (1.81 g, 4.78 mmol) 被溶于乙醇中, 向其中加入N-甲基哌嗪 (1.92 g, 19.2 mmol), 得到的混合物在40 °C下搅拌3天。反应完成之后, 在减压下经蒸发除去溶剂, 向其中加入饱和的碳酸氢钠溶液, 用氯仿进行萃取。得到的有机层用无水硫酸钠干燥, 并过滤, 然后经蒸发除去溶剂。接着, 将萃取物溶解于甲醇中, 向其中加入10%钨/碳, 在用力搅拌下通入氢气。在反应完成后, 经过滤除去钨/碳, 在减压下经蒸发除去溶剂, 向剩余物中加入甲醇, 再于冰浴上在三乙胺存在下向其中加入癸酰氯。反应完成后, 在减压下经蒸发除去溶剂, 向其中加入饱和的碳酸氢钠溶液, 用氯仿进行萃取。得到的有机层用无水硫酸钠干燥, 并过滤, 经蒸发除去溶剂。该萃取物经硅胶柱色谱 (氯仿: 甲醇=9:1) 提纯得到为无色油状物的目标化合物, (10.0 mg)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

7.37-7.25 (5 H, m, 芳族的), 5.91 (1 H, d, J = 7.3 Hz, NH), 4.95 (1 H, d, J = 3.4 Hz, H-1), 4.29 (1 H, m, H-2), 2.78-2.36 (10 H, m, H-3, H-2', H-3', H-4', H-5'), 2.32 (3 H, t, N-CH₃), 2.30-2.27 (1 H, m, COCH₂ (A)), 2.11

-2 .0 8 (1 H, m, COCH_2 (B)) , 1 .6 3 -1 .6 0 (1 H, m, $\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ (A)) , 1 .5 3 -1 .4 8 (1 H, m, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ (B)) , 1 .2 5 (1 2 H, b r s , (CH_2)₆ CH_3) , 0 .8 8 (3 H, t , CH_3)

实施例1 2

合成 (1 S , 2 S) -2 -癸酰氨基-3 - ((2 S) -2 -羟甲基吡咯烷子基) -1 -苯基-1 -丙醇

用与实施例1 1 相同的方法, 只是用 (2 S) -2 -羟甲基吡咯烷代替N -甲基哌嗪, 来制备为无色油状物的目标化合物 (8 9 .6 mg) 。

$^1\text{H}-\text{NMR}$ (CDCl_3) δ :

7 .3 5 -7 .2 3 (5 H, m, 芳族的) , 6 .1 3 (1 H, d , J = 6 .3 Hz , NH) , 4 .9 9 (1 H, d , J = 3 .4 Hz , H-1) , 4 .1 4 (1 H, m, H-2) , 3 .7 1 -3 .6 7 (1 H, m, H-6 'A) , 3 .5 7 -3 .5 3 (1 H, m, H-6 'B) , 3 .2 9 -3 .2 4 (1 H, m, H-5 'A) , 3 .1 4 -3 .0 9 (1 H, m, H-3 A) , 2 .8 3 -2 .7 8 (1 H, m, H-3 B) , 2 .7 6 (1 H, m, H-2 ') , 2 .3 8 -2 .3 2 (1 H, m, H-5 'B) , 2 .1 4 -2 .0 3 (2 H, m, COCH_2) , 1 .9 2 -1 .8 3 (1 H, m, H-3 'A) , 1 .8 0 -1 .7 3 (2 H, m, H-4 ') , 1 .7 0 -1 .6 2 (1 H, m, H-3 'B) , 1 .5 0 -1 .4 3 (2 H, m, $\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$) , 1 .2 2 (1 2 H, b r s , (CH_2)₆ CH_3) , 0 .8 8 (3 H, t , CH_3)

$^{13}\text{C}-\text{NMR}$ (CDCl_3) δ :

1 7 4 .1 , 1 4 1 .1 , 1 2 8 .3 , 1 2 7 .5 , 1 2 5 .7 , 7 5 .6 , 6 6 .4 , 6 3 .6 , 5 7 .6 , 5 6 .1 , 5 4 .1 , 3 6 .7 , 3 1 .8 , 2 9 .4 , 2 9 .3 , 2 9 .2 , 2 9 .0 , 2 7 .0 , 2 5 .6 , 2 3 .9 , 2 2 .6 5 , 1 4 .1

实施例1 3

合成 (1 S , 2 S) -2 - 癸酰氨基 -3 - (3 - 羟基吡咯烷子基) -1 - 苯基 -1 - 丙醇

用与实施例1 1 相同的方法, 只是用3 - 羟基吡咯烷代替N - 甲基哌嗪, 来制备为无色油状物的目标化合物 (具有非对映体比例为1 : 1 的混合物,

8 8 .3 m g)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

7.36-7.24 (5H, m, 芳族的), 5.91 (0.5H, d, $J=7.3$ Hz, NH), 5.88 (0.5H, d, $J=7.3$ Hz, NH), 5.0 (1H, H-1), 4.40 (1H, m, H-3'), 4.23 (1H, m, H-2), 3.06-3.01 (1H, m, H-5'A), 3.00-2.70 (3H, m, H-3, H-2'A), 2.67-2.63 (1H, m, H-2'B), 2.54-2.45 (1H, m, H-5'B), 2.21-2.12 (1H, m, H-4'A), 2.11-2.00 (2H, m, COCH_2), 1.79-1.74 (1H, m, H-4'B), 1.50-1.44 (2H, m, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.22 (12H, brs, $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$), 0.88 (3H, t, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ :

173.6, 141.0, 140.9, 128.3, 127.5, 127.4, 125.9, 75.3, 75.1, 71.1, 71.0, 63.7, 57.6, 53.6, 53.5, 52.6, 36.7, 34.7, 31.8, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 25.6, 22.6, 14.0

实施例1 4

合成 (1 S , 2 S) -2 - 癸酰氨基 -3 - 吡咯烷子基 -1 - 苯基 -1 - 丙醇

用与实施例1 1 相同的方法, 只是用吡咯烷代替N - 甲基哌嗪来制备为无色油状物的目标化合物 (9 2 .2 m g) ,

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

7.36-7.23 (5H, m, 芳族的), 5.91 (1H, d, $J=7.8$ Hz, NH), 5.05 (1H, d, $J=3.4$ Hz, H-1), 4.26 (1H, m, H-2), 2.86 (2H, d, $J=5.4$ Hz, H-3), 2.70 (4H, m, H-2', H-5'), 2.07 (2H, m, COCH_2), 1.81 (4H, m, H-3', H-4'), 1.47 (2H, m, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.3-1.1 (12H, m, $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$), 0.88 (3H, t, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ :

173.5, 141.0, 128.2, 127.4, 125.9, 75.4, 57.9, 55.2, 52.3, 36.7, 31.8, 29.3, 29.2, 29.0, 25.6, 23.6, 22.6, 14.0

实施例1 5

合成 (1 S, 2 S) -2 - 癸酰氨基 -3 - (3 - 羟甲基哌啶子基) -1 - 苯基 -1 - 丙醇

用与实施例1 1 相同的方法, 只是用3 - 羟基甲基哌啶代替N - 甲基哌嗪来制备为无色油状物的目标化合物 (具有非对映体比为1 : 1 的混合物, 2 4 6 .5 mg)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

7.36-7.24 (5H, m, 芳族), 5.96 (0.5H, d, $J=7.8$ Hz, NH), 5.94 (0.5H, d, $J=7.8$ Hz, NH), 4.96 (0.5H, d, $J=3.4$ Hz, H-1), 4.94 (0.5H, d, $J=3.4$ Hz, H-1), 4.33-4.26 (1H, m, H-2), 3.59-3.51 (1H, m), 3.50-3.42 (1H, m), 3.00-2.83 (2H, m), 2.59 (1H, dd, H-3A), 2.48 (1H, dd, H-3B), 2.3-2.0 (2H, m), 2.07 (2H, m, COCH_2), 1.9-1.5 (4H, m), 1.48 (2H, m, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.4-1.1 (12H, m, $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$), 1.10-1.00 (1H, m), 0.88 (3H, t, CH_3)

实施例1 6

合成 (1 S , 2 S) - 3 - 环己氨基 - 2 - 癸酰氨基 - 1 - 苯基 - 1 - 丙醇

用与实施例1 1 相同的方法, 只是用环己胺代替N - 甲基哌嗪来制备为无色油状物的目标化合物 (4 0 .6 mg) ,

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

7.4-7.2 (5H, m, 芳族的), 6.64 (1H, d, $J=7.3$ Hz, NH), 5.14 (1H, d, $J=2.5$ Hz, H-1), 4.37 (1H, m, H-2), 3.34 (1H, dd, $J=4.9, 12.7$ Hz, H-3A), 3.13 (1H, dd, $J=5.4, 16.3$ Hz, H-3B), 2.77 (1H, m, $(\text{CH}_2)_2\text{CHNH}$), 2.2-2.0 (4H, m), 1.76 (2H, d, $J=12.7$ Hz), 1.63 (1H, d, $J=10.7$ Hz), 1.5-1.0 (19H, m), 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ :

173.7, 141.1, 128.3, 127.3, 125.5, 75.9, 57.0, 53.2, 49.1, 36.8, 33.2, 33.0, 31.8, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 25.8, 25.7, 24.8, 22.6, 14.1

实施例1 7

合成 (1 S , 2 S) - 2 - 癸酰氨基 - 3 - (4 - 羟基环己基氨基) - 1 - 苯基 - 1 - 丙醇。

用与实施例1 1 相同的方法, 只是用4 - 羟基环己胺代替N - 甲基哌嗪来制备为无色油状物的目标化合物 (1 2 .0 mg) ,

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

7.4 - 7.2 (5 H, m, 芳族的) , 6.3 6 (1 H, d , $J = 6.8$ Hz , NH) , 5.1 3 (1 H, d , $J = 2.0$ Hz , H - 1) , 4.3 1

(1 H, m, H-2), 3.61 (1 H, m, CH₂CHOH), 3.34 (1 H, dd, J = 4.4, 12.7 Hz, H-3A), 3.066 (1 H, dd, J = 4.9, 12.7 Hz, H-3B), 2.73 (1 H, m, CH₂CHNH), 2.2-1.9 (6 H, m), 1.5-1.0 (18 H, m), 0.88 (3 H, t, J = 6.8 Hz, CH₃)

实施例18

合成 (1 S, 2 S) -2 - 癸酰氨基-3 - (2 - (N - 吗啉代)乙氨基)-1 - 苯基-1 - 丙醇。

用与实施例11相同的方法, 只是用2 - (N - 吗啉代) 乙胺代替N - 甲基哌嗪来制备为无色油状物的目标化合物 (9.17 mg),

¹ - NMR (CDCl₃) δ:

7.4-7.2 (5 H, m, 芳族的), 6.02 (1 H, d, J = 7.3 Hz, NH), 4.64 (1 H, d, J = 2.4 Hz, H-1), 4.28 (1 H, m, H-2), 3.80 (1 H, dd, J = 9.8, 14.2 Hz), 3.68 (4 H, t, J = 4.4, CH₂-O-CH₂), 3.50 (2 H, m), 3.30 (1 H, dd, J = 5.9, 14.2 Hz), 2.7-2.5 (2 H, m), 2.48 (4 H, t, J = 4.4 Hz), CH₂CHNH₂, 2.4-2.3 (2 H, m), 2.00 (2 H, m, COCH₂), 1.65 (2 H, m), 1.5-1.0 (14 H, m, (CH₂)₇CH₃), 0.88 (3 H, t, J = 6.8 Hz, CH₃)

实施例19

合成 (1 S, 2 S) -2 - (2 - 羟基-正辛酰氨基) -3 - 吗啉代-1 - 苯基-1 - 丙醇。

用与实施例11相同的方法, 只是用吗啉代替N - 甲基哌嗪来制备 (1 S, 2 S) -2 - 氨基-3 - 吗啉代-1 - 苯基-1 - 丙醇。得到的化合物 (9.9 .

2 mg, 0.42 mmol) 被溶于二氯甲烷中, 在室温下向其中加入2-羟基正辛酸 (80.0 mg, 0.50 mmol) 和N-羟基琥珀酰亚胺 (102.1 mg, 0.42 mmol), 然后在冰冷却下向其中加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸化物 (118.1 mg, 0.62 mmol) 并进一步搅拌。反应完成后, 向其中加入氯仿, 得到的有机层依次用5%柠檬酸溶液、饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 然后过滤。经蒸发除去溶剂, 得到的剩余物用硅胶柱色谱 (乙酸乙酯) 提纯得到为无色油状物的目标化合物, 是其非对映体中的一种 (15.4 mg), 以及有其它的非对映体 (16.9 mg)。

(一种非对映体)

TLC Rf:

0.2 (AcOEt)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

7.37-7.26 (5H, m, 芳族的), 6.75 (1H, d, $J=7.3$ Hz, NH), 5.00 (1H, d, $J=3.4$ Hz, H-1), 4.3 (1H, m, H-2), 4.02, 4.01, 4.00, 3.99 (1H, dd, CO-CH-OH), 3.74, 3.73, 3.72 (4H, t, CH_2OCH_2), 2.69-2.52 (6H, m, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 1.72-1.66 (1H, m, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{A})$), 1.51-1.43 (1H, m, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{B})$), 1.30-1.20 (8H, m, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 0.87 (3H, t, CH_3)

^{13}C -NMR(CDCl_3) δ :

174.1, 140.8, 128.4, 127.7, 126.0, 75.3, 72.0, 66.9,
60.0, 54.5, 51.1, 34.9, 31.6, 29.0, 24.7, 22.5, 14.0

(其它非对映体)

TLC Rf:

0.1 (AcOEt)

^1H -NMR (CDCl_3) δ :

7.37-7.26 (5H, m, 芳族的), 6.85 (1H, d, $J=7.8$ Hz, NH), 5.01 (1H, d, $J=3.4$ Hz, H-1), 4.3 (1H, m, H-2), 4.06, 4.05, 4.04, 4.03 (1H, dd, CO-CH-OH), 3.74, 3.73, 3.72 (4H, t, CH_2OCH_2), 2.68-2.51 (6H, m, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 1.68-1.64 (1H, m, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{A})$), 1.51-1.46 (1H, m, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{B})$), 1.30-1.20 (8H, m, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 0.88 (3H, t, CH_3)

^{13}C -NMR(CDCl_3) δ :

173.9, 140.8, 128.4, 127.7, 126.0, 75.2, 72.2, 66.9,
60.1, 54.4, 50.8, 34.8, 31.6, 29.0, 24.5, 22.5, 14.0

实施例20

合成 (1 R, 2 S) -2 - 癸酰氨基 -3 - (4 - 羟基哌啶子基) -1 - 苄基 -1 - 丙醇

用与实施例11 相同的方法, 只是用 (1 R, 2 S) -2 - 苄氧基羰基氨基 -1 - 苄基 -1, 3 - 丙二醇 -3 - 甲磺酸酯代替 (1 S, 2 S) -2 - 苄

氧基羰基氨基-1-苯基-1,3-丙二醇-3-甲磺酯, 用4-羟基哌啶代替N-甲基哌嗪, 来制备为白色固体的目标化合物 (204.2 mg),

TLC Rf:

0.24 (CHCl_3 : MeOH: AcOH = 9:1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

7.37-7.26 (5 H, m, 芳族的), 6.29 (1 H, d, $J = 4.3 \text{ Hz}$, NH), 4.83 (1 H, d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, H-1), 4.25 (1 H, m, H-2), 3.76 (1 H, m, H-4'), 2.0-2.78 (2 H, br, H-2'A), 2.70-2.56 (2 H, m, H-3), 2.38-2.35 (2 H, br, H-2'B), 2.01-1.91 (2 H, br, H-3'A), 2.16-2.10 (2 H, m, COCH_2), 1.67-1.57 (4 H, m, H-3'B, COCH_2CH_2), 1.24 (12 H, br s, $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$), 0.88 (3 H, t, CH_3)

MS (FAB):

405 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

实施例2 1

合成 (1 S, 2 R) -2-癸酰氨基-3-(4-羟基哌啶子基)-1-苯基-1-丙醇

用与实施例2 0 相同的方法, 只是用 (1 S, 2 R) -2-苄氧基羰基氨基-1-苯基-1,3-丙二醇-3-甲磺酯代替 (1 R, 2 S) -2-苄氧基羰基氨基-1-苯基-1,3-丙二醇-3-甲磺酯, 来制备为无色油状物的目标化合物 (160.5 mg),

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 与实施例2 0 的数据相同。

实施例2 2

合成 (1 R, 2 R) -2-癸酰氨基-3-(4-羟基哌啶子基)-1-苯基-1-丙醇

用与实施例2 0 相同的方法, 只是用 (1 R, 2 R) -2-苄氧基羰基氨基

基-1 - 苯基-1, 3 - 丙二醇-3 - 甲磺酰酯代替 (1 R, 2 S) -2 - 苄氧基羰基氨基-1 - 苯基-1, 3 - 丙二醇-3 - 甲磺酰酯, 来制备为无色油状物的目的化合物 (184.2 mg),

TLC Rf:

0.20 (CHCl₃: MeOH: AcOH = 9:1:1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

7.37-7.23 (5H, m, 芳族的), 6.77 (1H, d, J=7.6 Hz, NH), 4.95 (1H, d, J=3.6 Hz, H-1), 4.41 (1H, m, H-2), 3.78 (1H, m, H-4'), 3.06-3.03 (2H, br, H-2'A), 2.86 (2H, m, H-3), 2.80-2.70 (2H, br, H-2'B), 2.10-2.00 (4H, m, H-3'A, COCH₂), 1.76 (2H, m, H-3'B), 1.45 (2H, m, COCH₂CH₂), 1.24 (12H, brs, (CH₂)₆CH₃), 0.88 (3H, t, CH₃)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ:

174.8, 141.0, 128.8, 128.1, 126.4, 74.5, 65.1, 58.2, 51.2, 50.9, 50.7, 36.9, 32.6, 32.3, 29.9, 29.8, 29.7, 29.6, 26.0, 23.0, 14.6

MS (FAB):

405 (M + H)⁺

实施例23

合成 (1 R, 2 S) -2 - 癸酰氨基-3 - 二乙氨基-1-苯基-1-丙醇
用与实施例11相同的方法,只是用 (1 R, 2 S) -2 - 苄氧基羰基氨基-1 - 苯基-1, 3 - 丙二醇-3 - 甲磺酰酯代替 (1 S, 2 S) -2 - 苄氧基羰基氨基-1 - 苯基-1, 3 - 丙二醇-3 - 甲磺酰酯, 用二乙胺代替N - 甲基哌嗪, 来制备目的化合物 (L - 赤型化合物)。

TLC Rf:

0.59 (CHCl₃: MeOH: AcOH = 9:1:1), 0.32 (CHCl₃:

Me OH: Ac OH = 9 5 : 5 : 1 0)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

7.38 - 7.23 (5 H, m, 芳族的), 5.87 (1 H, d, $J = 4.0\text{ Hz}$, NH), 4.75 (1 H, d, $J = 6.3\text{ Hz}$, H-1), 4.17 (1 H, m, H-2), 2.97 - 2.50 (6 H, m, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.04 (2 H, m, COCH_2), 1.45 (2 H, COCH_2CH_2), 1.24 (12 H, br s, $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$), 1.05 (6 H, br t, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 0.88 (3 H, t, $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$)

MS (FAB):

377 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

实施例2 4

合成 (1 S, 2 R) - 2 - 癸酰氨基 - 3 - 二乙氨基 - 1 - 苯基 - 1 - 丙醇

用与实施例1 1 相同方法, 只是用 (1 S, 2 R) - 2 - 苄氧基羰基氨基 - 1 - 苯基 - 1, 3 - 丙二醇 - 3 - 甲磺酰酯代替 (1 S, 2 S) - 2 - 苄氧基羰基氨基 - 1 - 苯基 - 1, 3 - 丙二醇 - 3 - 甲磺酰酯, 用二乙胺代替N - 甲基哌嗪, 来制备目的化合物 (D - 赤型化合物)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

与实施例2 3 的数据相同。

实施例2 5

合成 (1 R, 2 S) - 2 - 己酰氨基 - 3 - (4 - 羟基哌啶子基) - 1 - 苯基 - 1 - 丙醇

用与实施例2 0 相同的方法, 只是用己酰氯代替癸酰氯来制备为白色固体的目的化合物 (250.5 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

7.36 - 7.26 (5 H, m, 芳族的), 5.95 (1 H, d, $J =$

4.3 Hz, NH), 4.80 (1 H, d, J = 5.0 Hz, H-1), 4.22 (1 H, m, H-2), 3.72 (1 H, m, H-4'), 2.90 - 2.56 (2 H, m, H-3), 2.38 - 2.35 (2 H, br, H-2'B), 2.01 - 1.91 (2 H, br, H-3'A), 2.16 - 2.10 (2 H, m, COCH₂), 1.67 - 1.57 (4 H, m, H-3'B, COCH₂CH₂), 1.24 (4 H, brs, (CH₂)₂CH₃), 0.88 (3 H, t, CH₃)

实施例2 6

合成 (1 R, 2 S) -2 - 辛酰氨基 -3 - (4 - 羟基哌啶子基) -1 - 苯基 -1 - 丙醇

用与实施例2 0 相同的方法, 只是用辛酰氯代替癸酰氯来制备为白色固体的目的化合物 (230.2 mg)

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

7.36 - 7.26 (5 H, m, 芳族的), 6.09 (1 H, d, J = 4.3 Hz, NH), 4.80 (1 H, d, J = 5.0 Hz, H-1), 4.21 (1 H, m, H-2), 3.70 (1 H, m, H-4'), 2.90 - 2.78 (2 H, br, H-2'A), 2.70 - 2.56 (2 H, m, H-3), 2.38 - 2.35 (2 H, br, H-2'B), 2.01 - 1.91 (2 H, br, H-3'A), 2.16 - 2.10 (2 H, m, COCH₂), 1.67 - 1.57 (4 H, m, H-3'B, COCH₂CH₂), 1.24 (8 H, brs, (CH₂)₄CH₃), 0.88 (3 H, t, CH₃)

实施例2 7

合成 (1 R, 2 S) -2 - 十二烷酰氨基 -3 - (4 - 羟基哌啶子基) -1 - 苯基 -1 - 丙醇

用与实施例2 0 相同的方法, 只是用十二烷酰氯代替癸酰氯来制备为白色固体的目的化合物 (265.0 mg)

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

7.36 - 7.26 (5 H, m, 芳族的), 5.97 (1 H, d, J = 4.3 Hz, NH), 4.80 (1 H, d, J = 5.0 Hz, H-1), 4.22 (1 H, m, H-2), 3.72 (1 H, m, H-4'), 2.90 - 2.78 (2 H, br, H-2'A), 2.70 - 2.56 (2 H, m, H-3), 2.38 - 2.35 (2 H, br, H-2'B), 2.01 - 1.91 (2 H, br, H-3'A), 2.16 - 2.10 (2 H, m, COCH₂), 1.67 - 1.57 (4 H, m, H-3'B, COCH₂CH₂), 1.24 (16 H, br s, (CH₂)₆CH₃), 0.88 (3 H, t, CH₃)

实施例28至30

用与实施例25-27相同的方法制备以下立体异构体。产量如下。

实施例28:

(1 S, 2 R) -2 - 己酰氨基 -3 - (4 - 羟基哌啶子基) -1 - 苯基 -1 - 丙醇, 产量: 245.0 mg

实施例29:

(1 S, 2 R) -2 - 辛酰氨基 -3 - (4 - 羟基哌啶子基) -1 - 苯基 -1 - 丙醇; 产量: 233.5 mg。

实施例30:

(1 S, 2 R) -2 - 十二烷酰氨基 -3 - (4 - 羟基哌啶子基) -1 - 苯基 -1 - 丙醇; 产量: 215.0 mg

实施例31

合成 (1 R, 2 R) -2 - 苄氧基羰基氨基 -3 - 吡咯烷子基 -1 - 苯基 -1 - 丙醇

(1 R, 2 R) -2 - 苄氧基羰基氨基 -1 - 苯基 -1, 3 - 丙二醇 -3 - 甲磺酸酯 (1.52 g, 4.01 mmol) 被溶于DMF (8 ml) 中, 向其中加入吡咯烷 (1.14 g, 16.03 mmol), 得到的混合物在40 - 50 °C 下搅拌18小时。向其中加入乙酸乙酯 (100 ml), 得到的有机

层依次用饱和的碳酸氢钠溶液 (70 ml)、水 (70 ml) 和盐水 (70 ml) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。在减压下经蒸发除去溶剂, 得到的粗产品用硅胶柱色谱 (氯仿: 甲醇=20:1) 提纯, 得到为无色油状物的目的化合物, (1.21 g, 产率: 85.5%)。

TLC Rf:

0.20 (CHCl₃: MeOH=20:1), 0.20 (AcOEt)

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

7.39-7.24 (10 H, m, 芳族的), 5.06-5.02 (2 H, m, CH₂-O-CO), 4.99 (1 H, d, J=3.91 Hz, H-1), 4.07 (1 H, m, H-2), 2.9-2.6 (6 H, m, (CH₂)₃N), 1.83-1.74 (4 H, m, H-3', H-4')

¹³C-NMR (CDCl₃) δ:

156.0, 140.8, 136.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.8, 127.4, 126.1, 75.7, 66.6, 58.1, 55.2, 53.4, 23.6

实施例3 2

合成 (1R, 2R) -2-苄氧基羧基氨基-3-环戊基氨基-1-苯基-1-丙醇

(1R, 2R) -2-苄氧基羧基氨基-1-苯基-1, 3-丙二醇-3-甲磺酰酯 (1.21 g, 3.19 mmol) 被溶于DMF (6 ml) 中, 向其中加入环戊胺 (1.09 g, 12.8 mmol), 得到的混合物在40-50 °C下搅拌32小时。再向其中加入环戊胺 (0.51 g, 5.99 mmol), 得到的混合物在40-50 °C下搅拌过夜。在用TLC (乙酸乙酯) 确认反应几乎完成后, 将反应溶液与乙酸乙酯 (100 ml) 混合, 得到的有机层依次用饱和碳酸氢钠溶液 (70 ml)、水 (70 ml) 和盐水 (70 ml) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。在减压下经蒸发除去溶剂, 得到的粗产物用硅胶柱色谱 (氯仿: 甲醇=20:1) 提纯, 得到为无色油状物的目的化合物, (534.4 mg, 产率45.7%)

TLC Rf:

0.17 (CHCl₃ : MeOH = 20 : 1), 0.10 (AcOEt)

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

7.35-7.23 (10H, m, 芳族的), 5.34 (1H, d, CONH),
5.08 (1H, s, H-1), 4.98 (2H, m, CH₂-O-CO), 3.94 (1H,
m, H-2), 3.24 (1H, m, H-3A), 3.08 (1H, m, H-2'), 2.85
(1H, dd, J=2.93, 12.21 Hz, H-3B), 2.04-1.93, 1.87-
1.79, 1.73-1.55, 1.51-1.30 (8H, m, H-3', H-4', H-5',
H-6')

¹³C-NMR (CDCl₃) δ:

160.7, 141.0, 136.4, 128.4, 128.2, 128.0, 127.8,
127.3, 125.6, 76.3, 66.6, 59.9, 54.7, 53.5, 49.9,
34.1, 33.2, 33.1, 32.7, 23.8, 23.6, 23.4

实施例3 3

合成 (1 R, 2 R) -2 - 苄氧基羧基氨基-3 - 哌啶子基-1 - 苯基-
1 - 丙醇

(1 R, 2 R) -2 - 苄氧基羧基氨基-1 - 苯基-1, 3 - 丙二醇-3
- 甲磺酸酯 (1.21 g, 3.19 mmol) 被溶于DMF (6 ml) 中, 向
其中加入哌啶 (1.09 g, 12.8 mmol), 得到的混合物在40 - 50 °C
下搅拌24 小时。在用TLC (乙酸乙酯, 氯仿: 甲醇=20 : 1) 确认反应
几乎完成后, 向其中加入乙酸乙酯 (100 ml), 得到的有机层依次用饱和
碳酸氢钠溶液 (70 ml)、水 (70 ml) 和盐水 (70 ml) 洗涤, 然后
用无水硫酸钠干燥。在减压下经蒸发除去溶剂, 得到的粗产物用硅胶柱色谱 (
乙酸乙酯) 提纯, 得到为无色油状物的目的化合物
(795.4 mg, 产率68.0%)。

TLC Rf:

0.20 (CHCl_3 : MeOH = 20 : 1), 0.17 (AcOEt)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

7.36-7.25 (10H, m, 芳族的), 5.04 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-O-CO}$),
5.01 (1H, d, $J=3.42$ Hz, H-1), 4.94 (1H, d, $J=7.33$ Hz,
NH), 4.15 (1H, m, H-2), 2.64-2.45 (6H, m, $(\text{CH}_2)_3\text{N}$),
1.68-1.54 (4H, m, H-3', H-5'), 1.5-1.4 (2H, m, H-4')

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ :

155.9, 140.8, 136.4, 128.5, 128.3, 128.1, 127.9,
127.4, 126.3, 75.7, 66.7, 60.5, 55.8, 51.7, 26.1,
23.9

实施例3 4

合成 (1 R, 2 R) -2 - 苄氧基羰基氨基-3 - 环己基氨基-1 - 苯基
-1 - 丙醇

(1 R, 2 R) -2 - 苄氧基羰基氨基-1 - 苯基-1, 3 - 丙二醇-3
- 甲磺酸酯 (1.21 g, 3.19 mmol) 被溶于DMF (6 ml) 中, 向
其中加入环己胺 (1.29 g, 13.0 mmol), 得到的混合物在40 -
50 °C 下搅拌2 天。再向其中加入环己胺 (0.62 g, 6.25 mmol),
得到的混合物在40 -50 °C 下搅拌过夜。在用TLC (乙酸乙酯, 氯仿:
甲醇=20 : 1) 确认反应几乎完成后, 向其中加入乙酸乙酯 (100 ml),
得到的有机层依次用饱和碳酸氢钠溶液 (70 ml)、水 (70 ml) 和盐水
(70 ml) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。在减压下经蒸发除去溶剂, 得到
的粗产物用硅胶柱色谱 (乙酸乙酯) 提纯, 得到为无色油状物的目的化合物,
(750.0 mg, 产率61.5%)。

TLC Rf:

0.19 (CHCl_3 : MeOH = 20 : 1), 0.12 (AcOEt)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

7.35-7.22 (10H, m, 芳族的), 5.32 (1H, d, $J=7.32$ Hz, CONH), 5.07 (1H, s, H-1), 4.98 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-O-CO}$), 3.94 (1H, m, H-2), 3.26 (1H, m, H-3A), 2.88 (1H, dd, $J=2.44, 12.69$ Hz, H-3B), 2.44 (1H, m, H-2'), 1.95-1.86, 1.77-1.68, 1.63-1.60, 1.42-1.02 (10H, m, H-3', H-4', H-5', H-6', H-7')

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ :

156.2, 141.0, 136.4, 128.4, 128.2, 128.0, 127.8, 127.3, 125.7, 76.3, 66.6, 56.8, 54.7, 49.6, 47.0, 34.7, 33.5, 33.3, 33.0, 25.9, 25.4, 25.0, 24.8, 24.7

实施例3 5

合成 (1 S, 2 S) -2 -叔丁氧基羧基氨基-3 -吗啉代-1 -苯基-1 -丙醇。

用与实施例1 相同的方法使 (1 S, 2 S) -2 -叔丁氧基羧基氨基-1 -苯基-1, 3 -丙二醇甲磺酰化, 用与实施例3 相同的方法进行吗啉取代反应, 得到为无色油状物的目的化合物, (产率: 63 %)。

TLC Rf:

0.36 (CHCl_3 : MeOH = 20 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

7.38-7.26 (5 H, m, 芳族的), 4.98 (1 H, d, $J = 3.91$ Hz, H-1), 4.05 (1 H, m, H-2), 3.74 (4 H, m, $(\text{CH}_2)_2\text{O}$), 2.64-2.59 (5 H, m, H-2', H-6', H-3A), 2.46 - (1 H, dd, $J = 4.89, 13.19$ Hz,

H-3 B), 1.38 (9 H, B, (CH₃)₃)

实施例3 6

合成 (1 S, 2 S) -2 -癸酰氨基-3 -吗啉代-1 -苯基-1 -丙醇, 使用 (1 S, 2 S) -2 -叔丁氧基羰基氨基-3 -吗啉代-1 -苯基-1 -丙醇作为原料:

(1 S, 2 S) -2 -叔丁氧基羰基氨基-3 -吗啉代-1 -苯基-1 -丙醇 (49.9 mg, 0.149 mmol) 被溶于二氯甲烷中 (1 ml), 在冰冷却下, 向其中加入三氟乙酸 (1 ml)。30 分钟之后, 用TLC (氯仿: 甲醇=9:1) 确认反应完成时, 向其中加入乙醚 (3 ml), 在减压下经蒸发除去溶剂, 得到的无色油状物用与实施例7 相同的方法酰化, 得到为无色油状物的目的化合物, (48.8 mg, 产率82.2%)

实施例3 7

合成 (1 S, 2 S) -2 -苄氧基羰基氨基-3 - (N -甲基哌嗪子基) -1 -苯基-1 -丙醇。

(1 S, 2 S) -2 -苄氧基羰基氨基-1 -苯基-1, 3 -丙二醇-3 -甲磺酰酯 (1.81 g, 4.78 mmol) 被溶于乙醇 (40 ml) 中, 向其中加入碘化钠 (712.8 mg, 4.75 mmol) 和N -甲基哌嗪 (1.92 g, 19.2 mmol), 得到的混合物在50 °C 下搅拌5 天。在用TLC (氯仿: 甲醇=9:1) 确认反应几乎完成后, 经蒸发除去溶剂, 向其中加入水 (50 ml) 和乙酸乙酯 (100 ml), 得到的有机层依次用水和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 然后过滤。经蒸发除去溶剂, 得到的剩余物用硅胶柱色谱 (氯仿: 甲醇=20:1) 提纯, 得到为无色油状物的目的化合物 (242.2 mg, 产率13.2%)。

TLC Rf:

0.38 (CHCl₃: MeOH=9:1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

7.36-7.26 (10 H, m, 芳族的), 5.04 (2 H, s, CH₂-O-CO), 5.00 (1 H, d, J=3.41 Hz, H-1),

4.97 (1 H, d, NH), 4.12 (1 H, m, H-2), 2.70
-2.49 (10 H, m, (CH₂)₃N, (CH₂)₂N), 2.28
(3 H, s, CH₃-N)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ:

156.0, 140.7, 136.4, 128.5, 128.3, 128.1,
127.9, 127.5, 126.2, 75.3, 66.8, 59.6,
55.1, 54.1, 52.1, 45.9

实施例3 8

合成 (1 S, 2 S) -2 - 苄氧基羰基氨基-3 - ((2 S) -2 - 羟甲基吡咯烷子基) -1 - 苯基-1 - 丙醇。

(2 S) -2 - 羟甲基吡咯烷 (323.3 mg, 3.20 mmol) 被溶于乙醇 (12 ml) 中, 得到的混合物被逐滴加入 (1 S, 2 S) -2 - 苄氧基羰基氨基-1 - 苯基-1, 3 - 丙二醇-3 - 对溴苯磺酰酯 (782 mg, 1.50 mmol) 的二氯甲烷溶液 (3 ml) 中。在45 °C下搅拌2天之后, 用TLC (氯仿: 甲醇=9:1, 乙酸乙酯: 2 - 丙醇=2:1) 确认反应几乎完成后, 经蒸发除去溶剂, 得到的剩余物用硅胶柱色谱 (乙酸乙酯: 2 - 丙醇=7:3) 提纯, 得到为无色油状物的目的化合物 (79.5mg, 产率13.8%)。

TLC Rf:

0.25 (CHCl₃: MeOH = 9:1), 0.39 (AcOEt: (CH₃)₂CHOH =
2:1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

7.51-7.23 (10H, m, 芳族的), 5.32 (1H, br, NH), 4.99
(3H, m, H-1, CH₂-O-CO), 3.93 (1H, m, H-2), 3.67,
3.66, 3.64, 3.63 (1H, dd, CH₂(A)-OH), 3.51 (1H, dd,
J=4.40, 11.23 Hz, CH₂(B)-OH), 3.28-3.23 (1H, m, H-
5'A), 3.08 (1H, dd, J=5.86, 13.19 Hz, H-3A), 2.81
(1H, dd, J=2.93, 13.18 Hz, H-3B), 2.71 (1H, m, H-2'),
2.34-2.28 (1H, m, H-5'B), 1.90-1.59 (4H, m, H-3', H-4')

¹³C-NMR (CDCl₃) δ:

156.5, 141.0, 136.5, 128.4, 128.3, 128.0, 127.8,
127.5, 125.8, 75.4, 66.6, 66.4, 63.7, 58.0, 56.2,
55.4, 27.0, 23.8

实施例3 9

合成 (1 S , 2 S) -2 - 苄氧基羰基氨基-3 - (3 - 羟基吡咯烷子基) -1 - 苯基-1 - 丙醇

(1 S , 2 S) -2 - 苄氧基羰基氨基-1 - 苯基-1 , 3 - 丙二醇-3 - 甲磺酸酯 (2 .6 0 g , 6 .8 6 m m o l) 被溶于乙醇 (2 0 m l) 中, 向其中加入3 - 羟基吡咯烷 (1 .1 9 g , 1 3 .6 8 m m o l) , 得到的混合物在4 5 ° C 下搅拌5 天。在用T L C (氯仿: 甲醇=9 : 1) 确认反应几乎完成后, 经蒸发除去溶剂, 得到的剩余物用硅胶柱色谱 (氯仿: 甲醇=9 : 1 , 乙酸乙酯: 甲醇=9 : 1) 提纯得到为无色油状物的目的化合物 (5 2 7 .1 m g , 产率2 0 .8 %) 。

T L C R f :

0 .2 5 (CHCl₃ : Me OH =9 : 1) ; 0 .3 5 (Ac OEt : Me OH =4 : 1)

¹ H -NMR (CDCl₃) δ:

7 .4 1 -7 .2 4 (1 0 H, m, 芳族的), 5 .2 6 (0 .7 H, d, J =7 .8 2 Hz , NH, 由一种非对映体产生的), 5 .2 0 (0 .3 H, d, HN, 由其它非对映体产生的), 5 0 0 (3 H, s ,H -1 ,CH₂-O -CO), 4 .3 4 (0 .7 H, m, H -3 ' , 由一种非对映体产生的), 4 .2 8 (0 .3 H, m, H -3 ' , 由其它非对映体产生的), 4 .0 2 (1 H, m, H -2), 3 .0 4 -2 .9 9 , 2 .8 9 -2 .4 2 (6 H, m, (CH₂)₃ N), 2 .2 0 -2 .0 7 (1 H, m, H -4 ' A), 1 .8 0 -1 .6 8 (1 H, m, H -4 ' B)

¹³ C -NMR (CDCl₃) δ:

1 5 6 .5 , 1 4 1 .2 , 1 4 1 .1 , 1 3 6 .7 , 1 2 8 .8 , 1 2 8 .6 , 1 2 8 .3 , 1 2 8 .2 , 1 2 7 .8 , 1 2 6 .4 , 7 5 .4 , 7 5 .2 , 7 1 .3 , 6 7 .0 , 6 4 .0 , 5 8 .0 , 5 4 .2 , 5 4 .1 , 5 3 .8 , 3 4 .9

实施例4 0

合成(1S,2S)-2-苄氧基羰基氨基-3-吡咯烷子基-1-苯基-1-丙醇。

(1 S, 2 S) -2 - 苄氧基羰基氨基 -1 - 苯基 -1, 3 - 丙二醇 -3 - 甲磺酰酯 (1.21 g, 3.19 mmol) 被溶于DMF (6 ml) 中, 向其中加入吡咯烷 (0.91 g, 12.8 mmol), 得到的混合物在40 °C 下搅拌24 小时。向其中加入乙酸乙酯 (100 ml), 得到的有机层依次用饱和碳酸氢钠溶液 (70 ml)、水 (70 ml) 和盐水 (70 ml) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。在减压下, 经蒸发除去溶剂, 得到的粗产物用硅胶柱色谱 (氯仿: 甲醇=20 : 1) 提纯得到为无色油状物的目的化合物 (983.1 mg, 产率: 87.0 %)。

TLC Rf :

0.20 (CHCl₃ : MeOH =20 : 1), 0.20 (AcOEt)

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

与实施例3 1 的数据相同

¹³C-NMR (CDCl₃) δ:

与实施例3 1 的数据相同。

实施例4 1

合成 (1 S, 2 S) -2 - 苄氧基羰基氨基 -3 - (3 - 羟甲基哌啶子基) -1 - 苯基 -1 - 丙醇。

(1 S, 2 S) -2 - 苄氧基羰基氨基 -1 - 苯基 -1, 3 - 丙二醇 -3 - 甲磺酰酯 (2.43 g, 6.41 mmol) 被溶于乙醇 (20 ml) 中, 向其中加入3 - 羟甲基哌啶 (1.47 g, 12.78 mmol), 得到的混合物在45 °C 下搅拌5 天。在用TLC (氯仿: 甲醇=9 : 1) 确认反应几乎完成后, 经蒸发除去溶剂, 得到的残余物用硅胶柱色谱 (氯仿: 甲醇=20 : 1, 乙酸乙酯: 甲醇=20 : 1) 提纯得到为无色油状物的目的化合物 (293.3 mg, 产率11.5 %)。

TLC Rf:

0.42 (CHCl₃ : MeOH = 9 : 1), 0.16 (AcOEt : MeOH = 20 : 1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

7.35-7.26 (10H, m, 芳族的), 5.03 (2H, s, CH₂-O-CO),
4.994 (0.5H, d, J=7.81 Hz, H-1, 由一种非对映体产生的),
4.986 (0.5H, d, J=8.30 Hz, H-1, 由其它非对映体产生的), 4.15-4.09
(1H, m, H-2), 3.56-3.45 (2H, m, CH₂-OH), 3.00-2.91,
2.75, 2.25-2.00 (4H, m, H-2', H-6'), 2.65-2.59 (1H, m, H-3A), 2.49-2.45 (1H, m, H-3B), 1.82 (1H, m, H-3'), 1.75-1.65, 1.63-1.53, 1.09-1.04 (4H, m, H-4', H-5')

¹³C-NMR (CDCl₃) δ:

156.2, 156.1, 140.7, 136.4, 128.5, 128.3, 128.1,
127.9, 127.5, 126.2, 75.4, 75.3, 66.7, 65.7, 65.6,
60.4, 60.3, 60.2, 58.2, 57.5, 55.7, 55.1, 52.0, 38.8,
38.7, 26.6, 24.7, 14.2

实施例4 2

合成 (1 S, 2 S) -2 - 苄氧基羧基氨基-3 - (4 - 羟基哌啶子基)
-1 - 苯基-1 - 丙醇

(1 S, 2 S) -2 - 苄氧基羧基氨基-1 - 苯基-1, 3 - 丙二醇-3 - 甲磺酰酯 (273.6 mg, 0.722 mmol) 被溶于乙醇 (3 ml) 中。向其中加入碘化钠 (119.2 mg, 0.795 mmol) 和4 - 羟基哌啶 (171.5 mg, 1.70 mmol), 得到的混合物在室温下搅拌4天。在用TLC (氯仿: 甲醇=9:1) 确认反应几乎完成后, 向其中加入4 - 羟基哌啶 (157.0 mg, 1.55 mmol), 得到的混合物在45 °C下搅拌2

天。经蒸发除去溶剂，得到的剩余物用硅胶柱色谱（氯仿：甲醇=20：1）提纯，得到为无色油状物的目的化合物（112.6 mg，产率40.6%）。

TLC Rf:

0.24 (CHCl₃ : MeOH = 9 : 1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

7.36-7.25 (10H, m, 芳族的), 5.03 (3H, m, CH₂-O-CO, NH), 5.00 (1H, d, J=2.93 Hz, H-1), 4.11 (1H, m, H-2), 3.71 (1H, m, H-4'), 2.91, 2.82, 2.64, 2.48, 2.32 (6H, m, (CH₂)₃N), 1.89 (2H, m, H-3'A, H-5'A), 1.64-1.56 (2H, m, H-3'B, H-5'B)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ:

156.1, 140.7, 136.4, 128.5, 128.3, 128.1, 127.9, 127.5, 126.2, 75.4, 66.9, 66.8, 66.7, 59.5, 52.2, 51.9, 34.4

实施例4 3

合成 (1 S, 2 R) -2 - 苄氧基羰基氨基-3 - (4 - 羟基哌啶子基) -1 - 苯基-1 - 丙醇。

(1 S, 2 R) -2 - 苄氧基羰基氨基-1 - 苯基-1, 3 - 丙二醇-3 - 甲磺酸酯 (270.0 mg, 0.712 mmol) 被溶于乙醇 (3 ml) 中, 向其中加入4 - 羟基哌啶 (287.8 mg, 2.85 mmol), 得到的混合物在45 °C下搅拌2天。在用TLC (氯仿: 甲醇=9:1) 确认反应几乎完成后, 蒸发除去溶剂, 得到的剩余物用硅胶柱色谱 (氯仿: 甲醇=20:1) 提纯, 得到为无色油状物的目的化合物 (170.9 mg, 产率: 62.5%)。

TLC Rf:

0.24 (CHCl₃ : MeOH = 9 : 1)

实施例4 4

合成 (1 R, 2 S) -2 - 苄氧基羰基氨基-3 - (4 - 羟基哌啶子基)
-1 - 苯基-1 - 丙醇

(1 R, 2 S) -2 - 苄氧基羰基氨基-1 - 苯基-1, 3 - 丙二醇-3
- 甲磺酸酯 (273.6 mg, 0.722 mmol) 被溶于乙醇 (3 ml) 中,
向其中加入4 - 羟基哌啶 (291.7 mg, 2.89 mmol), 得到的混合
物在45 °C下搅拌2天。在用TLC (氯仿: 甲醇=9:1) 确认反应几乎
完成后, 经蒸发除去溶剂, 得到的剩余物用硅胶柱色谱 (氯仿: 甲醇=20:
1) 提纯, 得到为无色油状物的目的化合物, (184.3 mg, 产率:
66.5%)。

TLC Rf:

0.24 (CHCl₃: MeOH = 9:1)

实施例45

合成 (1 R, 2 R) -2 - 苄氧基羰基氨基-3 - (4 - 羟基哌啶子基)
-1 - 苯基-1 - 丙醇。

(1 R, 2 R) -2 - 苄氧基羰基氨基-1 - 苯基-1, 3 - 丙二醇-3
- 甲磺酸酯 (295.6 mg, 0.780 mmol) 被溶于乙醇 (3 ml) 中,
向其中加入4 - 羟基哌啶 (315.1 mg, 3.12 mmol), 得到的混合
物在45 °C下搅拌2天。在用TLC (氯仿: 甲醇=9:1) 确认反应几乎
完成后, 经蒸发除去溶剂, 得到的剩余物用硅胶柱色谱 (氯仿: 甲醇=20:
1) 提纯, 得到为无色油状物的目的化合物 (179.7 mg, 产率: 60.0
%)。

TLC Rf:

0.24 (CHCl₃: MeOH = 9:1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

7.36-7.25 (10H, m, 芳族的), 5.03 (3H, m, CH₂-O-CO,
NH), 5.00 (1H, d, J=2.93 Hz, H-1), 4.11 (1H, m, H-2),
3.71 (1H, m, H-4'), 2.91, 2.82, 2.64, 2.48, 2.32 (6H,

m, (CH₂)₃N), 1.89 (2H, m, H-3'A, H-5'A), 1.6-1.56
(2H, m, H-3'B, H-5'B)

¹³C-NMR(CDCl₃) δ:

156.1, 140.7, 136.4, 128.5, 128.3, 128.1, 127.9,
127.5, 126.2, 75.4, 66.9, 66.8, 66.7, 59.5, 52.2,
51.9, 34.4

实施例4 6

合成 (1 S, 2 S) -2 - 苄氧基羧基氨基-3 - 二乙醇氨基-1 - 苯基
-1 - 丙醇

(1 S, 2 S) -2 - 苄氧基羧基氨基-1 - 苯基-1, 3 - 丙二醇-3
- 甲磺酰酯 (1.50 g, 3.96 mmol) 被溶于乙醇 (30 ml) 中, 向
其中加入二乙醇胺 (1.69 g, 16.1 mmol), 得到的混合物在45 °
C 下搅拌5 天。在用TLC (氯仿: 甲醇=9:1) 确认反应几乎完成后, 经
蒸发除去溶剂, 得到的剩余物用硅胶柱色谱 (氯仿: 甲醇=9:1) 提纯, 得
到为无色油状物的目的化合物, (81.1 mg, 产率: 5.3%)。

TLC R_f:

0.38 (CHCl₃ : MeOH = 9 : 1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

7.31-7.21 (10H, m, 芳族的), 5.48 (1H, d, J=8.79 Hz,
NH), 5.04 (1H, d, J=2.44, H-1), 4.95 (2H, m,
CH₂-O-CO), 3.89 (1H, m, H-2), 3.64-3.54 (4H, m,
N(CH₂-CH₂-OH)₂), 2.79, 2.71-2.53 (6H, m, (CH₂)₃N)

¹³C-NMR(CDCl₃) δ:

156.9, 141.5, 136.4, 128.4, 128.3, 128.0, 127.8,
127.4, 125.9, 72.6, 66.7, 59.9, 57.5, 57.3, 55.5

实施例4 7

合成 (1 S, 2 S) -2 - 苄氧基羧基氨基-3 - (4 - 羟基环己基氨基

-1 - 苯基 -1 - 丙醇

(1 S, 2 S) -2 - 苄氧基羧基氨基 -1 - 苯基 -1, 3 - 丙二醇 -3 - 甲磺酰酯 (1.21 g, 3.19 mmol) 被溶于DMF (6 ml) 中, 向其加入反式-4 - 氨基环己醇 (1.47 g, 12.76 mmol), 得到的混合物在50 °C下搅拌3天。在用TLC (氯仿: 甲醇=9:1) 确认反应几乎完成后, 向其中加入乙酸乙酯 (100 ml), 得到的有机层依次用饱和碳酸氢钠溶液 (70 ml)、水 (70 ml) 和盐水 (70 ml) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。在减压下经蒸发除去溶剂, 得到的粗产物用硅胶柱色谱 (氯仿: 甲醇=9:1) 提纯, 得到为白色晶体的目的化合物, (571.5 mg, 产率: 45.%)

TLC Rf:

0.18 (CHCl₃ : MeOH = 4 : 1), 0.16 (AcOEt : MeOH = 4 : 1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

7.34-7.23 (10H, m, 芳族的), 5.33 (1H, d, NH), 5.07 (1H, s, H-1), 4.98 (2H, m, CH₂-O-CO), 3.96 (1H, m, H-2), 3.60 (1H, m, H-4'), 3.25 (1H, m, H-3A), 2.89 (1H, m, H-3B), 2.48 (1H, m, H-1'), 1.97 (4H, m, H-2'A, H-3'A, H-5'A, H-6'A), 1.33-1.14 (4H, m, H-2'B, H-3'B, H-5'B, H-6'B)

¹³C-NMR(CDCl₃) δ:

156.2, 140.8, 136.3, 128.5, 128.3, 128.1, 127.8, 127.4, 125.6, 75.8, 70.0, 66.7, 56.2, 54.7, 49.7, 33.7, 30.9, 30.7

实施例4 8

合成 (1 S, 2 S) -2 - 辛氧基羧基氨基 -3 - 吗啉代 -1 - 苯基 -1 - 丙醇

(1 S, 2 S) -2 - 氨基 -3 - 吗啉代 -1 - 苯基 -1 - 丙醇 (627

.7 mg, 2.66 mmol) 被溶于甲醇 (10 ml) 中, 在室温下向其中加入三乙胺 (0.518 ml, 3.723 mmol), 在冰浴下再向其中加入氯甲酸正辛酯 (0.625 ml, 3.192 mmol), 得到的混合物在室温下被搅拌15小时。反应完成后, 向其中加入甲醇 (5 ml), 得到的混合物被搅拌20分钟, 然后在减压下, 经蒸发除去溶剂。向其中加入乙酸乙酯 (100 ml), 得到的有机层依次均用70 ml 的饱和碳酸氢钠溶液, 水和盐水洗涤, 得到的有机层用无水硫酸钠干燥, 然后过滤, 在减压下经蒸发除去溶剂。得到的粗产物用硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 1 : 2) 提纯, 得到为无色油状物的目的化合物 (814.5 mg, 产率78.1%)。

TLC Rf: 0.21 (n-Hexane : AcOEt = 1 : 2), 0.32 (CHCl₃ : MeOH = 20 : 1), 0.36 (AcOEt)

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

7.38-7.26 (5H, m, 芳族的), 4.99 (1H, d, J=3.42 Hz,

H-1), 4.08 (1H, m, H-2), 3.98 (2H, m, COOCH₂), 3.73

(4H, m, (CH₂)₂O), 2.66-2.45 (6H, m, CH₂N(CH₂)₂), 1.54

(2H, m, COOCH₂CH₂), 1.27 (10H, m, (CH₂)₃CH₃), 0.88 (3H, t, CH₂CH₃)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ:

156.5, 140.7, 128.3, 127.6, 126.2, 75.4, 66.9, 65.3,

60.1, 54.4, 52.0, 31.7, 29.2, 29.0, 28.9, 25.7, 22.6, 14.0

实施例4 9

合成 (1 R, 2 R) -2 - 辛氧基羧基氨基 -3 - 吡咯烷子基 -1 - 苯基 -1 - 丙醇

(1 R, 2 R) -2 - 氨基 -3 - 吡咯烷子基 -1 - 苯基 -1 - 丙醇 (250.2 mg, 1.11 mmol) 被溶于甲醇 (5 ml) 中, 在室温下向其中加入三乙胺 (0.186 ml, 1.337 mmol), 在冰浴下向其中加入氯甲酸正辛酯 (0.240 ml, 1.226 mmol), 得到的混合物在室温下搅拌。90分钟之后, 向其中加入三乙胺 (0.186 ml, 1.337 mmol) 和氯甲酸正辛酯 (0.240 ml, 1.226 mmol), 得到的混合物在室温下搅拌。20分钟之后, 在减压下经蒸发除去溶剂, 向其中加入乙酸乙

酯 (100 ml), 得到的有机层依次均用70 ml 的饱和碳酸氢钠溶液、水和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 然后过滤。在减压下经蒸发除去溶剂, 得到的粗产物用硅胶柱色谱 (氯仿: 甲醇=20:1) 提纯, 得到为无色油状物的目的化合物, (99.5 ml, 产率: 23.8%)。

TLC Rf:

0.28 (AcOEt : MeOH = 4 : 1), 0.30 (CHCl₃ : MeOH = 9 : 1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

7.36-7.24 (5H, m, 芳族的), 5.05 (1H, d, J=2.93 Hz H-1), 4.9 (1H, d, NH), 4.04 (1H, m, H-2), 3.96 (2H, m, COOCH₂), 2.91-2.68 (6H, m, CH₂N(CH₂)₂), 1.80 (4H, m, H-3', H-4'), 1.52 (2H, m, COOCH₂CH₂), 1.26 (10H, m, (CH₂)₅CH₃), 0.88 (3H, t, CH₂CH₃)

¹³C-NMR(CDCl₃) δ:

156.4, 140.9, 128.2, 127.3, 126.1, 75.6, 65.1, 58.1, 55.2, 53.3, 31.7, 29.1, 28.9, 25.7, 23.6, 22.6, 14.0

实施例50

(1 R, 2 R) -2 -癸氨基-3 -吡咯烷子基-1 -苯基-1 -丙醇

(1 R, 2 R) -2 -癸酰氨基-3 -吡咯烷子基-1 -苯基-1 -丙醇

(181.8 mg, 0.486 mmol) 被溶于二氯甲烷 (5 ml) 中, 在室温下向其中加入氯化铝锂 (153.0 mg, 4.032 mmol), 得到的混合物在35-40 °C 下回流2.5 小时。在冰浴上向其中加入盐酸 (1 N, 15 ml), 得到的混合物被搅拌30 分钟。另外, 向其中加入饱和的碳酸氢钠溶液 (70 ml) 和氯仿 (100 ml), 得到的有机层依次均用70 ml 的水和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 然后过滤。在减压下经蒸发除去溶剂, 得到的粗产物用硅胶柱色谱 (氯仿: 甲醇=20:1, 乙酸乙酯: 甲醇=2:1) 提纯, 得到为无色油状物的目的化合物, (121.2 mg, 产率:

69.3%)。

TLC Rf:

0.39 (CHCl₃: MeOH=9:1), 0.19 (AcOEt: MeOH=2:1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

7.37-7.22 (5 H, m, 芳族的), 4.68 (1 H, d, J = 3.90 Hz, H-1), 2.99 (1 H, m, H-2), 2.63-2.42 (8 H, m, CH₂N(CH₂)₂), NHCH₇), 1.77 (4 H, m, H-3', H-4'), 1.41-1.24 (16 H, m, (CH₇)₈CH₃), 0.88 (3 H, t, CH₃)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ:

143.1, 128.1, 127.0, 126.2, 73.9, 61.2, 57.6, 54.5, 48.5, 31.9, 30.2, 29.7, 29.6, 29.4, 29.3, 27.1, 23.6, 22.7, 14.1

实施例5 1

合成 (1 S, 2 S) -2 -苄氧基羧基氨基-3 -吗啉代-1 -环己基-1 -丙醇

(1 S, 2 S) -2 -苄氧基羧基氨基-1 -环己基-1, 3 -丙二醇-3 -甲磺酰酯 (369.0 mg, 0.958 mmol) 被溶于二氯甲烷和甲醇的混合物 (2:1, 5 ml) 中。在室温下, 向其中加入吗啉 (0.25 ml, 2.88 mmol), 得到的混合物在40 °C下搅拌。20 小时之后, 再向其中加入吗啉 (0.083 ml, 0.958 mmol), 得到的混合物在40 °C下搅拌2 天。在用TLC (正己烷: 乙酸乙酯=1:2) 确认反应完成之后, 在减压下经蒸发除去溶剂, 向其中加入饱和的碳酸氢钠溶液 (20 ml), 用氯仿 (30 ml ×3 次) 进行萃取。得到的有机层用无水硫酸钠干燥, 然后过滤。在减压下经蒸发除去溶剂, 得到的剩余物用硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯=1:2) 提纯, 得到为无色油状物的目的化合物, (61.1 mg, 产率: 17.0%)

TLC Rf :

0.36 (CHCl₃ : MeOH = 20 : 1), 0.18 (正己烷: AcOEt = 1 : 2)

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

7.39-7.26 (5 H, m, 芳族的), 5.11 (2 H, m, CH₂O-CO), 4.98 (1 H, br, NH), 3.85 (1 H, m, H-2), 3.67 (4 H, m, (CH₂)₂O), 3.44 (1 H, m, H-1), 2.67-2.48 (6 H, m, (CH₂)₃N), 1.86, 1.75, 1.66, 1.53, 1.38, 1.29-1.11 (11 H, m)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ:

155.8, 136.4, 128.5, 128.2, 128.0, 127.9, 79.6, 67.0, 66.8, 66.3, 60.9, 54.2, 47.9, 40.6, 29.5, 27.1, 26.4, 26.0, 25.8

实施例5 2

合成 (1 S, 2 S) -2 -癸酰氨基-3 -吗啉代-1 -环己基-1 -丙醇

(1 S, 2 S) -2 -苄氧基羰基氨基-3 -吗啉代-1 -环己基-1 -丙醇 (62.9 mg, 0.167 mmol) 被溶于甲醇 (2 ml) 中, 向其中加入10%钨/碳 (17.5 mg, 9.83 mol %), 得到的混合物在室温气氛下搅拌过夜。在用TLC (氯仿: 甲醇=9:1, 正己烷: 乙酸乙酯=1:3) 确认反应完成后, 经过滤除去钨/碳, 滤液被浓缩得到油状物质 (45.0 mg)。该油状物质被溶于甲醇 (1 ml) 中, 向其中加入三乙胺 (34.8 μl, 0.250 mmol), 在冰冷却下逐滴向其中加入癸酰氯 (41.0 μl, 0.200 mmol)。两小时之后, 用TLC (乙酸乙酯, 乙酸乙酯: 甲醇=20:1) 确认反应完成时, 然后向其中加入甲醇 (5 ml), 使之静置20分钟。得到的反应溶液在减压下被浓缩, 然后用硅胶柱色谱 (乙酸乙酯: 甲醇=40:1) 提纯得到为无色油状物的目的化合物, (25.3 mg, 产率: 38.3%)。

TLC Rf :

0.32 ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 20 : 1$), 0.28 (甲苯: 丙酮 = 3 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

5.63 (1 H, d, $J = 8.130 \text{ Hz}$, NH), 4.13 (1 H, m, H-2), 3.69 (4 H, m, $(\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3.44 (1 H, m, H-1), 2.66-2.49 (6 H, m, $(\text{CH}_2)_3\text{N}$, 2.20-2.14) (2 H, m, $\text{CO}-\text{CH}_2$), 1.88-1.56, 1.34-1.11 (25 H, m), 0.88 (3 H, t, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ :

172.7, 77.6, 66.9, 60.6, 54.3, 46.5, 40.9, 36.9, 31.8, 29.5, 29.4, 29.3, 26.4, 26.1, 25.8, 22.6, 14.1

实施例53

合成 (2S, 3S) -2-苄氧基羧基氨基-1-吗啉代-3-十八醇

(2S, 3S) -2-苄氧基羧基氨基-1, 3-十八烷二醇-1-甲磺酸酯 (514.4 mg, 1.003 mmol) 被溶于二氯甲烷和甲醇的混合物 (2 : 1, 5 ml) 中, 在室温下向其中加入吗啉 (348 μl , 4.00 mmol), 得到的混合物在 40°C 下搅拌, 三天后, 再向其中加入吗啉 (100 μl , 1.15 mmol), 得到的混合物在 40°C 下搅拌3天。在减压下经蒸发除去溶剂, 向其中加入饱和的碳酸氢钠溶液 (20 ml), 用氯仿 (30 ml) 进行萃取。得到的有机层用无水硫酸钠干燥, 然后过滤。在减压下经蒸发除去溶剂, 得到的剩余物用硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 1 : 3) 提纯, 得到为无色油状的目的化合物, (50.7 mg, 产率: 10.1%)

TLC Rf:

0.35 (n-Hexane : AcOEt = 1 : 3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

7.39-7.26 (5 H, m, 芳族的), 5.11 (2 H, m, $\text{CH}_2\text{O}-\text{CO}$), 4.99 (1 H, br, NH), 4.46-4.11 (1 H, m, H-4A), 3.68 (6 H, m, $(\text{CH}_2)_2\text{O}$, H-4B,

OH), 3.38 (1 H, m, H-3), 2.66-2.54 (6 H, m, (CH₂)₃N), 1.50, 1.25, (26 H, m, (CH₂)₁₃CH₃), 0.88 (3 H, t, CH₃)

实施例5 4

合成 (2 S, 3 S) -2 -癸酰氨基-1 -吗啉代-3 -十八醇

(2 S, 3 S) -2 -苄氧基羰基氨基-1 -吗啉代-3 -十八醇 (59.2 mg, 0.117 mmol) 被溶于二氯甲烷和甲醇的混合物 (1:1, 2 ml) 中, 向其中加入10%钨/碳 (21.3 mg, 17.0 mol%), 得到的混合物在氩气氛下搅拌。三小时之后, 经过滤除去钨/碳, 滤液被浓缩得到白色晶体 (39.7 mg)。将该白色晶体 (39.7 mg, 0.107 mmol) 溶于二氯甲烷和甲醇的混合物 (1:1, 2 ml) 中, 向其中加入三乙胺 (39.0 μ l, 0.280 mmol), 在冰浴下将癸酰氯 (48.0 μ l, 0.234 mmol) 逐滴加入, 得到的混合物在室温下搅拌20小时。在减压下, 经蒸发除去溶剂, 得到的残余物用硅胶柱色谱 (乙酸乙酯: 甲醇=40:1) 提纯得到为无色油状物的目的化合物, (13.9 mg, 产率: 22.6%)。

TLC Rf:

0.44 (CHCl₃: MeOH=20:1), 0.36 (AcOEt: MeOH=40:1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

5.80 (1 H, d, J=6.84 Hz, NH), 3.95 (1 H, m, H-2), 3.69 (4 H, m, (CH₂)₂O), 3.58 (1 H, m, H-3), 2.55 (6 H, m, (CH₂)₃N), 2.19 (2 H, m, CO-CH₂), 1.62, 1.41, 1.25 (42 H, m), 0.88 (6 H, m, CH₃)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ :

173.5, 74.9, 66.8, 60.1, 54.0, 50.4, 36.8, 34.0, 31.9, 31.8, 29.7, 29.6, 29.4, 29.3, 29.2, 25.8, 22.7, 14.1

实施例5 5

合成 (2 S , 3 S) -2 - 苄氧基羰基氨基 -1 - 吗啉代 -3 - 十三烷醇 (2 S , 3 S) -2 - 苄氧基羰基氨基 -1 , 3 - 十三烷二醇 -1 - 甲磺酸酯 (556.2 mg , 1.256 mmol) 被溶于四氢呋喃和乙醇的混合物 (1 : 1 , 4 ml) 中, 在室温下向其中加入吗啉 (330 μ l , 3.79 mmol) , 得到的混合物在40 °C下搅拌。三天后, 再向其中加入吗啉 (165 μ l , 1.90 mmol) , 得到的混合物在40 °C下搅拌3天。在减压下经蒸发除去溶剂, 向其中加入饱和的碳酸氢钠溶液 (20 ml) , 用氯仿进行萃取 (30 ml $\times$ 3次) 。得到的有机层用无水硫酸钠干燥, 然后过滤。在减压下经蒸发除去溶剂, 得到的剩余物用硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 1 : 2) 提纯, 得到为无色油状物的目的化合物 (27.1 mg , 产率: 5.0%) 。

TLC Rf :

0.29 (CHCl₃ : MeOH = 20 : 1) , 0.28 (正己烷: AcOEt = 1 : 2)

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

7.39 - 7.25 (5 H, m, 芳族的) , 5.11 (2 H, m, CH₂O - CO) , 4.95 (1 H, br, NH) , 4.47 - 4.16 (1 H, m, H-4A, 3.85 - 3.62 (6 H, m, (CH₂)₂) , H-4B, OH) , 3.41 (1 H, m, H-3) , 2.63 - 2.41 (6 H, m, (CH₂)₃N) , 1.52 - 1.42 , 1.26 (16 H, m, (CH₂)₈CH₃) , 0.88 (3 H, t, CH₃)

实施例5 6

合成 (2 S , 3 S) -2 - 癸酰氨基 -1 - 吗啉代 -3 - 十三烷醇 (2 S , 3 S) -2 - 苄氧基羰基氨基 -1 - 吗啉代 -3 - 十三烷醇 (25.0 mg , 57.6 μ mol) 被溶于甲醇 (1 ml) 中, 向其中加入 10% 钨/碳 (16.5 mg , 26.9 mol %) , 得到的混合物在氢气氛下搅拌。2 小时后, 经过滤除去钨/碳, 滤液被浓缩得到白色晶体 (18.4 mg) , 将该白色晶体 (17.3 mg , 57.6 μ mol) 溶于甲醇 (0.5 ml) 中, 向其中

加入三乙胺 (20.0 μl , 0.143 mmol) , 在冰浴中向其中逐滴加入癸酰氯 (24.0 μl , 0.117 mmol) 。1 小时后, 向其中加入甲醇, 使之静置1.5 小时, 在减压下经蒸发除去溶剂, 得到的剩余物然后用硅胶柱色谱 (乙酸乙酯) 提纯得到为无色油状物的目的化合物, (10.4 mg , 产率: 39.8 %)

TLC Rf :

0.41 (CHCl_3 : MeOH = 20 : 1) , 0.29 (AcOEt : MeOH = 40 : 1)

$^1\text{-NMR}$ (CDCl_3) δ :

5.80 (1 H, d, J = 6.34 Hz, NH) , 3.95 (1 H, m, H-2) , 3.69 (4 H, m, $(\text{CH}_2)_2\text{O}$) , 3.58 (1 H, m, H-3) , 2.60 - 2.55 (6 H, m, $(\text{CH}_2)_3\text{N}$) , 2.19 (2 H, m, $\text{CO}-\text{CH}_2$) , 1.62 , 1.41 , 1.26 (3.2 H, m) , 0.88 (6 H, m, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ :

173.5 , 74.9 , 66.8 , 60.1 , 54.0 , 50.4 , 36.8 , 34.0 , 31.9 , 31.8 , 29.7 , 29.6 , 29.5 , 29.3 , 25.8 , 22.7 , 14.1

实施例5 7

合成 (2 S , 3 S) -2 - 苄氧基羰基氨基-1 - 吗啉代-3 - 壬醇

(2 S , 3 S) -2 - 苄氧基羰基氨基-1 , 3 - 壬二醇-1 - 甲磺酰酯 (715.7 mg , 1.850 mmol) 被溶于氯代甲烷和甲醇的混合物 (2 : 1 , 10 ml) 中, 在室温下向其中加入吗啉 (480 μl , 5.51 mmol) , 得到的混合物在40 ° C 下搅拌, 两天之后, 再向其中加入吗啉 (160 μl , 1.84 mmol) , 得到的混合物在40 ° C 下搅拌2 天。在减压下经蒸发除去溶剂, 向其中加入饱和的碳酸氢钠溶液 (20 ml) , 用氯仿 (30 ml $\times$ 3 次) 进行萃取。得到的有机层用无水硫酸钠干燥, 然后过滤。在减压下经蒸发除去溶剂, 得到的剩余物用硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 1 : 2) 提纯, 得到为无色油状物的目的化合物, (76.1 mg , 产率: 1

0.9 %) 。

TLC Rf :

0.53 (CHCl₃ : MeOH = 20 : 1) , 0.29 (正己烷:
AcOEt = 1 : 2)

实施例5 8

合成 (2 S , 3 S) -2 - 癸酰氨基 -1 - 吗啉代 -3 - 壬醇

(2 S , 3 S) -2 - 苄氧基羰基氨基 -1 - 吗啉代 -3 - 壬醇 (68 .
1 mg , 0.180 mmol) 被溶于甲醇 (2 ml) , 向其中加入10 % 钨/
碳 (36.8 mg , 19.2 mol %) , 得到的混合物在氢气氛下搅拌。15
小时后, 经过滤除去钨/碳, 该滤液被浓缩得到无色油状物 (55.9 mg) 。
将该无色油状物 (43.9 mg , 0.180 mmol) 溶于甲醇 (1 ml) 中,
向其中加入三乙胺 (37.6 μ l , 0.270 mmol) , 在冰冷却下向其中
逐滴加入癸酰氯 (48.0 μ l , 0.234 mmol) , 得到的混合物在室温
下搅拌18 小时。在减压下经蒸发除去溶剂, 得到的剩余物用硅胶柱色谱 (乙
酸乙酯: 甲醇 = 20 : 1) 提纯得到为无色油状物的目的化合物 (6.0 mg ,
产率: 8.4 %) 。

TLC Rf :

0.42 (CHCl₃ : MeOH = 20 : 1) , 0.44 (AcOEt :
MeOH = 20 : 1)

¹ -NMR (CDCl₃) δ :

5.80 (1 H, d , J = 6.34 Hz , NH) , 3.95 (1 H, m,
H-2) , 3.69 (4 H, m, (CH₂)₂O) , 3.59 (1 H,
m, H-3) , 2.55 (6 H, m, (CH₂)₃N) , 2.19 (2 H,
m, CO-CH₂) , 1.62 , 1.41 , 1.29 , 1.28 , 1.26
(24 H, m) , 0.88 (6 H, m, CH₃)

¹³ C -NMR (CDCl₃) δ :

173.5 , 74.9 , 66.9 , 60.1 , 54.0 , 50.4 , 36.8 ,
34.0 , 31.8 , 29.5 , 29.4 , 29.3 , 25.8 , 25.7 ,

2 2 6 , 1 4 .1

尽管本发明已作了详细描述，但根据本发明的具体实施方案，对于本领域的技术人员来说显然在不偏离本发明的精神和范围下可对本发明作各种变化和修改。

本申请是基于在日本申请的申请号He i 7 -3 4 5 0 8 0 的专利申请，其内容被本文引用作参考。