



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 106456599 B

(45)授权公告日 2019.05.14

(21)申请号 201480075284.9

(22)申请日 2014.12.12

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106456599 A

(43)申请公布日 2017.02.22

(30)优先权数据
61/915,046 2013.12.12 US
61/915,047 2013.12.12 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.08.10

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/KR2014/012261 2014.12.12

(87)PCT国际申请的公布数据
W02015/088273 EN 2015.06.18

(73)专利权人 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 陆凤 崔佳佳

(51)Int.Cl.
A61K 31/357(2006.01)
A61K 31/18(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
C07D 317/08(2006.01)

(56)对比文件
WO 2013/187727 A1,2013.12.19,
CN 105979942 A,2016.09.28,
CN 104169253 A,2014.11.26,
CN 102159563 A,2011.08.17,
CN 103415286 A,2013.11.27,
CN 104428292 A,2015.03.18,
US 4591601 ,1986.05.27,
US 5998380 A,1999.12.07,
CN 101534830 A,2009.09.16,

审查员 曹寅秋

权利要求书7页 说明书213页

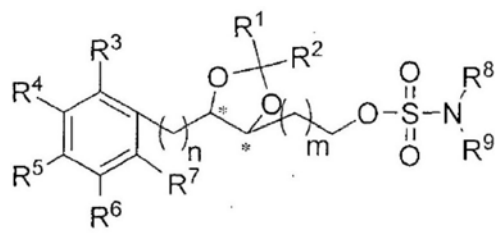
(54)发明名称

用于治疗或减轻疼痛的氨基磺酸酯衍生化合物

(57)摘要

本发明涉及氨基磺酸酯衍生化合物和一种治疗和/或减轻疼痛的组合物,所述组合物包含氨基磺酸酯衍生化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分。更具体地,本发明涉及一种用于治疗或减轻疼痛的药物组合物包含氨基磺酸酯衍生化合物和/或其药学上可接受的盐作为活性成分。进一步地,本发明涉及一种用于治疗或减轻疼痛的方法,包含给需要治疗或减轻疼痛的个体施用药学有效量的氨基磺酸酯衍生化合物;以及提供了氨基磺酸酯衍生化合物或其药学上可接受的盐在治疗和/或减轻疼痛中的用途。

1. 化学式1所示的氨基磺酸酯衍生化合物或其药学上可接受的盐的用途,用于制备用于治疗或减轻疼痛的药物组合物:



其中R¹和R²各自独立地选自下组:氢、C₁-C₅烷基、C₆-C₁₀芳基,R¹和R²与和它们相连的碳原子共同形成C₃-C₆环烷基,或R¹和R²为键且与和它们相连的氧原子共同形成羰基;R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷各自独立地选自下组:氢、羟基、C₁-C₅烷氧基、C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₅烷氧基羰基、羧基、C₂-C₅酰基、C₁-C₅烷硫基、氰基、硝基、氨基、C₁-C₅烷基胺基和卤素;R⁸和R⁹各自独立地为氢或C₁-C₃烷基;n和m各自独立地为0-4的整数。

2. 如权利要求1所述的用途,其中R⁸和R⁹各自独立地为氢或甲基。

3. 如权利要求1所述的用途,其中m和n各自独立地为0-2的整数。

4. 如权利要求1所述的用途,其中所述化合物选自下组:

- (1) (5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (2) (5-(2-氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (3) (5-(2-氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (4) (3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (5) (3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (6) (5-(2-氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (7) (5-(2-氟苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (8) (5-(2-氟苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (9) (5-(2-氟苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (10) (3-(2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (11) (3-(2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (12) (5-(2-氟苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (13) (5-(2-碘苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (14) (5-(2-碘苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (15) (5-(2-碘苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (16) (3-(2-碘苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (17) (3-(2-碘苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (18) (5-(2-碘苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (19) (5-(2,4-二氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (20) (5-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (21) (5-(2,4-二氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (22) (3-(2,4-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 乙基氨基磺酸酯;
- (23) (3-(2,4-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (24) (5-(2,4-二氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;

- (25) (5-(2,6-二氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (26) (5-(2,6-二氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (27) (5-(2,6-二氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (28) (3-(2,6-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (29) (3-(2,6-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (30) (5-(2,6-二氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (31) (5-(2-氨基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (32) (5-(2-氨基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (33) (5-(2-氨基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (34) (3-(2-氨基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (35) (3-(2-氨基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (36) (5-(2-氨基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (37) (5-(2-硝基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (38) (5-(2-硝基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (39) (5-(2-硝基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (40) (3-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (41) (3-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (42) (5-(2-硝基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (43) (5-(2-硝基苯基)-2-氧-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (44) (5-(2-甲基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (45) (5-(2-甲基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (46) (5-(2-甲基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (47) (3-(2-甲基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (48) (3-(2-甲基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (49) (5-(2-甲基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (50) (5-(2-甲基氨基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (51) (5-苯基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (52) (5-苯基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (53) (3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (54) (3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (55) 2-(5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 乙基氨基磺酸酯;
- (56) 2-(5-苄基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 乙基氨基磺酸酯;
- (57) 2-(3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 乙基氨基磺酸酯;
- (58) 2-(3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 乙基氨基磺酸酯;
- (59) (5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (60) (5-苄基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (61) (3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (62) (3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
- (63) 2-(5-苯基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 乙基氨基磺酸酯;

- (64) 2-(5-苯基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯;
(65) 2-(3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基氨基磺酸酯;
(66) 2-(3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基氨基磺酸酯;
(67) 2-(5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯;
(68) 2-(5-(2-氯苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯;
(69) 2-(3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基氨基磺酸酯;
(70) 2-(3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基氨基磺酸酯;
(71) (5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
(72) (5-(2-氯苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
(73) (3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
(74) (3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
(75) 2-(5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯;
(76) 2-(5-(2-氯苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯;
(77) 2-(3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基氨基磺酸酯;和
(78) 2-(3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基氨基磺酸酯。

5. 如权利要求1或4所述的用途,其中所述化合物为外消旋体、对映异构体、非对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物的形式。

6. 如权利要求1所述的用途,其中所述化合物选自下组:

- ((4R,5R)-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
(5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯(SS&RR混合物);
(5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯(SR&RS混合物);
((4R,5R)-5-(2-氯苄基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-(2-氯苄基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4R,5R)-5-(2-氯苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-(2-氯苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((2R,3R)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
((2S,3S)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
((2R,3R)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
((2S,3S)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
((4R,5R)-5-(2-氯苄基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-(2-氯苄基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4R,5R)-5-(2-氟苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-(2-氟苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4R,5R)-5-(2-氟苄基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-(2-氟苄基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4R,5R)-5-(2-氟苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-(2-氟苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((2R,3R)-3-(2-氟苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;

((2S,3S)-3-(2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
((2R,3R)-3-(2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
((2S,3S)-3-(2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
((4R,5R)-5-(2-氟苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-(2-氟苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4R,5R)-5-(2-碘苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-(2-碘苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4R,5R)-5-(2-碘苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-(2-碘苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4R,5R)-5-(2-碘苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-(2-碘苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((2R,3R)-3-(2-碘苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
((2S,3S)-3-(2-碘苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
((2R,3R)-3-(2-碘苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
((2S,3S)-3-(2-碘苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
((4R,5R)-5-(2-碘苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-(2-碘苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4R,5R)-5-(2,4-二氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-(2,4-二氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4R,5R)-5-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4R,5R)-5-(2,4-二氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-(2,4-二氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((2R,3R)-3-(2,4-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
((2S,3S)-3-(2,4-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
((2R,3R)-3-(2,4-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
((2S,3S)-3-(2,4-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
((4R,5R)-5-(2,4-二氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-(2,4-二氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4R,5R)-5-(2,6-二氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-(2,6-二氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4R,5R)-5-(2,6-二氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-(2,6-二氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4R,5R)-5-(2,6-二氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-(2,6-二氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((2R,3R)-3-(2,6-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
((2S,3S)-3-(2,6-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
((2R,3R)-3-(2,6-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
((2S,3S)-3-(2,6-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;

(4R,5R)-5-(2,6-二氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
(4S,5S)-5-(2,6-二氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
(4R,5R)-5-(2-氨基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
(4S,5S)-5-(2-氨基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
(4R,5R)-5-(2-氨基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯钠盐;
(4S,5S)-5-(2-氨基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯钠盐;
(4R,5R)-5-(2-氨基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
(4S,5S)-5-(2-氨基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
(4R,5R)-5-(2-氨基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
(4S,5S)-5-(2-氨基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
(2R,3R)-3-(2-氨基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
(2S,3S)-3-(2-氨基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
(2R,3R)-3-(2-氨基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
(2S,3S)-3-(2-氨基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
(4R,5R)-5-(2-氨基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
(4S,5S)-5-(2-氨基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
(4R,5R)-5-(2-硝基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
(4S,5S)-5-(2-硝基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
(4R,5R)-5-(2-硝基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
(4S,5S)-5-(2-硝基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
(4R,5R)-5-(2-硝基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
(4S,5S)-5-(2-硝基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
((2R,3R)-3-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
((2S,3S)-3-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
((2R,3R)-3-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
((2S,3S)-3-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
((4R,5R)-5-(2-硝基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-(2-硝基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
((4R,5R)-5-(2-硝基苯基)-2-氧-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-(2-硝基苯基)-2-氧-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
((4R,5R)-5-(2-甲基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-(2-甲基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
((4R,5R)-5-(2-甲基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-(2-甲基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
((4R,5R)-5-(2-甲基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-(2-甲基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
((2R,3R)-3-(2-甲基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
((2S,3S)-3-(2-甲基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
((2R,3R)-3-(2-甲基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;

((2S,3S)-3-(2-甲基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
((4R,5R)-5-(2-甲基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-(2-甲基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4R,5R)-5-(2-甲基氨基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基甲基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-(2-甲基氨基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基甲基氨基磺酸酯;
((4R,5R)-5-苯基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-苯基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4R,5R)-5-苯基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-苯基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((2R,3R)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
((2S,3S)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
((2R,3R)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
((2S,3S)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
2-((4S,5S)-5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯;
2-((4R,5R)-5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯;
2-((4S,5S)-5-苄基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯;
2-((4R,5R)-5-苄基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯;
2-((2S,3S)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基氨基磺酸酯;
2-((2R,3R)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基氨基磺酸酯;
2-((2S,3S)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基氨基磺酸酯;
2-((2R,3R)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4R,5R)-5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-苄基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4R,5R)-5-苄基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((2S,3S)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
((2R,3R)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
((2S,3S)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
((2R,3R)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
2-((4R,5R)-5-苯基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯;
2-((4S,5S)-5-苯基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯;
2-((4R,5R)-5-苯基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯;
2-((4S,5S)-5-苯基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯;
2-((2R,3R)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基氨基磺酸酯;
2-((2S,3S)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基氨基磺酸酯;
2-((2R,3R)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基氨基磺酸酯;
2-((2S,3S)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基氨基磺酸酯;

2-((4S,5S)-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯;
2-((4R,5R)-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯;
2-((4S,5S)-5-(2-氯苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯;
2-((4R,5R)-5-(2-氯苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯;
2-((2S,3S)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基氨基磺酸酯;
2-((2R,3R)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基氨基磺酸酯;
2-((2S,3S)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基氨基磺酸酯;
2-((2R,3R)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4R,5R)-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4S,5S)-5-(2-氯苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((4R,5R)-5-(2-氯苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((2S,3S)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
((2R,3R)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
((2S,3S)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
((2R,3R)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
2-((4R,5R)-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯;
2-((4S,5S)-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯;
2-((4R,5R)-5-(2-氯苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯;
2-((4S,5S)-5-(2-氯苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯;
2-((2R,3R)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基氨基磺酸酯;
2-((2S,3S)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基氨基磺酸酯;
2-((2R,3R)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基氨基磺酸酯;
2-((2S,3S)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基氨基磺酸酯;
((4S,5R)-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;和
((4R,5S)-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
((((4R,5R)-5-(2-氨基苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基磺酰基)酰胺钠;
((((4S,5S)-5-(2-氨基苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基磺酰基)酰胺钠;
和
((((4S,5S)-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)磺酰基)酰胺钠。

7. 如权利要求1所述的用途,其中所述疼痛为选自下的一种和多种:伤害性疼痛、心因性疼痛、炎性疼痛和病理性疼痛。

8. 如权利要求1所述的用途,其中所述疼痛为选自下的一种和多种:神经性疼痛、癌症疼痛、手术后疼痛、原发性疼痛。

9. 如权利要求8所述的用途,其中所述神经性疼痛为三叉神经痛样疼痛或糖尿病类神经病理性疼痛。

10. 如权利要求8所述的用途,其中所述原发性疼痛为偏头痛。

用于治疗或减轻疼痛的氨基磺酸酯衍生化合物

[技术领域]

[0001] 本发明涉及氨基磺酸酯衍生化合物和一种含有氨基磺酸酯衍生化合物或其药学上可接受的盐作为有效成分的用于治疗或/或减轻疼痛的组合物。更具体地,本发明涉及一种含有氨基磺酸酯衍生化合物和/或其药学上可接受的盐作为有效成分的用于治疗或减轻疼痛的药物组合物。进一步地,本发明涉及一种治疗或减轻疼痛的方法,包含给需要治疗或减轻疼痛的个体施用药学有效量的氨基磺酸酯衍生化合物。

[背景技术]

[0002] 疼痛是病人寻求医疗保健最常见的原因之一,结果疼痛导致每年大多数工作日无法工作。

[0003] 疼痛通常是通过激烈或有害刺激,如踢到脚趾,燃烧手指,在伤口上放酒精,和碰撞尺骨端,引起的令人不愉快的感觉。国际痛苦研究协会广泛使用的定义中指出:“疼痛是与实际或潜在的组织损伤有关的或者以这些损伤来描述的不愉快的感觉和情绪体验”。疼痛促使个体从损伤情况下抽回以在其愈合时保护受损的身体部位,并避免今后发生类似的经历。一旦除去疼痛刺激且身体已经愈合,大部分疼痛会立即消退,但有时尽管除去了刺激且身体明显愈合,疼痛仍然持续;有时疼痛出现在没有任何可检测的刺激、损害或疾病中。

[0004] 疼痛是医师会诊的最常见原因。它是许多医疗状况的主要症状,并明显干扰一个人的生活质量和一般职能。心理因素,如社会支持、催眠暗示、兴奋或分心可以显著调节疼痛的强度或不愉快感。

[0005] 在1994年,针对需要一种更实用的用于说明慢性疼痛的体系,国际疼痛研究学会(IASP)根据具体特点对疼痛进行分类:(1)所涉及的身体部位(例如,腹部,下肢),(2)功能紊乱可导致疼痛的系统(例如,神经,胃肠道),(3)发生的持续时间和模式,(4)自发病的强度和/或时间,和(5)病因。

[0006] 该系统因其在指导研究和治疗中的不足已被克利福德J.伍尔夫等人批评。根据伍尔夫,疼痛有三类:伤害性疼痛(见下文),与组织损伤和免疫细胞的浸润相关的炎性疼痛,和对神经系统的损伤或其异常功能引起的属于疾病状态的病理性疼痛(功能失常的疼痛、肠易激综合征、紧张型头痛,等等)。

[0007] 伤害性疼痛中,称为伤害感受器的感觉神经末梢的刺激引起疼痛的感觉。这种疼痛常在损伤或手术后发生。疼痛信号由伤害感受器向大脑传送。通常情况下,疼痛是局部的,持续的,有疼痛或跳痛感。一旦组织损伤愈合,疼痛通常可以解决。阿片类药物治疗可能会解决伤害性疼痛。心因性疼痛是与心理因素有关的疼痛障碍。某些类型的精神或情绪问题会引起疼痛。它们也可以增加或延长疼痛。胃痛是最常见的心因性疼痛类型之一。患有这种疼痛障碍的人事实上患有真正的疼痛。当排除了疼痛的所有物理原因后作出该诊断。

[0008] 神经性疼痛是由神经、脊髓或脑的异常引起的,是非恶性疼痛的慢性类型,估计占人口的1%以上。优选这些患者的疼痛缓解对帮助病人恢复控制他或她的生活至关重要。神经性疼痛的最常见的原因是损伤或神经功能障碍。周围神经或神经从脊髓下行损伤或功能

障碍导致脊髓神经冲动的去抑制,结果导致疼痛。在脊髓损伤和多发性硬化的情况下,神经性疼痛也可以中枢神经介导的,而非外周神经。

[0009] 因此神经性疼痛可以进一步分为两类:外周神经病理性疼痛和中枢神经病理性疼痛,这取决于是否是外周或中枢神经系统受到影响。

[0010] 在外科病房、重症监护病房、急诊室、普通全科、所有形式的慢性疼痛的管理以及临终护理中疼痛治疗不足十分普遍。这种忽视扩展到所有年龄段,从新生儿到体弱的老年人。非裔和拉美裔美国人比其他人更有可能要在医生手中没有必要地承受痛苦;对女性疼痛的治疗比起男性更容易不足。

[0011] 因此,需要开发用于治疗或减轻疼痛的治疗措施。

[0012] [公布内容]

[0013] [技术问题]

[0014] 在外科病房、重症监护病房、急诊室、普通全科、所有形式的慢性疼痛的管理以及临终护理中疼痛治疗不足十分普遍。这种忽视扩展到所有年龄段,从新生儿到体弱的老年人。非裔和拉美裔美国人比其他人更有可能要在医生手中没有必要地承受痛苦;对女性疼痛的治疗比起男性更容易不足。

[0015] [技术方案]

[0016] 本发明涉及氨基磺酸酯衍生化合物和一种含有氨基磺酸酯衍生化合物或其药学上可接受的盐作为有效成分的用于治疗 and/or 减轻疼痛的组合物。

[0017] [优势效果]

[0018] 本发明的目的是提供一种新型的氨基磺酸酯衍生化合物或其药学上可接受的盐。

[0019] 本发明的另一目的是提供一种含有氨基磺酸酯衍生化合物和/或其药学上可接受的盐作为有效成分的用于治疗或减轻疼痛的药物组合物。

[0020] 本发明的另一目的是提供一种治疗或减轻疼痛的方法,包含给需要治疗或减轻疼痛的个体施用药学有效量的氨基磺酸酯衍生化合物。

[0021] [最佳实施方案]

[0022] 本发明人已进行了深入研究,以开发具有优良活性和低毒性的新的抗疼痛药物,其可以有效地治疗疼痛。结果,本发明人已发现如下式1或1' 表示的氨基磺酸酯衍生化合物提供高度增强的抗疼痛活性以及显著降低的副作用。

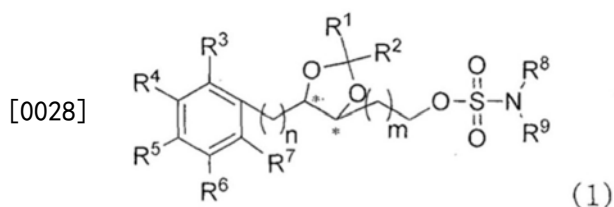
[0023] 因此,本发明的一个目的是提供一种新的氨基磺酸酯衍生化合物或其药学可接受的盐。

[0024] 本发明的另一目的是提供一种含有氨基磺酸酯衍生化合物和/或其药学上可接受的盐作为有效成分的用于治疗或减轻疼痛的药物组合物。

[0025] 本发明的另一目的是提供一种治疗或减轻疼痛的方法,包含给需要治疗或减轻疼痛的个体施用药学有效量的氨基磺酸酯衍生化合物。

[0026] [发明实施方案]

[0027] 本发明一方面提供了一种如下式1所示的化合物或其药学上可接受的盐:



[0029] 其中 R^1 和 R^2 各自独立地选自下组：氢、 C_1 - C_5 烷基、 C_2 - C_5 烯基和 C_6 - C_{10} 芳基， R^1 和 R^2 与和它们相连的碳原子共同形成 C_3 - C_{12} 环烷基，或 R^1 和 R^2 为键且与和它们相连的氧原子共同形成羰基； R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地选自下组：氢、羟基、 C_1 - C_5 烷氧基、 C_1 - C_5 烷基、 C_2 - C_5 烯基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_5 烷氧基羰基、羧基、 C_2 - C_5 酰基、 C_1 - C_5 烷硫基、氰基、硝基、氨基、 C_1 - C_5 烷基胺基和卤素； R^8 和 R^9 各自独立地为氢或 C_1 - C_3 烷基； n 和 m 各自独立地为0-4的整数。

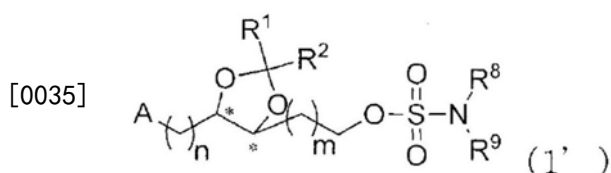
[0030] 根据一个具体实施方案， R^1 和 R^2 各自独立地选自下组：氢、 C_1 - C_3 烷基和苯基或 R^1 和 R^2 与和它们相连的碳原子共同构成 C_3 - C_6 环烷基。

[0031] 根据一个具体实施方案， R^8 和 R^9 各自独立地为氢或甲基。

[0032] 根据一个具体实施方案， m 和 n 各自独立地为0-2的整数。

[0033] 根据一个具体实施方案， m 和 n 各自独立地为0-1的整数。

[0034] 本发明另一方面提供了如下式1'所示的化合物或其药学上可接受的盐：



[0036] 其中 R^1 和 R^2 各自独立地选自下组：氢、 C_1 - C_5 烷基、 C_2 - C_5 烯基和 C_6 - C_{10} 芳基， R^1 和 R^2 与和它们相连的碳原子共同形成 C_3 - C_{12} 环烷基，或 R^1 和 R^2 为键且与和它们相连的氧原子共同形成羰基；A为杂环部分，任选地被选自下组的一个或多个取代基所取代：氢、羟基、 C_1 - C_5 烷氧基、 C_1 - C_5 烷基、 C_2 - C_5 烯基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_5 烷氧基羰基、羧基、 C_2 - C_5 酰基、 C_1 - C_5 烷硫基、氰基、硝基、氨基、 C_1 - C_5 烷基胺基和卤素； R^8 和 R^9 各自独立地为氢或 C_1 - C_3 烷基； l 和 m 各自独立地为0-4的整数。

[0037] 根据一个具体实施方案， R^1 和 R^2 各自独立地选自下组：氢、 C_1 - C_3 烷基和苯基或 R^1 和 R^2 与和它们相连的碳原子共同构成 C_3 - C_6 环烷基。

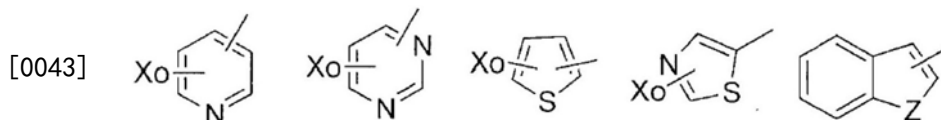
[0038] 在一个优选实施方案中，A为代表 C_3 - C_{10} 杂环基的杂环部分。

[0039] 根据一个具体实施方案， R^8 和 R^9 各自独立地为氢或甲基。

[0040] 在一个优选实施方案中， n 和 m 各自独立地为0-2的整数。

[0041] 在一个更加优选的实施方案中， n 和 m 各自独立地为0-1的整数。

[0042] 化学式1'中A所示的取代基的具体实施例包括如下：



[0044] 其中X各自独立地选自下组：卤素、硝基、氨基和 C_1 - C_5 烷基； o 为0-4的整数；和Z选自S、O或NH。

[0045] 在本发明的一优选例中， o 为0-2的整数。

[0046] 在本发明的另一优选例中， o 为0-1的整数。

[0047] 如本文所用,术语“烷基”是指饱和烃基的直链或支链,例如,甲基、乙基、丙基、丁基、异丁基、叔丁基和戊基。如本文所用,“C₁-C₅烷基”指的是具有1-5个碳数的烷基。

[0048] 如本文所用,除非另有说明,术语“烯基”包括具有至少一个碳-碳双键的烷基部分,其中,所述烷基如上所述。

[0049] 如本文所用,除非另有说明,术语“烷氧基”包括O-烷基,其中,所述烷基如上所述。

[0050] 如本文所用,除非另有说明,术语“烷硫基”包括S-烷基,其中,所述烷基如上所述。

[0051] 如本文所用,除非另有说明,术语“烷氧基羰基”包括-C(O)-O-烷基,其中,所述烷基如上所述。

[0052] 如本文所用,除非另有说明,术语“酰基”包括-C(O)-烷基,其中,所述烷基如上所述。

[0053] 如本文所用,术语“芳基”或“芳香基”指的是具有芳香性的完全或部分不饱和的单环或多环的碳环。本发明的芳基优选为单芳或联芳基,如苯基或萘基。芳香自由基可任选地被本文所定义的如羟基、巯基、卤、烷基、苯基、烷氧基、卤代烷基、硝基、氰基、二烷基氨基、氮烷基、酰基和烷氧基羰基中的一个或多个取代基所取代。

[0054] 如本文所用,术语“环烷基”或“环烷基团”是指包含碳原子和氢原子的单环或多环的饱和环。

[0055] 如本文所用,除非另有说明,术语“杂环基”或“杂环基团”是指包含选自O、S和N的一个或多个杂原子的芳香性的或非芳香性的杂环基(包括饱和杂环基),其中,杂环基的每一个环具有4-10个原子。非芳香性的杂环可包括仅有4个原子的环,但是芳香性的杂环必须具有至少5个原子。除非另有说明,本发明的杂环基可含有一个或多个环,即它们可以是单环或多环,例如二环(可以包含非芳香环和/或芳香环)。

[0056] 根据更具体的实施方案,所述化合物选自下组:

[0057] (1) (5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;

[0058] (2) (5-(2-氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;

[0059] (3) (5-(2-氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;

[0060] (4) (3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;

[0061] (5) (3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;

[0062] (6) (5-(2-氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;

[0063] (7) (5-(2-氟苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;

[0064] (8) (5-(2-氟苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;

[0065] (9) (5-(2-氟苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;

[0066] (10) (3-(2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;

[0067] (11) (3-(2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;

[0068] (12) (5-(2-氟苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;

[0069] (13) (5-(2-碘苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;

[0070] (14) (5-(2-碘苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;

[0071] (15) (5-(2-碘苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;

[0072] (16) (3-(2-碘苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;

[0073] (17) (3-(2-碘苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;

- [0074] (18) (5-(2-碘苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0075] (19) (5-(2,4-二氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0076] (20) (5-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0077] (21) (5-(2,4-二氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0078] (22) (3-(2,4-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0079] (23) (3-(2,4-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0080] (24) (5-(2,4-二氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0081] (25) (5-(2,6-二氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0082] (26) (5-(2,6-二氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0083] (27) (5-(2,6-二氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0084] (28) (3-(2,6-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0085] (29) (3-(2,6-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0086] (30) (5-(2,6-二氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0087] (31) (5-(2-氨基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0088] (32) (5-(2-氨基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0089] (33) (5-(2-氨基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0090] (34) (3-(2-氨基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0091] (35) (3-(2-氨基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0092] (36) (5-(2-氨基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0093] (37) (5-(2-硝基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0094] (38) (5-(2-硝基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0095] (39) (5-(2-硝基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0096] (40) (3-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0097] (41) (3-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0098] (42) (5-(2-硝基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0099] (43) (5-(2-硝基苯基)-2-氧-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0100] (44) (5-(2-甲基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0101] (45) (5-(2-甲基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0102] (46) (5-(2-甲基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0103] (47) (3-(2-甲基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0104] (48) (3-(2-甲基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0105] (49) (5-(2-甲基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0106] (50) (5-(2-甲基氨基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0107] (51) (5-苯基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0108] (52) (5-苯基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0109] (53) (3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0110] (54) (3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲基氨基磺酸酯;
- [0111] (55) 2-(5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 乙基氨基磺酸酯;
- [0112] (56) 2-(5-苄基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 乙基氨基磺酸酯;

- [0113] (57) 2-(3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基氨基磺酸酯;
- [0114] (58) 2-(3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,5]壬烷-2-基)乙基氨基磺酸酯;
- [0115] (59) (5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
- [0116] (60) (5-苄基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
- [0117] (61) (3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
- [0118] (62) (3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
- [0119] (63) 2-(5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯;
- [0120] (64) 2-(5-苄基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯;
- [0121] (65) 2-(3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基氨基磺酸酯;
- [0122] (66) 2-(3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基氨基磺酸酯;
- [0123] (67) 2-(5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯;
- [0124] (68) 2-(5-(2-氯苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯;
- [0125] (69) 2-(3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基氨基磺酸酯;
- [0126] (70) 2-(3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基氨基磺酸酯;
- [0127] (71) (5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
- [0128] (72) (5-(2-氯苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
- [0129] (73) (3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
- [0130] (74) (3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯;
- [0131] (75) 2-(5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯;
- [0132] (76) 2-(5-(2-氯苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯;
- [0133] (77) 2-(3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基氨基磺酸酯;
- [0134] (78) 2-(3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基氨基磺酸酯;
- [0135] (79) (5-(2,4-二氯噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
- [0136] (80) (5-(2-氯噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
- [0137] (81) (2,2-二甲基-5-(4-甲基噻唑-5-基)-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
- [0138] (82) (2,2-二甲基-5-(2-氯-4-甲基噻唑-5-基)-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
- [0139] (83) (2,2-二甲基-5-(噻吩-3-基)-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
- [0140] (84) (2,2-二甲基-5-(5-氯噻吩-2-基)-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
- [0141] (85) (5-(3-氯吡啶-4-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
- [0142] (86) (5-(4-氯吡啶-3-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;
- [0143] (87) (2,2-二甲基-5-(嘧啶-5-基)-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯;和
- [0144] (88) (2,2-二甲基-5-(2-氯嘧啶-5-基)-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯。
- [0145] 根据一个具体的实施方案,化合物是外消旋体、对映异构体、非对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物的形式。
- [0146] 如实施例中所看到的,本发明人已合成了各种立体化学的化合物,以及通过多实验研究了它们减轻疼痛的活性。
- [0147] 如本文所用,术语“对映异构体”是指两个立体异构体互为镜像,其由于存在一个

或多个手性碳其而非重合的。根据一个具体的实施方案,本发明的对映体是其中C₄和C₅的手性碳处于立体构型相反的对映体。

[0148] 如本文所用,术语“非对映异构体”指的是不对映的立体异构体,其产生当化合物的两种或多种立体异构体在一个或多个(但不是全部)等效手性中心具有不同构造因而互相不为镜像的图像。

[0149] 如本文所用,术语“外消旋体”是指具有等量的不同立体形态的两个对映体以及缺乏旋光性的。

[0150] 从下面的实施例可知,对于本领域技术人员而言,本发明的化合物并不限于具有特定立体化学的那些,是显而易见。

[0151] 根据一个具体的实施方案,所述药学上可接受的盐是通过将化合物与无机酸、有机酸、氨基酸、磺酸、碱金属或铵离子反应而产生的。

[0152] 本发明的药学上可接受的盐是可以通过使用本领域已知的方法来制造的那些,例如,但不限于,与无机酸(如盐酸、溴酸、硫酸、硫酸氢钠、磷酸盐、硝酸盐和碳酸)的盐;及与有机酸(如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、琥珀酸、苯甲酸、柠檬酸、马来酸、丙二酸、酒石酸、葡萄糖酸、乳酸、胃酸、富马酸、乳糖酸、水杨酸、三氟乙酸和乙酰水杨酸(阿司匹林))的盐;或与氨基酸(如甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、异亮氨酸、丝氨酸、半胱氨酸、胱氨酸、天冬氨酸、谷氨酰胺、赖氨酸、精氨酸、酪氨酸、脯氨酸)的盐;与磺酸的盐(如甲烷磺酸盐、乙烷磺酸盐、苯磺酸盐和甲苯磺酸盐);通过与碱金属(如钠和钾)反应得到的金属盐;或铵离子盐。

[0153] 在本发明的另一方面,提供了一种用于管理疼痛的方法,包括给需要的个体施用药学有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐。

[0154] 如本文所用,术语“药学有效量”是指足以显示和完成对预防、减轻、治疗与疼痛相关的疾病的功效和活性的量。

[0155] 本发明的药物组合物除了所述活性成分化合物外还包括药学上可接受的载体。药物制剂常用的包含在本发明的药物组合物中的药学上可接受的载体包括,但并不限于,乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钾、精氨酸、明胶、硅酸钾、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆、甲基纤维素、羟基苯甲酸甲酯、羟基苯甲酸丙酯、滑石、硬脂酸镁和矿物油。本发明的药物组合物可进一步包括润滑剂、湿润剂、甜味剂、调味剂、乳化剂、助悬剂和防腐剂。详细的合适的药学上可接受的载体和制剂可以在雷明顿的药物科学(第19版,1995)中找到。

[0156] 本发明的药物组合物可以口服或肠胃外给药,具体地,肠胃外给药。对于肠胃外给药,可以静脉内、皮下、肌内、腹膜内、经皮或关节内给药。更具体地,是肌内或腹膜内给药。

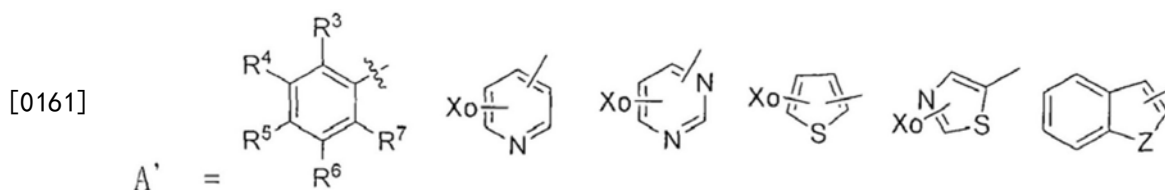
[0157] 所述化合物或其药学上可接受的盐所对应的疼痛为选自下组的一种和多种:伤害性疼痛、心因性疼痛、炎性疼痛和病理性疼痛。更具体地,所述疼痛为选自下的一种和多种:神经性疼痛、癌症疼痛、手术后疼痛、三叉神经痛样疼痛、原发性疼痛、糖尿病类神经病理性疼痛和偏头痛。

[0158] 本发明的药物组合物的合适的剂量可根据药物制剂的方法,给药方法,患者的年龄、体重、性别、致病状态、饮食、给药时间、给药途径、排泄率和对所使用的药物组合物的灵敏度而变化。优选地,本发明的药物组合物可以0.001-10000mg/kg(体重)的日剂量施用。

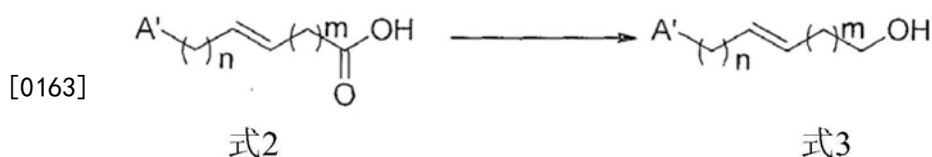
[0159] 根据本领域技术人员公知的常规技术,本发明的药物组合物可以与如上所述的药

学上可接受的载体和/或赋形剂配制,最终提供包括单位剂量形式和多剂量形式的多种形式。制剂的非限制性例子包括,但不限于,溶液、在油或水介质中的悬浮液或乳液、酞剂、粉末、颗粒、片剂和胶囊剂,并且可以进一步包括分散剂或稳定剂。

[0160] 本发明的氨基磺酸酯衍生化合物可通过如下反应式制备。

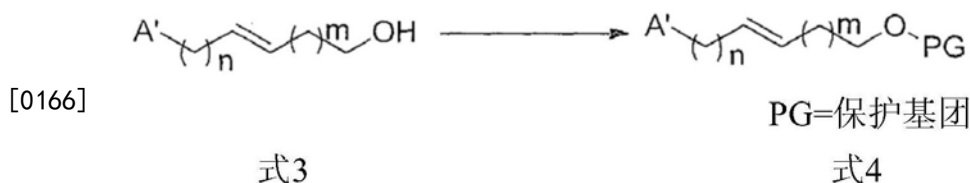


[0162] [反应式1]醇化合物的合成



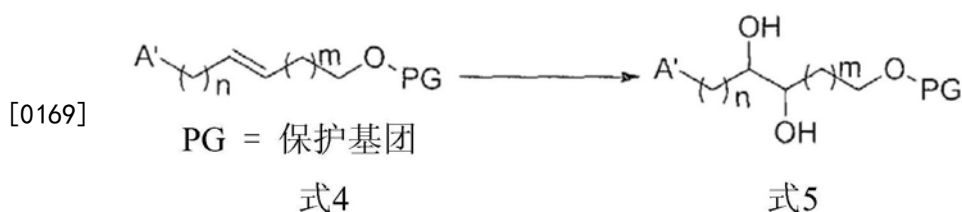
[0164] 式3所示的醇化合物是式2所示的羧酸化合物在碱性条件下采用还原剂通过还原反应合成的,所述还原剂包括,但不限于, $LiAlH_4$ (氢化铝锂)、 $NaBH_4$ (硼氢化钠)、 $Zn(BH_4)_2$ (硼氢化锌)、 NaH (氢化钠)、 KH (氢化钾)、 AlH_3 (氢化铝)、以及 $NaOMe$ (甲醇钠)。

[0165] [反应式2]经保护的醇化合物的合成



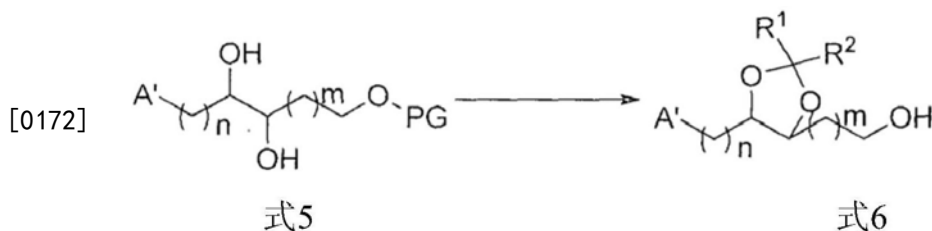
[0167] 式3所示的醇化合物的OH在碱性条件下用保护基保护用于下一个反应,所述保护基包括,但不限于, TMS (三甲基甲硅烷基)、TES (三乙基甲硅烷基)、TIPS (三异丙基甲硅烷基)、TBDMS (叔丁基二甲基甲硅烷基)、TBDPS (叔丁基二苯基甲硅烷基)、PIV (新戊酰基)、MOM (甲氧基甲基)、乙酰基、苯甲酰、Tityl (三苯甲基)。

[0168] [反应式3]二醇化合物的合成



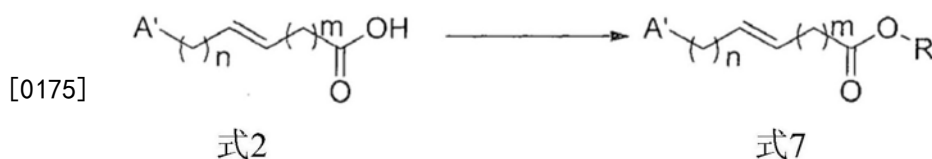
[0170] 不对称二羟基化催化剂可以是选自手性配体(如, $(DHQD)_2PHAL$ 、 $(DHQ)_2PHAL$ 等), 钨催化剂(例如, OsO_4 、 $K_2OsO_2(OH)_4$ 等), K_2CO_3 、 $K_3Fe(CN)_6$ 、N-甲基吗啉氧化物(NMO), 甲烷磺酰胺($CH_3SO_2NH_2$)和类似物的一种或多种。例如,所述不对称二羟基化催化剂可以包括,但不限于, AD-混合物- α ($K_2OsO_2(OH)_4$ (催化量), K_2CO_3 , $K_3Fe(CN)_6$, $(DHQ)_2PHAL$ (催化量)) 和甲烷磺酰胺($CH_3SO_2NH_2$), 或 OsO_4 和 N-甲基吗啉氧化物(NMO)。

[0171] [反应式4]二氧戊环-醇化合物的合成



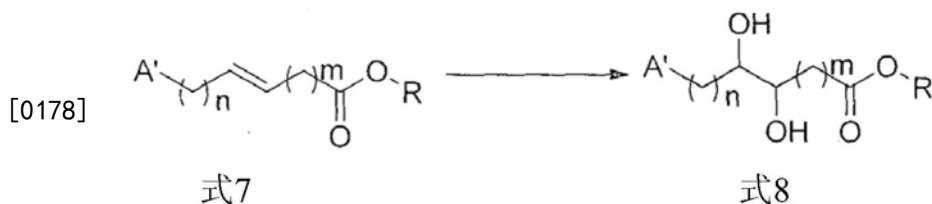
[0173] 式5所示的二醇化合物在酸性条件下与酮化合物(如丙酮, 3-戊酮, 环戊酮, 或环己酮), 烷氧化合物(如二甲氧基丙烷, 二乙氧基乙烷或甲氧基丙烯), 或醛化合物(如苯甲醛(Benzaldehyde), 环戊烷甲醛, 或环己烷甲醛(cyclohexanecarboxaldehyde))反应, 例如, 溶液用酸(如p-TsOH(对甲苯磺酸), H₂SO₄(硫酸), HNO₃(硝酸))溶解, 然后除去保护基得到式6所示的二氧戊环-醇化合物。虽然我们已描述了用于上述反应的一些酮化合物、烷氧化合物、醛化合物和酸的实施例, 但是不限于此, 且可以根据目的进行合适的选择。

[0174] [反应式5]酯化合物的合成



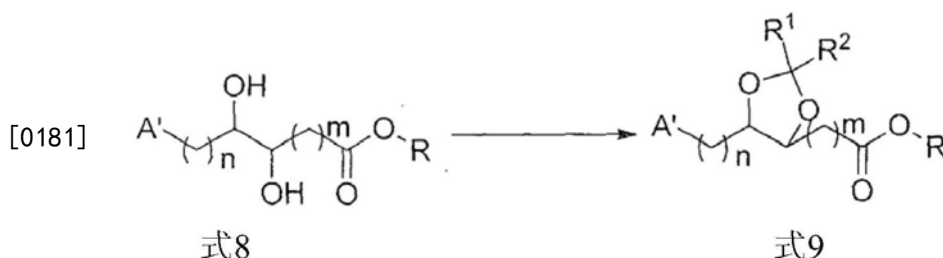
[0176] 含有选自直链或支链C₁-C₁₀烷基或C₃-C₁₀环烷基、丙烯基和苄基的R基的式7所示的酯化合物在酸性条件下从式2所示的羧酸化合物通过酯化反应合成。

[0177] [反应式6]酯-二醇化合物的合成



[0179] 不对称二羟基化催化剂可以是选自手性配体(如, (DHQD)₂PHAL、(DHQ)₂PHAL等), 钨催化剂(例如, OsO₄, K₂OsO₂(OH)₄等), K₂CO₃, K₃Fe(CN)₆, N-甲基吗啉氧化物(NMO), 甲烷磺酰胺(CH₃SO₂NH₂)和类似物的一种或多种。例如, 所述不对称二羟基化催化剂可以包括, 但不限于, AD-混合物-α(K₂OsO₂(OH)₄(催化量), K₂CO₃, K₃Fe(CN)₆, (DHQ)₂PHAL(催化量))和甲烷磺酰胺(CH₃SO₂NH₂), 或OsO₄和N-甲基吗啉氧化物(NMO)。

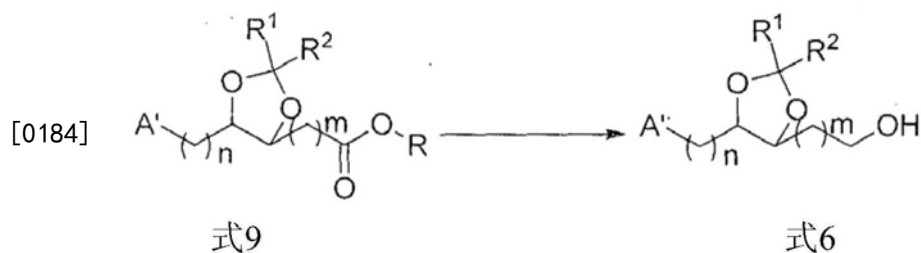
[0180] [反应式7]二氧戊环-酯化合物的合成



[0182] 式8所示的二醇化合物在酸性条件下与酮化合物(如丙酮, 3-戊酮, 环戊酮, 或环己酮), 烷氧化合物(如二甲氧基丙烷, 二乙氧基乙烷, 3-甲氧基-2-戊烯, 1-甲氧基-1-环戊烯, 1-甲氧基-1-环己烯或甲氧基丙烯), 或醛化合物(如苯甲醛(Benzaldehyde), 环戊烷甲醛, 或环己烷甲醛(cyclohexanecarboxaldehyde))反应, 例如, 溶液用酸(如p-TsOH(对甲苯磺酸),

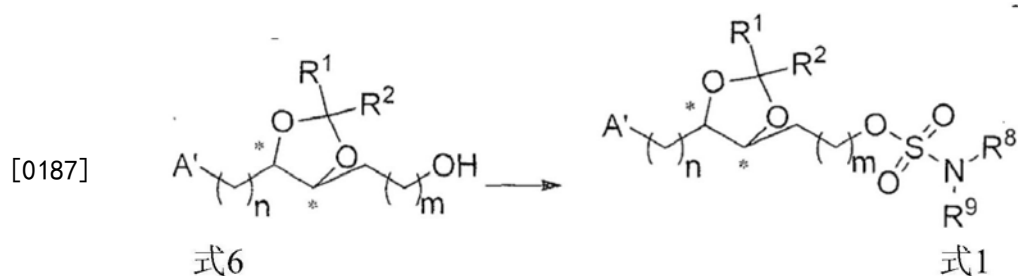
H₂SO₄ (硫酸), HNO₃ (硝酸)) 溶解得到式9所示的二氧戊环-醇化合物。虽然我们已经描述了用于上述反应的一些酮化合物、烷氧化合物、醛化合物和酸的实施例,但是不限于此,且可以根据目的进行合适的选择。

[0183] [反应式8] 二氧戊环-醇化合物的合成



[0185] 式6所示的二氧戊环-醇化合物是式9所示的二氧戊环-酯化合物在碱性条件下采用还原剂通过还原反应合成的,所述还原剂包括,但不限于,LiAlH₄ (氢化铝锂)、NaBH₄ (硼氢化钠)、Zn(BH₄)₂ (硼氢化锌)、NaH (氢化钠)、KH (氢化钾)、AlH₃ (氢化铝)、以及NaOMe (甲醇钠)。

[0186] [反应式9] 氨基磺酸酯化合物的合成



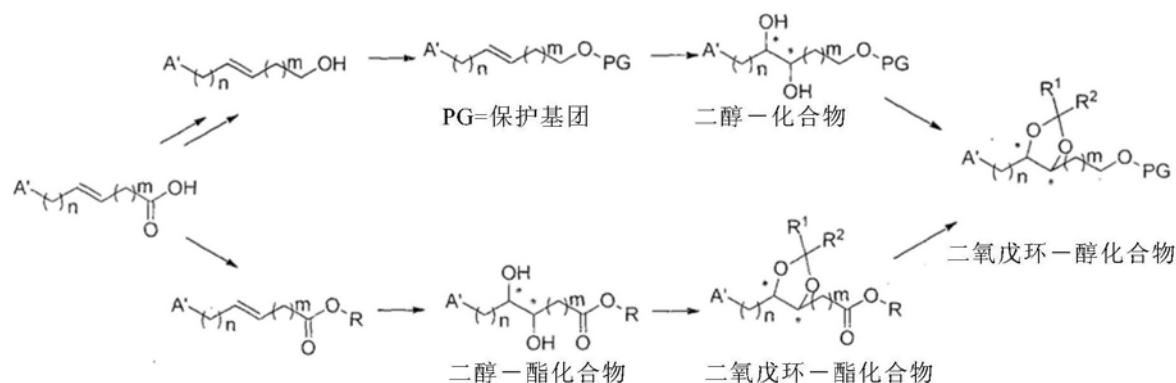
二氧戊环-醇化合物

氨基磺酸酯化合物

[0188] 式6所示的二氧戊环-醇化合物在碱性条件下用碱与氨基磺酰胺或氨基磺酰氯反应以产生式1或1' 所示的氨基磺酸酯,所述的碱包括,但不限于吡啶、哌啶、哌嗪。

[0189] [反应式10] 二氧戊环-醇化合物的合成

[0190]

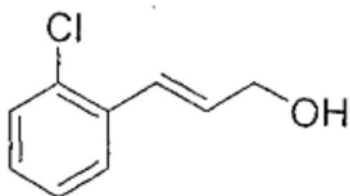


[0191] 用于合成氨基磺酸酯化合物的二氧戊环-醇化合物是由二羟基化、缩合和脱保护反应合成。

实施例

[0192] 制备例1: (E)-3-(2-氯苯基) 丙-2-烯-1-醇

[0193]



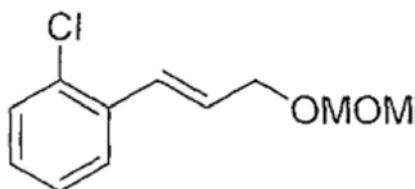
[0194] 2-氯肉桂酸 (5g, 7.3mmol) 和 THF (20ml) 加入到 100ml 的圆底烧瓶中, 该反应混合物冷却至 0℃。加入三乙胺 (4.2ml, 30.1mmol) 和氯甲酸乙酯 (2.88ml, 30.1mmol)。搅拌过程中, 反应混合物沉淀为白色固体。2 小时后, 反应混合物用 THF (白色固体+黄色溶液) 过滤。

[0195] 将黄色溶液在 0℃ 滴加到在 H₂O 中的硼氢化钠 (2.68g, 142.3mmol) 并搅拌 2 小时, 用 1N HCl 溶液淬灭。将反应混合物用 EtOAc 萃取并用 H₂O 洗涤。合并的有机萃取液用无水硫酸镁 (MgSO₄) 干燥, 过滤并在真空下浓缩。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物 (2.96g, 60-70%)。

[0196] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.67 (s, 1H), 4.39 (t, J=4.0, 2H), 6.37 (dt, J=5.6, 16.0, 1H), 7.03 (d, J=16.0, 1H), 7.18-7.38 (m, 4H)。

[0197] 制备例 2: (E)-1-氯-2-(3-(甲氧基甲氧基)丙-1-烯基)苯

[0198]

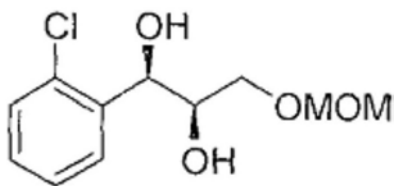


[0199] 向 250ml 圆底烧瓶中加入 (E)-3-(2-氯苯基)丙-2-烯-1-醇 (2.96g, 17.5mmol, 制备例 1) 和二氯甲烷 (17.5ml), 将反应混合物冷却至 0℃。加入二异丙基乙胺 (6.1ml, 35.1mmol) 并在 0℃ 下搅拌。逐滴加入甲基氯甲基醚 (2.77ml, 35.1mmol) 并搅拌过夜。用 1N NaOH 溶液淬灭反应混合物, 用二氯甲烷萃取。合并的有机萃取液用无水硫酸镁 (MgSO₄) 干燥, 过滤并在真空下浓缩。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物 (3.43g, 85-95%)。

[0200] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.44 (s, 3H), 4.30 (dd, J=8.0, 1.6, 1H), 4.73 (s, 2H), 6.30 (1H, dt, J=6.0, 16), 7.04 (d, J=16.0, 1H), 7.20-7.57 (m, 4H)。

[0201] 制备例 3: (1R, 2R)-1-(2-氯苯基)-3-(甲氧基甲氧基)丙烷-1, 2-二醇

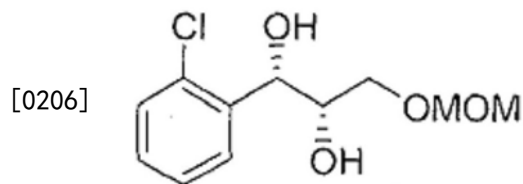
[0202]



[0203] 250ml 的圆底烧瓶配有磁搅拌器, 装填 80ml 叔丁醇, 80ml 水, 和 K₃Fe(CN)₆ (15.93g, 48.3mmol), K₂CO₃ (6.7g, 48.3mmol), (DHQD)₂-PHAL (0.12g, 0.16mmol), K₂O₂(OH)₄ (11.8mg, 0.03mmol), 和甲磺酰胺 (1.53g, 16.1mmol)。在 0℃ 搅拌。一次加入 (E)-1-氯-2-(3-(甲氧基甲氧基)丙-1-烯基)苯 (3.43g, 16.1mmol, 制备例 2), 并将混合物在 0℃ 剧烈搅拌过夜。当混合物在 0℃ 搅拌时加入固体亚硫酸钠 (Na₂SO₃, 24.4g, 193.5mmol), 将混合物温热至室温。乙酸乙酯加入到反应混合物中, 各层分离后, 水相进一步用有机溶剂萃取。合并的有机层用 2N KOH 洗涤。合并的有机萃取液用无水硫酸镁 (MgSO₄) 干燥, 过滤并在真空下浓缩。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物 (3.31g, 75-90%)。

[0204] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.09 (d, $J=5.6$, 1H), 3.27 (d, $J=4.4$, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.69–3.77 (m, 2H), 3.96–3.99 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 5.19 (t, $J=4.4$, 1H), 7.23–7.61 (m, 1H)。

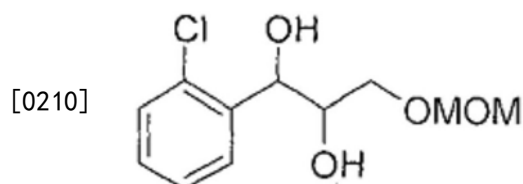
[0205] 制备例4: (1S, 2S)-1-(2-氯苯基)-3-(甲氧基甲氧基)丙烷-1,2-二醇



[0207] 实施与制备例3所述的实质相同的方法,不同之处在于 (DHQ)₂-PHAL代替 (DHQD)₂-PHAL,得到标题化合物3.1g (75–90%)。

[0208] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.09 (d, $J=5.6$, 1H), 3.27 (d, $J=4.4$, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.69–3.77 (m, 2H), 3.96–3.99 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 5.19 (t, $J=4.4$, 1H), 7.23–7.61 (m, 4H)。

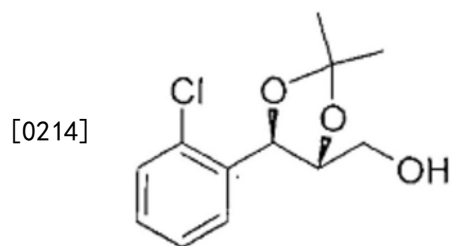
[0209] 制备例5: 1-(2-氯苯基)-3-(甲氧基甲氧基)丙烷-1,2-二醇



[0211] (E)-1-氯-2-(3-(甲氧基甲氧基)丙-1-烯基)苯 (9.1g, 制备例2) 溶解在45ml的丙酮/叔丁醇/ H_2O 的混合物 (5:1:1V/V) 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) 并搅拌2–3小时。当反应完成,得到的产物用水和二氯甲烷 (MC) 洗涤。然后,有机层用无水硫酸镁 (MgSO_4) 脱水,过滤,并减压浓缩。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物 (7.42g, 70–90%)。

[0212] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.09 (d, $J=5.6$, 1H), 3.27 (d, $J=4.4$, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.69–3.77 (m, 2H), 3.96–3.99 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 5.19 (t, $J=4.4$, 1H), 7.23–7.61 (m, 4H)。

[0213] 制备例6: ((4R, 5R)-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

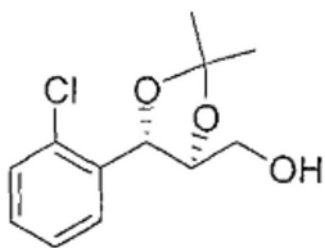


[0215] 向 (1R, 2R)-1-(2-氯苯基)-3-(甲氧基甲氧基)丙烷-1,2-二醇 (3.31g, 13.4mmol, 制备例3) 中加入二氯甲烷,并冷却至0℃。加入2,2-二甲氧基丙烷 (3.3ml, 26.8mmol) 和对甲苯磺酸 (2g, 10.7mmol) 中并在室温下搅拌5小时。反应混合物用 H_2O 淬灭,用DCM萃取,用 H_2O 洗涤。有机层用无水硫酸镁 (MgSO_4) 干燥,过滤并浓缩。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物 (1.05g, 30–40%)。

[0216] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.57 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.95–1.98 (m, 1H), 3.88–3.89 (m, 1H), 3.90–3.96 (m, 2H), 5.41 (d, $J=8.4$, 1H), 7.25–7.66 (m, 4H)。

[0217] 制备例7: ((4S, 5S)-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0218]

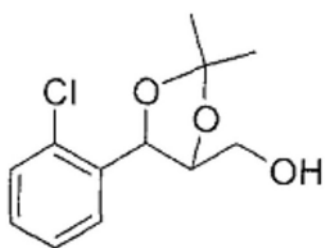


[0219] 实施基本与制备例6所述的相同的方法,不同之处在于(1S,2S)-1-(2-氯苯基)-3-(甲氧基甲氧基)丙烷-1,2-二醇(制备例4)代替(1R,2R)-1-(2-氯苯基)-3-(甲氧基甲氧基)丙烷-1,2-二醇(制备例3),得到标题化合物(1.1g,30-40%)。

[0220] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.57 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 3.76-3.83 (m, 1H), 3.88-3.90 (m, 2H), 5.41 (d, $J=8.4$, 1H), 7.25-7.66 (m, 4H)。

[0221] 制备例8: (5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0222]

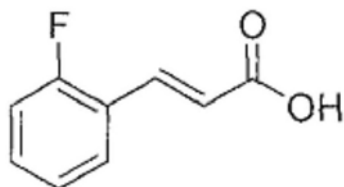


[0223] 实施基本与制备例6所述的相同的方法,不同之处在于1-(2-氯苯基)-3-(甲氧基甲氧基)丙烷-1,2-二醇(制备例5)代替(1R,2R)-1-(2-氯苯基)-3-(甲氧基甲氧基)丙烷-1,2-二醇(制备例3),得到标题化合物(2.1g,30-40%)。

[0224] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.57 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.95-1.98 (m, 1H), 3.88-3.89 (m, 1H), 3.90-3.96 (m, 2H), 5.41 (d, $J=8.4$, 1H), 7.25-7.66 (m, 4H)。

[0225] 制备例9: (E)-3-(2-氟苯基)-丙烯酸

[0226]

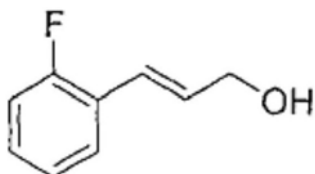


[0227] N_2 条件下,于室温下,哌啶(247mg,2.90mmol)加入到丙二酸(3.1g,29.00mmol)和2-氟醛(3g,24.17mmol)的吡啶的搅拌的溶液。将溶液冷却至室温,然后用HCl溶液淬灭。残余物用EA和 H_2O 处理。将有机层分离并用EA萃取水层。合并的萃取物用盐水洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物(3.66g,70-90%)。

[0228] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 6.60 (d, $J=16.0$, 1H), 7.24-7.50 (m, 3H), 7.66 (d, $J=16.0$, 1H), 7.84 (t, $J=8.0$, 1H)。

[0229] 制备例10: (E)-3-(2-氟苯基)-丙-2-烯-1-醇

[0230]

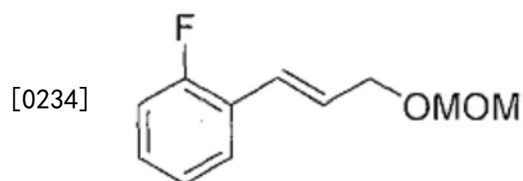


[0231] 实施与制备例1所述的基本相同的方法,不同之处在于(E)-3-(2-氟苯基)-丙烯酸

(制备例9)代替2-氯肉桂酸,得到标题化合物(1.6g,30-40%)。

[0232] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.67 (s, 1H), 4.39 (t, $J=4.0$, 2H), 6.34-6.41 (m, 1H), 7.00-7.38 (m, 4H)。

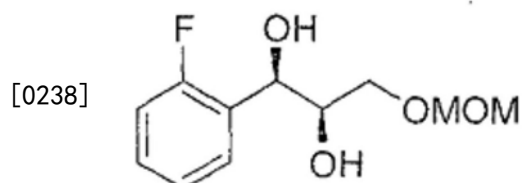
[0233] 制备例11: (E)-1-氟-2-(3-(甲氧基甲氧基)丙-1-烯基)苯



[0235] 实施与制备例2所述的基本相同的方法,不同之处在于(E)-3-(2-氟苯基)-丙-2-烯-1-醇(制备例10)代替(E)-3-(2-氯苯基)-丙-2-烯-1-醇(制备例1),得到标题化合物(2.23g,85-95%)。

[0236] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.44 (s, 3H), 4.30 (dd, $J=1.6, 8.0$, 1H), 4.73 (s, 2H), 6.27-6.37 (m, 1H), 7.02-7.57 (m, 4H)。

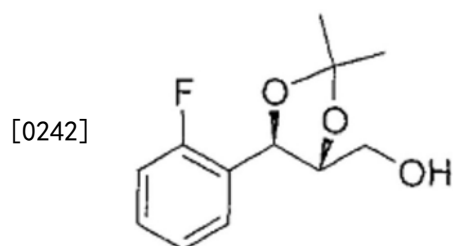
[0237] 制备例12: (1R,2R)-1-(2-氟苯基)-3-(甲氧基甲氧基)丙烷-1,2-二醇



[0239] 实施与制备例3所述的基本相同的方法,不同之处在于(E)-1-氟-2-(3-(甲氧基甲氧基)丙-1-烯基)苯(制备例11)代替(E)-1-氯-2-(3-(甲氧基甲氧基)丙-1-烯基)苯(制备例2),得到标题化合物(2.13g,75-90%)。

[0240] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.09 (d, $J=5.6$, 1H), 3.27 (d, $J=4.4$, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.69-3.77 (m, 2H), 3.96-3.99 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 5.19 (t, $J=4.4$, 1H), 7.23-7.61 (m, 4H)。

[0241] 制备例13: ((4R,5R)-5-(2-氟苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇

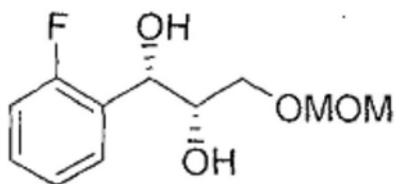


[0243] 实施与制备例6所述的基本相同的方法,不同之处在于(1R,2R)-1-(2-氟苯基)-3-(甲氧基甲氧基)丙烷-1,2-二醇(制备例12)代替(1R,2R)-1-(2-氯苯基)-3-(甲氧基甲氧基)丙烷-1,2-二醇(制备例3),得到标题化合物(1.73g,30-40%)。

[0244] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.57 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.95-1.98 (m, 1H), 3.88-3.89 (m, 1H), 3.90-3.96 (m, 2H), 5.41 (d, $J=8.4$, 1H), 7.25-7.66 (m, 4H)。

[0245] 制备例14: (1S,2S)-1-(2-氟苯基)-3-(甲氧基甲氧基)丙烷-1,2-二醇

[0246]

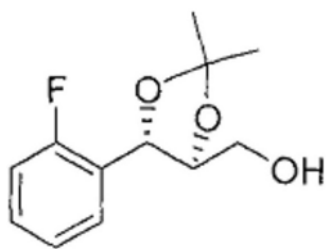


[0247] 实施与制备例4所述的基本相同的方法,不同之处在于(E)-1-氟-2-(3-(甲氧基甲氧基)丙-1-烯基)苯(制备例11)代替(E)-1-氯-2-(3-(甲氧基甲氧基)丙-1-烯基)苯(制备例2),得到标题化合物(2.13g,75-90%)。

[0248] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.09 (d, $J=5.6$, 1H), 3.27 (d, $J=4.4$, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.69-3.77 (m, 2H), 3.96-3.99 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 5.19 (t, $J=4.4$, 1H), 7.23-7.61 (m, 4H)。

[0249] 制备例15: ((4S,5S)-5-(2-氟苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0250]

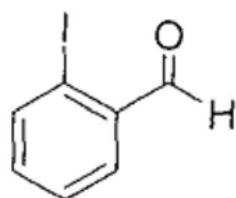


[0251] 实施与制备例6所述的基本相同的方法,不同之处在于(1S,2S)-1-(2-氟苯基)-3-(甲氧基甲氧基)丙烷-1,2-二醇(制备例14)代替(1R,2R)-1-(2-氯苯基)-3-(甲氧基甲氧基)丙烷-1,2-二醇(制备例3),得到标题化合物(1.73g,30-40%)。

[0252] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.57 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.95-1.98 (m, 1H), 3.88-3.89 (m, 1H), 3.90-3.96 (m, 2H), 5.41 (d, $J=8.4$, 1H), 7.25-7.66 (m, 4H)。

[0253] 制备例16: 2-碘苯甲醛

[0254]

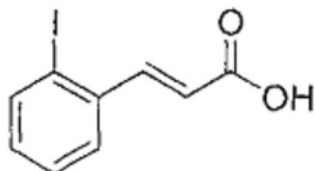


[0255] 在烧瓶中,将2-碘苄基醇(4g,17.09mmol)溶于二氯甲烷(MC,85ml),然后,向其中加入氧化锰(MnO_2 ,14.86g,170.92mmol)。得到的反应产物在回流下搅拌。当反应完成,将得到的反应产物冷却到室温,然后用硅藻土过滤并浓缩,得到标题化合物(3.6g,收率75-90%)。

[0256] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.99 (m, 4H), 10.10 (s, 1H)。

[0257] 制备例17: (E)-3-(2-碘苯基)-丙烯酸

[0258]

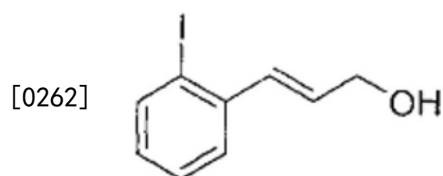


[0259] 实施与制备例9所述的基本相同的方法,不同之处在于2-碘苯甲醛(制备例16)代替2-氟醛,得到标题化合物(2.06g,70-90%)。

[0260] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.60 (d, $J=16.0$, 1H), 7.24-7.50 (m, 3H), 7.66 (d, $J=16.0$,

1H), 7.84 (t, J=8.0, 1H)。

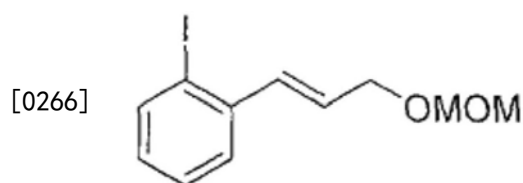
[0261] 制备例18: (E)-3-(2-碘苯基)-丙-2-烯-1-醇



[0263] 实施与制备例1所述的基本相同的方法,不同之处在于(E)-3-(2-碘苯基)-丙烯酸(制备例17)代替2-氯肉桂酸,得到标题化合物(1.08g, 30-40%)。

[0264] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.67 (s, 1H), 4.39 (t, J=4.0, 2H), 6.34-6.41 (m, 1H), 7.00-7.38 (m, 4H)。

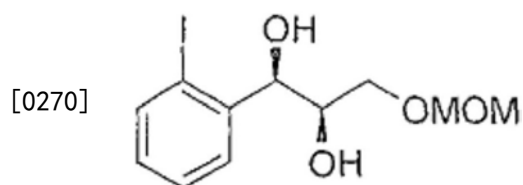
[0265] 制备例19: (E)-1-碘-2-(3-(甲氧基甲氧基)丙-1-烯基)苯



[0267] 实施与制备例2所述的基本相同的方法,不同之处在于(E)-3-(2-碘苯基)-丙-2-烯-1-醇(制备例18)代替(E)-3-(2-氯苯基)-丙-2-烯-1-醇(制备例1),得到标题化合物(1.37g, 85-95%)。

[0268] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.44 (s, 3H), 4.30 (dd, J=8.0, 1.6, 1H), 4.73 (s, 2H), 6.27-6.34 (m, 1H), 7.02-7.57 (m, 4H)。

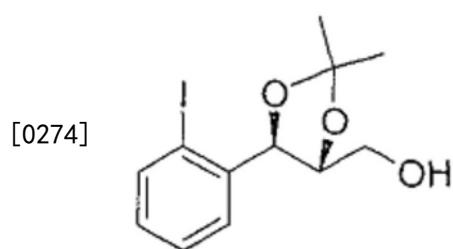
[0269] 制备例20: (1R,2R)-1-(2-碘苯基)-3-(甲氧基甲氧基)丙烷-1,2-二醇



[0271] 实施与制备例3所述的基本相同的方法,不同之处在于(E)-1-碘-2-(3-(甲氧基甲氧基)丙-1-烯基)苯(制备例19)代替(E)-1-氯-2-(3-(甲氧基甲氧基)丙-1-烯基)苯(制备例2),得到标题化合物(1.32g, 75-90%)。

[0272] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.09 (d, J=5.6, 1H), 3.27 (d, J=4.4, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.69-3.77 (m, 2H), 3.96-3.99 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 5.19 (t, J=4.4, 1H), 7.23-7.61 (m, 4H)。

[0273] 制备例21: ((4R,5R)-5-(2-碘苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇

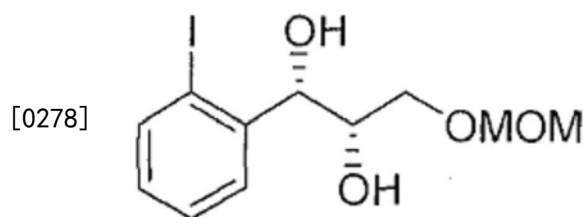


[0275] 实施与制备例6所述的基本相同的方法,不同之处在于(1R,2R)-1-(2-碘苯基)-3-(甲氧基甲氧基)丙烷-1,2-二醇(制备例20)代替(1R,2R)-1-(2-氯苯基)-3-(甲氧基甲氧基)丙烷-1,2-二醇(制备例2),得到标题化合物(1.32g, 75-90%)。

基) 丙烷-1,2-二醇(制备例3), 得到标题化合物(1.33g, 30-40%)。

[0276] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.57 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.95-1.98 (m, 1H), 3.88-3.89 (m, 1H), 3.90-3.96 (m, 2H), 5.41 (d, $J=8.4$, 1H), 7.25-7.66 (m, 4H)。

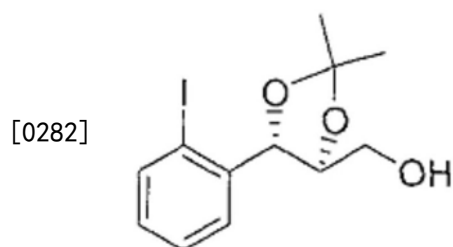
[0277] 制备例22: (1S, 2S)-1-(2-碘苯基)-3-(甲氧基甲氧基) 丙烷-1,2-二醇



[0279] 实施与制备例4所述的基本相同的方法, 不同之处在于(E)-1-碘-2-(3-(甲氧基甲氧基) 丙-1-烯基) 苯(制备例19)代替(E)-1-氯-2-(3-(甲氧基甲氧基) 丙-1-烯基) 苯(制备例2), 得到标题化合物(1.32g, 75-90%)。

[0280] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.09 (d, $J=5.6$, 1H), 3.27 (d, $J=4.4$, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.69-3.77 (m, 2H), 3.96-3.99 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 5.19 (t, $J=4.4$, 1H), 7.23-7.61 (m, 4H)。

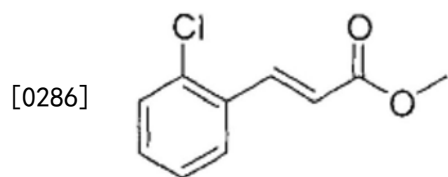
[0281] 制备例23: ((4S, 5S)-5-(2-碘苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇



[0283] 实施与制备例6所述的基本相同的方法, 不同之处在于(1S, 2S)-1-(2-碘苯基)-3-(甲氧基甲氧基) 丙烷-1,2-二醇(制备例22)代替(1R, 2R)-1-(2-氯苯基)-3-(甲氧基甲氧基) 丙烷-1,2-二醇(制备例3), 得到标题化合物(1.33g, 30-40%)。

[0284] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.57 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.95-1.98 (m, 1H), 3.88-3.89 (m, 1H), 3.90-3.96 (m, 2H), 5.41 (d, $J=8.4$, 1H), 7.25-7.66 (m, 4H)。

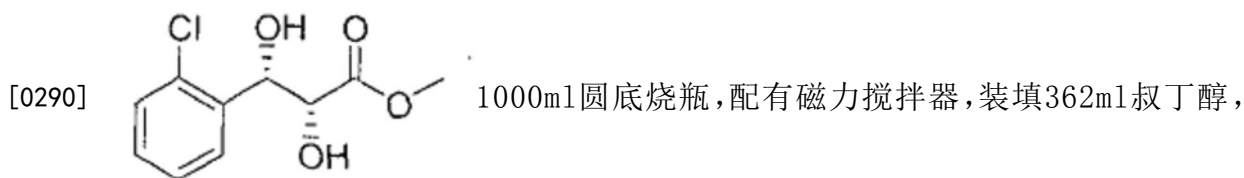
[0285] 制备例24: (E)-甲基-3-(2-氯苯基) 丙烯酸酯



[0287] 向250ml圆底烧瓶中加入2-氯肉桂酸(25g, 136.9mmol)和MeOH(56ml)。逐滴加入 POCl_3 (1.27ml, 13.6mmol)。反应混合物在回流下搅拌3-4小时。反应混合物冷却至室温, 用1N NaOH溶液淬灭。混合物用EtOAc萃取并用 H_2O 洗涤。水层进一步用EtOAc萃取。合并的有机层用无水硫酸镁(MgSO_4)干燥, 过滤并浓缩。(26.98g, 85-97%)。

[0288] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.84 (s, 3H), 6.45 (d, $J=16.0$, 1H), 7.28-7.65 (m, 4H), 8.12 (d, $J=16.0$, 1H)。

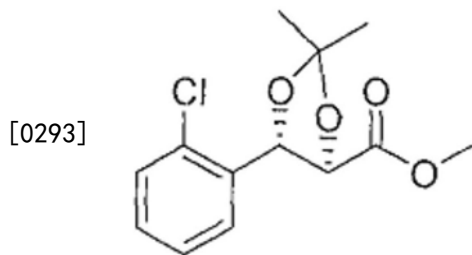
[0289] 制备例25: (2R, 3S)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯



362ml水, $K_3Fe(CN)_6$ (135.53g, 411.63mmol), K_2CO_3 (56.89g, 411.63mmol), (DHQ)₂PHAL (1.06g, 1.37mmol), $K_2S_2O_8(OH)_4$ (0.1g, 0.27mmol) 和甲磺酰胺 (13.05g, 137.21mmol), 并在0℃下搅拌。一次加入(E)-甲基-3-(2-氯苯基)丙烯酸酯(26.98g, 制备例24), 并且混合物在0℃剧烈搅拌过夜。当混合物在0℃搅拌时加入固体亚硫酸钠(Na_2SO_3 , 24.4g, 193.5mmol)、EtOAc和水, 混合物温热至室温并搅拌。分层后, 水层加入到EtOAc中, 并分离水层。合并的有机层用0.3M H_2SO_4/Na_2SO_4 溶液(H_2SO_4 76ml, H_2O 2L, Na_2SO_4 360g)洗涤两次。有机层分层后, 用 H_2O 洗涤。分层后, 有机层用无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并在真空下浓缩。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物(24.42g, 70-90%)。

[0291] ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.62-7.26 (4H, m), 5.51 (1H, dd, $J=7.2, 2.4$), 4.50 (1H, dd, $J=5.6, 2.4$), 3.86 (3H, s), 3.13 (1H, d, $J=6.0$), 2.79 (1H, d, $J=7.2$)

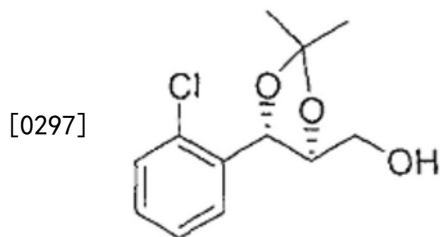
[0292] 制备例26: (4R,5S)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯



[0294] 二氯甲烷(DMC)加入到(2R,3S)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(24.4g, 制备例25), 并冷却至0℃。加入2,2-二甲氧基丙烷(26ml, 211.77mmol)和对甲苯磺酸(2g, 10.58mmol)并在室温下搅拌。反应混合物用 H_2O 淬灭, 用DCM萃取, 用 H_2O 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物(23.6g, 70-95%)。

[0295] ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.63 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (d, $J=7.6$, 1H), 5.62 (d, $J=7.6$, 1H), 7.28-7.64 (m, 4H)。

[0296] 制备例27: ((4S,5S)-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

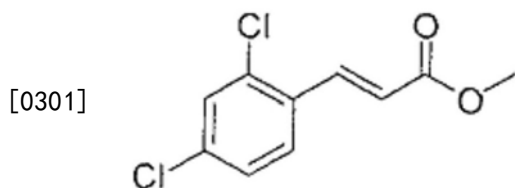


[0298] 于0℃将LAH($LiAlH_4$ 3.31g, 87.25mmol)的THF溶液滴加到(4R,5S)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(23.6g, 制备例26)的THF溶液中, 并在室温下搅拌该混合物。反应混合物在0℃用 H_2O 淬灭, 用EtOAc通过硅藻土过滤, 用EtOAc洗涤, 用无水硫酸镁($MgSO_4$)干燥, 过滤并浓缩。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物(21.13g, 70-95%)。

[0299] ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.57 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 3.76-3.83 (m, 1H),

3.88-3.90 (m, 2H) , 5.41 (d, J=8.4, 1H) , 7.25-7.66 (m, 4H) 。

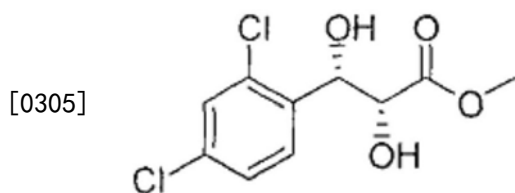
[0300] 制备例28: (E)-甲基-3-(2,4-二氯苯基) 丙烯酸酯



[0302] 实施与制备例24中所述的基本相同的方法,不同之处在于2,4-二氯肉桂酸代替2-氯肉桂酸,得到标题化合物 (9.7g, 70-90%) 。

[0303] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 3.84 (s, 3H) , 6.44 (d, J=16, 1H) , 7.28-7.33 (m, 1H) , 7.41 (d, J=2.0, 1H) , 7.55 (d, J=8.4, 1H) , 8.04 (d, J=16, 1H) 。

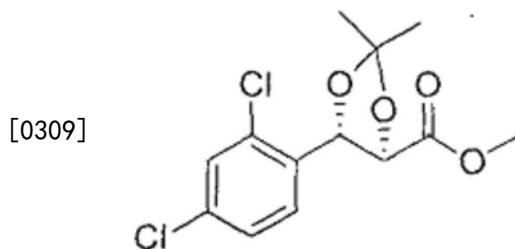
[0304] 制备例29: (2R,3S)-甲基-3-(2,4-二氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯



[0306] 实施与制备例25所述的基本相同的方法,不同之处在于 (E)-甲基-3-(2,4-二氯苯基) 丙烯酸酯 (制备例28) 代替 (E)-甲基-3-(2-氯苯基) 丙烯酸酯 (制备例24) ,得到标题化合物 (3.8g, 60-80%) 。

[0307] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 3.11 (s, 1H) , 3.88 (s, 3H) , 4.42 (d, J=2.4, 1H) , 5.43 (d, J=2.0, 1H) , 7.28-7.33 (m, 1H) , 7.41 (d, J=2.0, 1H) , 7.55 (d, J=8.4, 1H) 。

[0308] 制备例30: (4R,5S)-甲基-5-(2,4-二氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

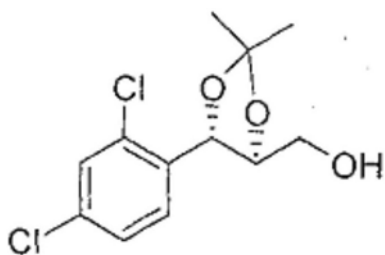


[0310] 实施与制备例26所述的基本相同的方法,不同之处在于用 (2R,3S)-甲基-3-(2,4-二氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯 (制备例29) 代替 (2S,3R)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯 (制备例25) ,得到标题化合物 (3.5g, 60-80%) 。

[0311] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 1.59 (s, 3H) , 1.63 (d, J=8.8, 3H) , 3.78 (s, 3H) , 4.25 (d, J=7.6, 1H) , 5.56 (d, J=8.0, 1H) , 7.28-7.33 (m, 1H) , 7.41 (d, J=2.0, 1H) , 7.56 (d, J=8.4, 1H) 。

[0312] 制备例31: ((4S,5S)-5-(2,4-二氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0313]

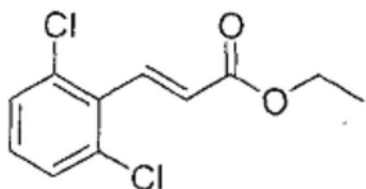


[0314] 实施与制备例27所述的基本相同的方法,不同之处在于用(4R,5S)-甲基-5-(2,4-二氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例30)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例26),得到标题化合物(3.2g,70-95%)。

[0315] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.56 (s, 3H), 1.62 (d, $J=4.8$, 6H), 1.97 (dd, $J=7.6$, $J=7.2$, 1H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.82-3.86 (m, 1H), 3.89-3.94 (m, 1H), 5.36 (d, $J=8.4$, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.41 (d, $J=2.0$, 1H), 7.56 (d, $J=8.4$, 1H)。

[0316] 制备例32: (E)-乙基-3-(2,6-二氯苯基)丙烯酸酯

[0317]

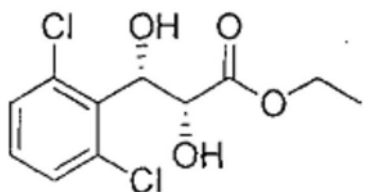


[0318] 在0℃往搅拌的2,6-二氯苯甲醛(5.0g, 28.56mmol)的THF溶液中加入三乙基膦酰基乙酸酯(6.4g, 28.56mmol)。在室温下在反应混合物中加入叔丁醇钾(3.2g, 28.56mmol)。混合物搅拌10小时,然后所得混合物用1N HCl淬灭,用乙醚稀释,用水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤,并减压浓缩。粗产物经 SiO_2 胶柱色谱法纯化(4.3g, 40-60%)。

[0319] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.36 (t, $J=3.6$, 3H), 4.31 (q, $J=3.7$, 2H), 6.61 (d, $J=16$, 1H), 7.21 (t, $J=4.2$, 1H), 7.38 (d, $J=5.2$, 1H), 7.81 (d, $J=16$, 1H)。

[0320] 制备例33: (2R,3S)-乙基-3-(2,6-二氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯

[0321]

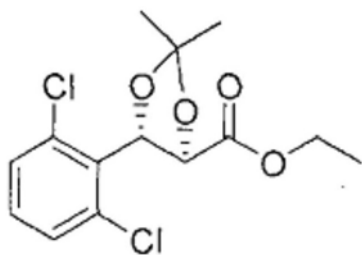


[0322] 实施与制备例25所述的基本相同的方法,不同之处在于(E)-乙基-3-(2,6-二氯苯基)丙烯酸酯(制备例32)代替(E)-甲基-3-(2-氯苯基)丙烯酸酯(制备例24),得到标题化合物(3.9g, 60-80%)。

[0323] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.21 (t, $J=7.2$, 3H), 3.22 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 4.20-4.28 (m, 1H), 4.70 (d, $J=5.2$, 1H), 5.62 (d, $J=5.6$, 1H), 7.19-7.36 (m, 3H)。

[0324] 制备例34: (4R,5S)-乙基-5-(2,4-二氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0325]

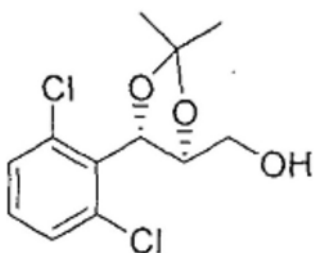


[0326] 实施与制备例26所述的基本相同的方法,不同之处在于用(2R,3S)-乙基-3-(2,6-二氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例29)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例25),得到标题化合物(4.1g,60-90%)。

[0327] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.26 (t, $J=7.2$, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.24 (q, $J=7.2$, 1H), 4.95 (q, $J=4.4$, 1H), 5.95 (q, $J=3.0$, 1H), 7.20-7.39 (m, 3H)。

[0328] 制备例35: ((4S,5S)-5-(2,6-二氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0329]

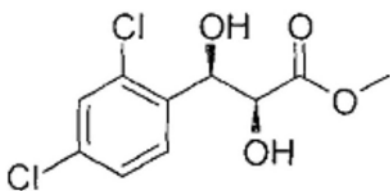


[0330] 实施与制备例27所述的基本相同的方法,不同之处在于用(4R,5S)-乙基-5-(2,6-二氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例33)代替(4R,5S)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例26),得到标题化合物(3.5g,70-95%)。

[0331] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.55 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 3.66 (q, $J=5.5$, 1H), 3.85 (q, $J=5.1$, 1H), 4.56-4.61 (m, 1H), 5.78 (d, $J=9.2$, 1H), 7.19-7.37 (m, 3H)。

[0332] 制备例36: (2S,3R)-甲基-3-(2,4-二氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯

[0333]

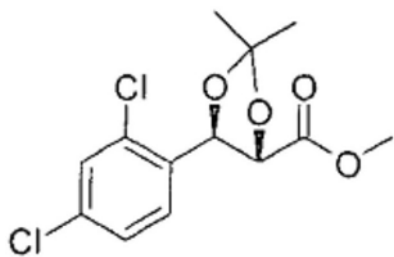


[0334] 实施与制备例3所述的基本相同的方法,不同之处在于(E)-甲基-3-(2,4-二氯苯基)丙烯酸酯(制备例28)代替(E)-1-氯-2-(3-(甲氧基甲氧基)丙-1-烯基)苯(制备例2),得到标题化合物(2.4g,75-90%)。

[0335] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 3.11 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.42 (d, $J=2.4$, 1H), 5.43 (d, $J=2.0$, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.41 (d, $J=2.0$, 1H), 7.55 (d, $J=8.4$, 1H)。

[0336] 制备例37: (4S,5R)-甲基-5-(2,4-二氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0337]

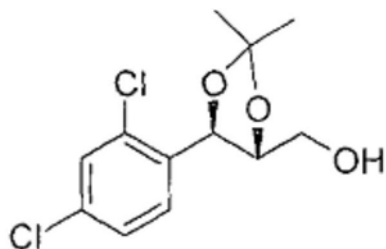


[0338] 实施与制备例26所述的基本相同的方法,不同之处在于用(2S,3R)-甲基-3-(2,4-二氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例36)代替(2R,3S)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例25),得到标题化合物(3.2g,60-80%)。

[0339] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.59 (s, 3H), 1.63 (d, $J=8.8$, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.25 (d, $J=7.6$, 1H), 5.56 (d, $J=8.0$, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.41 (d, $J=2.0$, 1H), 7.56 (d, $J=8.4$, 1H)。

[0340] 制备例38: ((4R,5R)-5-(2,4-二氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0341]

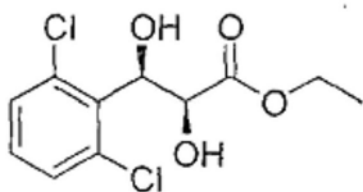


[0342] 实施与制备例27所述的基本相同的方法,不同之处在于用(4S,5R)-甲基-5-(2,4-二氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例37)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例26),得到标题化合物(3.5g,70-95%)。

[0343] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.56 (s, 3H), 1.62 (d, $J=4.8$, 6H), 1.97 (dd, $J=7.6$, $J=7.2$, 1H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.82-3.86 (m, 1H), 3.89-3.94 (m, 1H), 5.36 (d, $J=8.4$, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.41 (d, $J=2.0$, 1H), 7.56 (d, $J=8.4$, 1H)。

[0344] 制备例39: (2S,3R)-乙基-3-(2,6-二氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯

[0345]



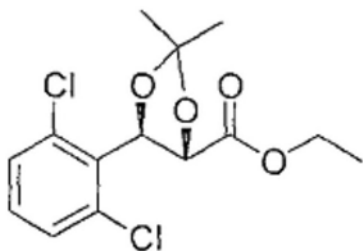
[0346] 实施与制备例3所述的基本相同的方法,不同之处在于(E)-乙基-3-(2,6-二氯苯基)丙烯酸酯(制备例32)代替(E)-1-氯-2-(3-(甲氧基甲氧基)丙-1-烯基)苯(制备例2),得到标题化合物(2.8g,75-90%)。

[0347] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 3.11 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.42 (d, $J=2.4$, 1H), 5.43 (d, $J=2.0$, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.41 (d, $J=2.0$, 1H), 7.55 (d, $J=8.4$, 1H). $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.21 (t, $J=7.2$, 3H), 3.22 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 4.20-4.28 (m, 1H), 4.70 (d, $J=5.2$, 1H), 5.62 (d, $J=5.6$, 1H), 7.19-7.36 (m, 3H)。

[0348] 制备例40: (4S,5R)-乙基-5-(2,4-二氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸

酯

[0349]

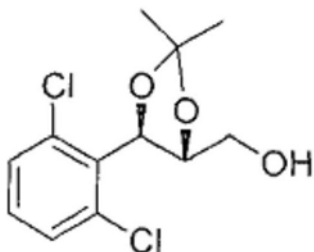


[0350] 实施与制备例26所述的基本相同的方法,不同之处在于用(2S,3R)-乙基-3-(2,6-二氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例39)代替(2R,3S)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例25),得到标题化合物(4.1g,60-90%)。

[0351] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.26 (t, $J=7.2$, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.24 (q, $J=7.2$, 1H), 4.95 (q, $J=4.4$, 1H), 5.95 (q, $J=3.0$, 1H), 7.20-7.39 (m, 3H)。

[0352] 制备例41: ((4R,5R)-5-(2,6-二氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0353]

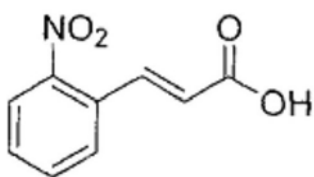


[0354] 实施与制备例27所述的基本相同的方法,不同之处在于用(4S,5R)-乙基-5-(2,6-二氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例40)代替(4R,5S)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例26),得到标题化合物(5.2g,70-95%)。

[0355] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.55 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 3.66 (q, $J=5.5$, 1H), 3.85 (q, $J=5.1$, 1H), 4.56-4.61 (m, 1H), 5.78 (d, $J=9.2$, 1H), 7.19-7.37 (m, 3H)。

[0356] 制备例42: (E)-3-(2-硝基苯基)-丙烯酸

[0357]

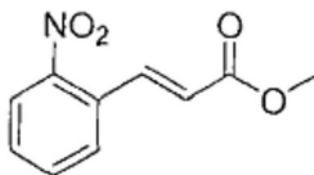


[0358] 实施与制备例9所述的基本相同的方法,不同之处在于2-硝基苯甲醛代替2-氟醛,得到标题化合物(2.06g,70-90%)。

[0359] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 6.52 (d, $J=15.6$, 1H), 7.65 (t, $J=8.1$, 1H), 7.75 (t, $J=7.4$, 1H), 7.83 (d, $J=15.8$, 1H), 7.92 (dd, $J=7.6, 1.1$, 1H), 8.05 (dd, $J=8.1, 1.2$, 1H)。

[0360] 制备例43: (E)-甲基-3-(2-硝基苯基)丙烯酸酯

[0361]

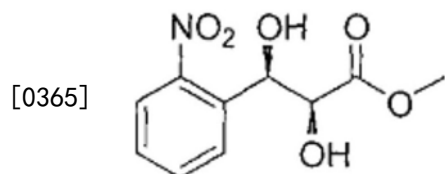


[0362] 实施与制备例24中所述的基本相同的方法,不同之处在于(E)-3-(2-硝基苯基)-

丙烯酸(制备例42)代替2-氯肉桂酸,得到标题化合物(15.8g,70-90%)。

[0363] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.80 (s, 3H), 6.34 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.68 (m, 4H), 8.01 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=15.9$, 1H)。

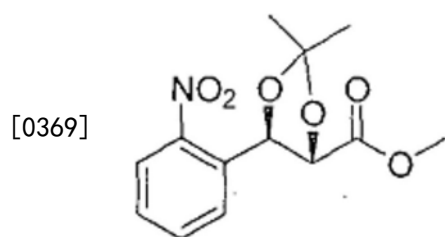
[0364] 制备例44: (2S, 3R)-甲基-3-(2-硝基苯基)-2,3-二羟基丙酸酯



[0366] 实施与制备例3所述的基本相同的方法,不同之处在于(E)-甲基-3-(2-硝基苯基)丙烯酸酯(制备例43)代替(E)-1-氯-2-(3-(甲氧基甲氧基)丙-1-烯基)苯(制备例2),得到标题化合物(12.5g,75-90%)。

[0367] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 4.31 (s, 3H), 5.44 (m, 4H), 5.89 (s, 1H), 7.53-7.90 (m, 4H)。

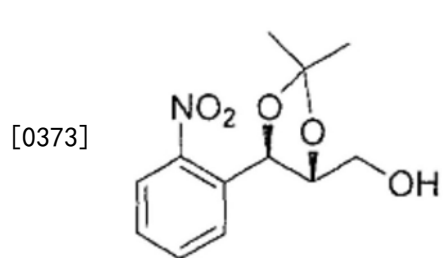
[0368] 制备例45: (4S, 5R)-甲基-5-(2-硝基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯



[0370] 实施与制备例26所述的基本相同的方法,不同之处在于用(2S, 3R)-甲基-3-(2-硝基苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例44)代替(2R, 3S)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例25),得到标题化合物(11g,60-80%)。

[0371] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.49 (d, $J=7.4$, 1H), 5.25 (d, $J=7.4$, 1H), 7.48-7.77 (m, 3H), 8.08 (m, 1H)。

[0372] 制备例46: ((4R, 5R)-5-(2-硝基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

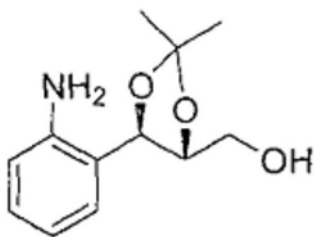


[0374] 实施与制备例27所述的基本相同的方法,不同之处在于用(4S, 5R)-甲基-5-(2-硝基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例45)代替(4S, 5R)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例26),得到标题化合物(13.1g,70-95%)。

[0375] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 3.89 (d, $J=4.1$, 2H), 4.26 (dt, $J=7.0, 4.1$, 1H), 5.26 (d, $J=7.0$, 1H), 7.55-7.86 (m, 3H), 8.08 (m, 1H)。

[0376] 制备例47: ((4R, 5R)-5-(2-氨基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0377]

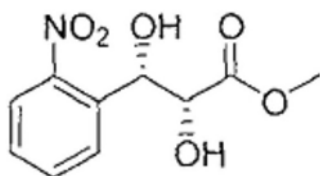


[0378] 在氢气(气球)条件下向搅拌的((4R,5R)-5-(2-硝基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇(制备例46,14g)的EtOAc溶液中加入Pd(OH)₂(20重量%,2.8g)。混合物搅拌6小时,然后所得混合物通过硅藻土过滤并减压浓缩。粗产物经SiO₂胶柱色谱纯化,得到标题化合物(7.5g,65-85%)。

[0379] ¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ1.39(s,3H),1.40(s,3H),3.88(d,J=4.27,2H),3.99(dt,J=7.02,J=4.30,1H),4.74(d,J=7.02,1H),6.65-6.72(m,2H),6.98(m,1H),7.25(m,1H)。

[0380] 制备例48:(2R,3S)-甲基-3-(2-硝基苯基)-2,3-二羟基丙酸酯

[0381]

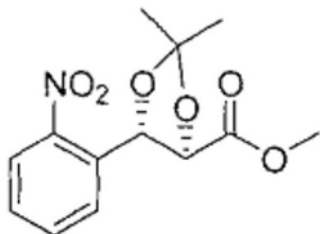


[0382] 实施与制备例25所述的基本相同的方法,不同之处在于(E)-甲基-3-(2-硝基苯基)丙烯酸酯(制备例43)代替(E)-甲基-3-(2-氯苯基)丙烯酸酯(制备例24),得到标题化合物(21.7g,60-80%)。

[0383] ¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ4.31(s,3H),5.44(m,4H),5.89(s,1H),7.53-7.90(m,4H)。

[0384] 制备例49:(4R,5S)-甲基-5-(2-硝基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0385]

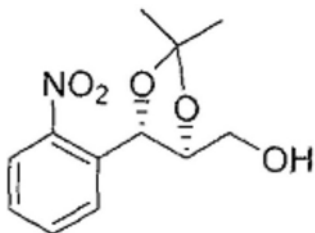


[0386] 实施与制备例26所述的基本相同的方法,不同之处在于用(2R,3S)-甲基-3-(2-硝基苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例48)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例25),得到标题化合物(21g,60-90%)。

[0387] ¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ1.38(s,3H),1.40(s,3H),3.75(s,3H),4.49(d,J=7.4,1H),5.25(d,J=7.4,1H),7.48-7.77(m,3H),8.08(m,1H)。

[0388] 制备例50:((4S,5S)-5-(2-硝基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇

[0389]



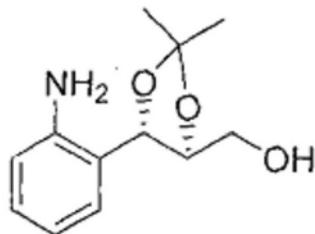
[0390] 实施与制备例27所述的基本相同的方法,不同之处在于用(4R,5S)-甲基-5-(2-硝

基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例48)代替(4R,5S)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例26),得到标题化合物(14g,70-95%)。

[0391] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 3.89 (d, $J=4.1$, 2H), 4.26 (dt, $J=7.0, 4.1$, 1H), 5.26 (d, $J=7.0$, 1H), 7.55-7.86 (m, 3H), 8.08 (m, 1H)。

[0392] 制备例51: ((4S,5S)-5-(2-氨基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0393]

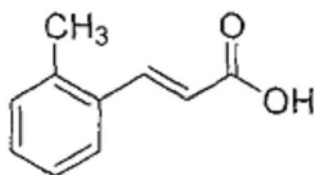


[0394] 实施与制备例47所述的基本相同的方法,不同之处在于用(4S,5S)-甲基-5-(2-硝基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例50)代替(4R,5R)-5-(2-硝基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇(制备例46),得到标题化合物(11g,70-95%)。

[0395] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 3.89 (d, $J=4.1$, 2H), 4.26 (dt, $J=7.0, 4.1$, 1H), 5.26 (d, $J=7.0$, 1H), 7.55-7.86 (m, 3H), 8.08 (m, 1H)。

[0396] 制备例52: (E)-3-o-甲苯丙烯酸

[0397]

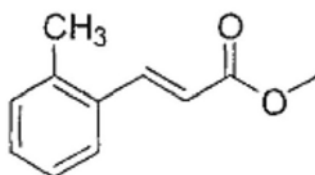


[0398] 实施与制备例9所述的基本相同的方法,不同之处在于2-甲基苯甲醛代替2-氟醛,得到标题化合物(1.5g,70-90%)。

[0399] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.48 (s, 3H), 6.16 (d, $J=15.1$, 1H), 7.00-7.10 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 3H), 8.04 (d, $J=15.1$, 1H), 11.0 (s, 1H)。

[0400] 制备例53: (E)-甲基-3-o-甲苯丙烯酸酯

[0401]

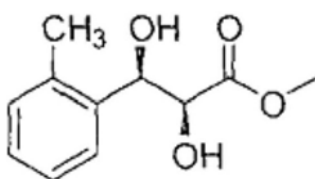


[0402] 实施与制备例24中所述的基本相同的方法,不同之处在于(E)-3-o-甲苯丙烯酸(制备例52)代替2-氯肉桂酸,得到标题化合物(1.5g,70-90%)。

[0403] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.48 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.14 (d, $J=15.1$, 1H), 7.00-7.10 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 3H), 8.07 (d, $J=15.1$, 1H)。

[0404] 制备例54: (2S,3R)-甲基-3-(2-甲基苯基)-2,3-二羟基丙酸酯

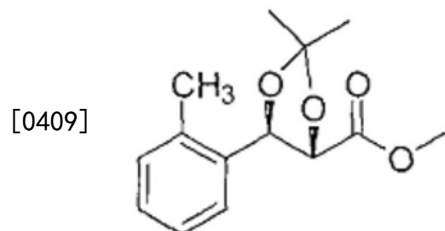
[0405]



[0406] 实施与制备例3所述的基本相同的方法,不同之处在于(E)-甲基-3-o-甲苯丙烯酸酯(制备例53)代替(E)-1-氯-2-(3-(甲氧基甲氧基)丙-1-烯基)苯(制备例2),得到标题化合物(1.3g,75-90%)。

[0407] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 2.34 (s, 3H), 2.80 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.52 (d, $J=7.0$, 1H), 5.22 (d, $J=7.0$, 1H), 7.19-7.39 (m, 4H)。

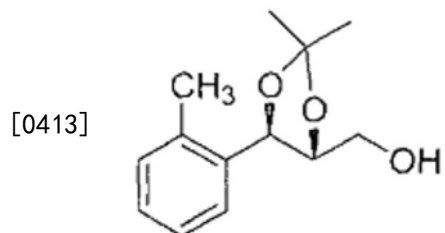
[0408] 制备例55: (4S,5R)-甲基-5-(2-甲基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯



[0410] 实施与制备例26所述的基本相同的方法,不同之处在于用(2S,3R)-甲基-3-(2-甲基苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例54)代替(2R,3S)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例25),得到标题化合物(1.7g,60-80%)。

[0411] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.27 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 5.11 (d, $J=7.0$, 1H), 5.81 (d, $J=7.0$, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.37-7.39 (m, 1H)。

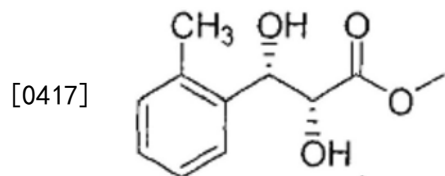
[0412] 制备例56: ((4R,5R)-5-(2-甲基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇



[0414] 实施与制备例27所述的基本相同的方法,不同之处在于用(4S,5R)-甲基-5-(2-甲基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例55)代替(4R,5S)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例26),得到标题化合物(1.3g,70-95%)。

[0415] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.27 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 3.52-3.60 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.37-7.39 (m, 1H)。

[0416] 制备例57: (2R,3S)-甲基-3-(2-甲基苯基)-2,3-二羟基丙酸酯

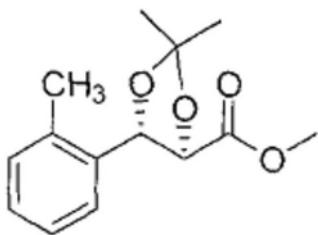


[0418] 实施与制备例25所述的基本相同的方法,不同之处在于(E)-甲基-3-o-甲苯丙烯酸酯(制备例53)代替(E)-甲基-3-(2-氯苯基)丙烯酸酯(制备例24),得到标题化合物(1.7g,60-80%)。

[0419] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 2.34 (s, 3H), 2.80 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.52 (d, $J=7.0$, 1H), 5.22 (d, $J=7.0$, 1H), 7.19-7.39 (m, 4H)。

[0420] 制备例58: (4R,5S)-甲基-5-(2-甲基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0421]

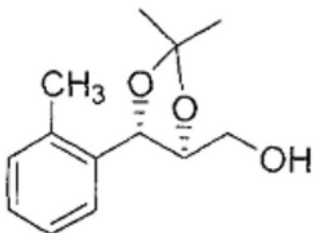


[0422] 实施与制备例26所述的基本相同的方法,不同之处在于用(2R,3S)-甲基-3-(2-甲基苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例57)代替(2R,3S)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例25),得到标题化合物(1.9g,60-90%)。

[0423] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.27 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 5.11 (d, $J=7.0$, 1H), 5.81 (d, $J=7.0$, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.37-7.39 (m, 1H)。

[0424] 制备例59: ((4S,5S)-5-(2-甲基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0425]

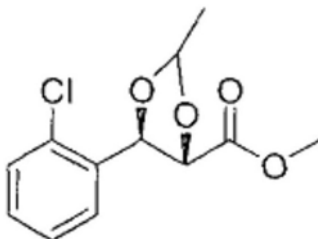


[0426] 实施与制备例27所述的基本相同的方法,不同之处在于用(4R,5S)-甲基-5-(2-甲基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例58)代替(4R,5S)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例26),得到标题化合物(1.5g,70-95%)。

[0427] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.27 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 3.52-3.60 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.37-7.39 (m, 1H)。

[0428] 制备例60: ((4S,5R)-甲基-5-(2-氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 羧酸酯

[0429]

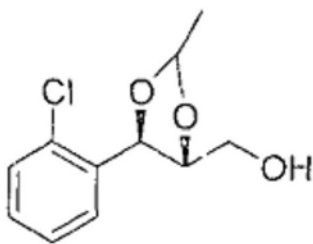


[0430] 室温下二氯甲烷(MC)加入到(2S,3R)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例433)中。加入1,1-二乙氧基乙烷(8ml)和对甲苯磺酸(0.27g),并在室温下搅拌。反应混合物用 H_2O 淬灭,用MC萃取,用 H_2O 洗涤,无水硫酸镁(MgSO_4)干燥,过滤并浓缩。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物(3.6g,70-95%)。

[0431] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.36 (d, $J=6.4$, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (d, $J=7.6$, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d, $J=7.6$, 1H), 7.28-7.64 (m, 4H)。

[0432] 制备例61: ((4R,5R)-5-(2-氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0433]

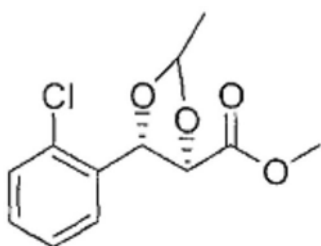


[0434] 实施与制备例27所述的基本相同的方法,不同之处在于用(4S,5R)-甲基-5-(2-甲基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例60)代替(4R,5S)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例26),得到标题化合物(3.1g,70-95%)。

[0435] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.37-7.39 (m, 1H)。

[0436] 制备例62: ((4R,5S)-甲基-5-(2-氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0437]

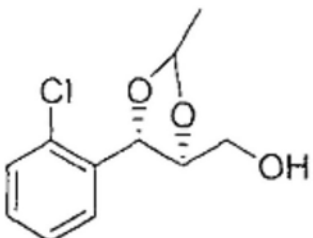


[0438] 实施与制备例60所述的基本相同的方法,不同之处在于用(2R,3S)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例25)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例54),得到标题化合物(2.1g,70-95%)。

[0439] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.36 (d, $J=6.4$, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (d, $J=7.6$, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d, $J=7.6$, 1H), 7.28-7.64 (m, 4H)。

[0440] 制备例63: ((4S,5S)-5-(2-氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0441]

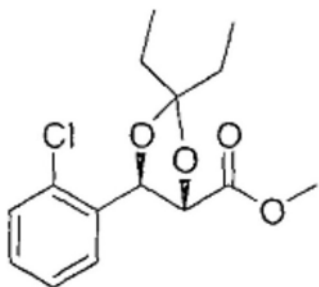


[0442] 实施与制备例27所述的基本相同的方法,不同之处在于用(4R,5S)-甲基-5-(2-氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例62)代替(4R,5S)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例26),得到标题化合物(3.1g,70-95%)。

[0443] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.37-7.39 (m, 1H)。

[0444] 制备例64: (4S,5R)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0445]

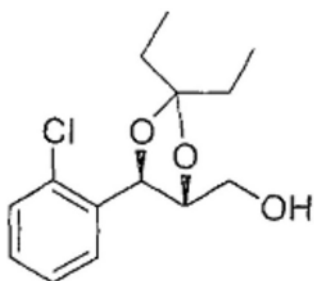


[0446] 室温下3-戊酮加入到(2S,3R)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例433)中。加入硫酸(H_2SO_4),并在室温下搅拌。反应混合物用 H_2O 淬灭,用EA萃取,用 H_2O 洗涤,无水硫酸钠(Na_2SO_4)干燥,过滤并浓缩。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物(1.6g, 60-85%)。

[0447] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.22-7.60 (m, 4H)。

[0448] 制备例65: ((4R,5R)-5-(2-氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0449]

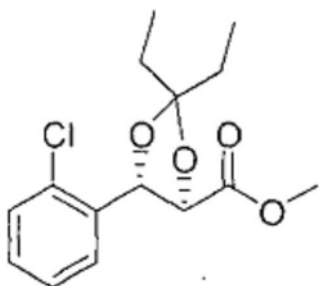


[0450] 实施与制备例27所述的基本相同的方法,不同之处在于用(4S,5R)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例64)代替(4R,5S)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例26),得到标题化合物(2.0g, 70-95%)。

[0451] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.66 (d, $J=8.0$, 2H), 5.09 (d, $J=7.6$, 1H), 5.88 (d, $J=7.6$, 1H), 7.26-7.62 (m, 4H)。

[0452] 制备例66: (4R,5S)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0453]

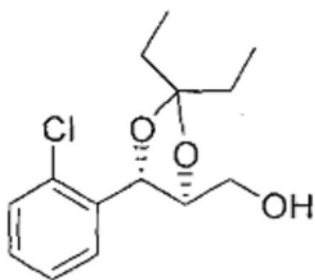


[0454] 实施与制备例64所述的基本相同的方法,不同之处在于用(2R,3S)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例25)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例54),得到标题化合物(1.4g, 70-95%)。

[0455] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.22-7.60 (m, 4H)。

[0456] 制备例67: ((4S,5S)-5-(2-氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0457]

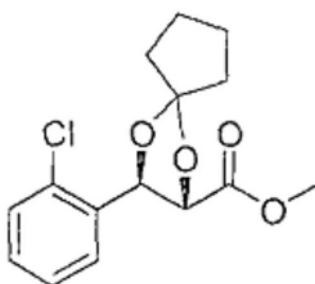


[0458] 实施与制备例65所述的基本相同的方法,不同之处在于用(4R,5S)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例66)代替(4R,5S)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例64),得到标题化合物(2.2g,70-95%)。

[0459] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.66 (d, $J=8.0$, 2H), 5.09 (d, $J=7.6$, 1H), 5.88 (d, $J=7.6$, 1H), 7.26-7.62 (m, 4H)。

[0460] 制备例68: (2S,3R)-甲基-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯

[0461]

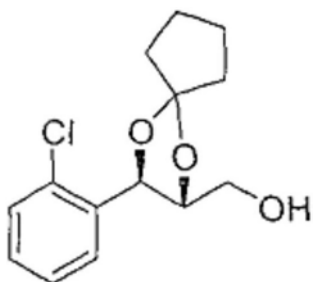


[0462] 实施与制备例64所述的基本相同的方法,不同之处在于环戊酮代替3-戊酮,得到标题化合物(2.2g,70-95%)。

[0463] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.69-1.71 (m, 4H), 1.82-1.86 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.40 (d, $J=7.2$, 1H), 5.39 (d, $J=7.2$, 1H), 7.39-7.61 (m, 4H)。

[0464] 制备例69: ((2R,3R)-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲醇

[0465]

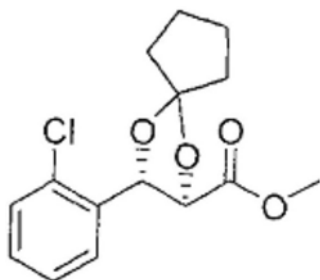


[0466] 实施与制备例65所述的基本相同的方法,不同之处在于用(2S,3R)-甲基-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例68)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例64),得到标题化合物(1.7g,70-95%)。

[0467] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.60-1.72 (m, 4H), 1.83-1.94 (m, 1H), 3.52-3.65 (m, 2H), 3.82-3.86 (m, 1H), 4.90 (t, $J=5.2$, 1H), 5.12 (d, $J=7.6$, 1H), 7.34-7.58 (m, 4H)。

[0468] 制备例70: (2R,3S)-甲基-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯

[0469]

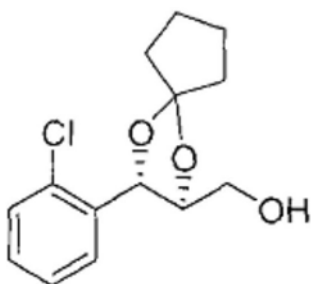


[0470] 实施与制备例68所述的基本相同的方法,不同之处在于用(2R,3S)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例25)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例433),得到标题化合物(1.5g,70-95%)。

[0471] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.69-1.71 (m, 4H), 1.82-1.86 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.40 (d, $J=7.2$, 1H), 5.39 (d, $J=7.2$, 1H), 7.39-7.61 (m, 4H)。

[0472] 制备例71: ((2R,3R)-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲醇

[0473]

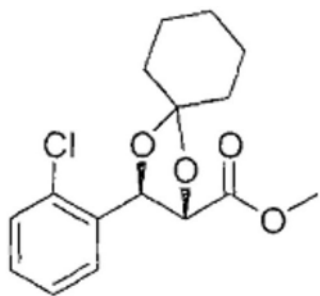


[0474] 实施与制备例69所述的基本相同的方法,不同之处在于(2R,3S)-甲基-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例70)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例68),以得到标题混合物(1.8g,70-95%)。

[0475] ^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ 1.60-1.72 (m, 4H), 1.83-1.94 (m, 1H), 3.52-3.65 (m, 2H), 3.82-3.86 (m, 1H), 4.90 (t, $J=5.2$, 1H), 5.12 (d, $J=7.6$, 1H), 7.34-7.58 (m, 4H)。

[0476] 制备例72: (2S,3R)-甲基-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯

[0477]

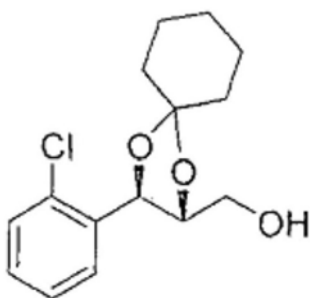


[0478] 实施与制备例64所述的基本相同的方法,不同之处在于环戊酮代替3-戊酮,得到标题化合物(1.2g,70-95%)。

[0479] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, $J=8.0$, 1H), 5.85 (d, $J=8.0$, 1H), 7.35-7.63 (m, 4H)。

[0480] 制备例73: ((2R,3R)-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲醇

[0481]

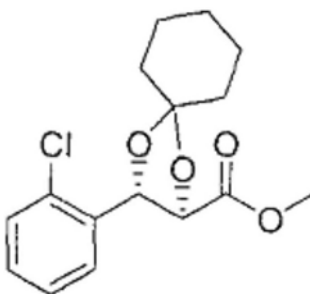


[0482] 实施与制备例65所述的基本相同的方法,不同之处在于用(2S,3R)-甲基-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例72)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例64),得到标题化合物(1.8g,70-95%)。

[0483] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.63-1.75 (m, 10H), 3.52-3.81 (m, 2H), 3.95 (t, $J=8.0$, 1H), 5.43 (d, $J=7.6$, 1H), 7.48-7.87 (m, 4H)。

[0484] 制备例74: (2R,3S)-甲基-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯

[0485]

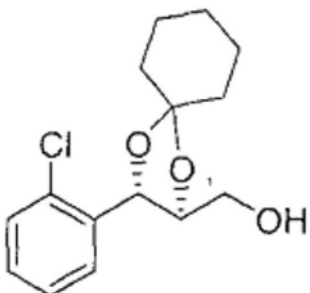


[0486] 实施与制备例72所述的基本相同的方法,不同之处在于用(2R,3S)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例25)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例433),得到标题化合物(2.1g,70-95%)。

[0487] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, $J=8.0$, 1H), 5.85 (d, $J=8.0$, 1H), 7.35-7.63 (m, 4H)。

[0488] 制备例75: ((2S,3S)-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲醇

[0489]

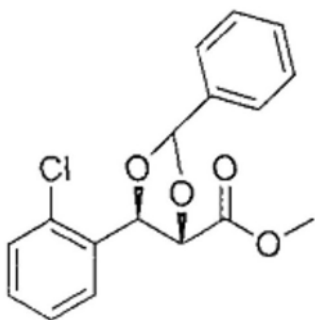


[0490] 实施与制备例65所述的基本相同的方法,不同之处在于用(2R,3S)-甲基-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例74)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例64),得到标题化合物(1.6g,70-95%)。

[0491] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.63-1.75 (m, 10H), 3.52-3.81 (m, 2H), 3.95 (t, $J=8.0$, 1H), 5.43 (d, $J=7.6$, 1H), 7.48-7.87 (m, 4H)。

[0492] 制备例76: (4S,5R)-甲基-5-(2-氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0493]

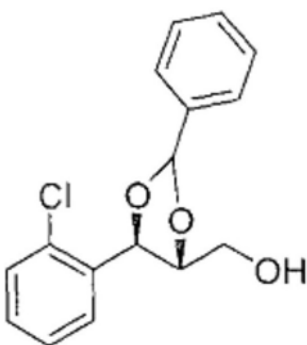


[0494] 实施与制备例64所述的基本相同的方法,不同之处在于苯甲醛代替3-戊酮,得到标题化合物(1.1g,50-70%)。

[0495] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, $J=8.0$, 1H), 5.85 (d, $J=8.0$, 1H), 7.35-7.63 (m, 4H)。

[0496] 制备例77: ((4R,5R)-5-(2-氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0497]

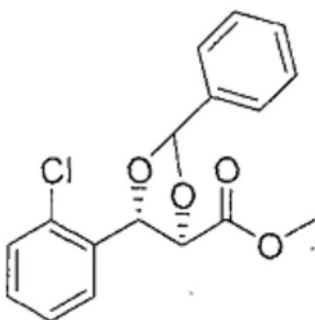


[0498] 实施与制备例65所述的基本相同的方法,不同之处在于(2S,3R)-甲基-3-(2-氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例76)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例64),得到标题化合物(0.7g,70-95%)。

[0499] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.63-1.75 (m, 10H), 3.52-3.81 (m, 2H), 3.95 (t, $J=8.0$, 1H), 5.43 (d, $J=7.6$, 1H), 7.48-7.87 (m, 4H)。

[0500] 制备例78: (4R,5S)-甲基-5-(2-氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0501]

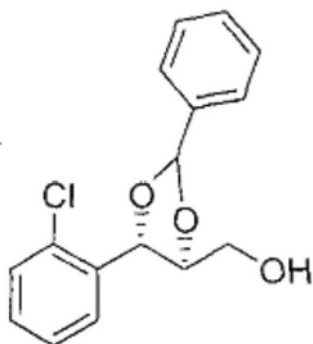


[0502] 实施与制备例66所述的基本相同的方法,不同之处在于苯甲醛代替3-戊酮,得到标题化合物(1.9g,50-70%)。

[0503] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, $J=8.0$, 1H), 5.85 (d, $J=8.0$, 1H), 7.35-7.63 (m, 4H)。

[0504] 制备例79: ((4S,5S)-5-(2-氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0505]

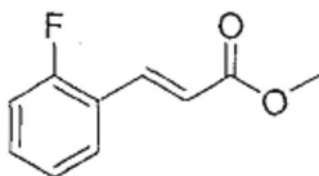


[0506] 实施与制备例65所述的基本相同的方法,不同之处在于(2R,3S)-甲基-3-(2-氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例78)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例64),得到标题化合物(1.3g,70-95%)。

[0507] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.63-1.75 (m, 10H), 3.52-3.81 (m, 2H), 3.95 (t, $J=8.0$, 1H), 5.43 (d, $J=7.6$, 1H), 7.48-7.87 (m, 4H)。

[0508] 制备例80: (E)-甲基-3-(2-氟苯基)丙烯酸酯

[0509]

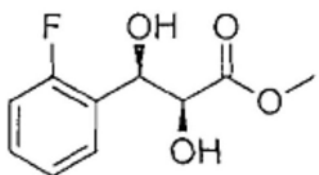


[0510] 实施与制备例24所述的基本相同的方法,不同之处在于(E)-3-(2-氟苯基)-丙烯酸酯(制备例9)代替2-氯肉桂酸,得到标题化合物(6.98g,70-90%)。

[0511] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.84 (s, 3H), 6.45 (d, $J=16.0$, 1H), 7.24-7.62 (m, 4H), 8.12 (d, $J=16.0$, 1H)。

[0512] 制备例81: (2S,3R)-甲基-3-(2-氟苯基)-2,3-二羟基丙酸酯

[0513]

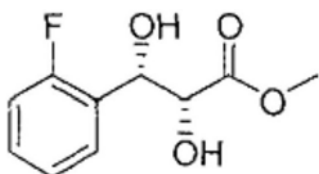


[0514] 实施与制备例3所述的基本相同的方法,不同之处在于(E)-甲基-3-(2-氟苯基)丙烯酸酯(制备例80)代替(E)-1-氯-2-(3-(甲氧基甲氧基)丙-1-烯基)苯(制备例2),得到标题化合物(7.5g,75-90%)。

[0515] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 4.31 (s, 3H), 5.44 (m, 4H), 5.89 (s, 1H), 7.32-7.70 (m, 4H)。

[0516] 制备例82: (2R,3S)-甲基-3-(2-氟苯基)-2,3-二羟基丙酸酯

[0517]



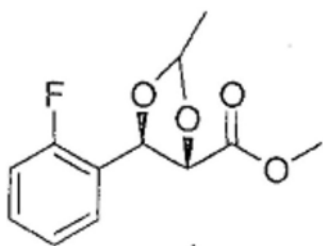
[0518] 实施与制备例25所述的基本相同的方法,不同之处在于(E)-甲基-3-(2-氟苯基)丙烯酸酯(制备例80)代替(E)-甲基-3-(2-氯苯基)丙烯酸酯(制备例24),得到标题化合物

(7.2g, 60-80%)。

[0519] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ = 4.31 (s, 3H) , 5.44 (m, 4H) , 5.89 (s, 1H) , 7.32-7.70 (m, 4H)。

[0520] 制备例83: ((4S,5R)-甲基-5-(2-氟苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0521]

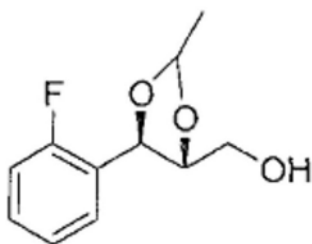


[0522] 实施与制备例60所述的基本相同的方法,不同之处在于(2S,3R)-甲基-3-(2-氟苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例81)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例433),得到标题化合物(3.1g, 70-95%)。

[0523] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.36 (d, J=6.4, 3H) , 3.78 (s, 3H) , 4.30 (d, J=7.6, 1H) , 5.07 (m, 1H) , 5.62 (d, J=7.6, H) , 7.29-7.67 (m, 4H)。

[0524] 制备例84: ((4R,5R)-5-(2-氟苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0525]

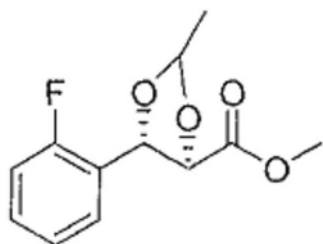


[0526] 实施与制备例27所述的基本相同的方法,不同之处在于用(4S,5R)-甲基-5-(2-氟苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例83)代替(4R,5S)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例26),得到标题化合物(3.3g, 70-95%)。

[0527] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 1.37 (d, J=6.0, 3H) . 3.62-3.70 (m, 2H) , 4.36 (dd, J=7.0, J=7.0, 1H) , 5.06 (m, 1H) , 5.17 (d, J=7.0, 1H) , 7.19-7.39 (m, 4H)。

[0528] 制备例85: (4R,5S)-甲基-5-(2-氟苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0529]

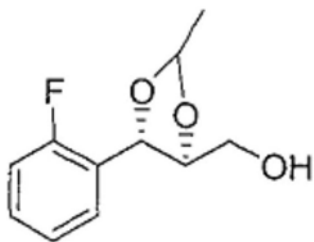


[0530] 实施与制备例60所述的基本相同的方法,不同之处在于(2R,3S)-甲基-3-(2-氟苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例82)代替((2S,3R)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例433),得到标题化合物(2.9g, 70-95%)。

[0531] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.36 (d, J=6.4, 3H) , 3.78 (s, 3H) , 4.30 (d, J=7.6, 1H) , 5.07 (m, 1H) , 5.62 (d, J=7.6, 1H) , 7.29-7.69 (m, 4H)。

[0532] 制备例86: ((4S,5S)-5-(2-氟苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0533]

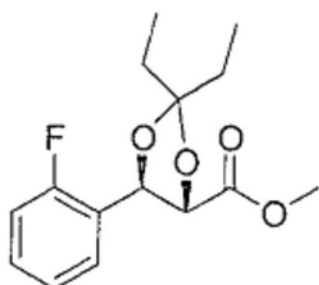


[0534] 实施与制备例27所述的基本相同的方法,不同之处在于用(4R,5S)-甲基-5-(2-氟苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例85)代替(4R,5S)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例26),得到标题化合物(3.8g,70-95%)。

[0535] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.19-7.4.2 (m, 4H)。

[0536] 制备例87: (4S,5R)-甲基-5-(2-氟苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0537]

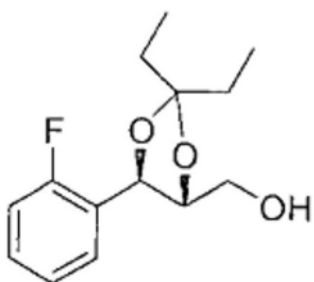


[0538] 实施与制备例64所述的基本相同的方法,不同之处在于(2S,3R)-甲基-3-(2-氟苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例81)代替((2S,3R)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例433),得到标题化合物(2.1g,60-85%)。

[0539] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.20-7.61 (m, 4H)。

[0540] 制备例88: ((4R,5R)-5-(2-氟苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0541]

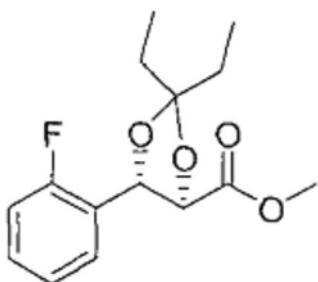


[0542] 实施与制备例27所述的基本相同的方法,不同之处在于用(4S,5R)-甲基-5-(2-氟苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例87)代替(4R,5S)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例26),得到标题化合物(2.2g,70-95%)。

[0543] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.66 (d, $J=8.0$, 2H), 5.09 (d, $J=7.6$, 1H), 5.88 (d, $J=7.6$, 1H), 7.23-7.60 (m, 4H)。

[0544] 制备例89: (4R,5S)-甲基-5-(2-氟苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0545]

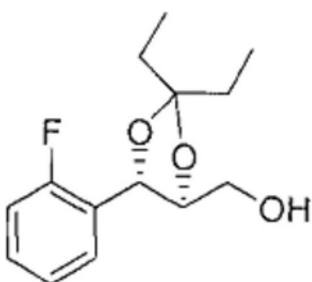


[0546] 实施与制备例87所述的基本相同的方法,不同之处在于(2R,3S)-甲基-3-(2-氟苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例82)代替((2S,3R)-甲基-3-(2-氟苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例81),得到标题化合物(2.3g,70-95%)。

[0547] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.20-7.61 (m, 4H)。

[0548] 制备例90: ((4S,5S)-5-(2-氟苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0549]

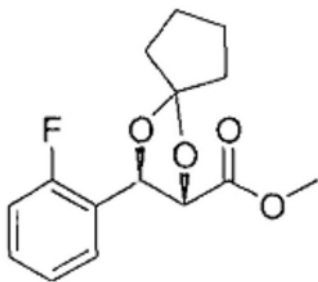


[0550] 实施与制备例88所述的基本相同的方法,不同之处在于(4R,5S)-甲基-5-(2-氟苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例89)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-氟苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例87),得到标题化合物(2.2g,70-95%)。

[0551] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.66 (d, $J=8.0$, 2H), 5.09 (d, $J=7.6$, 1H), 5.88 (d, $J=7.6$, 1H), 7.23-7.62 (m, 4H)。

[0552] 制备例91: (2S,3R)-甲基-3-(2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯

[0553]

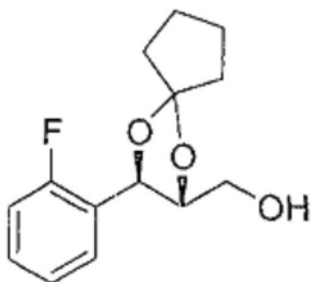


[0554] 实施与制备例87所述的基本相同的方法,不同之处在于环戊酮代替3-戊酮,得到标题化合物(2.1g,70-95%)。

[0555] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.69-1.71 (m, 4H), 1.82-1.86 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.40 (d, $J=7.2$, 1H), 5.39 (d, $J=7.2$, 1H), 7.33-7.62 (m, 4H)。

[0556] 制备例92: ((2R,3R)-3-(2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲醇

[0557]

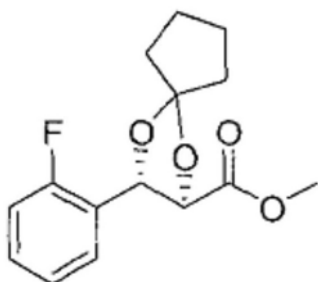


[0558] 实施与制备例65所述的基本相同的方法,不同之处在于用(2S,3R)-甲基-3-(2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例91)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例64),得到标题化合物(1.9g,70-95%)。

[0559] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.60-1.72 (m, 4H), 1.83-1.94 (m, 1H), 3.52-3.65 (m, 2H), 3.82-3.86 (m, 1H), 4.90 (t, $J=5.2$, 1H), 5.12 (d, $J=7.6$, 1H), 7.32-7.57 (m, 4H)。

[0560] 制备例93: (2R,3S)-甲基-3-(2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯

[0561]

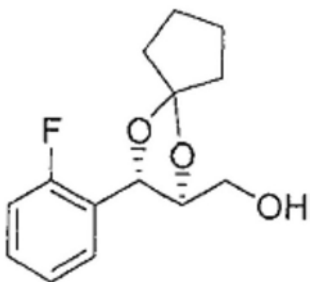


[0562] 实施与制备例91所述的基本相同的方法,不同之处在于(2R,3S)-甲基-3-(2-氟苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例82)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-氟苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例81),得到标题化合物(1.5g,70-95%)。

[0563] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.69-1.71 (m, 4H), 1.82-1.86 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.40 (d, $J=7.2$, 1H), 5.39 (d, $J=7.2$, 1H), 7.39-7.61 (m, 4H)。

[0564] 制备例94: ((2R,3R)-3-(2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲醇

[0565]

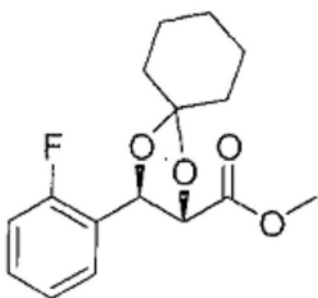


[0566] 实施与制备例88所述的基本相同的方法,不同之处在于(2R,3S)-甲基-3-(2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例93)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-氟苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例87),得到标题化合物(1.2g,70-95%)。

[0567] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.60-1.72 (m, 4H), 1.83-1.94 (m, 1H), 3.52-3.65 (m, 2H), 3.82-3.86 (m, 1H), 4.90 (t, $J=5.2$, 1H), 5.12 (d, $J=7.6$, 1H), 7.38-7.63 (m, 4H)。

[0568] 制备例95: (2S,3R)-甲基-3-(2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯

[0569]

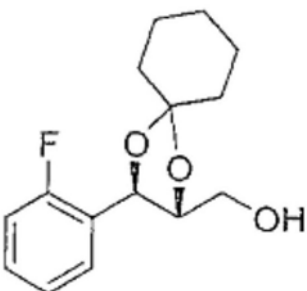


[0570] 实施与制备例91所述的基本相同的方法,不同之处在于环己酮代替环戊酮,得到标题化合物(1.7g,70-95%)。

[0571] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, $J=8.0$, 1H), 5.85 (d, $J=8.0$, 1H), 7.37-7.63 (m, 4H)。

[0572] 制备例96: ((2R,3R)-3-(2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲醇

[0573]

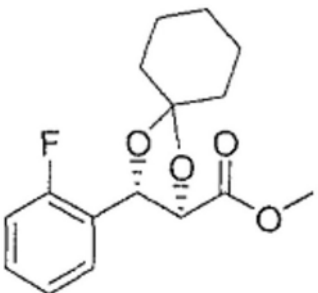


[0574] 实施与制备例73所述的基本相同的方法,不同之处在于(2S,3R)-甲基-3-(2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例95)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例72),得到标题化合物(1.4g,70-95%)。

[0575] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.63-1.75 (m, 10H), 3.52-3.81 (m, 2H), 3.95 (t, $J=8.0$, 1H), 5.43 (d, $J=7.6$, 1H), 7.42-7.89 (rn, 4H)。

[0576] 制备例97: (2R,3S)-甲基-3-(2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯

[0577]

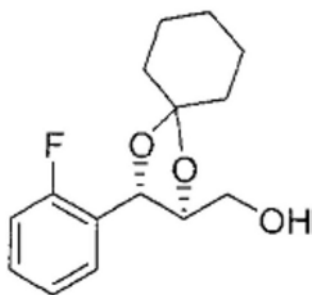


[0578] 实施与制备例95所述的基本相同的方法,不同之处在于(2R,3S)-甲基-3-(2-氟苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例82)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-氟苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例81),得到标题化合物(1.8g,70-95%)。

[0579] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, $J=8.0$, 1H), 5.85 (d, $J=8.0$, 1H), 7.32-7.64 (m, 4H)。

[0580] 制备例98: ((2S,3S)-3-(2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲醇

[0581]

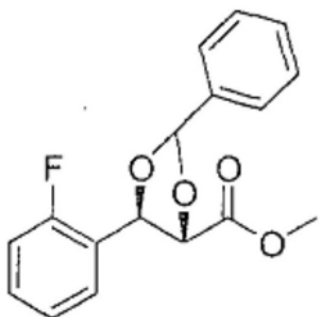


[0582] 制备与制备例96所述的基本相同的方法,不同之处在于(2R,3S)-甲基-3-(2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例97)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例95),以获取标题化合物(1.5g,70-95%)。

[0583] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.63-1.75 (m, 10H), 3.52-3.81 (m, 2H), 3.95 (t, J=8.0, 1H), 5.43 (d, J=7.6, 1H), 7.33-7.67 (m, 4H)。

[0584] 制备例99: (4S,5R)-甲基-5-(2-氟苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0585]

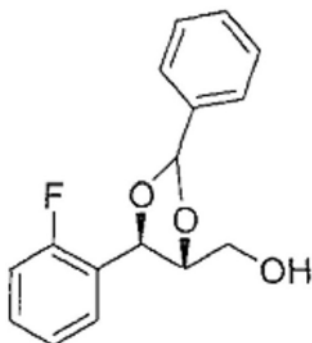


[0586] 实施与制备例87所述的基本相同的方法,不同之处在于苯甲醛代替3-戊酮,得到标题化合物(1.6g,50-70%)。

[0587] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.83 (d, J=8.0, 1H), 5.85 (d, J=8.0, 1H), 7.33-7.64 (m, 4H)。

[0588] 制备例100: ((4R,5R)-5-(2-氟苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0589]

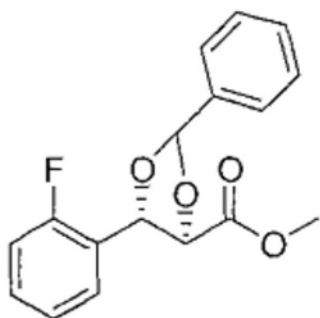


[0590] 实施与制备例65所述的基本相同的方法,不同之处在于(2S,3R)-甲基-3-(2-氟苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例99)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例64),得到标题化合物(1.3g,70-95%)。

[0591] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.63-1.75 (m, 10H), 3.52-3.81 (m, 2H), 3.95 (t, J=8.0, 1H), 5.43 (d, J=7.6, 1H), 7.43-7.85 (m, 4H)。

[0592] 制备例101: (4R,5S)-甲基-5-(2-氟苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0593]

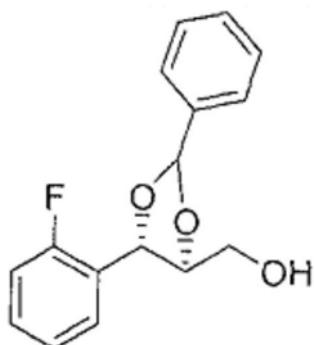


[0594] 实施与制备例89所述的基本相同的方法,不同之处在于苯甲醛代替3-戊酮,得到标题化合物(1.7g,50-70%)。

[0595] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, $J=8.0$, 1H), 5.85 (d, $J=8.0$, 1H), 7.33-7.64 (m, 4H)。

[0596] 制备例102: ((4S,5S)-5-(2-氟苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0597]

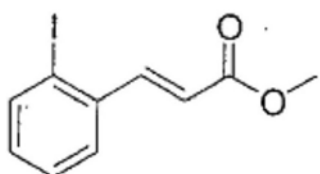


[0598] 实施与制备例65所述的基本相同的方法,不同之处在于(2R,3S)-甲基-3-(2-氟苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例101)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例64),得到标题化合物(1.1g,70-95%)。

[0599] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.63-1.75 (m, 10H), 3.52-3.81 (m, 2H), 3.95 (t, $J=8.0$, 1H), 5.43 (d, $J=7.6$, 1H), 7.43-7.85 (m, 4H)。

[0600] 制备例103: (E)-甲基-3-(2-碘苯基) 丙烯酸酯

[0601]

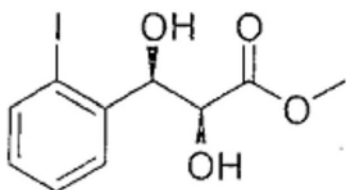


[0602] 实施与制备例24所述的基本相同的方法,不同之处在于(E)-3-(2-碘苯基)-丙烯酸(制备例17)代替2-氯肉桂酸,得到标题化合物(3.2g,70-90%)。

[0603] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.84 (s, 3H), 6.45 (d, $J=16.0$, 1H), 7.01-7.35 (m, 4H), 8.09 (d, $J=16.0$, 1H)。

[0604] 制备例104: (2S,3R)-甲基-3-(2-碘苯基)-2,3-二羟基丙酸酯

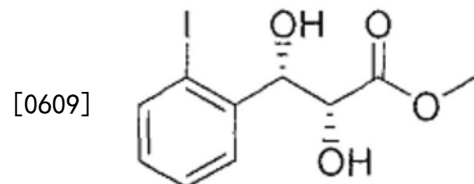
[0605]



[0606] 实施与制备例3所述的基本相同的方法,不同之处在于(E)-甲基-3-(2-碘苯基)丙烯酸酯(制备例103)代替(E)-1-氯-2-(3-(甲氧基甲氧基)丙-1-烯基)苯(制备例2),得到标题化合物(3.2g,75-90%)。

[0607] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =4.31 (s, 3H), 5.44 (m, 4H), 5.89 (s, 1H), 7.30-7.71 (m, 4H)。

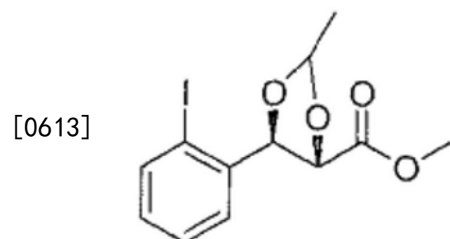
[0608] 制备例105: (2R,3S)-甲基-3-(2-碘苯基)-2,3-二羟基丙酸酯



[0610] 实施与制备例25所述的基本相同的方法,不同之处在于(E)-甲基-3-(2-碘苯基)丙烯酸酯(制备例103)代替(E)-甲基-3-(2-氯苯基)丙烯酸酯(制备例24),得到标题化合物(3.1g,60-80%)。

[0611] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =4.31 (s, 3H), 5.44 (m, 4H), 5.89 (s, 1H), 7.31-7.72 (m, 4H)。

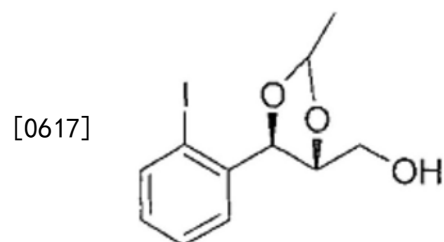
[0612] 制备例106: ((4S,5R)-甲基-5-(2-碘苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯



[0614] 实施与制备例60所述的基本相同的方法,不同之处在于(2S,3R)-甲基-3-(2-碘苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例104)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例433),得到标题化合物(2.7g,70-95%)。

[0615] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.36 (d, J =6.4, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (d, J =7.6, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d, J =7.6, 1H), 7.29-7.70 (m, 4H)。

[0616] 制备例107: ((4R,5R)-5-(2-碘苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

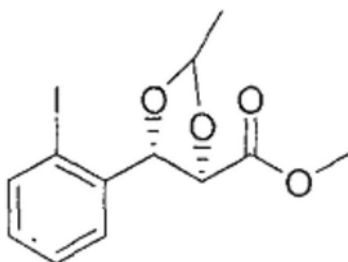


[0618] 实施与制备例27所述的基本相同的方法,不同之处在于(4S,5R)-甲基-5-(2-碘苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例106)代替(4R,5S)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例26),以得到标题化合物(2.3g,70-95%)。

[0619] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, J =6.0, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, J =7.0, J =7.0, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, J =7.0, 1H), 7.17-7.41 (m, 4H)。

[0620] 制备例108: ((4R,5S)-甲基-5-(2-碘苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0621]

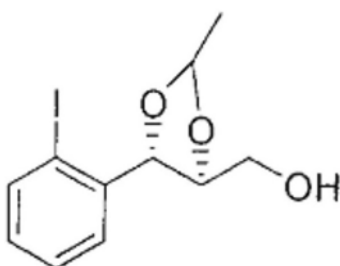


[0622] 实施与制备例60所述的基本相同的方法,不同之处在于(2R,3S)-甲基-3-(2-碘苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例104)代替((2S,3R)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例433),得到标题化合物(2.4g,70-95%)。

[0623] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.36 (d, $J=6.4$, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (d, $J=7.6$, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d, $J=7.6$, 1H), 7.29-7.70 (m, 4H)。

[0624] 制备例109: ((4S,5S)-5-(2-碘苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0625]

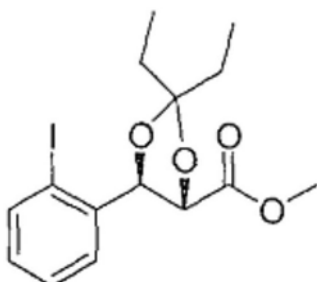


[0626] 如制备例107所描述的基本相同的方法进行的,所不同的是(4R,5S)-甲基-5-(2-碘苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例108)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-碘苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例106),得到标题化合物(1.9g,70-95%)。

[0627] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.17-7.41 (m, 4H)。

[0628] 制备例110: (4S,5R)-甲基-5-(2-碘苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0629]

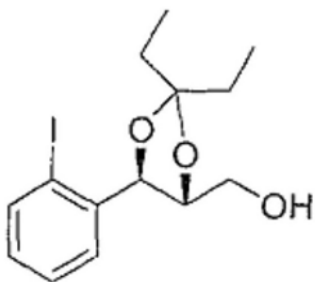


[0630] 实施与制备例64所述的基本相同的方法,不同之处在于(2R,3S)-甲基-3-(2-碘苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例104)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例433),得到标题化合物(2.6g,60-85%)。

[0631] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.23-7.65 (m, 4H)。

[0632] 制备例111: ((4R,5R)-5-(2-碘苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0633]

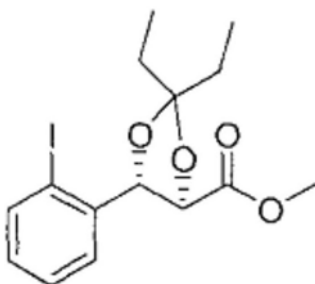


[0634] 实施与制备例107所述的基本相同的方法,不同之处在于(4S,5R)-甲基-5-(2-碘苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例110)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-碘苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例106),得到标题化合物(2.1g,70-95%)。

[0635] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.17-7.41 (m, 4H)。

[0636] 制备例112: ((4R,5S)-甲基-5-(2-碘苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0637]

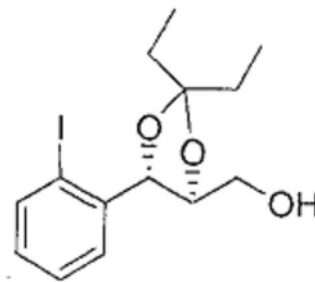


[0638] 实施与制备例110所述的基本相同的方法,不同之处在于(2R,3S)-甲基-3-(2-碘苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例105)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-碘苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例104),得到标题化合物(2.3g,60-85%)。

[0639] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.20-7.61 (m, 4H)。

[0640] 制备例113: ((4S,5S)-5-(2-碘苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0641]

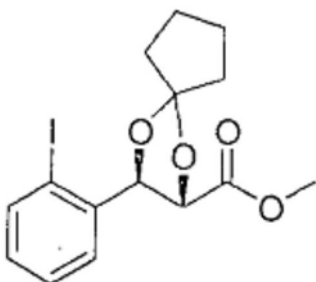


[0642] 实施与制备例107所述的基本相同的方法,不同之处在于(4R,5S)-甲基-5-(2-碘苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例112)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-碘苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例106),得到标题化合物(1.8g,70-95%)。

[0643] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.17-7.41 (m, 4H)。

[0644] 制备例114: (2S,3R)-甲基-3-(2-碘苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯

[0645]

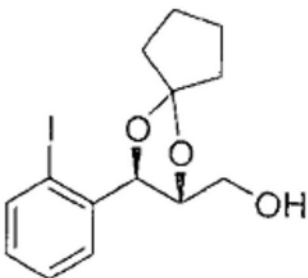


[0646] 实施与制备例110所述的基本相同的方法,不同之处在于环戊酮代替3-戊酮,得到标题化合物(2.7g,70-95%)。

[0647] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.69-1.71 (m, 4H), 1.82-1.86 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.40 (d, $J=7.2$, 1H), 5.39 (d, $J=7.2$, 1H), 7.19-7.44 (m, 4H)。

[0648] 制备例115: ((2R,2R)-3-(2-碘苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲醇

[0649]

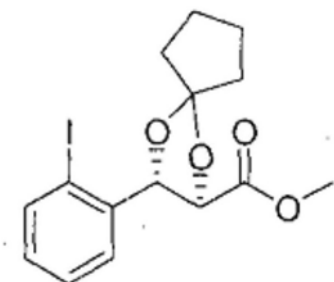


[0650] 实施与制备例107所述的基本相同的方法,不同之处在于用(2S,3R)-甲基-3-(2-碘苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例114)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-碘苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例106),得到标题化合物(2.1g,70-95%)。

[0651] ^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ 1.60-1.72 (m, 4H), 1.83-1.94 (m, 1H), 3.52-3.65 (m, 2H), 3.82-3.86 (m, 1H), 4.90 (t, $J=5.2$, 1H), 5.12 (d, $J=7.6$, 1H), 7.20-7.45 (m, 4H)。

[0652] 制备例116: (2R,3S)-甲基-3-(2-碘苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯

[0653]

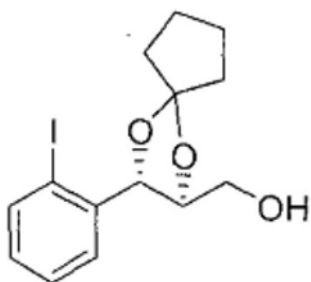


[0654] 实施与制备例112所述的基本相同的方法,不同之处在于环戊酮代替3-戊酮,得到标题化合物(2.9g,70-95%)。

[0655] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.69-1.71 (m, 4H), 1.82-1.86 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.40 (d, $J=7.2$, 1H), 5.39 (d, $J=7.2$, 1H), 7.19-7.44 (m, 4H)。

[0656] 制备例117: ((2S,2S)-3-(2-碘苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲醇

[0657]

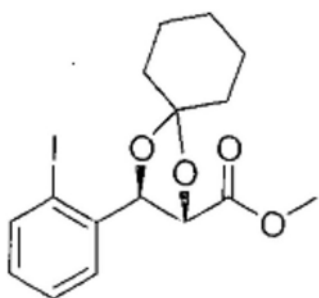


[0658] 实施与制备例107所述的基本相同的方法,不同之处在于用(2R,3S)-甲基-3-(2-碘苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例116)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-碘苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例106),得到标题化合物(1.5g,70-95%)。

[0659] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.60-1.72 (m, 4H), 1.83-1.94 (m, 1H), 3.52-3.65 (m, 2H), 3.82-3.86 (m, 1H), 4.90 (t, $J=5.2$, 1H), 5.12 (d, $J=7.6$, 1H), 7.20-7.45 (m, 4H)。

[0660] 制备例118: (2S,3R)-甲基-3-(2-碘苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯

[0661]

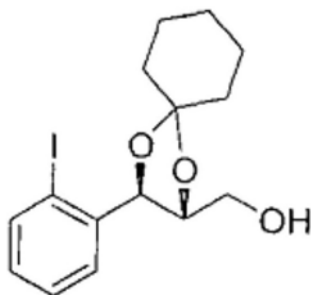


[0662] 实施与制备例114所述的基本相同的方法,不同之处在于环己酮代替环戊酮,得到标题化合物(1.9g,70-95%)。

[0663] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, $J=8.0$, 1H), 5.85 (d, $J=8.0$, 1H), 7.17-7.43 (m, 4H)。

[0664] 制备例119: ((2R,3R)-3-(2-碘苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲醇

[0665]

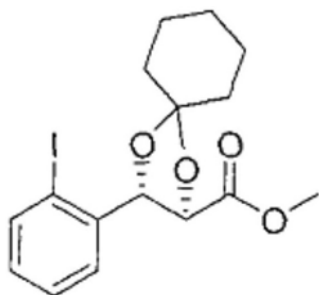


[0666] 实施与制备例107所述的基本相同的方法,不同之处在于用(2S,3R)-甲基-3-(2-碘苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例118)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-碘苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例106),得到标题化合物(1.3g,70-95%)。

[0667] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.63-1.75 (m, 10H), 3.52-3.81 (m, 2H), 3.95 (t, $J=8.0$, 1H), 5.43 (d, $J=7.6$, 1H), 7.19-7.49 (m, 4H)。

[0668] 制备例120: (2R,3S)-甲基-3-(2-碘苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯

[0669]

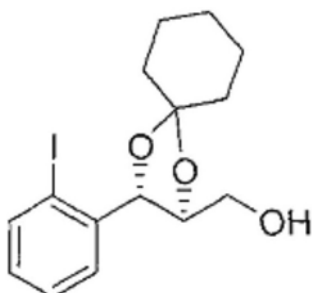


[0670] 实施与制备例116所述的基本相同的方法,不同之处在于环己酮代替环戊酮,得到标题化合物(2.3g,70-95%)。

[0671] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, $J=8.0$, 1H), 5.85 (d, $J=8.0$, 1H), 7.17-7.43 (m, 4H)。

[0672] 制备例121: ((2S,3S)-3-(2-碘苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲醇

[0673]

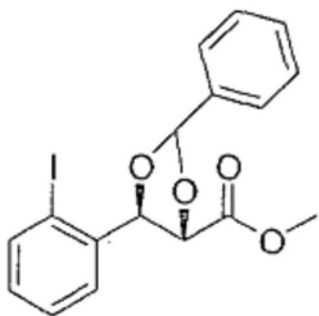


[0674] 实施与制备例107所述的基本相同的方法,不同之处在于(2R,3S)-甲基-3-(2-碘苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例120)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-碘苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例106),得到标题化合物(1.7g,70-95%)。

[0675] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.63-1.75 (m, 10H), 3.52-3.81 (m, 2H), 3.95 (t, $J=8.0$, 1H), 5.43 (d, $J=7.6$, 1H), 7.19-7.49 (m, 4H)。

[0676] 制备例122: (4S,5R)-甲基-5-(2-碘苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0677]

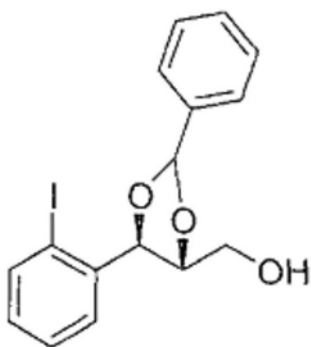


[0678] 实施与制备例118所述的基本相同的方法,不同之处在于苯甲醛代替环己酮,得到标题化合物(1.9g,50-70%)。

[0679] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=8.0$, 1H), 5.81 (d, $J=8.0$, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.96-7.57 (m, 9H)。

[0680] 制备例123: ((4R,5R)-5-(2-碘苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0681]

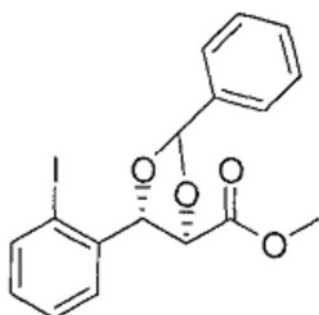


[0682] 实施与制备例107所述的基本相同的方法,不同之处在于(4S,5R)-甲基-5-(2-碘苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例122)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-碘苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例106),得到标题化合物(1.4g,70-95%)。

[0683] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ 3.66 (d, $J=7.6$, 2H), 4.36 (m, 1H), 5.17 (d, $J=8.0$, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.94-7.59 (m, 9H)。

[0684] 制备例124: (4R,5S)-甲基-5-(2-碘苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0685]

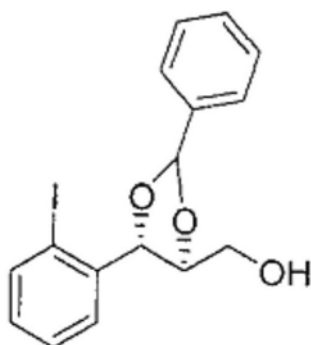


[0686] 实施与制备例120所述的基本相同的方法,不同之处在于苯甲醛代替环己酮,得到标题化合物(2.1g,50-70%)。

[0687] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=8.0$, 1H), 5.81 (d, $J=8.0$, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.96-7.57 (m, 9H)。

[0688] 制备例125: ((4S,5S)-5-(2-碘苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0689]

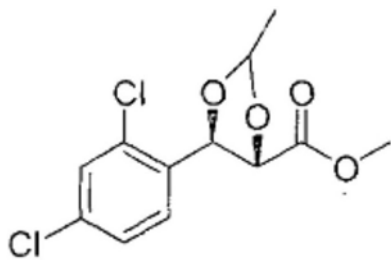


[0690] 实施与制备例107所述的基本相同的方法,不同之处在于(4R,5S)-甲基-5-(2-碘苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例124)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-碘苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例106),得到标题化合物(1.3g,70-95%)。

[0691] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ 3.66 (d, $J=7.6$, 2H), 4.36 (m, 1H), 5.17 (d, $J=8.0$, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.94-7.59 (m, 9H)。

[0692] 制备例126: ((4S,5R)-甲基-5-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0693]

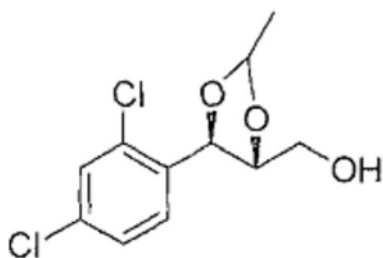


[0694] 实施与制备例60所述的基本相同的方法,不同之处在于(2S,3R)-甲基-3-(2,4-二氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例36)代替((2S,3R)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例433),得到标题化合物(0.9g,70-95%)。

[0695] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.36 (d, $J=6.4$, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (d, $J=7.6$, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d, $J=7.6$, 1H), 7.07-7.21 (m, 3H)。

[0696] 制备例127: ((4R,5R)-5-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0697]

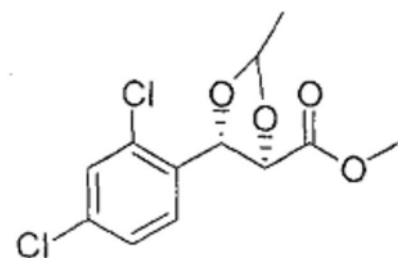


[0698] 实施与制备例27所述的基本相同的方法,不同之处在于((4S,5R)-甲基-5-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例126)代替(4R,5S)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例26),得到标题化合物(0.7g,70-95%)。

[0699] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.08-7.39 (m, 3H)。

[0700] 制备例128: ((4R,5S)-甲基-5-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0701]

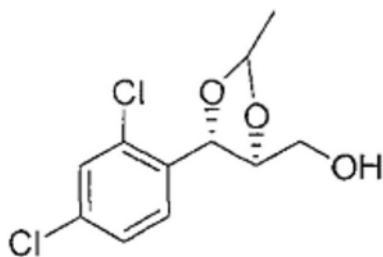


[0702] 实施与制备例126所述的基本相同的方法,不同之处在于(2R,3S)-甲基-3-(2,4-二氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例29)代替(2S,3R)-甲基-3-(2,4-二氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例36),得到标题化合物(1.9g,70-95%)。

[0703] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.36 (d, $J=6.4$, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (d, $J=7.6$, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d, $J=7.6$, 1H), 7.07-7.21 (m, 3H)。

[0704] 制备例129: ((4S,5S)-5-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0705]

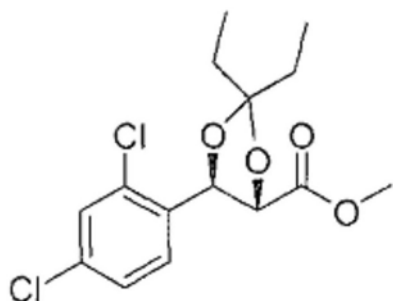


[0706] 实施与制备例27所述的基本相同的方法,不同之处在于(4R,5S)-甲基-5-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例128)代替(4R,5S)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例26),以得到标题化合物(1.5g,70-95%)。

[0707] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.08-7.39 (m, 3H)。

[0708] 制备例130: (4S,5R)-甲基-5-(2,4-二氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0709]

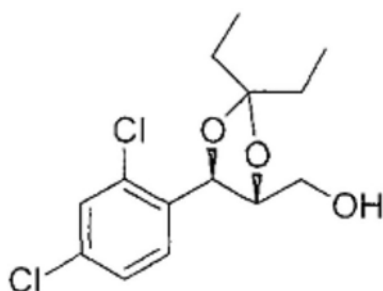


[0710] 实施与制备例64所述的基本相同的方法,不同之处在于(2S,3R)-甲基-3-(2,4-二氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例36)代替((2S,3R)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例433),得到标题化合物(2.2g,60-85%)。

[0711] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.12-7.37 (m, 3H)。

[0712] 制备例131: ((4R,5R)-5-(2,4-二氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0713]



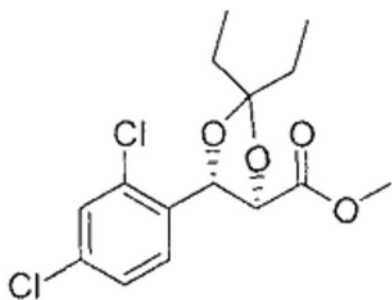
[0714] 实施与制备例27所述的基本相同的方法,不同之处在于(4S,5R)-甲基-5-(2,4-二氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例130)代替(4R,5S)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例26),以得到标题化合物(1.4g,70-95%)。

[0715] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.08-7.39 (m, 3H)。

[0716] 制备例132: (4R,5S)-甲基-5-(2,4-氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸

酯

[0717]

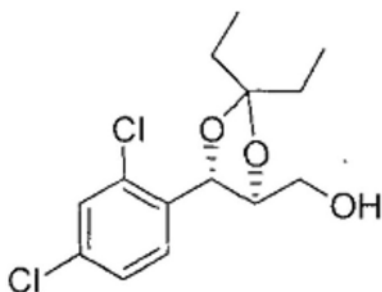


[0718] 实施与制备例130所述的基本相同的方法,不同之处在于(2R,3R)-甲基-3-(2,4-二氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例29)代替(2S,3R)-甲基-3-(2,4-二氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例36),得到标题化合物(2.1g,70-95%)。

[0719] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.12-7.37 (m, 3H)。

[0720] 制备例133: ((4S,5S)-5-(2,4-氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0721]

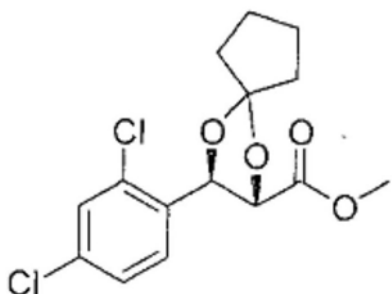


[0722] 实施与制备例131所述的基本相同的方法,不同之处在于(4R,5S)-甲基-5-(2,4-二氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例132)代替((4S,5R)-甲基-5-(2,4-二氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例130),以得到标题化合物(1.2g,70-95%)。

[0723] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.08-7.39 (m, 3H)。

[0724] 制备例134: (2S,3R)-甲基-3-(2,4-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯

[0725]

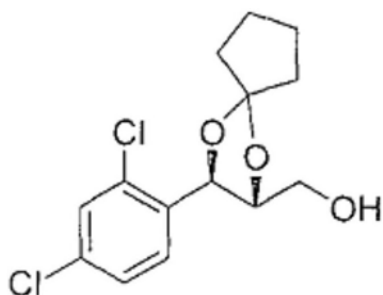


[0726] 实施与制备例131所述的基本相同的方法,不同之处在于环戊酮代替3-戊酮,得到标题化合物(2.5g,70-95%)。

[0727] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.69-1.71 (m, 4H), 1.82-1.86 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.40 (d, $J=7.2$, 1H), 5.39 (d, $J=7.2$, 1H), 7.03-7.36 (m, 3H)。

[0728] 制备例135: ((2R,3R)-3-(2,4-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲醇

[0729]

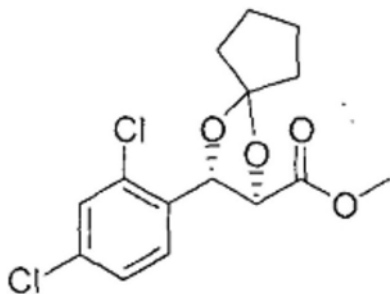


[0730] 实施与制备例65所述的基本相同的方法,不同之处在于用(2S,3R)-甲基-3-(2,4-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例134)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例64),得到标题化合物(1.8g,70-95%)。

[0731] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.60-1.72 (m, 4H), 1.83-1.94 (m, 1H), 3.52-3.65 (m, 2H), 3.82-3.86 (m, 1H), 4.90 (t, $J=5.2$, 1H), 5.12 (d, $J=7.6$, 1H), 7.02-7.37 (m, 3H)。

[0732] 制备例136: (2R,3S)-甲基-3-(2,4-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯

[0733]

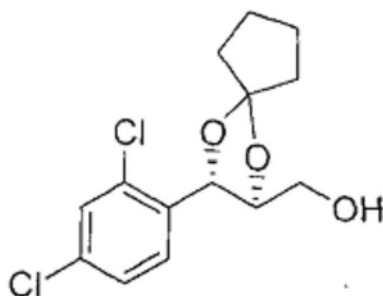


[0734] 实施与制备例132所述的基本相同的方法,不同之处在于环戊酮代替3-戊酮,得到标题化合物(2.2g,70-95%)。

[0735] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.69-1.71 (m, 4H), 1.82-1.86 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.40 (d, $J=7.2$, 1H), 5.39 (d, $J=7.2$, 1H), 7.03-7.36 (m, 3H)。

[0736] 制备例137: ((2S,2S)-3-(2,4-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲醇

[0737]

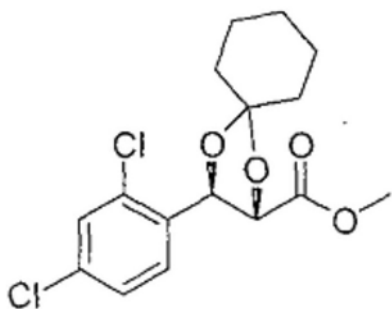


[0738] 实施与制备例135所述的基本相同的方法,不同之处在于(2R,3S)-甲基-3-(2,4-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例136)代替(2S,3R)-甲基-3-(2,4-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例134),以获得标题化合物(1.2g,70-95%)。

[0739] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.60-1.72 (m, 4H), 1.83-1.94 (m, 1H), 3.52-3.65 (m, 2H), 3.82-3.86 (m, 1H), 4.90 (t, $J=5.2$, 1H), 5.12 (d, $J=7.6$, 1H), 7.02-7.37 (m, 3H)。

[0740] 制备例138: (2S,3R)-甲基-3-(2,4-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯

[0741]

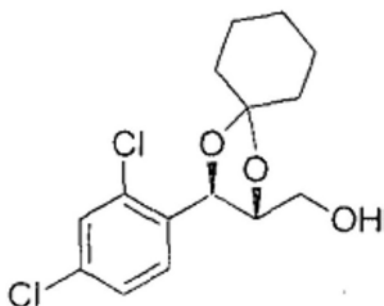


[0742] 实施与制备例134所述的基本相同的方法,不同之处在于环己酮代替环戊酮,得到标题化合物(1.8g,70-95%)。

[0743] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, $J=8.0$, 1H), 5.85 (d, $J=8.0$, 1H), 7.07-7.41 (m, 3H)。

[0744] 制备例139: ((2R,3R)-3-(2,4-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲醇

[0745]

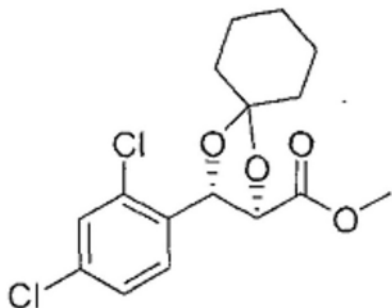


[0746] 制备与制备例73所述的基本相同的方法,不同之处在于(2S,3R)-甲基-3-(2,4-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例138)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例72),以获取标题化合物(1.3g,70-95%)。

[0747] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.63-1.75 (m, 10H), 3.52-3.81 (m, 2H), 3.95 (t, $J=8.0$, 1H), 5.43 (d, $J=7.6$, 1H), 7.04-7.40 (m, 3H)。

[0748] 制备例140: (2R,3S)-甲基-3-(2,4-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯

[0749]

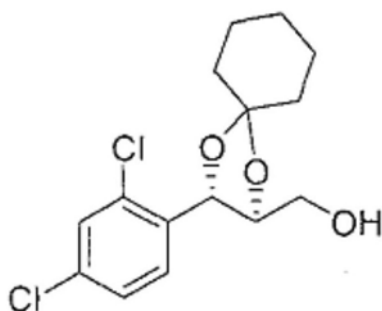


[0750] 实施与制备例136所述的基本相同的方法,不同之处在于环己酮代替环戊酮,得到标题化合物(1.6g,70-95%)。

[0751] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, $J=8.0$, 1H), 5.85 (d, $J=8.0$, 1H), 7.07-7.41 (m, 3H)。

[0752] 制备例141: ((2S,3S)-3-(2,4-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲醇

[0753]

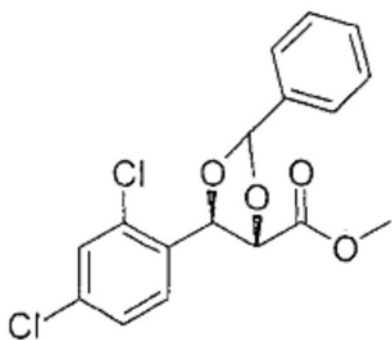


[0754] 实施与制备例139所述的基本相同的方法,不同之处在于(2R,3S)-甲基-3-(2,4-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例140)代替(2S,3R)-甲基-3-(2,4-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例138),以获得标题化合物(1.2g,70-95%)。

[0755] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.63-1.75 (m, 10H), 3.52-3.81 (m, 2H), 3.95 (t, J=8.0, 1H), 5.43 (d, J=7.6, 1H), 7.04-7.40 (m, 3H)。

[0756] 制备例142: (4S,5R)-甲基-5-(2,4-氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0757]

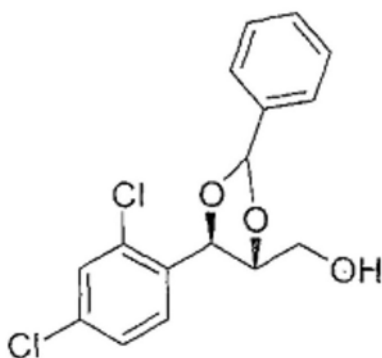


[0758] 实施与制备例138所述的基本相同的方法,不同之处在于苯甲醛代替环己酮,得到标题化合物(1.9g,50-70%)。

[0759] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, J=8.0, 1H), 5.85 (d, J=8.0, 1H), 7.03-7.41 (m, 3H)。

[0760] 制备例143: ((4R,5R)-5-(2,4-氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0761]

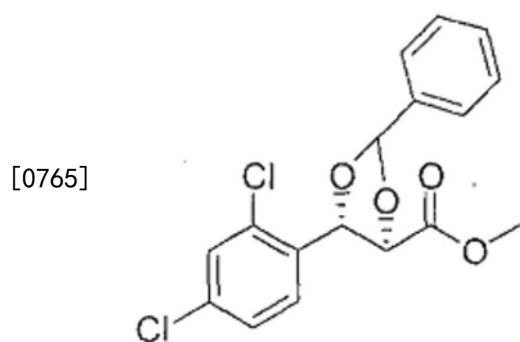


[0762] 实施与制备例65所述的基本相同的方法,不同之处在于(4S,5R)-甲基-5-(2,4-氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例142)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例64),得到标题化合物(1.5g,70-95%)。

[0763] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.63-1.75 (m, 10H), 3.52-3.81 (m, 2H), 3.95 (t, J=8.0,

1H), 5.43 (d, J=7.6, 1H), 7.04-7.42 (m, 3H)。

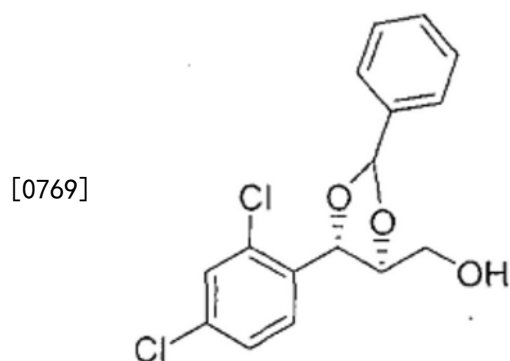
[0764] 制备例144: (4R,5S)-甲基-5-(2,4-氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯



[0766] 实施与制备例140所述的基本相同的方法,不同之处在于苯甲醛代替环己酮,得到标题化合物(1.6g, 50-70%)。

[0767] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, J=8.0, 1H), 5.85 (d, J=8.0, 1H), 7.03-7.41 (m, 3H)。

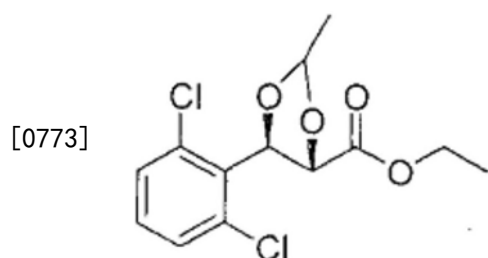
[0768] 制备例145: ((4S,5R)-5-(2,4-氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇



[0770] 实施与制备例143所述的基本相同的方法,不同之处在于(4R,5S)-甲基-5-(2,4-氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例144)代替(2S,3R)-甲基-3-(2,4-氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例142),以获取标题化合物(1.2g, 70-95%)。

[0771] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.63-1.75 (m, 10H), 3.52-3.81 (m, 2H), 3.95 (t, J=8.0, 1H), 5.43 (d, J=7.6, 1H), 7.04-7.42 (m, 3H)。

[0772] 制备例146: ((4S,5R)-乙基-5-(2,6-二氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

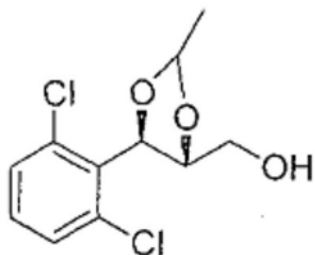


[0774] 实施与制备例60所述的基本相同的方法,不同之处在于(2S,3R)-乙基-3-(2,6-二氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例39)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例433),得到标题化合物(1.7g, 70-95%)。

[0775] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.36 (d, J=6.4, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.15 (m, 2H), 4.30 (d, J=7.6, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d, J=7.6, 1H), 7.17-7.36 (m, 3H)。

[0776] 制备例147: ((4R,5R)-5-(2,6-二氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0777]

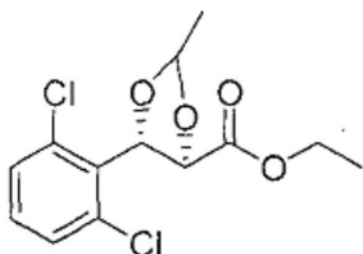


[0778] 实施与制备例27所述的基本相同的方法,不同之处在于(4S,5R)-乙基-5-(2,6-二氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例146)代替(4R,5S)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例26),以得到标题化合物(1.2g,70-95%)。

[0779] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.18-7.39 (m, 3H)。

[0780] 制备例148: ((4R,5S)-乙基-5-(2,6-二氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0781]

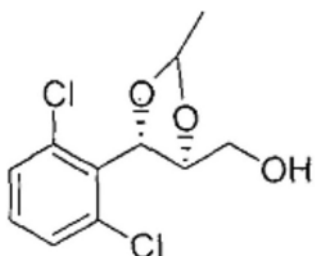


[0782] 实施与制备例146所述的基本相同的方法,不同之处在于(2R,3S)-乙基-3-(2,6-二氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例33)代替(2S,3R)-甲基-3-(2,4-二氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例39),得到标题化合物(1.8g,70-95%)。

[0783] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.36 (d, $J=6.4$, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.15 (m, 2H), 4.30 (d, $J=7.6$, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d, $J=7.6$, 1H), 7.17-7.36 (m, 3H)。

[0784] 制备例149: ((4S,5S)-5-(2,6-二氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0785]

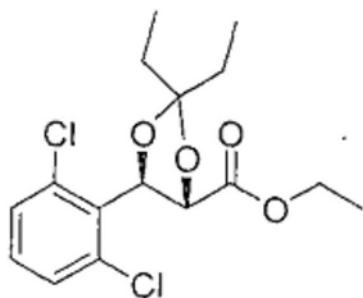


[0786] 实施如制备例147所述的基本相同的方法,不同之处在于((4R,5S)-乙基-5-(2,6-二氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例148)代替((4S,5R)-乙基-5-(2,6-二氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例146),得到标题化合物(1.3g,70-95%)。

[0787] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.18-7.39 (m, 3H)。

[0788] 制备例150: (4S,5R)-乙基-5-(2,6-二氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧基酯

[0789]

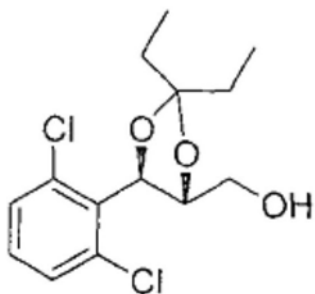


[0790] 实施与制备例130所述的基本相同的方法,不同之处在于(2S,3R)-乙基-3-(2,6-二氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例39)代替(2S,3R)-甲基-3-(2,6-二氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例36),得到标题化合物(1.8g,60-85%)。

[0791] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (m, 6H), 1.30 (t, $J=8.0$, 3H), 1.59 (m, 4H), 4.12 (m, 2H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.08-7.26 (m, 3H)。

[0792] 制备例151: ((4R,5R)-5-(2,6-二氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0793]

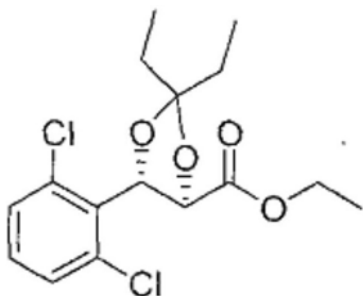


[0794] 实施与制备例147所述的基本相同的方法,不同之处在于(4S,5R)-乙基-5-(2,6-二氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例150)代替(4S,5R)-乙基-5-(2,6-二氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例146),以得到标题化合物(1.2g,70-95%)。

[0795] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.07-7.29 (m, 3H)。

[0796] 制备例152: ((4R,5S)-乙基-5-(2,6-氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0797]

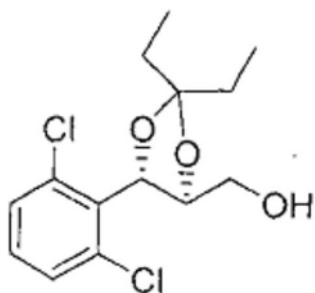


[0798] 实施与制备例150所述的基本相同的方法,不同之处在于(2R,3S)-乙基-3-(2,6-二氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例33)代替(2S,3R)-乙基-3-(2,6-二氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例39),得到标题化合物(2.5g,70-95%)。

[0799] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (m, 6H), 1.30 (t, $J=8.0$, 3H), 1.59 (m, 4H), 4.12 (m, 2H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.08-7.26 (m, 3H)。

[0800] 制备例153: ((4S,5S)-5-(2,6-氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0801]

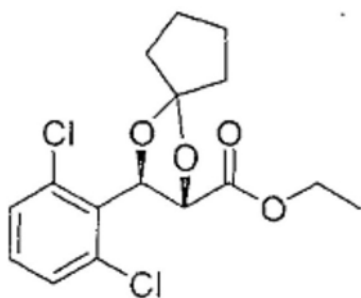


[0802] 实施与制备例151所述的基本相同的方法,不同之处在于(4R,5S)-乙基-5-(2,6-二氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例152)代替(4S,5R)-乙基-5-(2,6-二氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例150),以得到标题化合物(2.1g, 70-95%)。

[0803] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.07-7.29 (m, 3H)。

[0804] 制备例154: (2S,3R)-乙基-3-(2,6-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯

[0805]

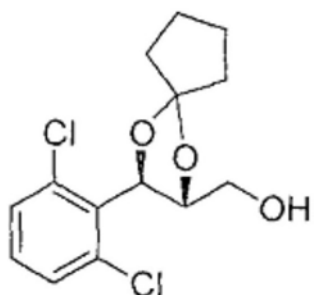


[0806] 实施与制备例150所述的基本相同的方法,不同之处在于环戊酮代替3-戊酮,得到标题化合物(2.1g, 70-95%)。

[0807] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.30 (t, $J=7.8$ Hz, 3H), 1.69-1.71 (m, 4H), 1.73-1.86 (m, 4H), 4.07-4.14 (m, 2H), 5.11 (d, $J=7.2$, 1H), 5.81 (d, $J=7.2$, 1H), 7.07-7.31 (m, 3H)。

[0808] 制备例155: ((2R,3R)-3-(2,6-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲醇

[0809]

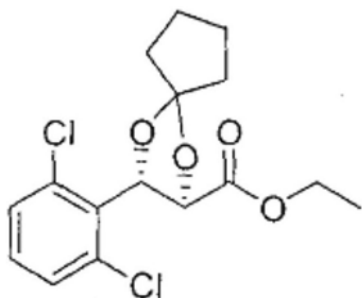


[0810] 实施与制备例151所述的基本相同的方法,不同之处在于(2S,3R)-乙基-3-(2,6-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例154)代替(4S,5R)-乙基-5-(2,6-二氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例150),得到标题化合物(1.7g, 70-95%)。

[0811] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.60-1.72 (m, 4H), 1.83-1.94 (m, 4H), 3.52-3.65 (m, 2H), 4.90 (t, $J=5.2$, 1H), 5.12 (d, $J=7.6$, 1H), 7.08-7.32 (m, 3H)。

[0812] 制备例156: (2R,3S)-乙基-3-(2,6-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯

[0813]

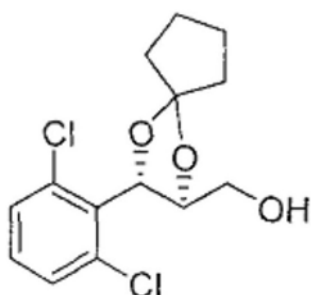


[0814] 实施与制备例152所述的基本相同的方法,不同之处在于环戊酮代替3-戊酮,得到标题化合物(2.5g,70-95%)。

[0815] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.30 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H), 1.69-1.71 (m, 4H), 1.73-1.86 (m, 4H), 4.07-4.14 (m, 2H), 5.11 (d, $J=7.2$, 1H), 5.81 (d, $J=7.2$, 1H), 7.07-7.31 (m, 3H)。

[0816] 制备例157: ((2S,2S)-3-(2,6-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲醇

[0817]

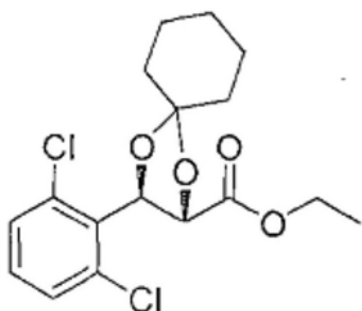


[0818] 实施与制备例155所述的基本相同的方法,不同之处在于(2R,3S)-乙基-3-(2,6-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例156)代替(2S,3R)-乙基-3-(2,6-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例154),以得到标题化合物(2.0g,70-95%)。

[0819] ^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ 1.60-1.72 (m, 4H), 1.83-1.94 (m, 4H), 3.52-3.65 (m, 2H), 4.90 (t, $J=5.2$, 1H), 5.12 (d, $J=7.6$, 1H), 7.08-7.32 (m, 3H)。

[0820] 制备例158: (2S,3R)-乙基-3-(2,6-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯

[0821]

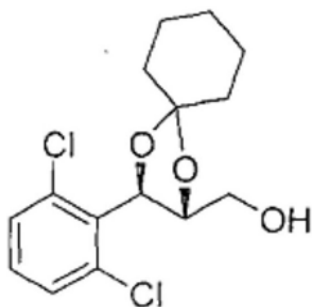


[0822] 实施与制备例154所述的基本相同的方法,不同之处在于环己酮代替环戊酮,得到标题化合物(2.2g,70-95%)。

[0823] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.30 (t, $J=7.6$, 3H), 1.61-1.69 (m, 10H), 4.08-4.18 (d, 2H), 4.33 (d, $J=8.0$, 1H), 5.85 (d, $J=8.0$, 1H), 7.07-7.31 (m, 3H)。

[0824] 制备例159: ((2R,3R)-3-(2,6-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲醇

[0825]

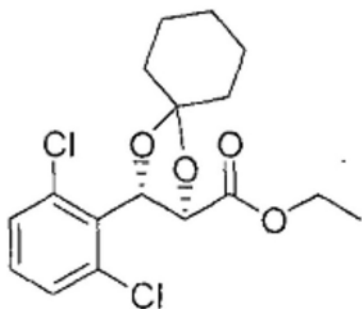


[0826] 实施与制备例155所述的基本相同的方法,不同之处在于(2S,3R)-乙基-3-(2,6-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例158)代替(2S,3R)-乙基-3-(2,6-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例154),得到标题化合物(1.7g,70-95%)。

[0827] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.63-1.75 (m, 10H), 3.52-3.81 (m, 2H), 3.95 (t, $J=8.0$, 1H), 5.43 (d, $J=7.6$, 1H), 7.05-7.30 (m, 3H)。

[0828] 制备例160: (2R,3S)-乙基-3-(2,6-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯

[0829]

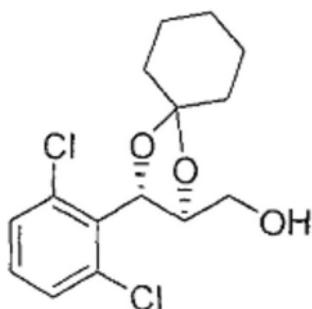


[0830] 实施与制备例156所述的基本相同的方法,不同之处在于环己酮代替环戊酮,得到标题化合物(1.9g,70-95%)。

[0831] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.30 (t, $J=7.6$, 3H), 1.61-1.69 (m, 10H), 4.08-4.18 (d, 2H), 4.33 (d, $J=8.0$, 1H), 5.85 (d, $J=8.0$, 1H), 7.07-7.31 (m, 3H)。

[0832] 制备例161: ((2S,3S)-3-(2,6-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲醇

[0833]

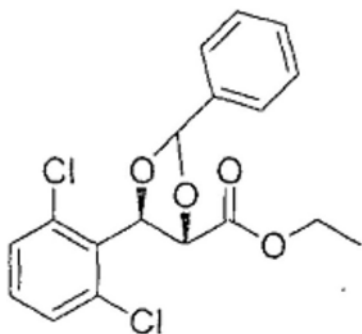


[0834] 实施与制备例159所述的基本相同的方法,不同之处在于(2R,3S)-乙基-3-(2,6-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例160)代替(2S,3R)-乙基-3-(2,6-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例158),得到标题化合物(1.5g,70-95%)。

[0835] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.63-1.75 (m, 10H), 3.52-3.81 (m, 2H), 3.95 (t, $J=8.0$, 1H), 5.43 (d, $J=7.6$, 1H), 7.05-7.30 (m, 3H)。

[0836] 制备例162: (4S,5R)-乙基-5-(2,6-氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0837]

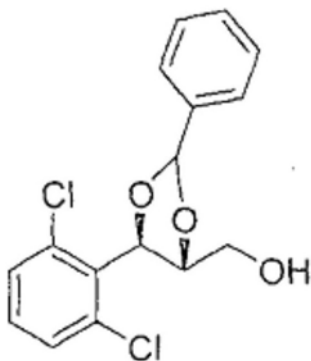


[0838] 实施与制备例158所述的基本相同的方法,不同之处在于苯甲醛代替环己酮,得到标题化合物(2.0g,50-70%)。

[0839] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.30 (t, $J=7.6$, 3H), 4.08-4.18 (d, 2H), 5.13 (d, $J=8.0$, 1H), 5.85 (d, $J=8.0$, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.03-7.22 (m, 8H)。

[0840] 制备例163: ((4R,5R)-5-(2,6-氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0841]

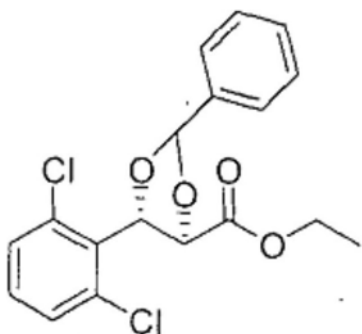


[0842] 实施与制备例159所述的基本相同的方法,不同之处在于(4S,5R)-乙基-5-(2,6-氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例162)代替(2S,RS)-乙基-3-(2,6-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例158),得到标题化合物(1.6g,70-95%)。

[0843] ^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ 3.50-3.79 (m, 2H), 5.13 (d, $J=8.0$, 1H), 5.85 (d, $J=8.0$, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.03-7.22 (m, 8H)。

[0844] 制备例164: (4R,5S)-乙基-5-(2,6-氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0845]

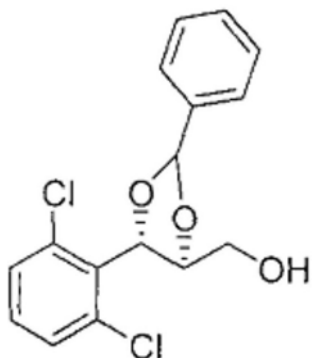


[0846] 实施与制备例160所述的基本相同的方法,不同之处在于苯甲醛代替环己酮,得到标题化合物(1.8g,50-70%)。

[0847] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.30 (t, $J=7.6$, 3H), 4.08-4.18 (d, 2H), 5.13 (d, $J=8.0$, 1H), 5.85 (d, $J=8.0$, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.03-7.22 (m, 8H)。

[0848] 制备例165: ((4S,5S)-5-(2,6-氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0849]

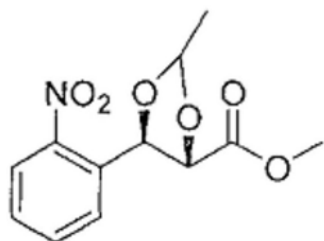


[0850] 实施与制备例163所述的基本相同的方法,不同之处在于(4R,5S)-乙基-5-(2,6-氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例164)代替(2S,3R)-乙基-3-(2,6-氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例162),以获取标题化合物(1.4g,70-95%)。

[0851] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 3.50-3.79 (m, 2H), 5.13 (d, $J=8.0$, 1H), 5.85 (d, $J=8.0$, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.03-7.22 (m, 8H)。

[0852] 制备例166: ((4S,5R)-甲基-5-(2-硝基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0853]

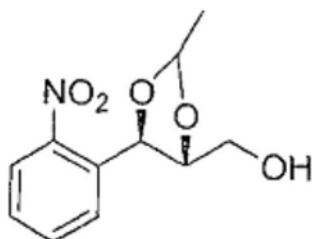


[0854] 实施与制备例60所述的基本相同的方法,不同之处在于(2S,3R)-甲基-3-(2-硝基苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例44)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例433),得到标题化合物(2.3g,70-95%)。

[0855] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.36 (d, $J=6.4$, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (d, $J=7.6$, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d, $J=7.6$, 1H), 7.45-8.12 (m, 4H)。

[0856] 制备例167: ((4R,5R)-5-(2-硝基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0857]

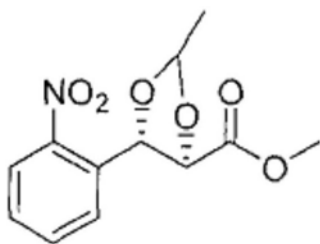


[0858] 实施与制备例27所述的基本相同的方法,不同之处在于(4S,5R)-甲基-5-(2-硝基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例166)代替(4R,5S)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例26),以得到标题化合物(1.9g,70-95%)。

[0859] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.47-8.11 (m, 4H)。

[0860] 制备例168: ((4R,5S)-甲基-5-(2-硝基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0861]

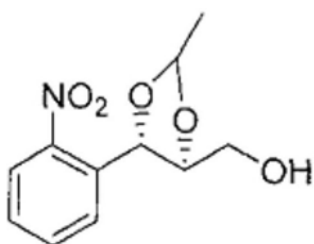


[0862] 实施与制备例160所述的基本相同的方法,不同之处在于(2R,3S)-甲基-3-(2-硝基苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例48)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-硝基苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例44),得到标题化合物(2.0g,70-95%)。

[0863] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.36 (d, $J=6.4$, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (d, $J=7.6$, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.62 (d, $J=7.6$, 1H), 7.45-8.12 (m, 4H)。

[0864] 制备例169: ((4S,5S)-5-(2-硝基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0865]

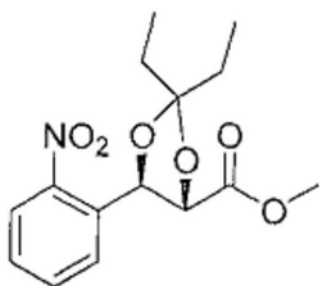


[0866] 实施与制备例167所述的基本相同的方法,不同之处在于(4R,5S)-甲基-5-(2-硝基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例168)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-硝基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例166),得到标题化合物(1.6g,70-95%)。

[0867] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.47-8.11 (m, 4H)。

[0868] 制备例170: (4S,5R)-甲基-5-(2-硝基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0869]

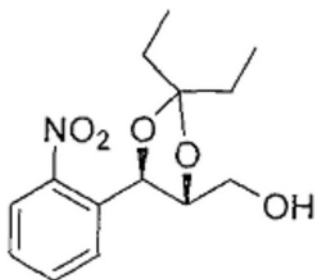


[0870] 实施与制备例150所述的基本相同的方法,不同之处在于(2S,3R)-甲基-3-(2-硝基苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例44)代替(2S,3R)-乙基-3-(2,6-二氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例39),得到标题化合物(2.4g,60-85%)。

[0871] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.43-8.10 (m, 4H)。

[0872] 制备例171: ((4R,5R)-5-(2-硝基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0873]

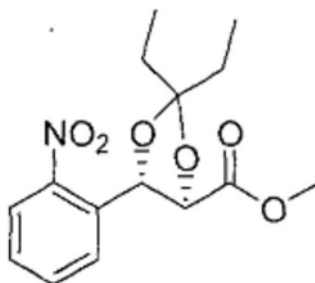


[0874] 实施与制备例167所述的基本相同的方法,不同之处在于(4S,5R)-甲基-5-(2-硝基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例170)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-硝基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例166),得到标题化合物(1.9g,70-95%)。

[0875] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.37-8.09 (m, 4H)。

[0876] 制备例172: (4R,5S)-甲基-5-(2-硝基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0877]

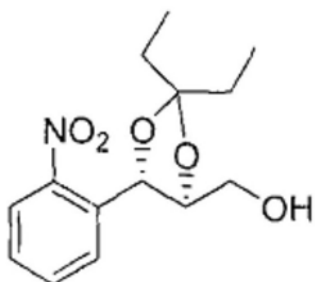


[0878] 实施与制备例170所述的基本相同的方法,不同之处在于(2R,3S)-甲基-3-(2-硝基苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例48)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-硝基苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例44),得到标题化合物(2.5g,60-85%)。

[0879] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.43-8.10 (m, 4H)。

[0880] 制备例173: ((4S,5S)-5-(2-硝基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0881]

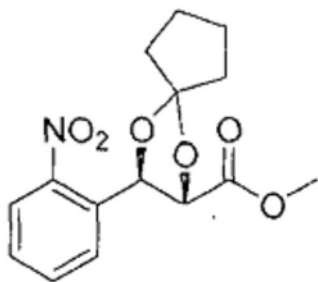


[0882] 实施与制备例171所述的基本相同的方法,不同之处在于(4R,5S)-甲基-5-(2-硝基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例172)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-硝基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例170),得到标题化合物(2.0g,70-95%)。

[0883] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.37-8.09 (m, 4H)。

[0884] 制备例174: (2S,3R)-甲基-3-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯

[0885]

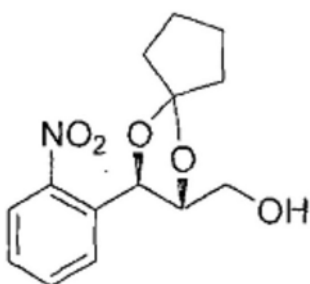


[0886] 实施与制备例170所述的基本相同的方法,不同之处在于环戊酮代替3-戊酮,得到标题化合物(2.5g,70-95%)。

[0887] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.69-1.71 (m, 4H), 1.82-1.86 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 4.40 (d, $J=7.2$, 1H), 5.39 (d, $J=7.2$, 1H), 7.44-8.06 (m, 4H)。

[0888] 制备例175: ((2R,2R)-3-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲醇

[0889]

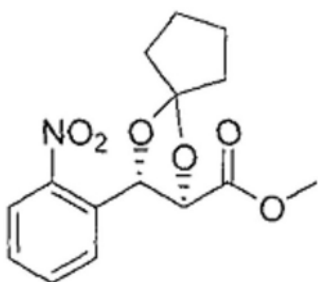


[0890] 实施与制备例171所述的基本相同的方法,不同之处在于用(2S,3R)-甲基-3-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例174)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-硝基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例170),得到标题化合物(2.1g,70-95%)。

[0891] ^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ 1.60-1.72 (m, 4H), 1.83-1.94 (m, 4H), 3.52-3.65 (m, 2H), 4.90 (t, $J=5.2$, 1H), 5.12 (d, $J=7.6$, 1H), 7.46-8.09 (m, 4H)。

[0892] 制备例176: (2R,3S)-甲基-3-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯

[0893]

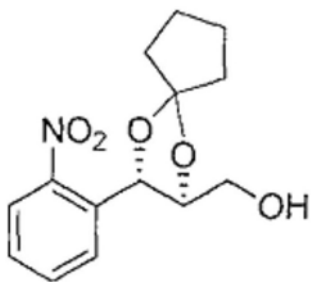


[0894] 实施与制备例172所述的基本相同的方法,不同之处在于环戊酮代替3-戊酮,得到标题化合物(2.9g,70-95%)。

[0895] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.69-1.71 (m, 4H), 1.82-1.86 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 4.40 (d, $J=7.2$, 1H), 5.39 (d, $J=7.2$, 1H), 7.44-8.06 (m, 4H)。

[0896] 制备例177: ((2S,2S)-3-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲醇

[0897]

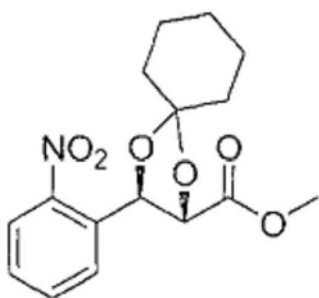


[0898] 实施与制备例175所述的基本相同的方法,不同之处在于(2R,3S)-甲基-3-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例176)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例174),得到标题化合物(2.0g,70-95%)。

[0899] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.60-1.72 (m, 4H), 1.83-1.94 (m, 4H), 3.52-3.65 (m, 2H), 4.90 (t, $J=5.2$, 1H), 5.12 (d, $J=7.6$, 1H), 7.46-8.09 (m, 4H)。

[0900] 制备例178: (2S,3R)-甲基-3-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯

[0901]

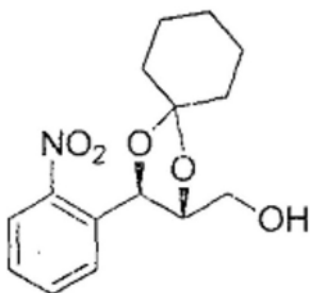


[0902] 实施与制备例174所述的基本相同的方法,不同之处在于环己酮代替环戊酮,得到标题化合物(1.7g,70-95%)。

[0903] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, $J=8.0$, 1H), 5.85 (d, $J=8.0$, 1H), 7.45-8.12 (m, 4H)。

[0904] 制备例179: ((2R,3R)-3-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲醇

[0905]

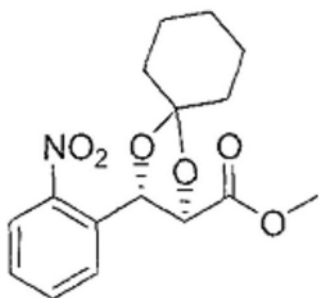


[0906] 实施与制备例175所述的基本相同的方法,不同之处在于(2S,3R)-甲基-3-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例178)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例174),得到标题化合物(1.4g,70-95%)。

[0907] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.63-1.75 (m, 10H), 3.52-3.81 (m, 2H), 3.95 (t, $J=8.0$, 1H), 5.43 (d, $J=7.6$, 1H), 7.46-8.09 (m, 4H)。

[0908] 制备例180: (2R,3S)-甲基-3-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯

[0909]

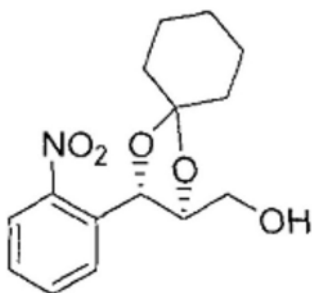


[0910] 实施与制备例176所述的基本相同的方法,不同之处在于环己酮代替环戊酮,得到标题化合物(2.2g,70-95%)。

[0911] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.61-1.69 (m, 10H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, $J=8.0$, 1H), 5.85 (d, $J=8.0$, 1H), 7.45-8.12 (m, 4H)。

[0912] 制备例181: ((2S,3S)-3-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲醇

[0913]

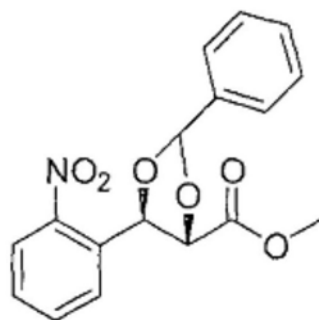


[0914] 实施与制备例179所述的基本相同的方法,不同之处在于(2R,3S)-甲基-3-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例180)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例178),得到标题化合物(1.5g,70-95%)。

[0915] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.63-1.75 (m, 10H), 3.52-3.81 (m, 2H), 3.95 (t, $J=8.0$, 1H), 5.43 (d, $J=7.6$, 1H), 7.19-7.49 (m, 4H)。

[0916] 制备例182: (4S,5R)-甲基-5-(2-硝基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0917]

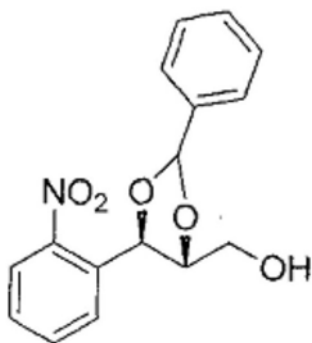


[0918] 实施与制备例178所述的基本相同的方法,不同之处在于苯甲醛代替环己酮,得到标题化合物(1.9g,50-70%)。

[0919] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=8.0$, 1H), 5.81 (d, $J=8.0$, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.96-8.12 (m, 9H)。

[0920] 制备例183: ((4R,5R)-5-(2-硝基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0921]

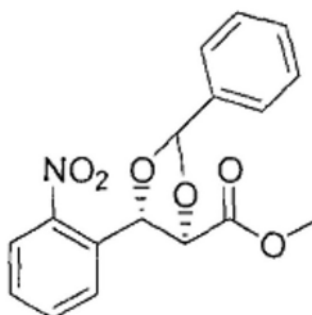


[0922] 实施与制备例179所述的基本相同的方法,不同之处在于(4S,5R)-甲基-5-(2-硝基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例182)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例174),以获取标题化合物(1.5g,70-95%)。

[0923] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 3.66 (d, $J=7.6$, 2H), 4.36 (m, 1H), 5.17 (d, $J=8.0$, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.06-8.14 (m, 9H)。

[0924] 制备例184: (4R,5S)-甲基-5-(2-硝基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0925]

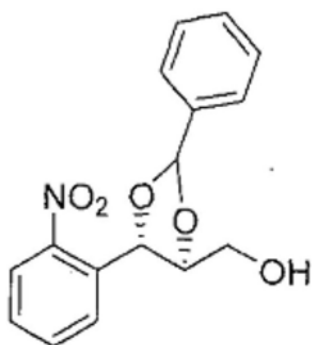


[0926] 实施与制备例180所述的基本相同的方法,不同之处在于苯甲醛代替环己酮,得到标题化合物(1.8g,50-70%)。

[0927] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=8.0$, 1H), 5.81 (d, $J=8.0$, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.96-8.12 (m, 9H)。

[0928] 制备例185: ((4S,5S)-5-(2-硝基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0929]

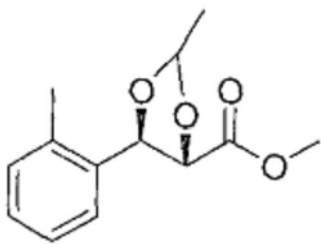


[0930] 实施与制备例183所述的基本相同的方法,不同之处在于(4R,5S)-甲基-5-(2-硝基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例184)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-硝基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例182),以获取标题化合物(1.3g,70-95%)。

[0931] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 3.66 (d, $J=7.6$, 2H), 4.36 (m, 1H), 5.17 (d, $J=8.0$, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.06-8.14 (m, 9H)。

[0932] 制备例186: (4S,5R)-甲基-5-(2-甲基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0933]

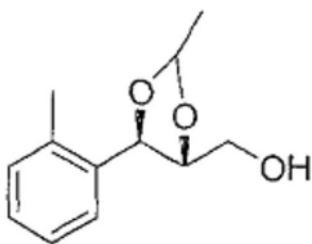


[0934] 实施与制备例60所述的基本相同的方法,不同之处在于(2S,3R)-甲基-3-(2-甲基苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例54)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例433),得到标题化合物(2.1g,70-95%)。

[0935] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.36 (d, $J=6.4$, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 5.07 (m, 1H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.82 (d, $J=7.6$, 1H), 7.19-7.39 (m, 4H)。

[0936] 制备例187: ((4R,5R)-5-(2-甲基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0937]

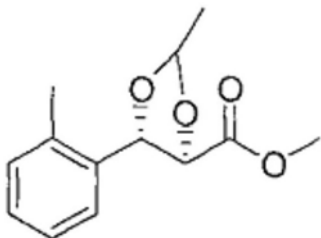


[0938] 实施与制备例185所述的基本相同的方法,不同之处在于(4S,5R)-甲基-5-(2-甲基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例186)代替(2R,3S)-甲基-3-(2-硝基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例184),得到标题化合物(1.7g,70-95%)。

[0939] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.17-7.41 (m, 4H)。

[0940] 制备例188: (4R,5S)-甲基-5-(2-甲基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0941]

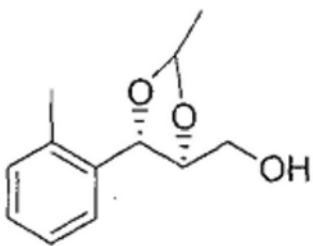


[0942] 实施与制备例186所述的基本相同的方法,不同之处在于(2R,3S)-甲基-3-(2-甲基苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例57)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-甲基苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例54),得到标题化合物(1.8g,70-95%)。

[0943] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.36 (d, $J=6.4$, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 5.07 (m, 1H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.82 (d, $J=7.6$, 1H), 7.19-7.39 (m, 4H)。

[0944] 制备例189: ((4S,5S)-5-(2-甲基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0945]

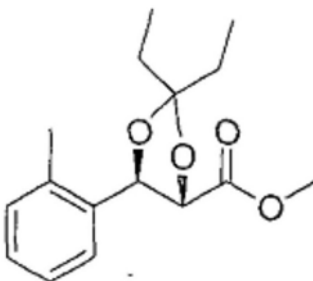


[0946] 实施与制备例187所述的基本相同的方法,不同之处在于(4R,5S)-甲基-5-(2-甲基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例188)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-甲基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例186),得到标题化合物(1.6g,70-95%)。

[0947] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.17-7.41 (m, 4H)。

[0948] 制备例190: (4S,5R)-甲基-5-(2-甲基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0949]

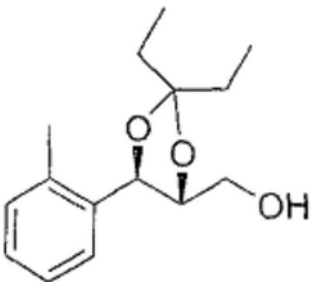


[0950] 实施与制备例170所述的基本相同的方法,不同之处在于(2S,3R)-甲基-3-(2-甲基苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例54)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-硝基苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例44),得到标题化合物(2.1g,60-85%)。

[0951] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 2.33 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.00-7.17 (m, 4H)。

[0952] 制备例191: ((4R,5R)-5-(2-甲基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0953]

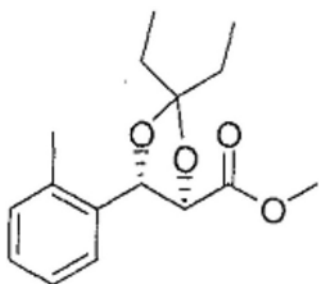


[0954] 实施与制备例187所述的基本相同的方法,所不同的是(4S,5R)-甲基-5-(2-甲基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例190)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-甲基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例186),得到标题化合物(1.7g,70-95%)。

[0955] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.15-7.39 (m, 4H)。

[0956] 制备例192: (4R,5S)-甲基-5-(2-甲基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0957]

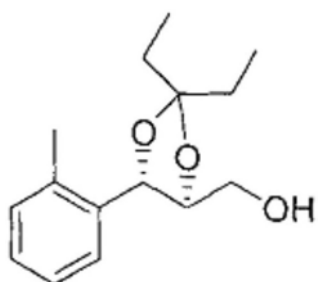


[0958] 实施与制备例190所述的基本相同的方法,不同之处在于(2R,3S)-甲基-3-(2-甲基苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例57)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-甲基苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例54),得到标题化合物(2.2g,60-85%)。

[0959] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 2.33 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=7.6$, 1H), 5.81 (d, $J=7.6$, 1H), 7.00-7.17 (m, 4H)。

[0960] 制备例193: ((4S,5S)-5-(2-甲基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[0961]

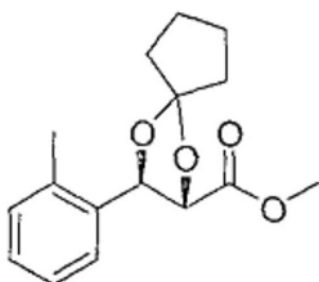


[0962] 实施与制备例191所述的基本相同的方法,不同之处在于(4R,5S)-甲基-5-(2-甲基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例192)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-甲基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例190),得到标题化合物(1.8g,70-95%)。

[0963] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.15-7.39 (m, 4H)。

[0964] 制备例194: (2S,3R)-甲基-3-(2-甲基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯

[0965]

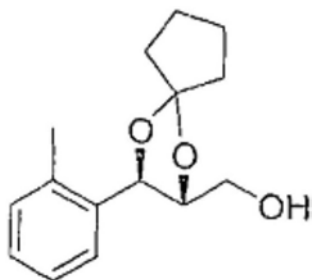


[0966] 实施与制备例190所述的基本相同的方法,不同之处在于环戊酮代替3-戊酮,得到标题化合物(2.1g,70-95%)。

[0967] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.49-1.57 (m, 4H), 1.72-1.81 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 5.14 (d, $J=7.2$, 1H), 5.89 (d, $J=7.2$, 1H), 7.02-7.25 (m, 4H)。

[0968] 制备例195: ((2R,3R)-3-(2-甲基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲醇

[0969]

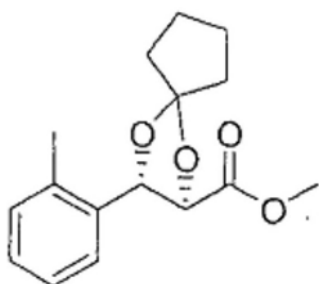


[0970] 实施与制备例191所述的基本相同的方法,不同之处在于(2S,3R)-甲基-3-(2-甲基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例194)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-甲基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例190),得到标题化合物(1.6g,70-95%)。

[0971] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.49-1.57 (m, 4H), 1.72-1.81 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 3.52-3.65 (m, 2H), 4.90 (t, J=5.2, 1H), 5.12 (d, J=7.6, 1H), 7.02-7.25 (m, 4H)。

[0972] 制备例196: (2R,3S)-甲基-3-(2-甲基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯

[0973]

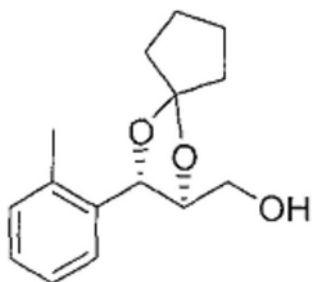


[0974] 实施与制备例192所述的基本相同的方法,不同之处在于环戊酮代替3-戊酮,得到标题化合物(2.5g,70-95%)。

[0975] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.49-1.57 (m, 4H), 1.72-1.81 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 5.14 (d, J=7.2, 1H), 5.89 (d, J=7.2, 1H), 7.02-7.25 (m, 4H)。

[0976] 制备例197: ((2S,3S)-3-(2-甲基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲醇

[0977]

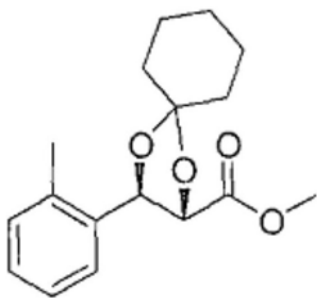


[0978] 实施与制备例195所述的基本相同的方法,不同之处在于(2R,3S)-甲基-3-(2-甲基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例196)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-甲基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例194),得到标题化合物(2.0g,70-95%)。

[0979] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.49-1.57 (m, 4H), 1.72-1.81 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 3.52-3.65 (m, 2H), 4.90 (t, J=5.2, 1H), 5.12 (d, J=7.6, 1H), 7.02-7.25 (m, 4H)。

[0980] 制备例198: (2S,3R)-甲基-3-(2-甲基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯

[0981]

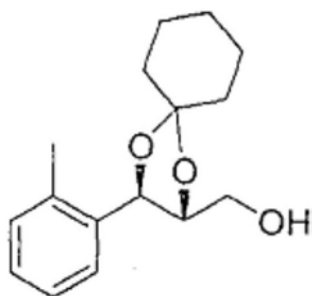


[0982] 实施与制备例194所述的基本相同的方法,不同之处在于环己酮代替环戊酮,得到标题化合物(1.8g,70-95%)。

[0983] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.61-1.69 (m, 10H), 2.34 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, J=8.0, 1H), 5.85 (d, J=8.0, 1H), 7.01-7.30 (m, 4H)。

[0984] 制备例199: ((2R,3R)-3-(2-甲基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲醇

[0985]

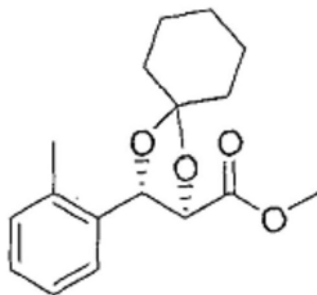


[0986] 实施与制备例195所述的基本相同的方法,不同之处在于(2S,3R)-甲基-3-(2-甲基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例198)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-甲基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例194),得到标题化合物(1.5g,70-95%)。

[0987] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.63-1.75 (m, 10H), 2.33 (s, 3H), 3.52-3.81 (m, 2H), 3.95 (t, J=8.0, 1H), 5.43 (d, J=7.6, 1H), 7.02-7.28 (m, 4H)。

[0988] 制备例200: (2R,3S)-甲基-3-(2-甲基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯

[0989]

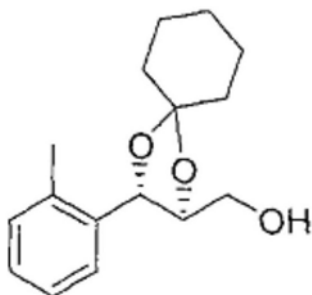


[0990] 实施与制备例196所述的基本相同的方法,不同之处在于环己酮代替环戊酮,得到标题化合物(2.2g,70-95%)。

[0991] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.61-1.69 (m, 10H), 2.34 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (d, J=8.0, 1H), 5.85 (d, J=8.0, 1H), 7.01-7.30 (m, 4H)。

[0992] 制备例201: ((2S,3S)-3-(2-甲基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲醇

[0993]

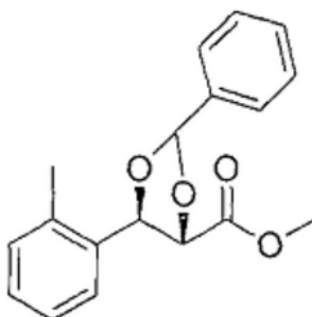


[0994] 实施与制备例199所述的基本相同的方法,不同之处在于(2R,3S)-甲基-3-(2-甲基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例200)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-甲基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例198),得到标题化合物(1.5g,70-95%)。

[0995] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ 1.63-1.75 (m, 10H), 2.33 (s, 3H), 3.52-3.81 (m, 2H), 3.95 (t, $J=8.0$, 1H), 5.43 (d, $J=7.6$, 1H), 7.02-7.28 (m, 4H)。

[0996] 制备例202: (4S,5R)-甲基-5-(2-甲基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[0997]

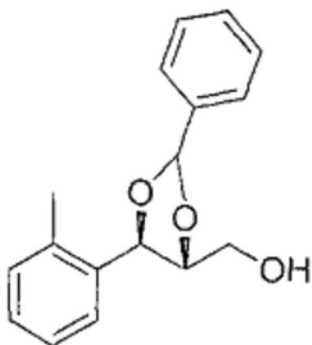


[0998] 实施与制备例198所述的基本相同的方法,不同之处在于苯甲醛代替环己酮,得到标题化合物(2.2g,50-70%)。

[0999] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 2.33 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, $J=8.0$, 1H), 5.81 (d, $J=8.0$, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.96-7.32 (m, 9H)。

[1000] 制备例203: ((4R,5R)-5-(2-甲基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[1001]

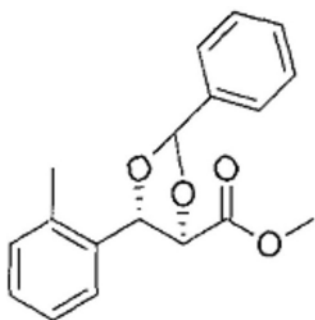


[1002] 实施与制备例199所述的基本相同的方法,不同之处在于(4S,5R)-甲基-5-(2-甲基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例202)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-甲基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例198),以获取标题化合物(1.6g,70-95%)。

[1003] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ 2.32 (s, 3H), 3.66 (d, $J=7.6$, 2H), 4.36 (m, 1H), 5.17 (d, $J=8.0$, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.99-7.33 (m, 9H)。

[1004] 制备例204: (4R,5S)-甲基-5-(2-甲基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[1005]

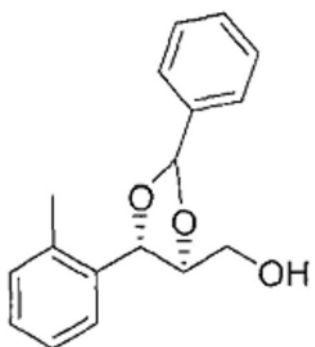


[1006] 实施与制备例200所述的基本相同的方法,不同之处在于苯甲醛代替环己酮,得到标题化合物(1.9g,50-70%)。

[1007] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 2.33 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (d, J=8.0, 1H), 5.81 (d, J=8.0, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.96-7.32 (m, 9H)。

[1008] 制备例205: ((4S,5S)-5-(2-甲基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[1009]

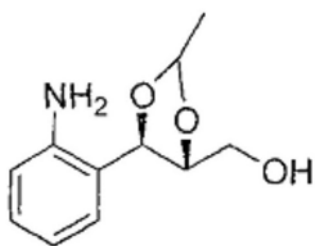


[1010] 如制备例203所描述的基本相同的方法进行的,所不同的是(4R,5S)-甲基-5-(2-甲基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸(制造例204)中的代替(4S,5R)-甲基-5-(2-甲基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例202),得到标题化合物(1.3g,70-95%)。

[1011] ^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ 2.32 (s, 3H), 3.66 (d, J=7.6, 2H), 4.36 (m, 1H), 5.17 (d, J=8.0, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.99-7.33 (m, 9H)。

[1012] 制备例206: ((4R,5R)-5-(2-氨基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[1013]

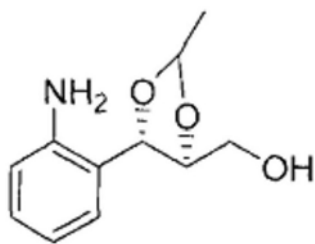


[1014] 实施与制备例47所述的基本相同的方法,不同之处在于((4R,5R)-5-(2-硝基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇(制备例167)代替((4R,5R)-5-(2-硝基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇(制备例46),得到标题化合物(1.5g,65-85%)。

[1015] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 1.37 (d, J=6.0, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, J=7.0, J=7.0, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, J=7.0, 1H), 7.57-8.08 (m, 4H)。

[1016] 制备例207: ((4S,5S)-5-(2-氨基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇。

[1017]

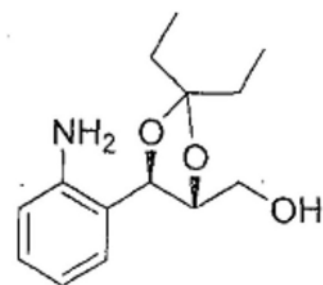


[1018] 实施与制备例47所述的基本相同的方法,不同之处在于((4S,5S)-5-(2-硝基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇(制备例169)代替((4R,5R)-5-(2-硝基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇(制备例46),以获得标题化合物(1.1g,65-85%)。

[1019] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.0$, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.57-8.08 (m, 4H)。

[1020] 制备例208: ((4R,5R)-5-(2-氨基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇

[1021]

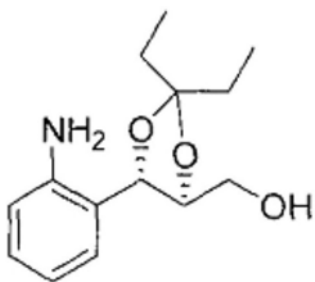


[1022] 实施与制备例47所述的基本相同的方法,所不同的是((4R,5R)-5-(2-硝基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇(制备例171)代替((4R,5R)-5-(2-硝基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇(制备例46),得到标题化合物(1.5g,65-85%)。

[1023] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.55-8.09 (m, 4H)。

[1024] 制备例209: ((4S,5S)-5-(2-氨基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇

[1025]

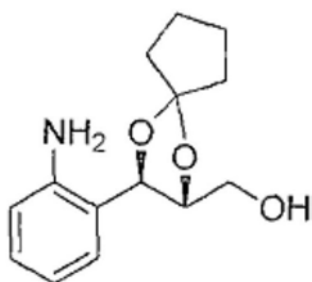


[1026] 实施与制备例47所述的基本相同的方法,所不同的是((4S,5S)-5-(2-硝基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇(制备例173)代替((4R,5R)-5-(2-硝基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇(制备例46),得到标题化合物(1.4g,65-85%)。

[1027] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H), 1.59 (m, 4H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.17 (d, $J=7.0$, 1H), 7.55-8.09 (m, 4H)。

[1028] 制备例210: ((2R,2R)-3-(2-氨基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲醇

[1029]

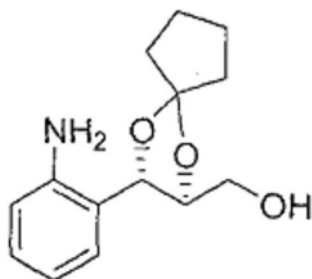


[1030] 实施与制备例47所述的基本相同的方法,所不同的是((4R,5R)-5-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲醇(制备例175)代替((4R,5R)-5-(2-硝基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇(制备例46),得到标题化合物(1.7g,65-85%)。

[1031] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.62-1.73 (m, 4H), 1.82-1.95 (m, 4H), 3.52-3.65 (m, 2H), 4.90 (t, J=5.2, 1H), 5.12 (d, J=7.6, 1H), 7.56-8.11 (m, 4H)。

[1032] 制备例211: ((2S,2S)-3-(2-氨基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲醇

[1033]

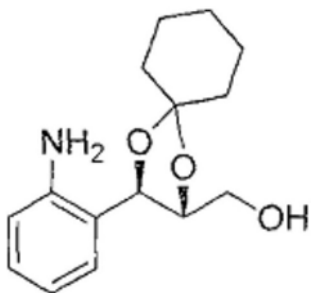


[1034] 实施与制备例47所述的基本相同的方法,所不同的是((4S,5S)-5-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲醇(制备例177)代替((4R,5R)-5-(2-硝基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇(制备例46),得到标题化合物(1.6g,65-85%)。

[1035] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.62-1.73 (m, 4H), 1.82-1.95 (m, 4H), 3.52-3.65 (m, 2H), 4.90 (t, J=5.2, 1H), 5.12 (d, J=7.6, 1H), 7.56-8.11 (m, 4H)。

[1036] 制备例212: ((2R,3R)-3-(2-氨基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲醇

[1037]

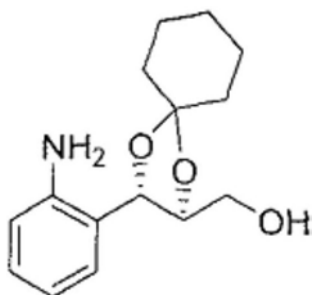


[1038] 实施与制备例47所述的基本相同的方法,所不同的是((4R,5R)-5-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲醇(制备例179)使用((4R,5R)-5-(2-硝基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇(制备例46),得到标题化合物(1.1g,65-85%)。

[1039] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.61-1.75 (m, 10H), 3.52-3.81 (m, 2H), 3.95 (t, J=8.0, 1H), 5.43 (d, J=7.6, 1H), 7.49-8.12 (m, 4H)。

[1040] 制备例213: ((2S,3S)-3-(2-氨基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲醇

[1041]

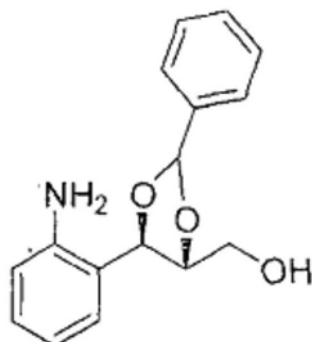


[1042] 实施与制备例47所述的基本相同的方法,所不同的是((4S,5S)-5-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲醇(制备例181)代替((4R,5R)-5-(2-硝基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇(制备例46),得到标题化合物(1.0g,65-85%)。

[1043] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.61-1.75 (m, 10H), 3.52-3.81 (m, 2H), 3.95 (t, $J=8.0$, 1H), 5.43 (d, $J=7.6$, 1H), 7.49-8.12 (m, 4H)。

[1044] 制备例214: ((4R,5R)-5-(2-氨基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇

[1045]

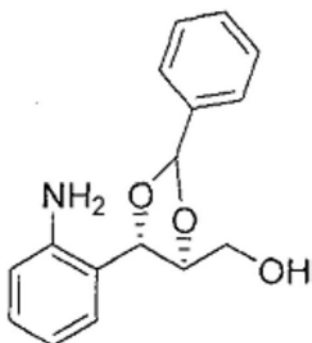


[1046] 实施与制备例47所述的基本相同的方法,所不同的是((4R,5R)-5-(2-硝基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇(制备例183)代替((4R,5R)-5-(2-硝基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇(制备例46),得到标题化合物(1.2g,65-85%)。

[1047] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 3.66 (d, $J=7.6$, 2H), 4.36 (m, 1H), 5.17 (d, $J=8.0$, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.06-8.14 (m, 9H)。

[1048] 制备例215: ((4S,5S)-5-(2-氨基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇

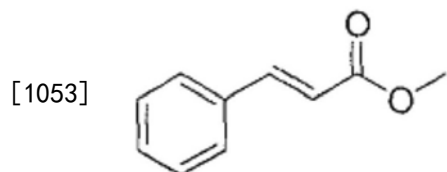
[1049]



[1050] 实施与制备例47所述的基本相同的方法,所不同的是((4S,5S)-5-(2-硝基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇(制备例185)代替((4R,5R)-5-(2-硝基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇(制备例46),得到标题化合物(0.9g,65-85%)。

[1051] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 3.66 (d, $J=7.6$, 2H), 4.36 (m, 1H), 5.17 (d, $J=8.0$, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.06-8.14 (m, 9H)。

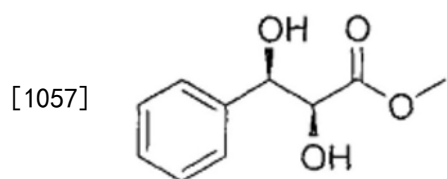
[1052] 制备例216: (E)-甲基肉桂酸酯



[1054] 将反式-肉桂酸 (7g, 47.25mmol) 和 MeOH (70ml) 加入到圆底烧瓶中。滴加 POCl₃ (0.43mL, 4.73mmol)。反应混合物在回流下搅拌3小时。反应混合物冷却至室温, 用1N NaOH 溶液淬灭。该混合物用 EtOAc 萃取并用 H₂O 洗涤。水层进一步用 EtOAc 萃取。合并的有机层用无水硫酸镁 (MgSO₄) 干燥, 过滤并在真空下浓缩 (7.1g, 80-95%)。

[1055] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): δ 3.81 (s, 3H), 6.42 (d, J=15.9, 1H), 7.37-7.39 (m, 3H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.67 (d, J=15.9, 1H)。

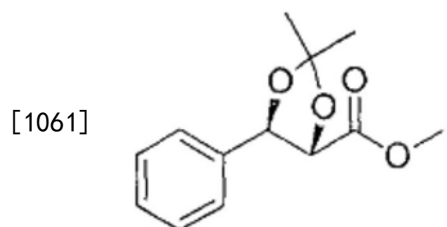
[1056] 制备例217: (2S, 3R)-甲基-3-苯基-2,3-二羟基丙酸酯



[1058] 实施与制备例36所述的基本相同的方法, 所不同的是 (E)-甲基肉桂酸酯 (制备例216) 代替 (E)-甲基-3-(2,4-二氯苯基) 丙烯酸酯 (制备例28), 得到标题化合物 (6.2g, 70-95%)。

[1059] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.70 (bs, 1H), 3.08 (bs, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.38 (d, J=2.9, 1H), 5.03 (d, J=2.9, 1H), 7.30-7.42 (m, 5H)。

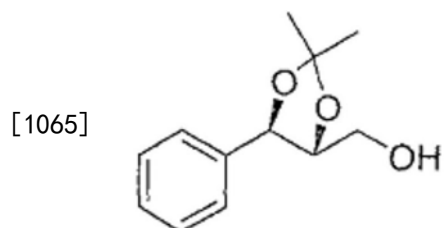
[1060] 制备例218: (4S, 5R)-甲基-2,2-二甲基-5-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯



[1062] 实施与制备例45所述的基本相同的方法, 不同之处在于 (2S, 3R)-甲基-3-苯基-2,3-二羟基丙酸酯 (制备例217) 代替 (2S, 3R)-甲基-3-(2-硝基苯基)-2,3-二羟基丙酸酯 (制备例44), 得到标题化合物 (5.6g, 70-95%)。

[1063] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.56 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.36 (d, J=7.8, 1H), 5.17 (d, J=7.8, 1H), 7.31-7.40 (m, 5H)。

[1064] 制备例219: ((4R, 5R)-5-苯基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

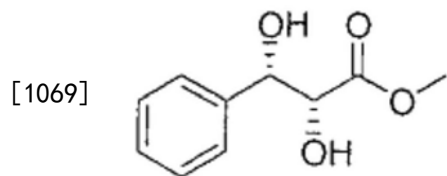


[1066] 实施与制备例46所述的基本相同的方法, 所不同的是 (4S, 5R)-甲基-2,2-二甲基-

5-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例218)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-硝基苯基)-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例45),得到标题化合物(4.4g,70-95%)。

[1067] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.41 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.79 (bs, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.68-3.76 (m, 2H), 4.76 (d, $J=8.8$, 1H), 7.18-7.28 (m, 5H)。

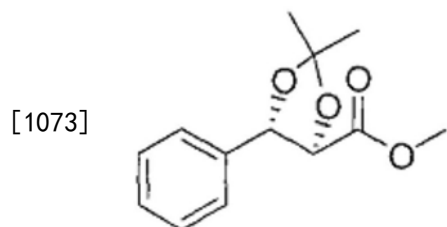
[1068] 制备例220: (2R,3S)-甲基-3-苯基-2,3-二羟基丙酸酯



[1070] 实施与制备例30所述的基本相同的方法,所不同的是(E)-甲基肉桂酸酯(制备例216)代替(E)-甲基-3-(2,4-二氯苯基)丙烯酸酯(制备例28),得到标题化合物(8.6g,70-95%)。

[1071] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.70 (bs, 1H), 3.08 (bs, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.38 (d, $J=2.9$, 1H), 5.03 (d, $J=2.9$, 1H), 7.30-7.42 (m, 5H)。

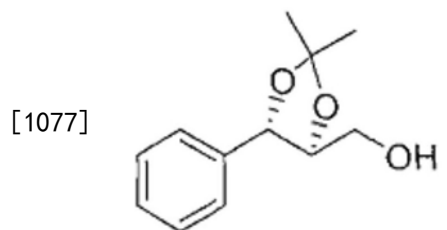
[1072] 制备例221: (4R,5S)-甲基-2,2-二甲基-5-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯



[1074] 实施与制备例45所述的基本相同的方法,不同之处在于(2S,3R)-甲基-3-苯基-2,3-二羟基丙酸酯(制备例217)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-硝基苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例44),得到标题化合物(5.6g,70-95%)。

[1075] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.56 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.36 (d, $J=7.8$, 1H), 5.17 (d, $J=7.8$, 1H), 7.31-7.40 (m, 5H)。

[1076] 制备例222: ((4S,5S)-5-苯基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

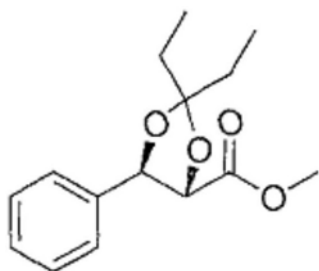


[1078] 实施与制备例46所述的基本相同的方法,所不同的是(4R,5S)-甲基-2,2-二甲基-5-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例221)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-硝基苯基)-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例45),得到标题化合物(6.5g,70-95%)。

[1079] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.41 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.79 (bs, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.68-3.76 (m, 2H), 4.76 (d, $J=8.8$, 1H), 7.18-7.28 (m, 5H)。

[1080] 制备例223: (4S,5R)-甲基-2,2-二乙基-5-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[1081]

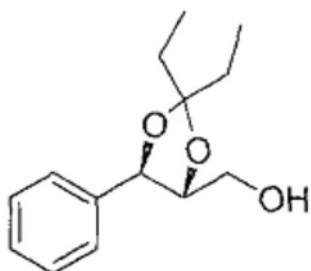


[1082] 实施与制备例190所述的基本相同的方法,不同之处在于(2S,3R)-甲基-3-苯基-2,3-二羟基丙酸酯(制备例217)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-甲基苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例54),得到标题化合物(1.9g,70-95%)。

[1083] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.01 (t, J =7.4, 1H), 1.06 (t, J =7.6, 3H), 1.78-1.90 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 5.12 (d, J =8.4, 1H), 7.32-7.45 (m, 5H)。

[1084] 制备例224: ((4R,5R)-5-苯基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[1085]

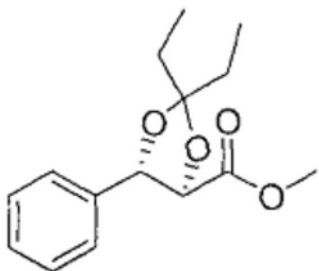


[1086] 实施与制备例219所述的基本相同的方法,所不同的是(4S,5R)-甲基-2,2-二乙基-5-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例223)代替(4S,5R)-甲基-2,2-二甲基-5-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例218),得到标题化合物(1.3g,70-95%)。

[1087] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.00 (t, J =7.6, 1H), 1.06 (t, J =7.4, 1H), 1.74-1.90 (m, 4H), 3.64 (ddd, J =3.4, 8.4, 12.1, 1H), 3.84-3.91 (m, 2H), 4.89 (d, J =8.8, 1H), 7.30-7.43 (m, 5H)。

[1088] 制备例225: (4R,5S)-甲基-2,2-二乙基-5-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[1089]

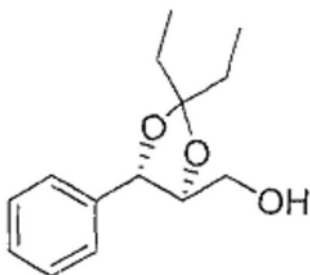


[1090] 实施与制备例223所述的基本相同的方法,不同之处在于(2R,3S)-甲基-3-苯基-2,3-二羟基丙酸酯(制备例220)代替(2S,3R)-甲基-3-苯基-2,3-二羟基丙酸酯(制备例217),得到标题化合物(5.6g,70-95%)。

[1091] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.01 (t, J =7.4, 1H), 1.06 (t, J =7.6, 3H), 1.78-1.90 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 5.12 (d, J =8.4, 1H), 7.32-7.45 (m, 5H)。

[1092] 制备例226: ((4S,5S)-5-苯基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[1093]

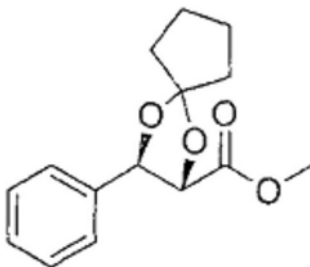


[1094] 实施与制备例224所述的基本相同的方法,所不同的是(4R,5S)-甲基-2,2-二甲基-5-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例225)代替(4S,5R)-甲基-2,2-二甲基-5-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例218),得到标题化合物(6.5g,70-95%)。

[1095] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.00 (t, J = 7.6, 1H), 1.06 (t, J = 7.4, 1H), 1.74-1.90 (m, 4H), 3.64 (ddd, J = 3.4, 8.4, 12.1, 1H), 3.84-3.91 (m, 2H), 4.89 (d, J = 8.8, 1H), 7.30-7.43 (m, 5H)。

[1096] 制备例227: (2S,3R)-甲基-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯

[1097]

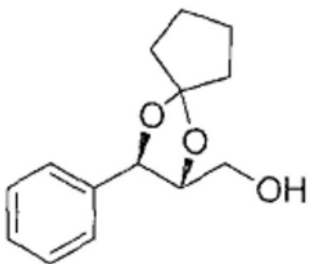


[1098] 实施与制备例223所述的基本相同的方法,不同之处在于环戊酮代替3-戊酮,得到标题化合物(0.9g,50-75%)。

[1099] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.71-1.80 (m, 4H), 1.87-1.94 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.35 (d, J = 7.2, 1H), 5.08 (d, J = 7.2, 1H), 7.32-7.45 (m, 5H)。

[1100] 制备例228: ((2R,3R)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲醇

[1101]

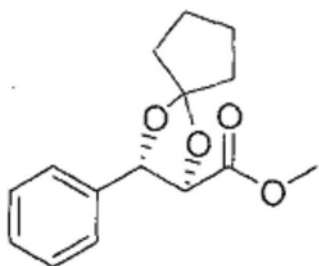


[1102] 实施与制备例224所述的基本相同的方法,不同之处在于(2S,3R)-甲基-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例227)代替的(4S,5R)-甲基-2,2-二乙基-5-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例223),得到标题化合物(0.7g,70-95%)。

[1103] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.69-1.82 (m, 4H), 1.85-2.03 (m, 4H), 3.66 (ddd, J = 3.7, 8.1, 12.1, 1H), 3.83-3.90 (m, 2H), 4.84 (d, J = 8.4, 1H), 7.26-7.41 (m, 5H)。

[1104] 制备例229: (2R,3S)-甲基-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯

[1105]

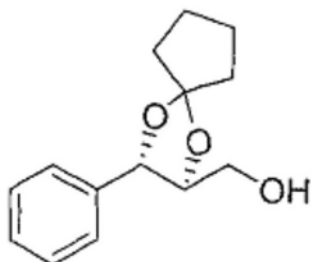


[1106] 实施与制备例225所述的基本相同的方法,不同之处在于环戊酮代替3-戊酮,得到标题化合物(0.8g,50-75%)。

[1107] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.71-1.80 (m, 4H), 1.87-1.94 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.35 (d, J = 7.2, 1H), 5.08 (d, J = 7.2, 1H), 7.32-7.45 (m, 5H)。

[1108] 制备例230: ((2S,3S)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲醇

[1109]

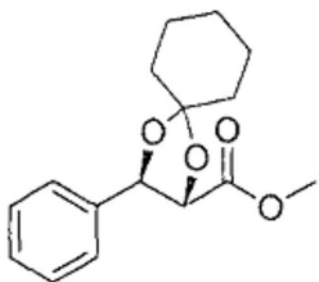


[1110] 实施与制备例228所述的基本相同的方法,所不同的是(2R,3S)-甲基-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例229)代替(2S,3R)-甲基-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例227),得到标题化合物(0.5g,70-95%)。

[1111] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.69-1.82 (m, 4H), 1.85-2.03 (m, 4H), 3.66 (ddd, J = 3.7, 8.1, 12.1, 1H), 3.83-3.90 (m, 2H), 4.84 (d, J = 8.4, 1H), 7.26-7.41 (m, 5H)。

[1112] 制备例231: (2S,3R)-甲基-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯

[1113]

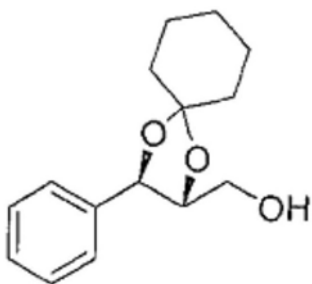


[1114] 实施与制备例227所述的基本相同的方法,不同之处在于环己酮代替环戊酮,得到标题化合物(1.4g,50-75%)。

[1115] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.41-1.49 (m, 2H), 1.58-1.76 (m, 4H), 1.79-1.90 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.36 (d, J = 7.6, 1H), 5.16 (d, J = 7.2, 1H), 7.31-7.44 (m, 5H)。

[1116] 制备例232: ((2R,3R)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲醇

[1117]

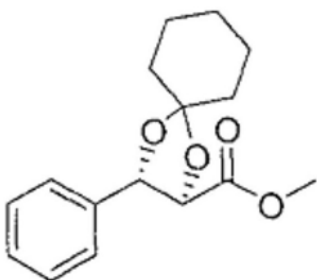


[1118] 实施与制备例224所述的基本相同的方法,不同之处在于(2S,3R)-甲基-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例231)代替(4S,5R)-甲基-2,2-二乙基-5-苯基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例223),以得到标题化合物(1.0g,70-95%)。

[1119] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.41-1.50 (m, 2H), 1.61-1.89 (m, 8H), 3.60-3.66 (m, 1H), 3.85-3.90 (m, 2H), 4.91 (d, J = 8.4, 1H), 7.30-7.42 (m, 5H)。

[1120] 制备例233: (2R,3S)-甲基-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯

[1121]

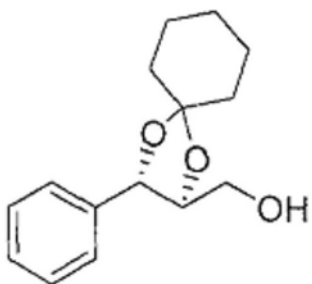


[1122] 实施与制备例229所述的基本相同的方法,不同的是环己酮代替环戊酮,以获得标题化合物(1.2g,50-75%)。

[1123] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.41-1.49 (m, 2H), 1.58-1.76 (m, 4H), 1.79-1.90 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.36 (d, J = 7.6, 1H), 5.16 (d, J = 7.2, 1H), 7.31-7.44 (m, 5H)。

[1124] 制备例234: ((2S,3S)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲醇

[1125]

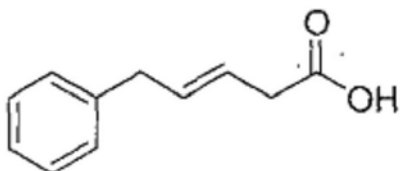


[1126] 实施与制备例232所述的基本相同的方法,所不同的是(2R,3S)-甲基-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例233)代替(2S,3R)-甲基-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例231),得到标题化合物(0.8g,70-95%)。

[1127] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.41-1.50 (m, 2H), 1.61-1.89 (m, 8H), 3.60-3.66 (m, 1H), 3.85-3.90 (m, 2H), 4.91 (d, J = 8.4, 1H), 7.30-7.42 (m, 5H)。

[1128] 制备例235: (E)-5-苯基-戊-3-烯酸

[1129]

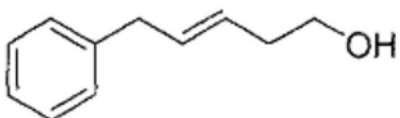


[1130] 用醋酸(0.1mL, 1.49mmol)和哌啶(0.15mL, 1.49mmol)的DMSO(4mL)溶液处理丙二酸(17.06g, 163.96mmol)的DMSO(65mL)溶液。反应溶液温热至65℃, 1.5小时内滴加氢化肉桂醛(10g, 74.53mmol)逐滴加入。在加入结束后, 反应混合物在65℃下再搅拌2小时。溶液冷却至室温, 在H₂O吸收并用Et₂O萃取。合并的有机萃取液用5%的KHSO₄水溶液和盐水洗涤, 用MgSO₄干燥, 并蒸发至干。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物(10.4g, 75-90%)。

[1131] ¹HNMR(400MHz, CDCl₃): δ=3.19(d, J=6.9, 2H), 3.46(d, J=6.9, 2H), 5.69-5.78(m, 1H), 5.83-5.91(m, 1H), 7.01-7.56(m, 5H), 11.79(s, 1H)。

[1132] 制备例236: (E)-5-苯基戊-3-烯-1-醇

[1133]

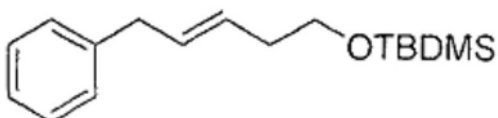


[1134] 在0℃向LAH(LiAlH₄, 3.3g, 86.73mmol)的THF(66mL)的搅拌溶液中滴加(E)-5-苯基戊-3-烯酸(制备例235, 11.0g, 57.82mmol)的THF(44mL)溶液, 然后在室温下搅拌1h。在0℃下用H₂O淬灭反应混合物, 通过硅藻土过滤, EtOAc洗涤, 无水硫酸镁(MgSO₄)干燥, 过滤并浓缩。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物(7.2g, 70-90%)。

[1135] ¹HNMR(400MHz, CDCl₃): δ=1.40(bs, 1H), 2.31(q, J=6.3, 2H), 3.37(d, J=6.8, 2H), 3.66(t, J=6.4, 2H), 5.49(dt, J=4.9, 11.0, 1H), 5.73(dt, J=4.8, 10.9, 1H), 7.17-7.31(m, 5H)。

[1136] 制备例237: (E)-叔丁基二甲基(5-苯基戊-3-烯氧基)硅烷

[1137]

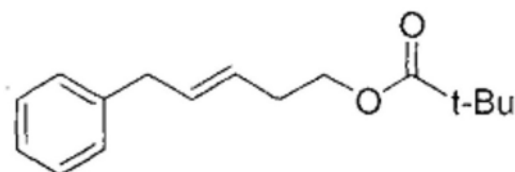


[1138] 在0℃向(E)-5-苯基戊-3-烯-1-醇(制备例236, 6.3g, 38.83mmol)在CH₂Cl₂的搅拌溶液中加入咪唑(3.4g, 50.48mmol)和TBDMS-Cl(7.6g, 50.48mmol), 然后在室温下搅拌1h。用EtOAc稀释所得混合物, 用水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并减压浓缩。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物(10.6g, 80-98%)。

[1139] ¹HNMR(400MHz, CDCl₃): δ=0.00(s, 6H), 0.84(s, 9H), 2.21(ddd, J=6.8, 13.6, 0.8, 2H), 3.29(d, J=6.8, 2H), 3.59(t, J=6.8, 2H), 5.41-5.49(m, 1H), 5.56-5.63(m, 1H), 7.13-7.26(m, 5H)。

[1140] 制备例238: (E)-5-苯基戊-3-烯新戊酸酯

[1141]

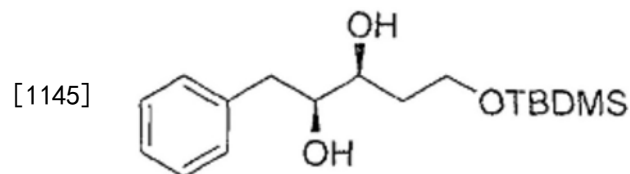


[1142] 在0℃向(E)-5-苯基戊-3-烯-1-醇(制备例236, 3.8g, 23.42mmol)的CH₂Cl₂(40mL)

的搅拌溶液中加入吡啶 (2.3mL, 28.1mmol) 和新戊酰氯 (3.5ml, 28.1mmol)。混合物搅拌14小时。用CH₂Cl₂稀释所得混合物, 用水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并减压浓缩。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物 (5.5g, 80-95%)。

[1143] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): δ=1.17 (s, 9H), 2.36 (q, J=6.7, 2H), 3.34 (d, J=6.8, 2H), 4.09 (t, J=6.8, 2H), 5.45-5.51 (m, 1H), 5.64-5.69 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 3H), 7.26-7.30 (m, 2H)。

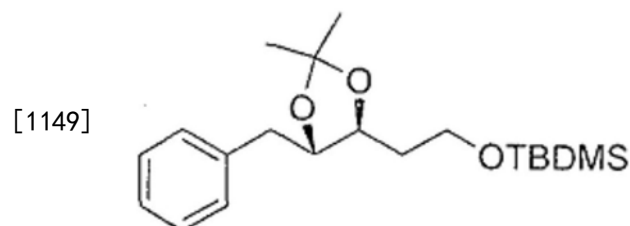
[1144] 制备例239: (2S, 3S)-5-(叔丁基二甲基硅氧烷)-1-苯基戊烷-2, 3-二醇



[1146] 实施与制备例217所述的基本相同的方法, 所不同的是 (E)-叔丁基二甲基 (5-苯基戊-3-烯氧基) 硅烷 (制备例237) 代替 (E)-甲基肉桂酸酯 (制备例216), 得到标题化合物 (8.7g, 70-95%)。

[1147] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): δ=0.00 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 1.57-1.62 (m, 1H), 1.73-1.80 (m, 1H), 2.51 (d, J=6.0, 1H), 2.77 (dq, J=6.9, 14.9, 2H), 3.50 (d, J=3.6, 1H), 3.59-3.62 (m, 1H), 3.66 (dq, J=3.4, 5.4, 1H), 3.72-3.82 (m, 2H), 7.12-7.25 (m, 5H)。

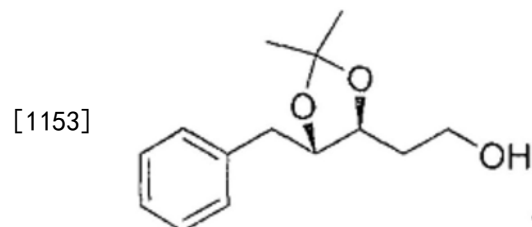
[1148] 制备例240: (2-((4S, 5S)-5-苄基-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-基) 乙氧基) (叔丁基) 二甲基硅烷



[1150] 实施与制备例218所述的基本相同的方法, 不同之处在于 (2S, 3S)-5-(叔丁基二甲基硅氧)-1-苯基戊烷-2, 3-二醇 (制备例239) 代替 (2R, 3S)-甲基-3-苯基-2, 3-二羟基丙酸酯 (制备例217), 得到标题化合物 (9.5g, 70-95%)。

[1151] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): δ=0.00 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 1.29 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.52-1.58 (m, 2H), 2.87 (dq, J=5.5, 14.2, 2H), 3.64-3.69 (m, 2H), 3.80-3.88 (m, 2H), 7.18-7.27 (m, 5H)。

[1152] 制备例241: 2-((4S, 5S)-5-苄基-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-基) 乙醇

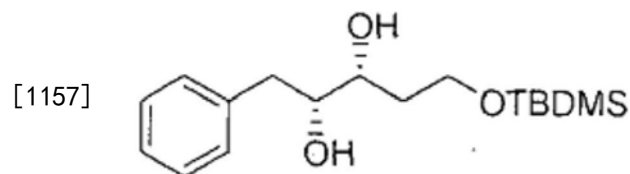


[1154] 在室温下向 (2-((4S, 5S)-5-苄基-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-基) 乙氧基) (叔丁基) 二甲基硅烷 (制备例240, 11.5g, 32.80mmol) 的 THF (115ml) 的搅拌溶液中缓慢加入四丁基氟化铵 (TBAF, 1.0M 的 THF 溶液, 48.8mL, 48.8mmol)。混合物搅拌5小时。用 EtOAc 稀释所

得混合物,用水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物(7.3g,80-95%)。

[1155] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.50-1.63 (m, 2H), 2.29 (t, J =5.4, 1H), 2.82 (dd, J =5.8, 13.8, 1H), 3.01 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.72 (q, J =5.5, 2H), 3.86 (dt, J =3.2, 8.4, 1H), 3.92-3.97 (m, 1H), 7.22-7.32 (m, 5H)。

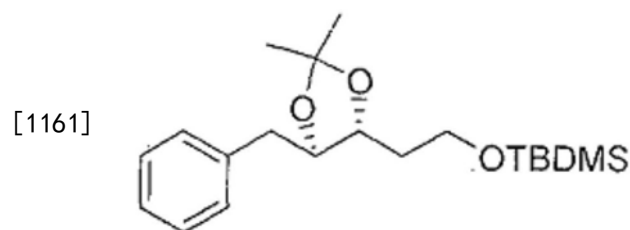
[1156] 制备例242: (2R, 3R)-5-(叔丁基二甲基硅氧基)-1-苯基戊烷-2,3-二醇



[1158] 实施与制备例220所述的基本相同的方法,所不同的是(E)-叔丁基二甲基(5-苯基戊-3-烯氧基)硅烷(制备例237)代替(E)-甲基肉桂酸酯(制备例216),得到标题化合物(10.6g,70-95%)。

[1159] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.00 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 1.57-1.62 (m, 1H), 1.73-1.80 (m, 1H), 2.51 (d, J =6.0, 1H), 2.77 (dq, J =6.9, 14.9, 2H), 3.50 (d, J =3.6, 1H), 3.59-3.62 (m, 1H), 3.66 (d, J =3.1, 5.4, 1H), 3.72-3.82 (m, 2H), 7.12-7.25 (m, 5H)。

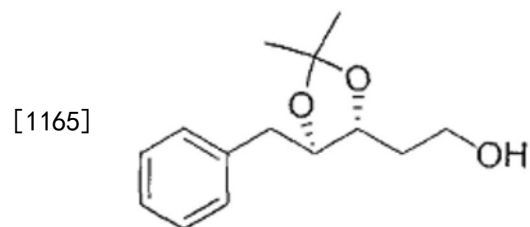
[1160] 制备例243: (2-((4R, 5R)-5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷



[1162] 实施与制备例221所述的基本相同的方法,不同之处在于(2R, 3R)-5-(叔丁基二甲基硅氧基)-1-苯基戊烷-2,3-二醇(制备例242)代替(2R, 3S)-甲基-3-苯基-2,3-二羟基丙酸酯(制备例217),得到标题化合物(11.5g,70-95%)。

[1163] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.00 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 1.29 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.52-1.58 (m, 2H), 2.87 (dq, J =5.5, 14.2, 2H), 3.64-3.69 (m, 2H), 3.80-3.88 (m, 2H), 7.18-7.27 (m, 5H)。

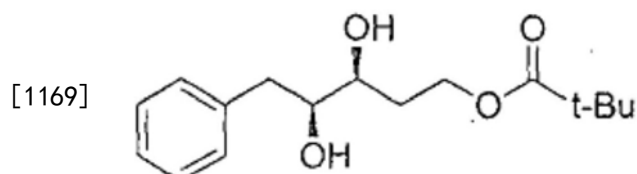
[1164] 制备例244: 2-((4R, 5R)-5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙醇



[1166] 实施与制备例241所述的基本相同的方法,不同之处在于(2-((4R, 5R)-5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙氧基)(叔丁基二甲基硅烷(制备例243)代替(2-((4S, 5S)-5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙氧基)(叔丁基二甲基硅烷(制备例240),得到标题化合物(7.4g,80-95%)。

[1167] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ = 1.38 (s, 3H) , 1.40 (s, 3H) , 1.50-1.63 (m, 2H) , 2.29 (t, J = 5.4, 1H) , 2.82 (dd, J = 5.8, 13.8, 1H) , 3.01 (dd, J = 6.4, 14.0, 1H) , 3.72 (q, J = 5.5, 2H) , 3.86 (dt, J = 3.2, 8.4, 1H) , 3.92-3.97 (m, 1H) , 7.22-7.32 (m, 5H) 。

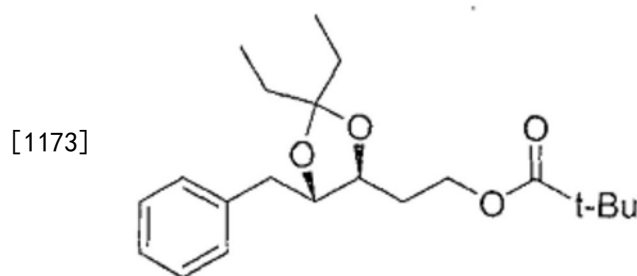
[1168] 制备例245: (3S, 4S) -3, 4-二羟基-5-苯基戊基新戊酸酯



[1170] 实施与制备例239所述的基本相同的方法, 不同的是 (E) -5-苯基戊-3-烯基新戊酸酯(制备例238) 代替 (E) -叔丁基二甲基 (5-苯基戊-3-烯氧基) 硅烷(制备例237), 得到标题化合物 (5.5g, 70-95%) 。

[1171] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ = 1.16 (s, 9H) , 1.83-1.88 (m, 2H) , 2.08 (d, J = 4.8, 1H) , 2.67 (d, J = 5.2, 1H) , 2.80 (dd, J = 8.0, 13.6, 1H) , 2.92 (dd, J = 5.2, 13.6, 1H) , 3.50-3.55 (m, 1H) , 3.66-3.71 (m, 1H) , 4.09-4.19 (m, 1H) , 4.35-4.41 (m, 1H) , 7.22-7.25 (m, 3H) , 7.29-7.33 (m, 2H) 。

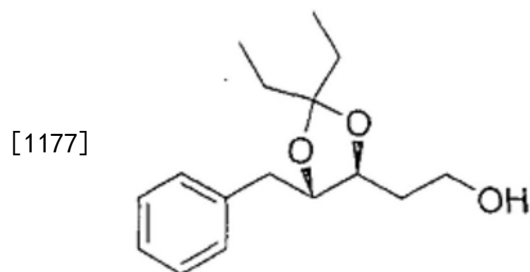
[1172] 制备例246: 2-((4S, 5S) -5-苄基-2, 2-二乙基-1, 3-二氧戊环-4-基) 乙基新戊酸酯



[1174] 实施与制备例223所述的基本相同的方法, 所不同的是 (3S, 4S) -3, 4-二羟基-5-苯基戊基新戊酸酯(制备例245) 代替 (2R, 3S) -甲基-3-苯基-2, 3-二羟基丙酸酯(制备例217), 得到标题化合物 (0.9g, 70-95%) 。

[1175] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ = 1.15 (s, 9H) , 1.76 (q, J = 7.6, 2H) , 1.84-1.90 (m, 2H) , 2.00-2.07 (m, 2H) , 3.85 (dt, J = 3.7, 8.5, 1H) , 4.14-4.27 (m, 2H) , 5.17 (d, J = 8.4, 1H) , 7.22-7.28 (m, 1H) , 7.32-7.38 (m, 2H) , 7.64 (dd, J = 1.4, 7.8, 1H) 。

[1176] 制备例247: 2-((4S, 5S) -5-苄基-2, 2-二乙基-1, 3-二氧戊环-4-基) 乙醇

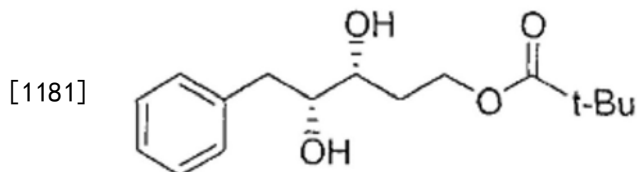


[1178] 向2-((4S, 5S) -5-苄基-2, 2-二乙基-1, 3-二氧戊环-4-基) 乙基新戊酸酯(制备例246, 1.0g, 2.87mmol) 的MeOH (10ml) 溶液中加入甲醇钠 (0.47g, 8.61mmol), 然后温热至45℃。混合物搅拌14小时。用EtOAc稀释所得混合物, 用水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并减压浓

缩。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物(0.7g, 80-95%)。

[1179] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.89 (t, J =7.4, 6H), 1.44-1.50 (m, 1H), 1.54-1.66 (m, 5H), 2.37 (t, J =5.6, 1H), 2.80 (dd, J =5.6, 14.0, 1H), 3.03 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.72 (q, J =5.5, 2H), 3.80-3.85 (m, 1H), 3.89-3.94 (m, 1H), 7.21-7.24 (m, 3H), 7.28-7.31 (m, 2H)。

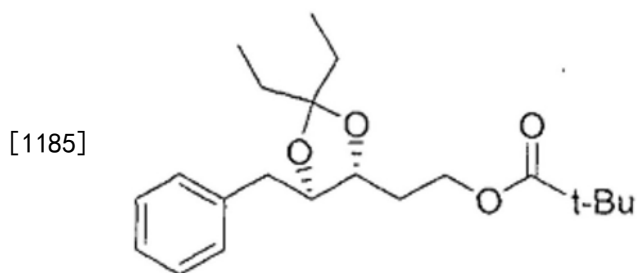
[1180] 制备例248: (3R, 4R)-3,4-二羟基-5-苯基戊基新戊酸酯



[1182] 实施与制备例242所述的基本相同的方法,不同的是(E)-5-苯基戊-3-烯基新戊酸酯(制备例238)代替(E)-叔丁基二甲基(5-苯基戊-3-烯氧基)硅烷(制备例237),得到标题化合物(4.5g, 70-95%)。

[1183] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.16 (s, 9H), 1.83-1.88 (m, 2H), 2.08 (d, J =4.8, 1H), 2.67 (d, J =5.2, 1H), 2.80 (dd, J =8.0, 13.6, 1H), 2.92 (dd, J =5.2, 13.6, 1H), 3.50-3.55 (m, 1H), 3.66-3.71 (m, 1H), 4.09-4.19 (m, 1H), 4.35-4.41 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 3H), 7.29-7.33 (m, 2H)。

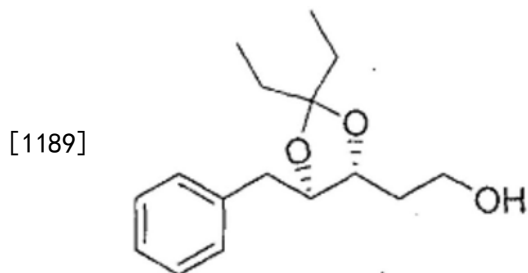
[1184] 制备例249: (2-((4R, 5R)-5-苄基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基)新戊酸酯



[1186] 实施与制备例246所述的基本相同的方法,不同之处在于(3R, 4R)-3,4-二羟基-5-苯基戊基新戊酸酯(制备例248)代替(3S, 4S)-3,4-二羟基-5-苯基戊基新戊酸酯(制备例245),得到标题化合物(1.1g, 70-95%)。

[1187] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.15 (s, 9H), 1.76 (q, J =7.6, 2H), 1.84-1.90 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 2H), 3.85 (dt, J =3.7, 8.5, 1H), 4.14-4.27 (m, 2H), 5.17 (d, J =8.4, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.64 (dd, J =1.4, 7.8, 1H)。

[1188] 制备例250: 2-((4R, 5R)-5-苄基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙醇

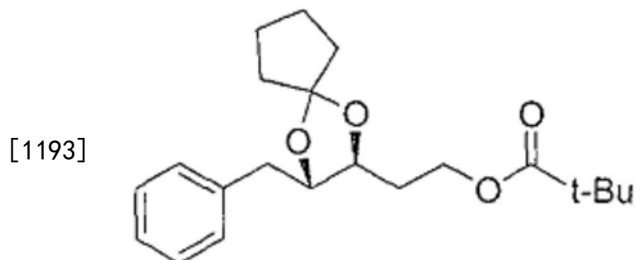


[1190] 实施与制备例247所述的基本相同的方法进行,不同之处在于(2-((4R, 5R)-5-苄基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基)新戊酸酯(制备例249)代替(2-((4S, 5S)-5-苄基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基)新戊酸酯(制备例249)。

基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基新戊酸酯(制备例246),得到标题化合物(0.9g, 80-95%)。

[1191] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.89 (t, J =7.4, 6H), 1.44-1.50 (m, 1H), 1.54-1.66 (m, 5H), 2.37 (t, J =5.6, 1H), 2.80 (dd, J =5.6, 14.0, 1H), 3.03 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.72 (q, J =5.5, 2H), 3.80-3.85 (m, 1H), 3.89-3.94 (m, 1H), 7.21-7.24 (m, 3H), 7.28-7.31 (m, 2H)。

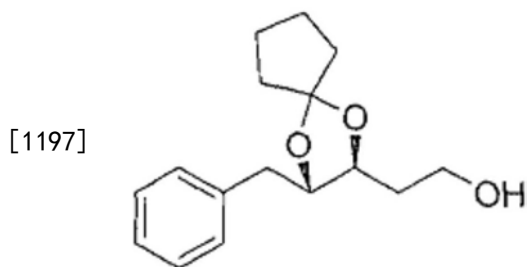
[1192] 制备例251: 2-((2S,3S)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基新戊酸酯



[1194] 实施与制备例246所述的基本相同的方法,不同之处在于环戊酮代替3-戊酮,得到标题化合物(1.2g, 60-85%)。

[1195] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.18 (s, 9H), 1.53-1.80 (m, 10H), 2.81 (dd, J =6.0, 13.6, 1H), 3.00 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.84-3.89 (m, 1H), 4.05-4.16 (m, 2H), 7.20-7.24 (m, 3H), 7.27-7.31 (m, 2H)。

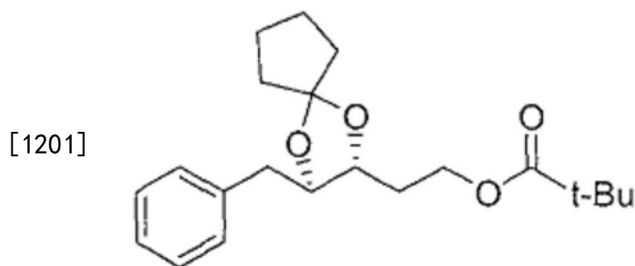
[1196] 制备例252: 2-((2S,3S)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙醇



[1198] 实施与制备例247所述的基本相同的方法,不同的是2-((2S,3S)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基新戊酸酯(制备例251)代替(2-((4S,5S)-5-苄基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基新戊酸酯(制备例246),得到标题化合物(0.7g, 80-95%)。

[1199] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.44-1.51 (m, 1H), 1.56-1.60 (m, 1H), 1.63-1.70 (m, 4H), 1.72-1.81 (m, 4H), 2.26 (t, J =5.4, 1H), 2.80 (dd, J =6.0, 14.0, 1H), 3.03 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.71 (q, J =5.5, 2H), 3.81-3.92 (m, 2H), 7.22-7.24 (m, 3H), 7.28-7.32 (m, 2H)。

[1200] 制备例253: 2-((2R,3R)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基新戊酸酯

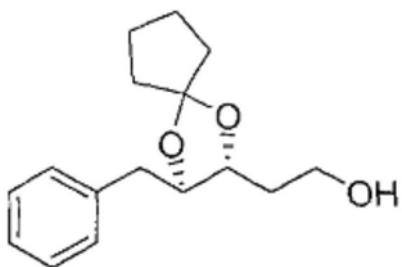


[1202] 实施与制备例249所述的基本相同的方法,不同之处在于环戊酮代替3-戊酮,得到标题化合物(1.7g, 60-85%)。

[1203] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ = 1.18 (s, 9H) , 1.53-1.80 (m, 10H) , 2.81 (dd, J = 6.0, 13.6, 1H) , 3.00 (dd, J = 6.4, 14.0, 1H) , 3.75-3.80 (m, 1H) , 3.84-3.89 (m, 1H) , 4.05-4.16 (m, 2H) , 7.20-7.24 (m, 3H) , 7.27-7.31 (m, 2H) 。

[1204] 制备例254: 2-((2R,3R)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙醇

[1205]

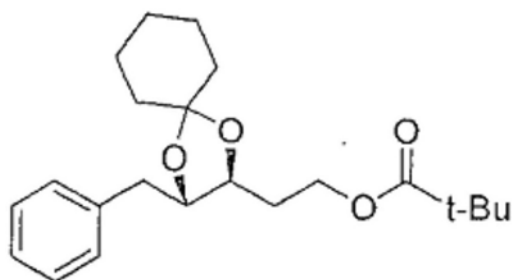


[1206] 实施与制备例252所述的基本相同的方法,不同的是2-((2R,3R)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬基-2-基)乙基新戊酸酯(制备例253)代替2-((2S,3S)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基新戊酸乙酯(制备例251),得到标题化合物(0.8g, 80-95%)。

[1207] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ = 1.44-1.51 (m, 1H) , 1.56-1.60 (m, 1H) , 1.63-1.70 (m, 4H) , 1.72-1.81 (m, 4H) , 2.26 (t, J = 5.4, 1H) , 2.80 (dd, J = 6.0, 14.0, 1H) , 3.03 (dd, J = 6.4, 14.0, 1H) , 3.71 (q, J = 5.5, 2H) , 3.81-3.92 (m, 2H) , 7.22-7.24 (m, 3H) , 7.28-7.32 (m, 2H) 。

[1208] 制备例255: 2-((2S,3S)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基新戊酸酯

[1209]

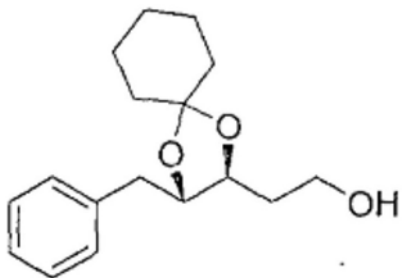


[1210] 实施与制备例251所述的基本相同的方法,不同之处在于环己酮代替环戊酮,得到标题化合物(1.4g, 60-85%)。

[1211] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ = 1.18 (s, 9H) , 1.53-1.60 (m, 10H) , 1.61-1.66 (m, 2H) , 2.83 (dd, J = 5.6, 14.0, 1H) , 2.98 (dd, J = 6.0, 14.0, 1H) , 3.78 (dt, J = 3.5, 8.2, 1H) , 3.86-3.91 (m, 1H) , 4.11-4.15 (m, 2H) , 7.20-7.31 (m, 5H) 。

[1212] 制备例256: 2-((2S,3S)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙醇

[1213]

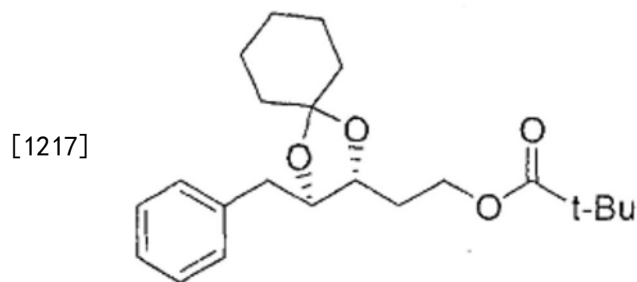


[1214] 实施与制备例254所述的基本相同的方法,不同的是2-((2S,3S)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基新戊酸酯(制备例255)代替2-((2R,3R)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基新戊酸酯(制备例253),得到标题化合物(1.0g, 80-95%)。

[1215] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ = 1.34-1.43 (m, 2H) , 1.48-1.61 (m, 10H) , 2.42 (t, J = 5.6,

1H), 2.81 (dd, J=5.6, 14.0, 1H), 3.02 (dd, J=6.2, 13.8, 1H), 3.72 (q, J=5.5, 2H), 3.82-3.87 (m, 1H), 3.91-3.96 (m, 1H), 7.21-7.31 (m, 5H)。

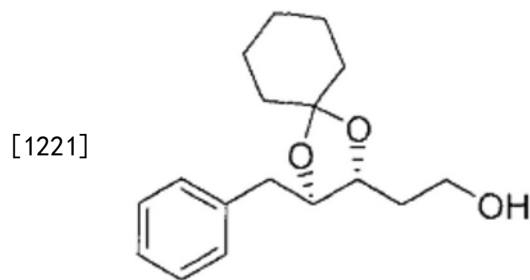
[1216] 制备例257: 2-((2R,3R)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基新戊酸酯



[1218] 实施与制备例253所述的基本相同的方法,不同之处在于环己酮代替环戊酮,得到标题化合物(1.6g, 60-85%)。

[1219] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.18 (s, 9H), 1.53-1.60 (m, 10H), 1.61-1.66 (m, 2H), 2.83 (dd, J=5.6, 14.0, 1H), 2.98 (dd, J=6.0, 14.0, 1H), 3.78 (dt, J=3.5, 8.2, 1H), 3.86-3.91 (m, 1H), 4.11-4.15 (m, 2H), 7.20-7.31 (m, 5H)。

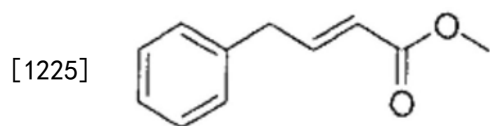
[1220] 制备例258: 2-((2R,3R)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙醇



[1222] 实施与制备例256所述的基本相同的方法,不同的是2-((2R,3R)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基新戊酸酯(制备例257)代替2-((2S,3S)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基新戊酸酯(制备例255),得到标题化合物(1.1g, 80-95%)。

[1223] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.34-1.43 (m, 2H), 1.48-1.61 (m, 10H), 2.42 (t, J=5.6, 1H), 2.81 (dd, J=5.6, 14.0, 1H), 3.02 (dd, J=6.2, 13.8, 1H), 3.72 (q, J=5.5, 2H), 3.82-3.87 (m, 1H), 3.91-3.96 (m, 1H), 7.21-7.31 (m, 5H)。

[1224] 制备例259: (E)-甲基-4-苯基丁-2-烯酸酯

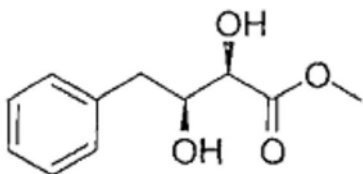


[1226] 向苯乙醛(5.0g, 41.61mmol)的甲苯(500ml)溶液中加入甲基(三苯基正膦基)乙酸酯(13.9g, 41.61mmol)。反应混合物在回流下搅拌3小时。用EtOAc稀释所得混合物,用水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并减压浓缩。在0℃下向粗产物中加入乙醚/己烷(=1:1, V/V),然后搅拌30分钟。滤液浓缩,然后用硅胶柱进行纯化,以产生标题化合物(5.9g, 70-90%)。

[1227] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =3.47 (d, J=6.8, 2H), 3.67 (s, 3H), 5.79 (d, J=15.4, 1H), 7.06 (dt, J=15.4, 6.8, 1H), 7.28-7.12 (m, 5H)。

[1228] 制备例260: (2R,3S)-甲基-2,3-二羟基-4-苯基丁酸酯

[1229]

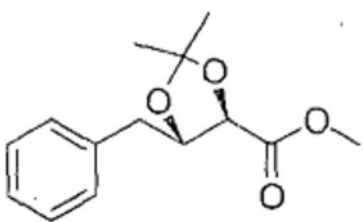


[1230] 实施与制备例245所述的基本相同的方法,所不同的是(E)-甲基-4-苯基丁-2-烯酸酯(制备例259)代替(E)-5-苯基戊-3-烯基新戊酸(制备例238),得到标题化合物(3.5g, 70-95%)。

[1231] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 2.96 (ddd, J = 7.3, 13.5, 17.1, 2H), 3.10 (d, J = 5.2, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.08 (dd, J = 1.4, 5.4, 1H), 7.23-7.34 (m, 5H)。

[1232] 制备例261: (4R,5S)-甲基-5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[1233]

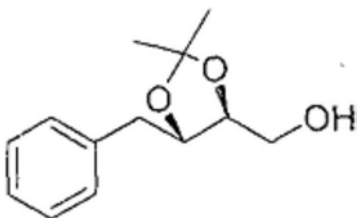


[1234] 实施与制备例240所述的基本相同的方法,所不同的是(2R,3S)-甲基-2,3-二羟基-4-苯基丁酸酯(制备例260)代替(2S,3S)-5-(叔丁基二甲基硅氧基)-1-苯基戊烷-2,3-二醇(制备例239),以获得标题化合物(3.1g, 70-95%)。

[1235] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 1.42 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 3.01 (dd, J = 6.8, 14.4, 1H), 3.12 (d, J = 4.4, 14.4, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.19 (d, J = 7.6, 1H), 4.40 (ddd, J = 4.4, 7.0, 7.8, 1H), 7.22-7.33 (m, 5H)。

[1236] 制备例262: ((4S,5S)-5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[1237]

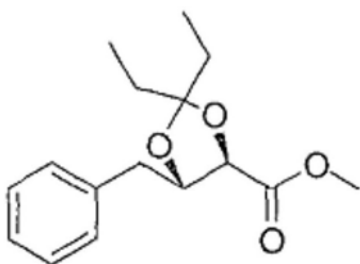


[1238] 实施与制备例234所述的基本相同的方法,所不同的是(4R,5S)-甲基-5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例261)代替(4S,5R)-甲基-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例233),得到标题化合物(2.3g, 70-95%)。

[1239] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1.41 (s, 6H), 1.79 (q, J = 4.3, 1H), 2.83 (dd, J = 6.2, 13.8, 1H), 3.07 (dd, J = 6.4, 14.0, 1H), 3.29 (ddd, J = 4.7, 7.5, 12.1, 1H), 3.54 (ddd, J = 2.8, 5.2, 12.0, 1H), 3.83 (d, J = 3.9, 3.9, 7.1, 1H), 4.15 (q, J = 7.1, 1H), 7.22-7.32 (m, 5H)。

[1240] 制备例263: (4R,5S)-甲基-5-苄基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[1241]

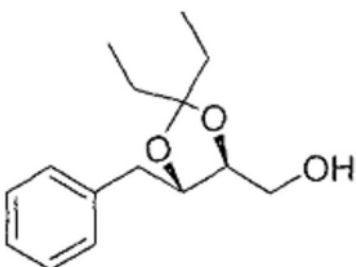


[1242] 在室温下向 (2R,3S)-甲基-2,3-二羟基-4-苯丁酸酯 (制备例260, 2.0g, 9.51mmol) 的3-戊酮 (5ml, 47.55mmol) 的搅拌溶液中加入催化量的 H_2SO_4 (0.051mL, 0.951mmol)。混合物搅拌20小时。用EtOAc稀释所得混合物, 用水洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并减压浓缩。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物 (1.2g, 50-75%)。

[1243] ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 0.85 (t, J = 6.0, 3H), 0.92 (t, J = 7.6, 3H), 1.66 (dq, J = 7.6, 14.7, 4H), 3.01 (dd, J = 6.6, 14.2, 1H), 3.10 (dd, J = 4.4, 14.4, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.17 (d, J = 8.4, 1H), 4.32-4.37 (m, 1H), 7.23-7.32 (m, 5H)。

[1244] 制备例264: ((4S,5S)-5-苄基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[1245]

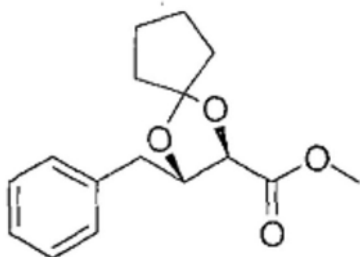


[1246] 实施与制备例262所述的基本相同的方法, 所不同的是 (4R,5S)-甲基-5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯 (制备例263) 代替 (4R,5S)-甲基-5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯 (制备例261), 得到标题化合物 (0.8g, 70-95%)。

[1247] ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 0.91 (dt, J = 1.9, 7.5, 6H), 1.61-1.68 (m, 4H), 1.77 (t, J = 6.2, 1H), 2.81 (dd, J = 6.4, 14.0, 1H), 3.09 (dd, J = 6.2, 13.8, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.49-3.54 (m, 1H), 3.78-3.82 (m, 1H), 4.08-4.13 (m, 1H), 7.21-7.32 (m, 5H)。

[1248] 制备例265: (2R,3S)-甲基-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯

[1249]

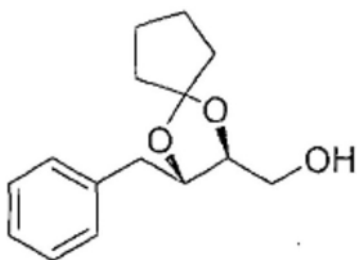


[1250] 实施与制备例263所述的基本相同的方法, 不同之处在于环戊酮代替3-戊酮, 得到标题化合物 (1.3g, 60-85%)。

[1251] ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 1.61-1.79 (m, 5H), 1.85-1.92 (m, 3H), 3.00-3.11 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.17 (d, J = 7.2, 1H), 4.32 (dt, J = 4.9, 7.0, 1H), 7.21-7.33 (m, 5H)。

[1252] 制备例266: ((2S,3S)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲醇

[1253]

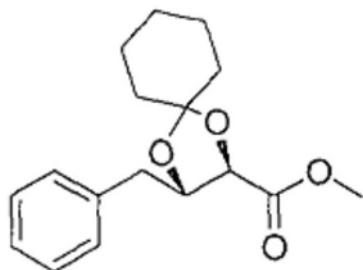


[1254] 实施与制备例264所述的基本相同的方法,不同之处在于用(2R,3S)-甲基-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例265)代替(4R,5S)-甲基-5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例263),得到标题化合物(0.8g,70-95%)。

[1255] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.57-1.88 (m, 8H), 2.82 (dd, J = 6.6, 13.8, 1H), 3.08 (dd, J = 6.4, 14.0, 1H), 3.27-3.33 (m, 1H), 3.47-3.52 (m, 1H), 3.79-3.83 (m, 1H), 4.07 (q, J = 6.8, 1H), 7.21-7.32 (m, 5H)。

[1256] 制备例267: (2R,3S)-甲基-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯

[1257]

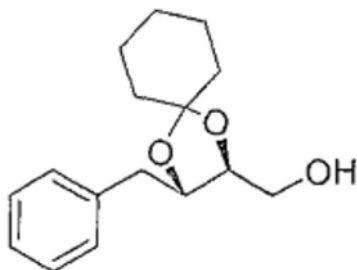


[1258] 实施与制备例265所述的基本相同的方法,不同之处在于环己酮代替环戊酮,得到标题化合物(1.5g,60-85%)。

[1259] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.54-1.74 (m, 10H), 2.99-3.12 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.18 (d, J = 7.6, 1H), 4.36-4.41 (m, 1H), 7.21-7.32 (m, 5H)。

[1260] 制备例268: ((2S,3S)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,4]癸烷-2-基) 甲醇

[1261]

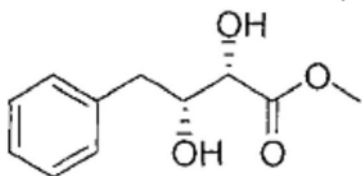


[1262] 实施与制备例266所述的基本相同的方法,所不同的是(2R,3S)-甲基-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例267)代替(2R,3S)-甲基-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例265),得到标题化合物(0.8g,70-95%)。

[1263] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.53-1.65 (m, 10H), 2.82 (dd, J = 6.2, 13.8, 1H), 3.07 (dd, J = 6.4, 13.6, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.52-3.56 (m, 1H), 3.80-3.84 (m, 1H), 4.10-4.15 (m, 1H), 7.21-7.31 (m, 5H)。

[1264] 制备例269: (2S,3R)-甲基-2,3-二羟基-4-苯基丁酸酯

[1265]

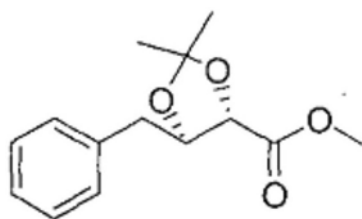


[1266] 实施与制备例242所述的基本相同的方法,不同的是(E)-甲基-4-苯基丁-2-烯酸酯(制备例259)代替(E)-叔丁基二甲基(5-苯基戊-3-烯氧基)硅烷(制备例237),得到标题化合物(3.5g,70-95%)。

[1267] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =2.96 (ddd, J =7.3, 13.5, 17.1, 2H), 3.10 (d, J =5.2, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.08 (dd, J =1.4, 5.4, 1H), 7.23-7.34 (m, 5H)。

[1268] 制备例270: (4S, 5R)-甲基-5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[1269]

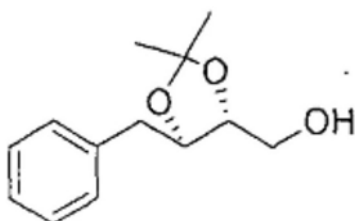


[1270] 实施与制备例261所述的基本相同的方法,不同之处在于(2S, 3R)-甲基-2,3-二羟基-4-苯基丁酸酯(制备例269)代替(2R, 3S)-甲基-2,3-二羟基-4-苯基丁酸酯(制备例260),得到标题化合物(3.4g,70-95%)。

[1271] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.41 (s, 6H), 1.79 (q, J =4.3, 1H), 2.83 (dd, J =6.2, 13.8, 1H), 3.07 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.29 (ddd, J =4.7, 7.5, 12.1, 1H), 3.54 (ddd, J =2.8, 5.2, 12.0, 1H), 3.83 (d dd, J =3.9, 3.9, 7.1, 1H), 4.15 (q, J =7.1, 1H), 7.22-7.32 (m, 5H)。

[1272] 制备例271: ((4R, 5R)-5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[1273]

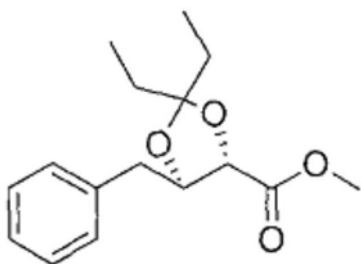


[1274] 实施与制备例262所述的基本相同的方法,不同的是(4S, 5R)-甲基-5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例270)代替(4R, 5S)-甲基-5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例261),获得标题化合物(2.7g,70-95%)。

[1275] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.41 (s, 6H), 1.79 (q, J =4.3, 1H), 2.83 (dd, J =6.2, 13.8, 1H), 3.07 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.29 (ddd, J =4.7, 7.5, 12.1, 1H), 3.54 (ddd, J =2.8, 5.2, 12.0, 1H), 3.83 (d dd, J =3.9, 3.9, 7.1, 1H), 4.15 (q, J =7.1, 1H), 7.22-7.32 (m, 5H)。

[1276] 制备例272: (4S, 5R)-甲基-5-苄基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[1277]

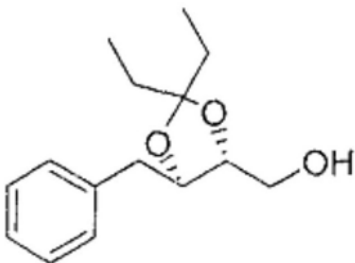


[1278] 实施与制备例263所述的基本相同的方法,不同之处在于(2S,3R)-甲基-2,3-二羟基-4-苯基丁酸酯(制备例269)代替2,3-二羟基-4-苯基丁酸酯(制备例260),得到标题化合物(1.5g,50-75%)。

[1279] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.85 (t, J =6.0, 3H), 0.92 (t, J =7.6, 3H), 1.66 (dq, J =7.6, 14.7, 4H), 3.01 (dd, J =6.6, 14.2, 1H), 3.10 (dd, J =4.4, 14.4, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.17 (d, J =8.4, 1H), 4.32-4.37 (m, 1H), 7.23-7.32 (m, 5H)。

[1280] 制备例273: ((4R,5R)-5-苄基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[1281]

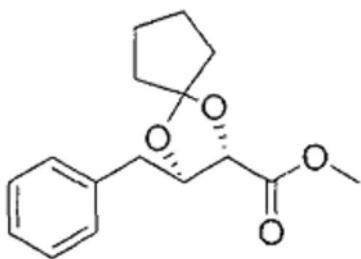


[1282] 实施与制备例264所述的基本相同的方法,所不同的是(4S,5R)-甲基-5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例272)代替(4R,5S)-甲基-5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例263),得到标题化合物(1.2g,70-95%)。

[1283] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.91 (dt, J =1.9, 7.5, 6H), 1.61-1.68 (m, 4H), 1.77 (t, J =6.2, 1H), 2.81 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.09 (dd, J =6.2, 13.8, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.49-3.54 (m, 1H), 3.78-3.82 (m, 1H), 4.08-4.13 (m, 1H), 7.21-7.32 (m, 5H)。

[1284] 制备例274: (2S,3R)-甲基-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯

[1285]

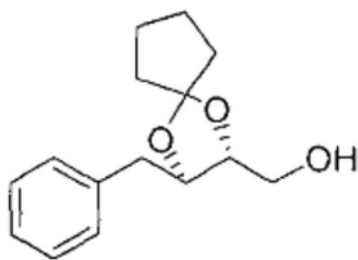


[1286] 实施与制备例272所述的基本相同的方法,不同之处在于环戊酮代替3-戊酮,得到标题化合物(1.2g,60-85%)。

[1287] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.61-1.79 (m, 5H), 1.85-1.92 (m, 3H), 3.00-3.11 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.17 (d, J =7.2, 1H), 4.32 (dt, J =4.9, 7.0, 1H), 7.21-7.33 (m, 5H)。

[1288] 制备例275: ((2R,3R)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲醇

[1289]

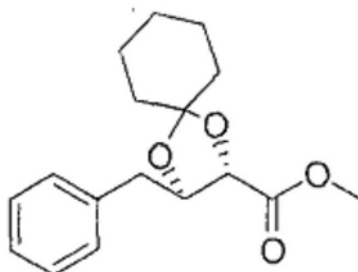


[1290] 实施与制备例266所述的基本相同的方法,不同之处在于(2S,3R)-甲基-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例274)代替(2R,3S)-甲基-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例265),以获得标题化合物(1.1g,70-95%)。

[1291] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.57-1.88 (m, 8H), 2.82 (dd, J =6.6, 13.8, 1H), 3.08 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.27-3.33 (m, 1H), 3.47-3.52 (m, 1H), 3.79-3.83 (m, 1H), 4.07 (q, J =6.8, 1H), 7.21-7.32 (m, 5H)。

[1292] 制备例276: (2S,3R)-甲基-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯

[1293]

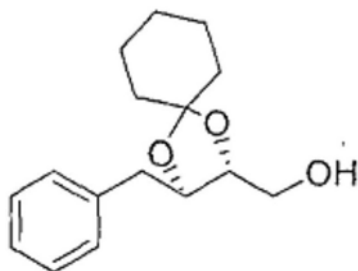


[1294] 实施与制备例274所述的基本相同的方法,不同之处在于环己酮代替环戊酮,得到标题化合物(1.4g,60-85%)。

[1295] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.54-1.74 (m, 10H), 2.99-3.12 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.18 (d, J =7.6, 1H), 4.36-4.41 (m, 1H), 7.21-7.32 (m, 5H)。

[1296] 制备例277: ((2R,3R)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲醇

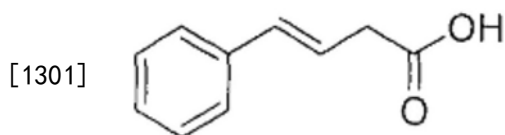
[1297]



[1298] 实施与制备例268所述的基本相同的方法进行,不同之处在于(2S,3R)-甲基-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例276)代替(2R,3S)-甲基-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例267),以获得标题化合物(1.4g,70-95%)。

[1299] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.53-1.65 (m, 10H), 2.82 (dd, J =6.2, 13.8, 1H), 3.07 (dd, J =6.4, 13.6, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.52-3.56 (m, 1H), 3.80-3.84 (m, 1H), 4.10-4.15 (m, 1H), 7.21-7.31 (m, 5H)。

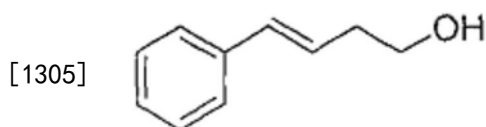
[1300] 制备例278: (E)-4-苯基丁-3-烯酸



[1302] 向2-苯乙醛(5.0g,32.3mmol)和丙二酸(4.0g,38.8mmol)的吡啶(25.0mL)的搅拌溶液中加入催化量的哌啶(0.64mL,6.46mmol),然后加热至回流。3小时后,所得混合物冷却至室温,并减压浓缩。粗产物缓慢加入2N盐酸。将白色沉淀物滤出并在真空下干燥以产生标题化合物(3.5g,55-80%)。

[1303] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =3.39(d, J =8.8, 2H), 6.31(td, J =7.9, 14.8, 1H), 6.94(d, J =16, 1H), 7.17-7.45(m, 3H), 7.56-7.59(m, 1H)。

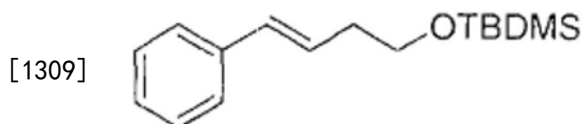
[1304] 制备例279: (E)-4-苯基丁-3-烯-1-醇



[1306] 在0℃向 $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ (40.0mL, 20.0mmol)的THF(40mL)的搅拌溶液中滴加(E)-4-苯基丁-3-烯酸(制备例278, 2.0g, 10.0mmol)的THF(5mL)溶液中,然后加热至回流0.5小时。在0℃下用 H_2O 淬灭反应混合物,通过硅藻土过滤,EtOAc洗涤,无水硫酸镁(MgSO_4),干燥,过滤并浓缩。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物(1.0g, 50-75%)。

[1307] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =2.55(ddd, J =4.1, 11.9, 21.5, 2H), 3.82(t, J =5.8, 2H), 6.24(td, J =7.2, 15.7, 1H), 6.87(d, J =14.8, 1H), 7.12-7.25(m, 3H), 7.36(dd, J =1.2, 8.0, 1H), 7.52(dd, J =1.6, 9.2, 1H)。

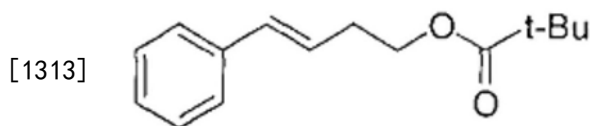
[1308] 制备例280: (E)-叔丁基二甲基(4-苯基丁-3-烯基氧基)硅烷



[1310] 实施与制备例237所述的基本相同的方法,不同的是(E)-4-苯基丁-3-烯-1-醇(制备例279)代替(E)-5-苯基戊-3-烯-1-醇(制备例236),得到标题化合物(1.7g, 80-98%)。

[1311] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =0.07(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.92(d, J =6.4, 9H), 2.51(q, J =4.5, 2H), 3.78(t, J =6.6, 2H), 6.26(td, J =7.2, 15.7, 1H), 6.84(d, J =15.6, 1H), 7.13-7.24(m, 3H), 7.36(dd, J =5.6, 12.4, 1H), 7.53(dd, J =1.4, 7.8, 1H)。

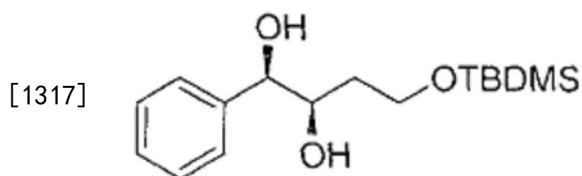
[1312] 制备例281: (E)-4-苯基丁-3-烯基新戊酸酯



[1314] 实施与制备例238所述的基本相同的方法,不同的是(E)-4-苯基丁-3-烯-1-醇(制备例279)代替(E)-5-苯基戊-3-烯-1-醇(制备例236),得到标题化合物(10.8g, 75-95%)。

[1315] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.22(s, 9H), 2.57(ddd, J =1.3, 6.7, 13.5, 2H), 4.22(t, J =6.6, 2H), 6.19(td, J =7.0, 16.0, 1H), 6.49(d, J =16.0, 1H), 7.23-7.26(m, 1H), 7.31-7.41(m, 4H)。

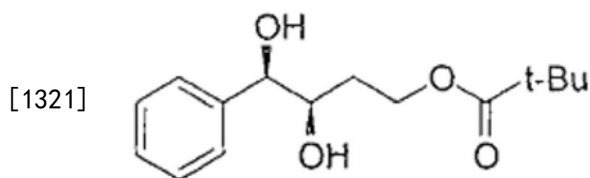
[1316] 制备例282: (1R,2R)-4-(叔丁基二甲基硅氧基)-1-苯基丁烷-1,2-二醇



[1318] 实施与制备例239所述的基本相同的方法,不同的是(E)-叔丁基二甲基(4-苯基丁-3-烯氧基)硅烷(制备例280)代替(E)-叔丁基二甲基(5-苯基戊-3-烯氧基)硅烷(制备例237),得到标题化合物(0.8g,70-95%)。

[1319] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.69-1.70 (m, 1H), 1.93-2.07 (m, 1H), 3.51 (d, J =4.8, 1H), 3.86 (d, J =3.2, 1H), 3.87 (dd, J =3.2, 9.2, 1H), 3.91-3.96 (m, 1H), 4.01-4.06 (m, 1H), 5.05 (t, J =4.6, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.59 (dd, J =1.2, 7.6, 1H)。

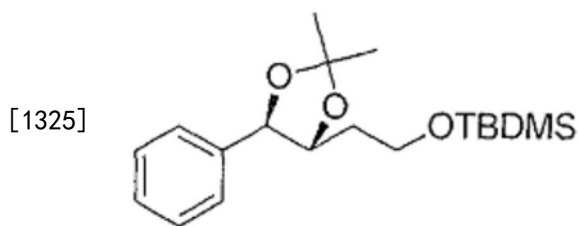
[1320] 制备例283: (3R,4R)-3,4-二羟基-4-苯基丁基新戊酸酯



[1322] 实施与制备例282所述的基本相同的方法,不同的是(E)-4-苯基丁-3-烯基新戊酸酯(制备例281)代替(E)-叔丁基二甲基(4-苯基丁-3-烯氧基)硅烷(制备例280),得到标题化合物(8.7g,70-95%)。

[1323] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.18 (s, 9H), 1.65-1.74 (m, 2H), 2.83 (d, J =2.4, 1H), 2.96 (d, J =3.2, 1H), 3.74-3.79 (m, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 4.33 (ddd, J =4.0, 7.2, 12.6, 1H), 4.49 (d, J =5.6, 1H), 7.31-7.41 (m, 5H)。

[1324] 制备例284: 叔丁基(2-((4R,5R)-5-苯基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙氧基)二甲基硅烷

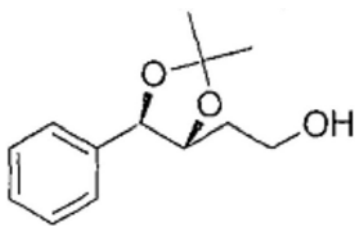


[1326] 实施与制备例218所述的基本相同的方法,不同之处在于(1R,2R)-4-(叔丁基二甲基硅氧基)-1-苯基丁烷-1,2-二醇(制备例282)代替(2R,3S)-甲基-3-苯基-2,3-二羟基丙酸酯(制备例217),得到标题化合物(1.6g,70-95%)。

[1327] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =0.02 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.50 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.82-1.99 (m, 2H), 3.68-3.78 (m, 2H), 3.95 (dt, J =3.3, 8.7, 1H), 5.16 (d, J =8.4, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.60 (dd, J =1.6, 7.6, 1H)。

[1328] 制备例285: 2-((4R,5R)-5-苯基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙醇

[1329]

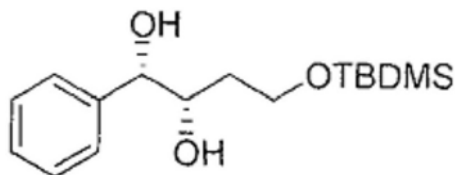


[1330] 实施与制备例244所述的基本相同的方法,所不同的是叔丁基(2-((4R,5R)-5-苯基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙氧基)二甲基硅烷(制备例284)代替(2-((4R,5R)-5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(制备例243),得到标题化合物(1.4g,80-95%)。

[1331] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): δ=1.56 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.92-2.04 (m, 2H), 2.26 (q, J=3.7, 1H), 3.75-3.90 (m, 2H), 3.94 (td, J=3.9, 8.5, 1H), 5.23 (d, J=15.6, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.62 (dd, J=1.6, 7.6, 1H)。

[1332] 制备例286: (1S,2S)-4-(叔丁基二甲基硅氧基)-1-苯基丁烷-1,2-二醇

[1333]

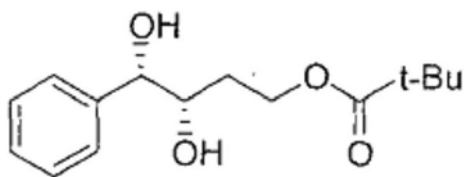


[1334] 实施与制备例242所述的基本相同的方法,不同的是(E)-叔丁基二甲基(4-苯基丁-3-烯氧基)硅烷(制备例280)代替(E)-叔丁基二甲基(5-苯基戊-3-烯氧基)硅烷(制备例237),得到标题化合物(0.7g,70-95%)。

[1335] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): δ=0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.69-1.70 (m, 1H), 1.93-2.07 (m, 1H), 3.51 (d, J=4.8, 1H), 3.86 (d, J=3.2, 1H), 3.87 (dd, J=3.2, 9.2, 1H), 3.91-3.96 (m, 1H), 4.01-4.06 (m, 1H), 5.05 (t, J=4.6, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.59 (dd, J=1.2, 7.6, 1H)。

[1336] 制备例287: (3S,4S)-3,4-二羟基-4-苯基丁基新戊酸酯

[1337]

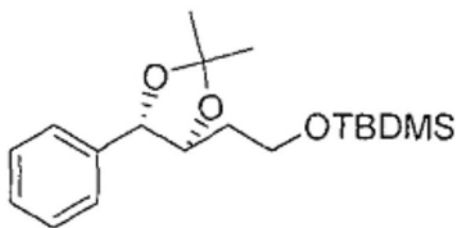


[1338] 实施与制备例286所述的基本相同的方法,不同的是(E)-4-苯基丁-3-烯基新戊酸酯(制备例281)代替(E)-叔丁基二甲基(4-苯基丁-3-烯氧基)硅烷(制备例280),得到标题化合物(10.4g,70-95%)。

[1339] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): δ=1.18 (s, 9H), 1.65-1.74 (m, 2H), 2.83 (d, J=2.4, 1H), 2.96 (d, J=3.2, 1H), 3.74-3.79 (m, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 4.33 (ddd, J=4.0, 7.2, 12.6, 1H), 4.49 (d, J=5.6, 1H), 7.31-7.41 (m, 5H)。

[1340] 制备例288: 叔丁基(2-((4S,5S)-5-苯基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙氧基)二甲基硅烷

[1341]

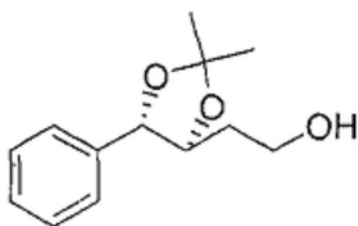


[1342] 实施与制备例284所述的基本相同的方法,不同之处在于(1S,2S)-4-(叔丁基二甲基硅氧基)-1-苯基丁烷-1,2-二醇(制备例286)代替(1R,2R)-4-(叔丁基二甲基硅氧基)-1-苯基丁烷-1,2-二醇(制备例282),得到标题化合物(0.7g,70-95%)。

[1343] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.02 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.50 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.82-1.99 (m, 2H), 3.68-3.78 (m, 2H), 3.95 (dt, J =3.3, 8.7, 1H), 5.16 (d, J =8.4, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.60 (dd, J =1.6, 7.6, 1H)。

[1344] 制备例289:2-((4S,5S)-5-苯基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙醇

[1345]

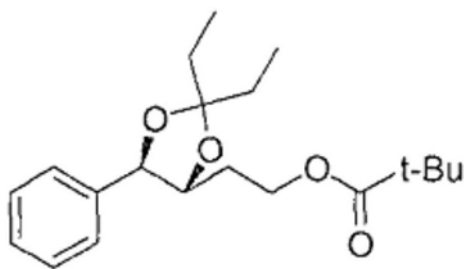


[1346] 实施与制备例285所述的基本相同的方法,所不同的是叔丁基(2-((4S,5S)-5-苯基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙氧基)二甲基硅烷(制备例288)代替叔丁基(2-((4R,5R)-5-苯基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙氧基)二甲基硅烷(制备例284),得到标题化合物(0.4g,80-95%)。

[1347] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.56 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.92-2.04 (m, 2H), 2.26 (q, J =3.7, 1H), 3.75-3.90 (m, 2H), 3.94 (td, J =3.9, 8.5, 1H), 5.23 (d, J =15.6, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.62 (dd, J =1.6, 7.6, 1H)。

[1348] 制备例290:2-((4R,5R)-2,2-二乙基-5-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基新戊酸酯

[1349]

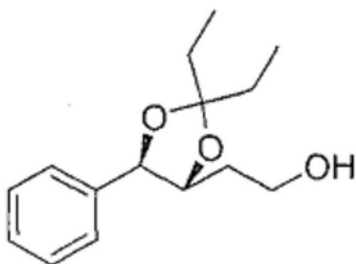


[1350] 实施与制备例264所述的基本相同的方法,不同之处在于(3R,4R)-3,4-二羟基-4-苯基丁基新戊酸酯(制备例283)代替(4R,5S)-甲基-5-苯基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例263),得到标题化合物(1.8g,70-95%)。

[1351] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.00 (t, J =7.4, 3H), 1.08 (t, J =7.6, 3H), 1.14 (s, 9H), 1.76 (q, J =7.5, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 1.91-1.98 (m, 2H), 3.87 (td, J =5.8, 8.8, 1H), 4.13-4.18 (m, 1H), 4.22-4.28 (m, 1H), 4.58 (d, J =8.8, 1H), 7.31-7.43 (m, 5H)。

[1352] 制备例291:2-((4R,5R)-2,2-二乙基-5-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基新戊酸酯

[1353]

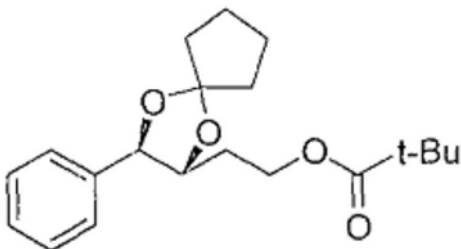


[1354] 实施与制备例258所述的基本相同的方法,不同的是2-((4R,5R)-2,2-二乙基-5-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基新戊酸酯(制备例290)代替2-((2R,3R)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基新戊酸酯(制备例257),得到标题化合物(0.9g,80-95%)。

[1355] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.01 (t, J = 7.4, 3H), 1.07 (t, J = 7.6, 3H), 1.79 (q, J = 7.5, 2H), 1.83-1.90 (m, 4H), 2.38 (q, J = 3.7, 1H), 3.75-3.87 (m, 2H), 3.90-3.95 (m, 1H), 4.63 (d, J = 8.8, 1H), 7.32-7.43 (m, 5H)。

[1356] 制备例292:2-((2R,3R)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基新戊酸酯

[1357]

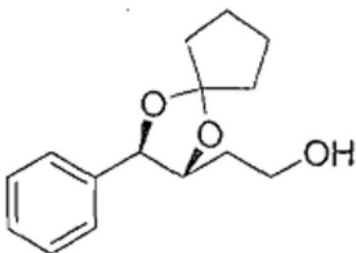


[1358] 实施与制备例290所述的基本相同的方法,不同之处在于环戊酮代替3-戊酮,得到标题化合物(1.8g,60-85%)。

[1359] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.14 (s, 9H), 1.67-1.83 (m, 4H), 1.88-2.07 (m, 6H), 3.84 (td, J = 6.0, 8.4, 1H), 4.13 (td, J = 7.0, 11.1, 1H), 4.24 (td, J = 6.4, 11.2, 1H), 4.55 (d, J = 8.4, 1H), 7.31-7.39 (m, 5H)。

[1360] 制备例293:2-((2R,3R)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙醇

[1361]

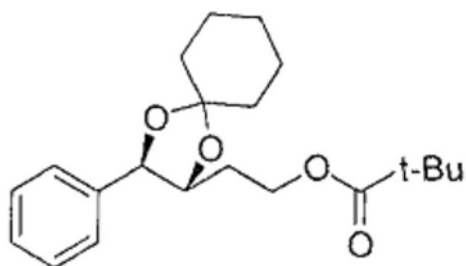


[1362] 实施与制备例291所述的基本相同的方法,不同的是2-((2R,3R)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基新戊酸酯(制备例292)代替2-((4S,5S)-2,2-二乙基-5-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基新戊酸酯(制备例290),得到标题化合物(0.9g,80-95%)。

[1363] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.71-1.81 (m, 4H), 1.87-2.07 (m, 6H), 2.27 (q, J = 3.7, 1H), 3.79-3.85 (m, 2H), 3.89-3.92 (m, 1H), 4.59 (d, J = 8.4, 1H), 7.32-7.41 (m, 5H)。

[1364] 制备例294:2-((2R,3R)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基新戊酸酯

[1365]

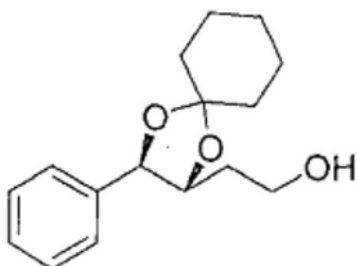


[1366] 实施与制备例292所述的基本相同的方法,不同之处在于环己酮代替环戊酮,得到标题化合物(2.0g,60-85%)。

[1367] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.14 (s, 9H), 1.67-1.83 (m, 4H), 1.88-2.07 (m, 6H), 3.84 (td, J = 6.0, 8.4, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 4.21-4.27 (m, 1H), 4.55 (d, J = 8.4, 1H), 7.31-7.39 (m, 5H)。

[1368] 制备例295: 2-((2R,3R)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙醇

[1369]

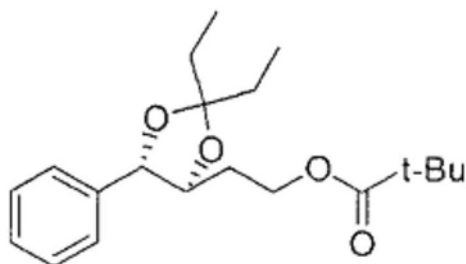


[1370] 实施与制备例293所述的基本相同的方法,不同的是2-((2R,3R)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基新戊酸酯(制备例294)代替2-((2R,3R)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基新戊酸酯(制备例292),得到标题化合物(1.2g,80-95%)。

[1371] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.71-1.83 (m, 4H), 1.87-2.05 (m, 6H), 2.27 (q, J = 3.7, 1H), 3.79-3.85 (m, 2H), 3.86-3.91 (m, 1H), 4.59 (d, J = 8.4, 1H), 7.32-7.41 (m, 5H)。

[1372] 制备例296: 2-((4S,5S)-2,2-二乙基-5-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基新戊酸酯

[1373]

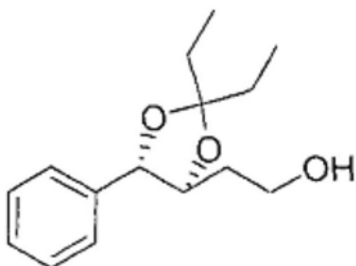


[1374] 实施与制备例290所述的基本相同的方法,不同的是(3S,4S)-3,4-二羟基-4-苯基丁基新戊酸酯(制备例287)代替(3R,4R)-3,4-二羟基-4-苯基丁基新戊酸酯(制备例283),得到标题化合物(2.2g,70-95%)。

[1375] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.00 (t, J = 7.4, 3H), 1.08 (t, J = 7.6, 3H), 1.14 (s, 9H), 1.76 (q, J = 7.5, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 1.91-1.98 (m, 2H), 3.87 (td, J = 5.8, 8.8, 1H), 4.13-4.18 (m, 1H), 4.22-4.28 (m, 1H), 4.58 (d, J = 8.8, 1H), 7.31-7.43 (m, 5H)。

[1376] 制备例297: 2-((4S,5S)-2,2-二乙基-5-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基新戊酸酯

[1377]

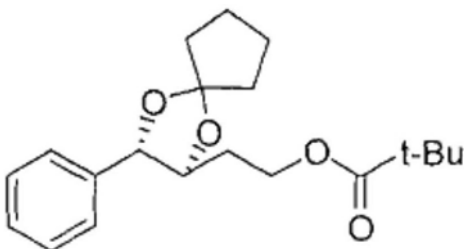


[1378] 实施与制备例295所述的基本相同的方法,不同的是2-((4S,5S)-2,2-二乙基-5-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基新戊酸酯(制备例296)代替2-((2R,3R)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基新戊酸酯(制备例294),得到标题化合物(0.7g,80-95%)。

[1379] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.01 (t, J = 7.4, 3H), 1.07 (t, J = 7.6, 3H), 1.79 (q, J = 7.5, 2H), 1.83-1.90 (m, 4H), 2.38 (q, J = 3.7, 1H), 3.75-3.87 (m, 2H), 3.90-3.95 (m, 1H), 4.63 (d, J = 8.8, 1H), 7.32-7.43 (m, 5H)。

[1380] 制备例298:2-((2S,3S)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基新戊酸酯

[1381]

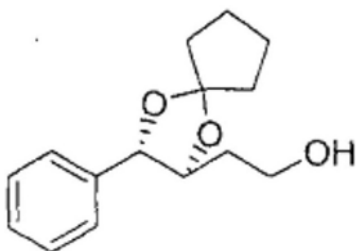


[1382] 实施与制备例296所述的基本相同的方法,不同之处在于环戊酮代替3-戊酮,得到标题化合物(2.4g,60-85%)。

[1383] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.14 (s, 9H), 1.67-1.83 (m, 4H), 1.88-2.07 (m, 6H), 3.84 (td, J = 6.0, 8.4, 1H), 4.13 (td, J = 7.0, 11.1, 1H), 4.24 (td, J = 6.4, 11.2, 1H), 4.55 (d, J = 8.4, 1H), 7.31-7.39 (m, 5H)。

[1384] 制备例299:2-((2S,3S)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙醇

[1385]

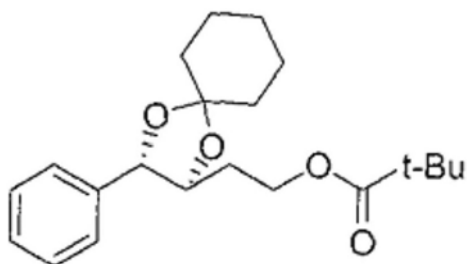


[1386] 实施与制备例297所述的基本相同的方法,所不同的是2-((2S,3S)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基新戊酸酯(制备例298)代替2-((4S,5S)-2,2-二乙基-5-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基新戊酸酯(制备例296),得到标题化合物(0.7g,80-95%)。

[1387] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.71-1.81 (m, 4H), 1.87-2.07 (m, 6H), 2.27 (q, J = 3.7, 1H), 3.79-3.85 (m, 2H), 3.89-3.92 (m, 1H), 4.59 (d, J = 8.4, 1H), 7.32-7.41 (m, 5H)。

[1388] 制备例300:2-((2S,3S)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基新戊酸酯

[1389]

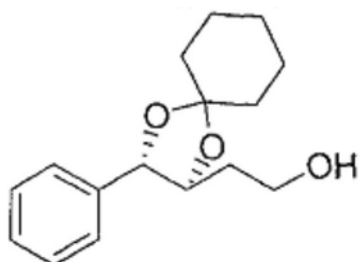


[1390] 实施与制备例298所述的基本相同的方法,不同之处在于环己酮代替环戊酮,得到标题化合物(2.4g,60-85%)。

[1391] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.14 (s, 9H), 1.67-1.83 (m, 4H), 1.88-2.07 (m, 6H), 3.84 (td, J =6.0, 8.4, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 4.21-4.27 (m, 1H), 4.55 (d, J =8.4, 1H), 7.31-7.39 (m, 5H)。

[1392] 制备例301: 2-((2S,3S)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙醇

[1393]

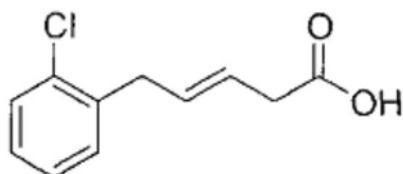


[1394] 实施与制备例299所述基本上相同的方法,不同的是2-((2S,3S)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基新戊酸酯(制备例300)代替2-((2S,3S)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基新戊酸酯(制备例298),得到标题化合物(1.2g,80-95%)。

[1395] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.71-1.83 (m, 4H), 1.87-2.05 (m, 6H), 2.27 (q, J =3.7, 1H), 3.79-3.85 (m, 2H), 3.86-3.91 (m, 1H), 4.59 (d, J =8.4, 1H), 7.32-7.41 (m, 5H)。

[1396] 制备例302: (E)-5-(2-氯苯基)戊-3-烯酸

[1397]

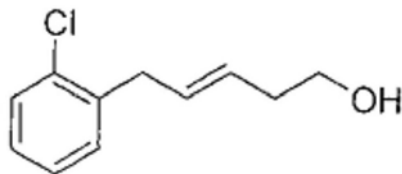


[1398] 实施与制备例235所述基本上相同的方法,不同的是3-(2-氯苯基)丙醛代替该氢化肉桂醛(6.1g,70-90%)。

[1399] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =3.15 (dd, J =0.8, 6.8, 2H), 3.53 (d, J =6.4, 2H), 5.61-5.69 (m, 1H), 5.75-5.82 (m, 1H), 7.16-7.28 (m, 3H), 7.36-7.38 (m, 1H)。

[1400] 制备例303: (E)-5-(2-氯苯基)戊-3-烯-1-醇

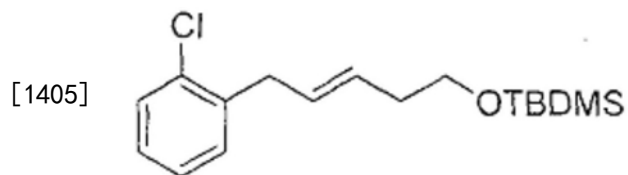
[1401]



[1402] 实施与制备例236所述的基本相同的方法,所不同的是(E)-5-(2-氯苯基)戊-3-烯酸(制备例302)代替(E)-5-苯基戊-3-烯酸(制备例235),得到标题化合物(4.6g,70-90%)。

[1403] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ = 2.33 (dq, J = 1.0, 6.5, 2H) , 3.50 (dd, J = 1.8, 5.0, 2H) , 3.67 (q, J = 6.0, 2H) , 5.45-5.53 (m, 1H) , 5.70-5.77 (m, 1H) , 7.15-7.37 (m, 4H) 。

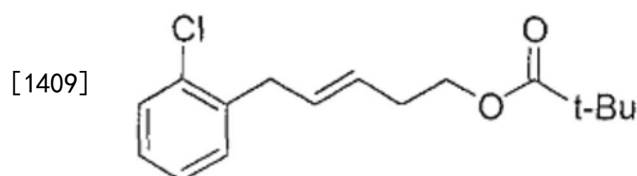
[1404] 制备例304: (E)-叔丁基(5-(2-氯苯基)戊-3-烯基氧基)二甲基硅烷



[1406] 实施与制备例237所述的基本相同的方法,不同的是(E)-5-(2-氯苯基)戊-3-烯-1-醇(制备例303)代替(E)-5-苯基戊-3-烯-1-醇(制备例236),得到标题化合物(4.9g, 75-95%)。

[1407] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 0.60 (s, 6H) , 0.90 (s, 9H) , 2.28 (dq, J = 1.0, 6.7, 2H) , 3.47 (d, J = 6.4, 2H) , 3.65 (t, J = 6.8, 2H) , 5.49-5.56 (m, 1H) , 5.62-5.70 (m, 1H) , 7.14-7.36 (m, 4H) 。

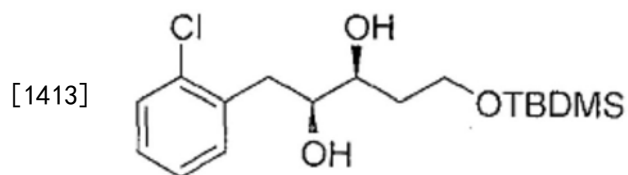
[1408] 制备例305: (E)-5-(2-氯苯基)戊-3-烯基新戊酸酯



[1410] 实施与制备例238所述的基本相同的方法,不同的是(E)-5-(2-氯苯基)戊-3-烯-1-醇(制备例303)代替(E)-5-苯基戊-3-烯-1-醇(制备例236),得到标题化合物(7.2g, 75-95%)。

[1411] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ = 1.18 (s, 9H) , 2.36 (q, J = 6.7, 2H) , 3.45 (d, J = 6.4, 2H) , 4.08 (t, J = 6.6, 2H) , 5.43-5.50 (m, 1H) , 5.63-5.70 (m, 1H) , 7.12-7.35 (m, 4H) 。

[1412] 制备例306: (2S, 3S)-5-(叔丁基二甲基硅氧基)-1-(2-氯苯基)戊烷-2,3-二醇

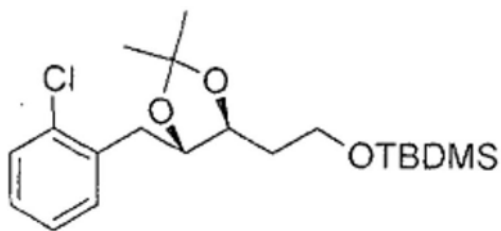


[1414] 实施与制备例239所述的基本相同的方法,不同的是(E)-叔丁基二甲基(5-(2-氯苯基)戊-3-烯氧基)二甲基硅烷(制备例304)代替(E)-叔丁基二甲基(5-苯基戊-3-烯氧基)二甲基硅烷(制备例237),得到标题化合物(2.8g, 90%)。

[1415] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ = 0.11 (s, 6H) , 0.92 (s, 9H) , 1.68-1.77 (m, 1H) , 1.87-1.96 (m, 1H) , 2.64 (d, J = 6.0, 1H) , 2.93 (dd, J = 8.2, 13.4, 1H) , 3.07 (dd, J = 4.8, 13.6, 1H) , 3.68 (d, J = 3.2, 1H) , 3.76-3.96 (m, 4H) , 7.17-7.25 (m, 2H) , 7.35-7.39 (m, 2H) 。

[1416] 制备例307: (2-(4S, 5S)-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙氧基(叔丁基)二甲基硅烷

[1417]

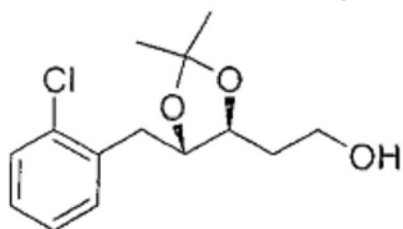


[1418] 实施与制备例240所述的基本相同的方法,不同之处在于(2S,3S)-5-(叔丁基二甲基硅氧基)-1-(2-氯苄基)戊烷-2,3-二醇(制备例306)代替(2S,3S)-5-(叔丁基二甲基硅氧基)-1-苄基戊烷-2,3-二醇(制备例239),得到标题化合物(3.6g,75-90%)。

[1419] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =0.06 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.69 (q, J =6.5, 2H), 3.05 (dq, J =5.8, 15.1, 2H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.86-3.93 (m, 1H), 3.97-4.02 (m, 1H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.36-7.38 (m, 2H)。

[1420] 制备例308: 2-((4S,5S)-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙醇

[1421]

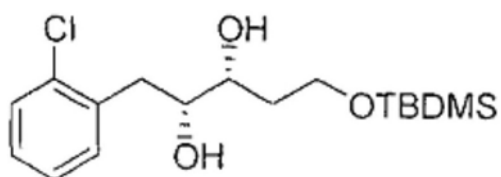


[1422] 实施与制备例241所述的基本相同的方法,不同之处在于(2-(4S,5S)-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙氧基(叔丁基)二甲基硅烷(制备例307)代替(2-(4S,5S)-5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙氧基(叔丁基)二甲基硅烷(制备例240),得到标题化合物(3.2g,80-95%)。

[1423] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.50-1.63 (m, 2H), 2.29 (t, J =5.4, 1H), 2.82 (dd, J =5.8, 13.8, 1H), 3.01 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.72 (q, J =5.5, 2H), 3.86 (dt, J =3.2, 8.4, 1H), 3.92-3.97 (m, 1H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.36-7.38 (m, 2H)。

[1424] 制备例309: (2R,3R)-5-(叔丁基二甲基硅氧基)-1-(2-氯苄基)戊烷-2,3-二醇

[1425]

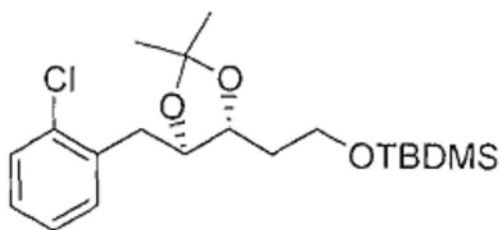


[1426] 实施与制备例242所述的基本相同的方法,所不同的是(E)-叔丁基-(5-(2-氯苄基)戊-3-烯氧基)二甲基硅烷(制备例304)代替(E)-叔丁基二甲基(5-苄基戊基-3-烯基氧基)硅烷(制备例237),得到标题化合物(4.4g,90%)。

[1427] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =0.11 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.68-1.77 (m, 1H), 1.87-1.96 (m, 1H), 2.64 (d, J =6.0, 1H), 2.93 (dd, J =8.2, 13.4, 1H), 3.07 (dd, J =4.8, 13.6, 1H), 3.68 (d, J =3.2, 1H), 3.76-3.96 (m, 4H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H)。

[1428] 制备例310: 2-((4R,5S)-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙氧基(叔丁基)二甲基硅烷

[1429]

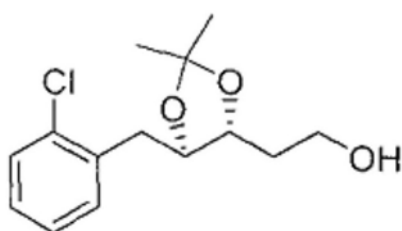


[1430] 实施与制备例307所述的基本相同的方法,所不同的是(2R,3R)-5-(叔丁基二甲基硅氧基)-1-(2-氯苄基)戊烷-2,3-二醇(制备例309)代替(2S,3S)-5-(叔丁基二甲基硅氧基)-1-(2-氯苄基)戊-2,3-二醇(制备例306),得到标题化合物(4.6g,70-95%)。

[1431] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =0.06 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.69 (q, J =6.5, 2H), 3.05 (dq, J =5.8, 15.1, 2H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.86-3.93 (m, 1H), 3.97-4.02 (m, 1H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.36-7.38 (m, 2H)。

[1432] 制备例311:2-((4R,5R)-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙醇

[1433]

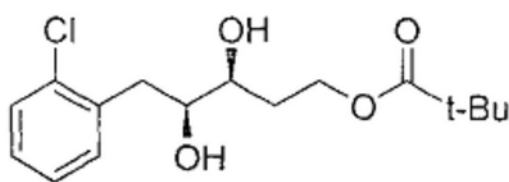


[1434] 实施与制备例241所述的基本相同的方法,不同之处在于(2-(4S,5S)-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙氧基(叔丁基)二甲基硅烷(制备例307)代替(2-(4S,5S)-5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙氧基(叔丁基)二甲基硅烷(制备例240),得到标题化合物(3.0g,80-95%)。

[1435] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.50-1.63 (m, 2H), 2.29 (t, J =5.4, 1H), 2.82 (dd, J =5.8, 13.8, 1H), 3.01 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.72 (q, J =5.5, 2H), 3.86 (dt, J =3.2, 8.4, 1H), 3.92-3.97 (m, 1H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.36-7.38 (m, 2H)。

[1436] 制备例312:(3S,4S)-3,4-二羟基-5-(2-氯苄基)戊基新戊酸酯

[1437]

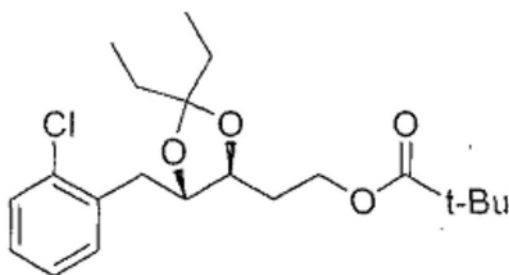


[1438] 实施与制备例306所述基本相同的方法,不同之处在于(E)-5-(2-氯苄基)戊-3-烯基新戊酸酯(制备例305)代替(E)-叔丁基(5-(2-氯苄基)戊-3-烯氧基)二甲基硅烷(制备例304),获得标题化合物(6.0g,70-95%)。

[1439] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.16 (s, 9H), 1.85-1.91 (m, 2H), 2.17 (d, J =6.0, 1H), 2.73 (d, J =5.2, 1H), 2.91 (dd, J =8.4, 13.6, 1H), 3.08 (dd, J =5.6, 13.6, 1H), 3.52-3.55 (m, 1H), 3.77-3.80 (m, 1H), 4.11-4.19 (m, 1H), 4.37-4.41 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.31 (dd, J =2.2, 7.0, 1H), 7.36 (dd, J =1.8, 7.4, 1H)。

[1440] 制备例313:2-((4S,5S)-5-(2-氯苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基新戊酸酯

[1441]

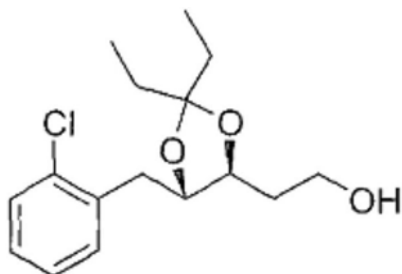


[1442] 实施与制备例246所述的基本相同的方法,不同之处在于(3S,4S)-3,4-二羟基-5-(2-氯苄基)戊基新戊酸酯(制备例312)代替(3S,4S)-3,4-二羟基-5-苄基戊基新戊酸酯(制备例245),得到标题化合物(1.7g,70-95%)。

[1443] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =0.90 (t, J =7.4, 6H), 1.21 (s, 9H), 1.58-1.66 (m, 4H), 1.70-1.77 (m, 2H), 3.06 (d, J =5.6, 2H), 3.81-3.86 (m, 1H), 3.94-3.99 (m, 1H), 4.15-4.25 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.36-7.38 (m, 2H)。

[1444] 制备例314: 2-((4S,5S)-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙醇

[1445]

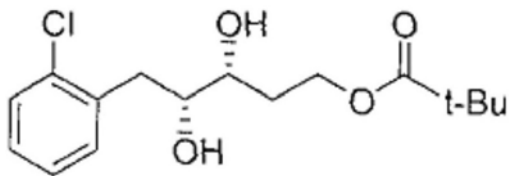


[1446] 实施与制备例247所述基本上相同的方法,不同的是: 2-((4S,5S)-5-(2-氯苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基新戊酸酯(制备例313)代替2-((4S,5S)-5-苄基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基新戊酸酯(制备例246),得到标题化合物(0.9g,80-95%);

[1447] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =0.91 (dt, J =2.5, 7.5, 6H), 1.46-1.79 (m, 6H), 2.42 (t, J =5.6, 1H), 3.01-3.12 (m, 2H), 3.79 (q, J =5.6, 2H), 3.88-3.93 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H)。

[1448] 制备例315: (3R,4R)-3,4-二羟基-5-(2-氯苄基)戊基新戊酸酯

[1449]

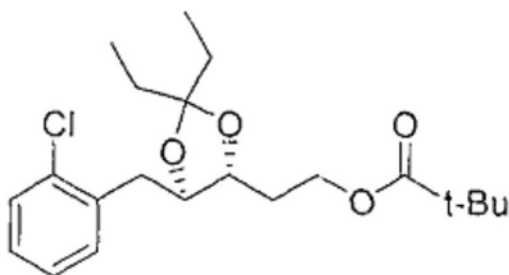


[1450] 实施与制备例309所述的基本相同的方法,所不同的是(E)-5-(2-氯苄基)戊-3-烯基新戊酸酯(制备例305)代替(E)-叔丁基(5-(2-氯苄基)戊-3-烯基氧基)二甲基硅烷(制备例304),得到标题化合物(4.4g,70-95%)。

[1451] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =0.11 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.68-1.77 (m, 1H), 1.87-1.96 (m, 1H), 2.64 (d, J =6.0, 1H), 2.93 (dd, J =8.2, 13.4, 1H), 3.07 (dd, J =4.8, 13.6, 1H), 3.68 (d, J =3.2, 1H), 3.76-3.96 (m, 4H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H)。

[1452] 制备例316: 2-((4R,5R)-5-(2-氯苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基新戊酸酯

[1453]

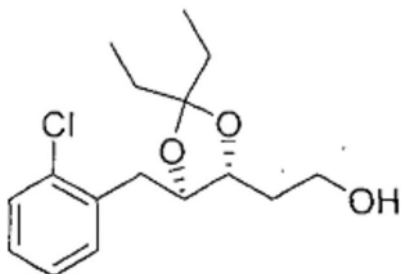


[1454] 实施与制备例313所述的基本相同的方法,不同之处在于(3R,4R)-3,4-二羟基-5-(2-氯苄基)戊基新戊酸酯(制备例315)代替(3S,4S)-3,4-二羟基-5-(2-氯苄基)戊基新戊酸酯(制备例312),得到标题化合物(1.7g,70-95%)。

[1455] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.90 (t, 3=7.4, 6H), 1.21 (s, 9H), 1.58-1.66 (m, 4H), 1.70-1.77 (m, 2H), 3.06 (d, J =5.6, 2H), 3.81-3.86 (m, 1H), 3.94-3.99 (m, 1H), 4.15-4.25 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.36-7.38 (m, 2H)。

[1456] 制备例317:2-((4R,5R)-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙醇

[1457]

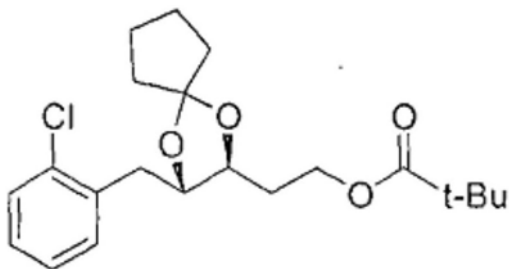


[1458] 实施与制备例314所述基本上相同的方法,不同的是2-((4R,5R)-5-(2-氯苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基新戊酸酯(制备例316)代替2-((4S,5S)-5-(2-氯苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基新戊酸酯(制备例313),得到标题化合物(0.9g, 80-95%)。

[1459] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.91 (dt, J =2.5, 7.5, 6H), 1.4-6-1.79 (m, 6H), 2.42 (t, J =5.6, 1H), 3.01-3.12 (m, 2H), 3.79 (q, J =5.6, 2H), 3.88-3.93 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H)。

[1460] 制备例318:2-((2S,3S)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基新戊酸酯

[1461]

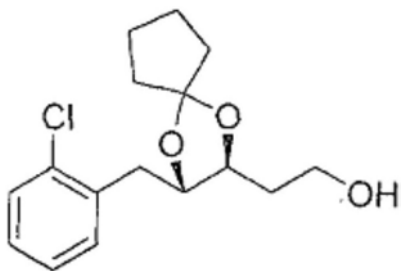


[1462] 实施与制备例313所述的基本相同的方法,不同之处在于环戊酮代替3-戊酮,得到标题化合物(1.2g,60-85%)。

[1463] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.21 (s, 9H), 1.64-1.74 (m, 5H), 1.75-1.88 (m, 5H), 3.03-3.11 (m, 2H), 3.81-3.86 (m, 1H), 3.97 (q, J =6.5, 1H), 4.12-4.22 (m, 2H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 2H)。

[1464] 制备例319:2-((2S,3S)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙醇

[1465]

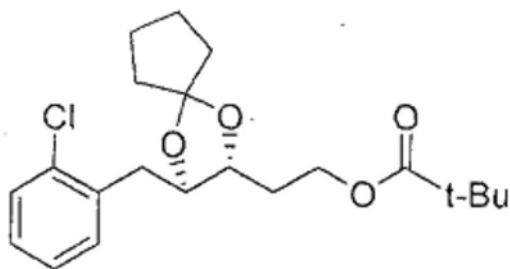


[1466] 实施与制备例317所描述的基本相同的方法,所不同的是:2-((2S,3S)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基新戊酸酯(制备例318)代替2-((4R,5R)-5-(2-氯苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基新戊酸酯(制备例316),得到标题化合物(0.7g,80-95%)。

[1467] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.62-1.74 (m, 6H), 1.75-1.88 (m, 4H), 2.28 (t, J = 5.6, 1H), 3.03-3.12 (m, 2H), 3.78 (q, J = 5.6, 1H), 3.88-3.95 (m, 1H), 3.97-4.06 (m, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 2H)。

[1468] 制备例320:2-((2R,3R)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基新戊酸酯

[1469]

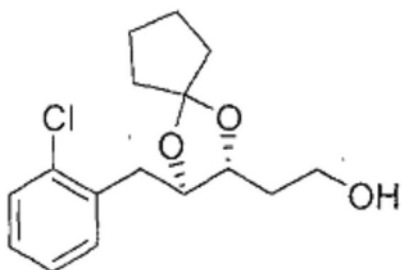


[1470] 实施与制备例316所述的基本相同的方法,不同之处在于环戊酮代替3-戊酮,得到标题化合物(1.4g,60-85%)。

[1471] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.21 (s, 9H), 1.64-1.74 (m, 5H), 1.75-1.88 (m, 5H), 3.03-3.11 (m, 2H), 3.81-3.86 (m, 1H), 3.97 (q, J = 6.5, 1H), 4.12-4.22 (m, 2H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 2H)。

[1472] 制备例321:2-((2R,3R)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙醇

[1473]

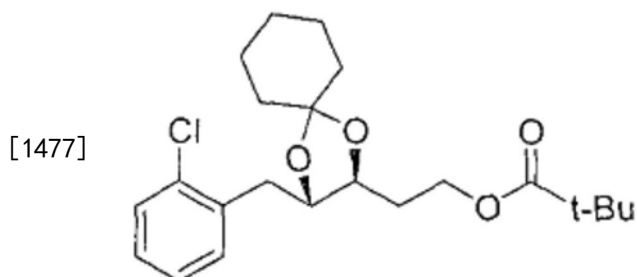


[1474] 实施与制备例319所述的基本相同的方法,不同的是2-((2R,3R)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基新戊酸酯(制备例320)代替2-((2S,3S)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基新戊酸酯(制备例318),得到标题化合物(0.8g,80-95%)。

[1475] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.62-1.74 (m, 6H), 1.75-1.88 (m, 4H), 2.28 (t, J = 5.6,

1H), 3.03-3.12 (m, 2H), 3.78 (q, J=5.6, 1H), 3.88-3.95 (m, 1H), 3.97-4.06 (m, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 2H)。

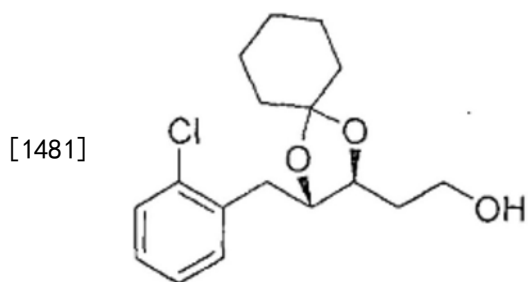
[1476] 制备例322: 2-((2S, 3S)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基新戊酸酯



[1478] 实施与制备例318所述的基本相同的方法,不同之处在于环己酮代替环戊酮,得到标题化合物(1.1g, 60-85%)。

[1479] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.21 (s, 9H), 1.58-1.61 (m, 8H), 1.77 (q, J=6.8, 2H), 3.07 (d, J=6.0, 2H), 3.81-3.88 (m, 1H), 3.96-4.01 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 2H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.36-7.39 (m, 2H)。

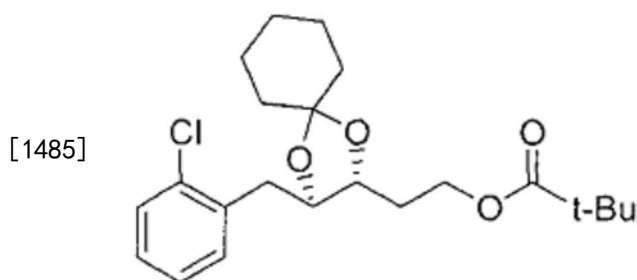
[1480] 制备例323: 2-((2S, 3S)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙醇



[1482] 实施与制备例321所述的基本相同的方法,不同的是2-((2S, 3S)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基新戊酸酯(制备例322)代替2-((2R, 3R)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基新戊酸酯(制备例320),得到标题化合物(0.7g, 80-95%)。

[1483] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.51-1.64 (m, 8H), 1.65-1.74 (m, 2H), 2.59-2.63 (m, 1H), 3.06 (d, J=6.0, 2H), 3.76-3.78 (m, 2H), 3.89-3.94 (m, 1H), 3.99-4.04 (m, 1H), 7.16-7.24 (m, 2H), 7.35-7.38 (m, 2H)。

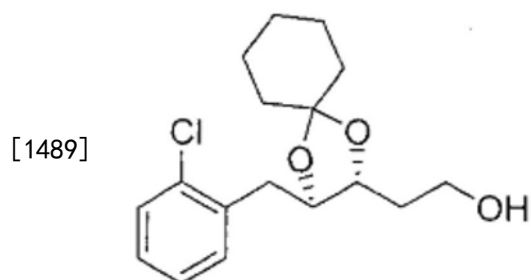
[1484] 制备例324: 2-((2R, 3R)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基新戊酸酯



[1486] 实施与制备例320所述的基本相同的方法,不同之处在于环己酮代替环戊酮,得到标题化合物(1.5g, 60-85%)。

[1487] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ = 1.21 (s, 9H) , 1.58-1.61 (m, 8H) , 1.77 (q, J = 6.8, 2H) , 3.07 (d, J = 6.0, 2H) , 3.81-3.88 (m, 1H) , 3.96-4.01 (m, 1H) , 4.16-4.22 (m, 2H) , 7.17-7.25 (m, 2H) , 7.36-7.39 (m, 2H) 。

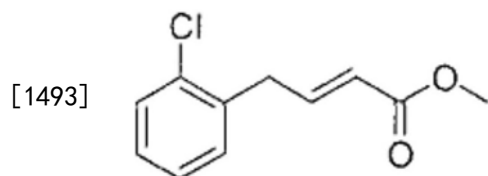
[1488] 制备例325: 2-((2R,3R)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙醇



[1490] 实施与制备例323所述的基本相同的方法,不同的是2-((2R,3R)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基新戊酸酯(制备例324)代替2-((2S,3S)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基新戊酸酯(制备例322),得到标题化合物(0.9g, 80-95%)。

[1491] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ = 1.51-1.64 (m, 8H) , 1.65-1.74 (m, 2H) , 2.59-2.63 (m, 1H) , 3.06 (d, J = 6.0, 2H) , 3.76-3.78 (m, 2H) , 3.89-3.94 (m, 1H) , 3.99-4.04 (m, 1H) , 7.16-7.24 (m, 2H) , 7.35-7.38 (m, 2H) 。

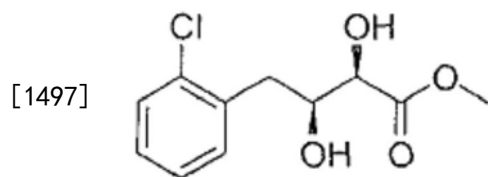
[1492] 制备例326: (E)-甲基-4-(2-氯苄基)丁-2-烯酸酯



[1494] 实施与制备例259所述基本上相同的方法,不同之处在于2-氯苯乙醛代替苯乙醛,得到标题化合物(5.0g, 65-85%)。

[1495] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ = 3.47 (d, J = 6.8, 2H) , 3.67 (s, 3H) , 5.79 (d, J = 15.4, 1H) , 7.06 (dt, J = 15.4, 6.8, 1H) , 7.12-7.28 (m, 4H) 。

[1496] 制备例327: (2R,3S)-甲基-4-(2-氯苄基)-2,3-二羟基丁酸酯

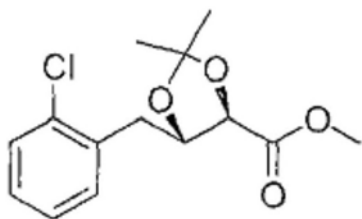


[1498] 实施与制备例260所述基本上相同的方法,不同的是(E)-甲基-4-(2-氯苄基)丁-2-烯酸酯(制备例326)代替(E)-甲基-4-苄基丁基-2-烯酸酯(制备例259),得到标题化合物(3.0g, 70-95%)。

[1499] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ = 3.08-3.17 (m, 2H) , 3.84 (s, 3H) , 4.12 (dd, J = 1.6, 5.2, 1H) , 4.28-4.34 (m, 1H) , 7.20-7.27 (m, 2H) , 7.33-7.36 (m, 1H) , 7.39-7.41 (m, 1H) 。

[1500] 制备例328: ((4R,5S)-甲基-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[1501]

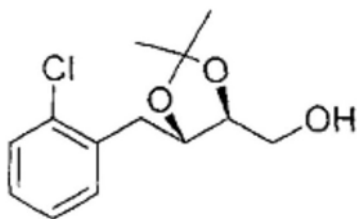


[1502] 实施与制备例261所描述的基本相同的方法,所不同的是(2R,3S)-甲基-4-(2-氯苄基)-2,3-二羟基丁酸酯(制备例327)代替(2R,3S)-甲基-2,3-二羟基-4-苯丁酸酯(制备例260),得到标题化合物(0.6g,70-95%)。

[1503] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.45 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 3.11 (dd, J =7.6, 14.4, 1H), 3.35 (dd, J =4.4, 14.4, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.30 (d, J =7.6, 1H), 4.50 (dt, J =4.0, 7.6, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 2H)。

[1504] 制备例329: ((4S,5S)-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙醇

[1505]

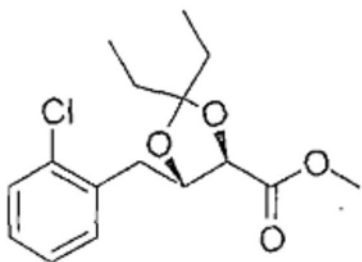


[1506] 实施与制备例262所述的基本相同的方法,所不同的是(4R,5S)-甲基-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例328)代替(4R,5S)-甲基-5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例261),得到标题化合物(0.5g,70-95%)。

[1507] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.43 (s, 6H), 1.83 (q, J =4.3, 1H), 3.06-3.17 (m, 2H), 3.45 (dd, J =4.6, 7.4, 12.0, 1H), 3.68 (ddd, J =3.2, 5.2, 12.0, 1H), 3.91 (ddd, J =3.3, 4.7, 8.0, 1H), 4.22-4.27 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H)。

[1508] 制备例330: (4R,5S)-甲基-5-(2-氯苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[1509]

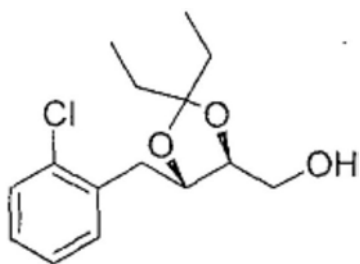


[1510] 实施与制备例263所描述的基本相同的方法,所不同的是(2R,3S)-甲基-4-(2-氯苄基)-2,3-二羟基丁酸酯(制备例327)代替(2R,3S)-甲基-2,3-二羟基-4-苯丁酸酯(制备例260),得到标题化合物(0.8g,50-75%)。

[1511] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.93 (t, J =7.4, 6H), 1.67-1.74 (m, 4H), 3.10 (dd, J =8.0, 14.4, 1H), 3.35 (dd, J =4.0, 14.4, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.27 (d, J =8.4, 1H), 4.42-4.47 (m, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.37-7.40 (m, 2H)。

[1512] 制备例331: ((4S,5S)-5-(2-氯苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇

[1513]

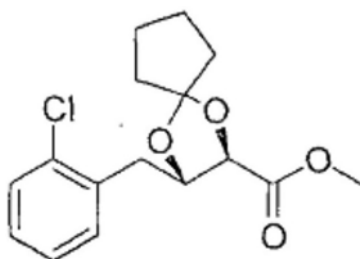


[1514] 实施与制备例329所述的基本相同的方法,所不同的是(4R,5S)-甲基-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例330)代替(4R,5S)-甲基-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例328),得到标题化合物(0.6g,70-95%)。

[1515] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =0.93 (dt, J =2.1, 7.5, 6H), 1.62-1.70 (m, 4H), 1.83 (q, J =4.3, 1H), 3.11 (ddd, J =6.0, 14.2, 28.0, 2H), 3.44 (ddd, J =4.8, 7.2, 12.0, 1H), 3.64-3.69 (m, 1H), 3.88 (d dd, J =3.3, 4.9, 8.3, 1H), 4.18-4.24 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.36-7.39 (m, 2H)。

[1516] 制备例332: (2R,3S)-甲基-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯

[1517]

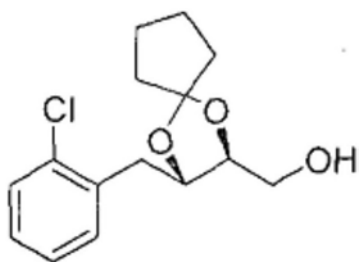


[1518] 实施与制备例330所述的基本相同的方法,不同之处在于环戊酮代替3-戊酮,得到标题化合物(0.8g,60-85%)。

[1519] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.65-1.80 (m, 5H), 1.89-2.00 (m, 3H), 3.13 (dd, J =7.8, 14.2, 1H), 3.32 (dd, J =4.6, 14.2, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.28 (d, J =7.2, 1H), 4.41-4.46 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H)。

[1520] 制备例333: ((2S,2S)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲醇

[1521]

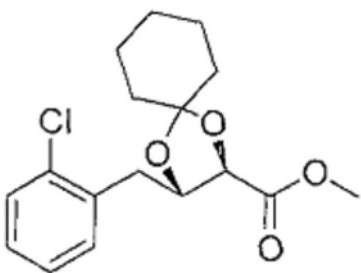


[1522] 实施与制备例331所述的基本相同的方法,不同之处在于用(2R,3S)-甲基-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例332)代替(4R,5S)-甲基-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例330),得到标题化合物(0.6g,70-95%)。

[1523] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.69-1.74 (m, 3H), 1.77-1.85 (m, 5H), 3.11 (ddd, J =6.3, 14.1, 31.3, 2H), 3.42-3.48 (m, 1H), 3.61-3.66 (m, 1H), 3.87-3.91 (m, 1H), 4.19 (q, J =6.8, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 2H)。

[1524] 制备例334: (2R,3S)-甲基-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯

[1525]

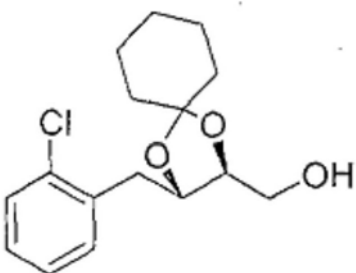


[1526] 实施与制备例332所述的基本相同的方法,不同之处在于环己酮代替环戊酮,得到标题化合物(0.5g,60-85%)。

[1527] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.54-1.77 (m, 10H), 3.12 (dd, J =7.6, 14.4, 1H), 3.32 (dd, J =4.4, 14.4, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.30 (d, J =7.6, 1H), 4.46-4.51 (m, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.37-7.39 (m, 2H)。

[1528] 制备例335: ((2S,3S)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲醇

[1529]

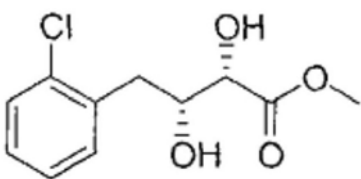


[1530] 实施与制备例333所描述的基本相同的方法,所不同的是(2R,3S)-甲基-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例334)代替(2R,3S)-甲基-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例332),得到标题化合物(0.5g,70-95%)。

[1531] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.38-1.45 (m, 2H), 1.58-1.63 (m, 8H), 1.84 (q, J =4.3, 1H), 3.11 (ddd, J =7.9, 15.9, 22.1, 2H), 3.43 (ddd, J =4.6, 7.6, 12.1, 1H), 3.66-3.71 (m, 1H), 3.88-3.92 (m, 1H), 4.21-4.26 (m, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.37-7.39 (m, 2H)。

[1532] 制备例336: (2S,3R)-甲基-4-(2-氯苄基)-2,3-二羟基丁酸酯

[1533]

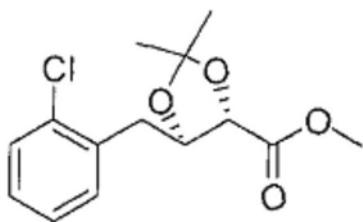


[1534] 实施与制备例269所述基本上相同的方法,不同的是(E)-甲基-4-(2-氯苄基)丁-2-烯酸酯(制备例326)代替(E)-甲基-4-苄基丁基-2-烯酸酯(制备例259),得到标题化合物(3.5g,70-95%)。

[1535] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =3.08-3.17 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.12 (dd, J =1.6, 5.2, 1H), 4.28-4.34 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.39-7.41 (m, 1H)。

[1536] 制备例337: (4S,5R)-甲基-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[1537]

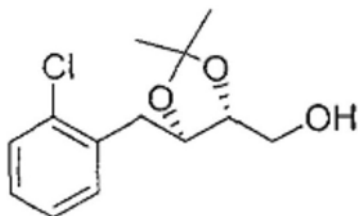


[1538] 实施与制备例328所描述的基本相同的方法,不同之处在于(2S,3R)-甲基-4-(2-氯苄基)-2,3-二羟基丁酸酯(制备例336)代替(2R,3S)-甲基-4-(2-氯苄基)-2,3-二羟基丁酸酯(制备例327),得到标题化合物(3.4g,70-95%)。

[1539] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.41 (s, 6H), 1.79 (q, J =4.3, 1H), 2.83 (dd, J =6.2, 13.8, 1H), 3.07 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.29 (ddd, J =4.7, 7.5, 12.1, 1H), 3.54 (ddd, J =2.8, 5.2, 12.0, 1H), 3.83 (dd, J =3.9, 3.9, 7.1, 1H), 4.15 (q, J =7.1, 1H), 7.22-7.32 (m, 5H)。

[1540] 制备例338: ((4R,5R)-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[1541]

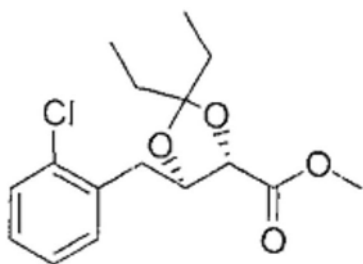


[1542] 实施与制备例335所描述的基本相同的方法,所不同的是(4S,5R)-甲基-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例337)代替(2R,3S)-甲基-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例334),得到标题化合物(2.7g,70-95%)。

[1543] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.41 (s, 6H), 1.79 (q, J =4.3, 1H), 2.83 (dd, J =6.2, 13.8, 1H), 3.07 (dd, J =6.4, 14.0, 1H), 3.29 (ddd, J =4.7, 7.5, 12.1, 1H), 3.54 (ddd, J =2.8, 5.2, 12.0, 1H), 3.83 (dd, J =3.9, 3.9, 7.1, 1H), 4.15 (q, J =7.1, 1H), 7.22-7.32 (m, 5H)。

[1544] 制备例339: (4S,5R)-甲基-5-(2-氯苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[1545]

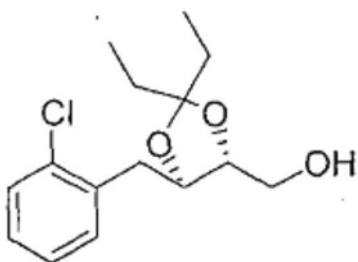


[1546] 实施与制备例330所描述的基本相同的方法,不同之处在于(2S,3R)-甲基-2,3-二羟基-4-苄基丁酸酯(制备例336)代替(2R,3S)-甲基-4-(2-氯苄基)-2,3-二羟基丁酸酯(制备例327),得到标题化合物(0.6g,50-75%)。

[1547] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =0.93 (t, J =7.4, 6H), 1.67-1.74 (m, 4H), 3.10 (dd, J =8.0, 14.4, 1H), 3.35 (dd, J =4.0, 14.4, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.27 (d, J =8.4, 1H), 4.42-4.47 (m, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.37-7.40 (m, 2H)。

[1548] 制备例340: ((4R,5R)-5-(2-氯苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[1549]

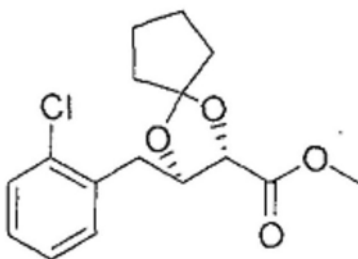


[1550] 实施与制备例338所述的基本相同的方法,所不同的是(4S,5R)-甲基-5-(2-氯苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例339)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例337),得到标题化合物(0.5g,70-95%)。

[1551] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.93 (dt, J = 2.1, 7.5, 6H), 1.62-1.70 (m, 4H), 1.83 (q, J = 4.3, 1H), 3.11 (ddd, J = 6.0, 14.2, 28.0, 2H), 3.44 (ddd, J = 4.8, 7.2, 12.0, 1H), 3.64-3.69 (m, 1H), 3.88 (d dd, J = 3.3, 4.9, 8.3, H), 4.18-4.24 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.36-7.39 (m, 2H)。

[1552] 制备例341: (2S,3R)-甲基-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯

[1553]

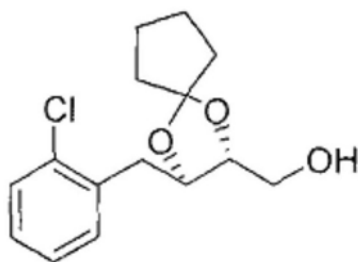


[1554] 实施与制备例339所述的基本相同的方法,不同之处在于环戊酮代替3-戊酮,得到标题化合物(0.5g,60-85%)。

[1555] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.65-1.80 (m, 5H), 1.89-2.00 (m, 3H), 3.13 (dd, J = 7.8, 14.2, 1H), 3.32 (dd, J = 4.6, 14.2, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.28 (d, J = 7.2, 1H), 4.41-4.46 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H)。

[1556] 制备例342: ((2R,3R)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基) 甲醇

[1557]

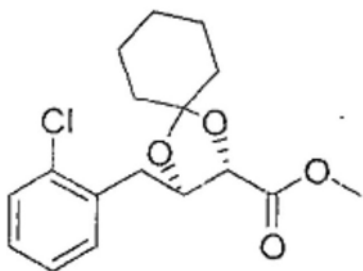


[1558] 实施与制备例340所述的基本相同的方法,不同之处在于用(2S,3R)-甲基-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例341)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-氯苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例339),得到标题化合物(0.4g,70-95%)。

[1559] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.69-1.74 (m, 3H), 1.77-1.85 (m, 5H), 3.11 (ddd, J = 6.3, 14.1, 31.3, 2H), 3.42-3.48 (m, 1H), 3.61-3.66 (m, 1H), 3.87-3.91 (m, 1H), 4.19 (q, J = 6.8, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 2H)。

[1560] 制备例343: (2S,3R)-甲基-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯

[1561]

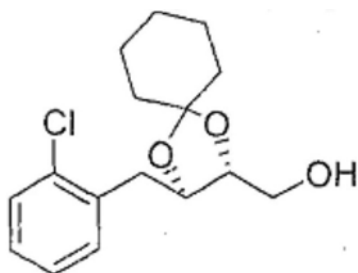


[1562] 实施与制备例341所述的基本相同的方法,不同之处在于环己酮代替环戊酮,得到标题化合物(0.9g,60-85%)。

[1563] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.54-1.77 (m, 10H), 3.12 (dd, J =7.6, 14.4, 1H), 3.32 (dd, J =4.4, 14.4, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.30 (d, J =7.6, 1H), 4.46-4.51 (m, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.37-7.39 (m, 2H)。

[1564] 制备例344: ((2R,3R)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基) 甲醇

[1565]

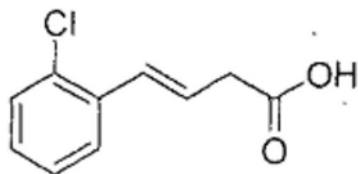


[1566] 实施与制备例342所描述的基本相同的方法,所不同的是(2S,3R)-甲基-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-羧酸酯(制备例343)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-羧酸酯(制备例341),得到标题化合物(0.7g,70-95%)。

[1567] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.38-1.45 (m, 2H), 1.58-1.63 (m, 8H), 1.84 (q, J =4.3, 1H), 3.11 (ddd, J =7.9, 15.9, 22.1, 2H), 3.43 (ddd, J =4.6, 7.6, 12.1, 1H), 3.66-3.71 (m, 1H), 3.88-3.92 (m, 1H), 4.21-4.26 (m, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.37-7.39 (m, 2H)。

[1568] 制备例345: (E)-4-(2-氯苄基) 丁-3-烯酸

[1569]

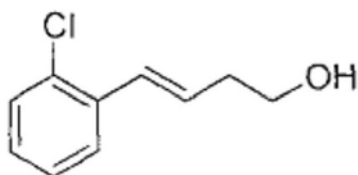


[1570] 实施与制备例278所述基本上相同的方法,不同之处在于2-(2-氯苄基) 乙醛代替苯乙醛,得到标题化合物(4.0g,55-80%)。

[1571] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =3.39 (d, J =8.8, 2H), 6.31 (td, J =7.9, 14.8, 1H), 6.94 (d, J =16.1H), 7.17-7.45 (m, 3H), 7.56-7.59 (m, 1H)。

[1572] 制备例346: (E)-4-(2-氯苄基) 丁-3-烯-1-醇

[1573]

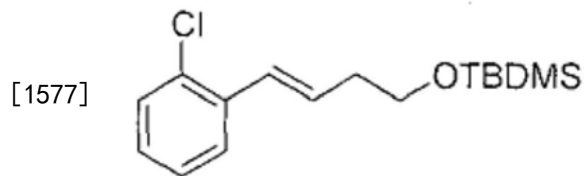


[1574] 实施与制备例279所述基本上相同的方法,不同的是(E)-4-(2-氯苄基) 丁-3-烯酸

(制备例345)代替(E)-4-苯基丁-3-烯酸(制备例278),得到标题化合物(1.2g,55-80%)。

[1575] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =2.55 (ddd, J =4.1, 11.9, 21.5, 2H), 3.82 (t, J =5.8, 2H), 6.24 (t d, J =7.2, 15.7, 1H), 6.87 (d, J =14.8, 1H), 7.12-7.25 (m, 3H), 7.36 (dd, J =1.2, 8.0, 1H), 7.52 (dd, J =1.6, 9.2, 1H)。

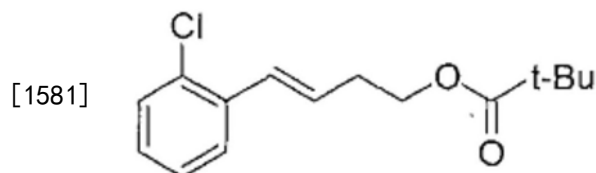
[1576] 制备例347: (E)-叔丁基二甲基(4-(2-氯苯基)丁-3-烯基氧基)硅烷



[1578] 实施与制备例280所述的基本相同的方法,不同的是(E)-4-(2-氯苯基)丁-3-烯-1-醇(制备例346)代替(E)-5-苯基丁-3-烯-1-醇(制备例279),得到标题化合物(1.1g,80-98%)。

[1579] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =0.07 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.92 (d, J =6.4, 9H), 2.51 (q, J =4.5, 2H), 3.78 (t, J =6.6, 2H), 6.26 (td, J =7.2, 15.7, 1H), 6.84 (d, J =15.6, 1H), 7.13-7.24 (m, 3H), 7.36 (d d, J =5.6, 12.4, 1H), 7.53 (dd, J =1.4, 7.8, 1H)。

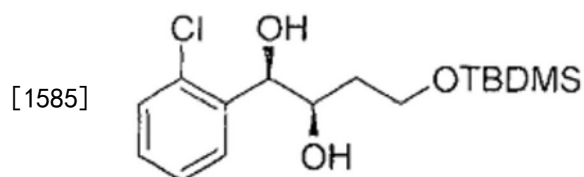
[1580] 制备例348: (E)-4-(2-氯苯基)丁-3-烯基新戊酸酯



[1582] 实施与制备例281所述的基本相同的方法,不同的是(E)-4-(2-氯苯基)丁-3-烯-1-醇(制备例346)代替(E)-4-苯基丁-3-烯-1-醇(制备例279),得到标题化合物(3.5g,75-95%)。

[1583] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =1.21 (s, 9H), 2.55-2.64 (m, 2H), 4.24 (t, J =6.4, 2H), 6.18 (td, J =7.9, 14.8, 1H), 6.86 (d, J =16.0, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.38 (dd, J =3.6, 10.8, 1H), 7.51 (dd, J =1.6, 7.6, 1H)。

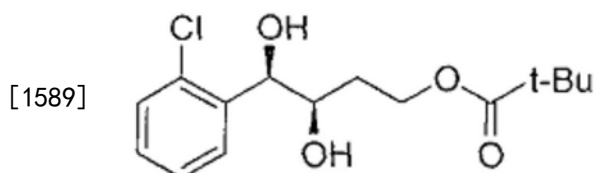
[1584] 制备例349: (1R,2R)-4-(叔丁基二甲基硅氧基)-1-(2-氯苯基)丁烷-1,2-二醇



[1586] 实施与制备例282所述的基本相同的方法,不同的是(E)-叔丁基二甲基(4-(2-氯苯基)丁-3-烯氧基)硅烷(制备例347)代替(E)-叔丁基二甲基(5-苯基戊-3-烯氧基)硅烷(制备例237),得到标题化合物(0.7g,70-95%)。

[1587] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.69-1.70 (m, 1H), 1.93-2.07 (m, 1H), 3.51 (d, J =4.8, 1H), 3.86 (d, J =3.2, 1H), 3.87 (dd, J =3.2, 9.2, 1H), 3.91-3.96 (m, 1H), 4.01-4.06 (m, 1H), 5.05 (t, J =4.6, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.59 (dd, J =1.2, 7.6, 1H)。

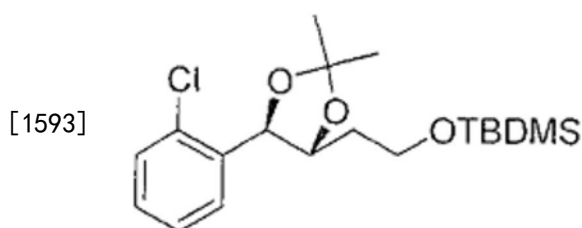
[1588] 制备例350: (3R,4R)-3,4-二羟基-4-(2-氯苯基)丁基新戊酸酯



[1590] 实施与制备例349所述的基本相同的方法,不同的是(E)-4-(2-氯苯基)丁-3-烯基新戊酸酯(制备例348)代替(E)-叔丁基二甲基(4-(2-氯苯基)丁-3-烯氧基)硅烷(制备例347),得到标题化合物(3.2g,70-95%)。

[1591] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.19 (s, 9H), 1.76-1.84 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 1H), 2.70 (d, J = 4.4, 1H), 2.86 (d, J = 5.2, 1H), 3.84-3.90 (m, 1H), 4.14-4.21 (m, 1H), 4.35-4.41 (m, 1H), 5.05 (t, J = 5.0, 1H), 7.23-7.39 (m, 3H), 7.54 (dd, J = 1.6, 7.6, 1H)。

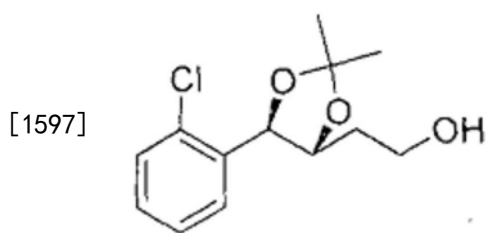
[1592] 制备例351:叔丁基(2-((4R,5R)-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙氧基)二甲基硅烷



[1594] 实施与制备例284所描述的基本相同的方法,所不同的是(1R,2R)-4-(叔丁基二甲基硅氧基)-1-(2-氯苯基)丁烷-1,2-二醇(制备例349)代替(1R,2R)-4-(叔丁基二甲基硅氧基)-1-苯基丁烷-1,2-二醇(制备例282),得到标题化合物(0.8g,70-95%)。

[1595] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.02 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.50 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.82-1.99 (m, 2H), 3.68-3.78 (m, 2H), 3.95 (dt, J = 3.3, 8.7, 1H), 5.16 (d, J = 8.4, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 1.6, 7.6, 1H)。

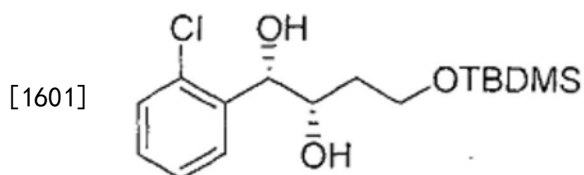
[1596] 制备例352:2-((4R,5R)-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙醇



[1598] 实施与制备例285所述的基本相同的方法,所不同的是叔丁基(2-((4R,5R)-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙氧基)二甲基硅烷(制备例351)代替叔丁基(2-((4R,5R)-5-苯基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙氧基)二甲基硅烷(制备例284),得到标题化合物(0.7g,80-95%)。

[1599] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.56 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.92-2.04 (m, 2H), 2.26 (q, J = 3.7, 1H), 3.75-3.90 (m, 2H), 3.94 (td, J = 3.9, 8.5, 1H), 5.23 (d, J = 15.6, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 1.6, 7.6, 1H)。

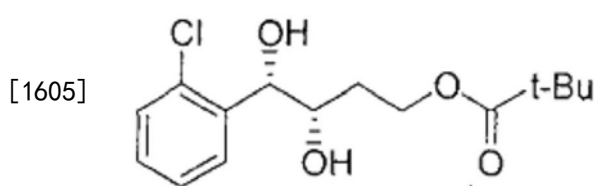
[1600] 制备例353:(1S,2S)-4-(叔丁基二甲基硅氧基)-1-(2-氯苯基)丁烷-1,2-二醇



[1602] 实施与制备例286所述的基本相同的方法,不同的是(E)-叔丁基二甲基(4-(2-氯苯基)丁-3-烯氧基)硅烷(制备例347)代替(E)-叔丁基二甲基(4-苯基丁-3-烯氧基)硅烷(制备例280),得到标题化合物(0.7g,70-95%)。

[1603] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.19 (s, 9H), 1.76-1.84 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 1H), 2.70 (d, J = 4.4, 1H), 2.86 (d, J = 5.2, 1H), 3.84-3.90 (m, 1H), 4.14-4.21 (m, 1H), 4.35-4.41 (m, 1H), 5.05 (t, J = 5.0, 1H), 7.23-7.39 (m, 3H), 7.54 (dd, J = 1.6, 7.6, 1H)。

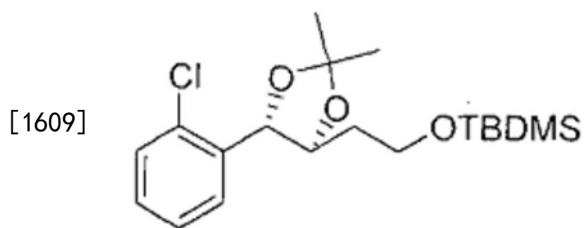
[1604] 制备例354: (3S,4S)-3,4-二羟基-4-(2-氯苯基)丁基新戊酸酯



[1606] 实施与制备例353所述的基本相同的方法,不同的是(E)-4-(2-氯苯基)丁-3-烯基新戊酸酯(制备例348)代替(E)-叔丁基二甲基-(4-(2-氯苯基)丁-3-烯氧基)硅烷(制备例347),得到标题化合物(3.0g,70-95%)。

[1607] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.19 (s, 9H), 1.76-1.84 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 1H), 2.70 (d, J = 4.4, 1H), 2.86 (d, J = 5.2, 1H), 3.84-3.90 (m, 1H), 4.14-4.21 (m, 1H), 4.35-4.41 (m, 1H), 5.05 (t, J = 5.0, 1H), 7.23-7.39 (m, 3H), 7.54 (dd, J = 1.6, 7.6, 1H)。

[1608] 制备例355: 叔丁基(2-((4S,5S)-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙氧基)二甲基硅烷

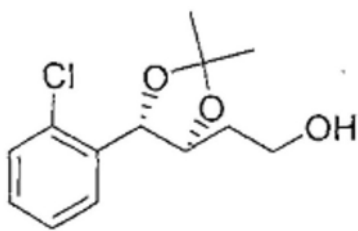


[1610] 实施与制备例351所描述的基本相同的方法,所不同的是(1S,2S)-4-(叔丁基二甲基硅氧基)-1-(2-氯苯基)丁烷-1,2-二醇(制备例353)代替(1R,2R)-4-(叔丁基二甲基硅氧基)-1-(2-氯苯基)丁烷-1,2-二醇(制备例349),得到标题化合物(0.7g,70-95%)。

[1611] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.02 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.50 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.82-1.99 (m, 2H), 3.68-3.78 (m, 2H), 3.95 (dt, J = 3.3, 8.7, 1H), 5.16 (d, J = 8.4, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 1.6, 7.6, 1H)。

[1612] 制备例356: 2-((4S,5S)-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙醇

[1613]

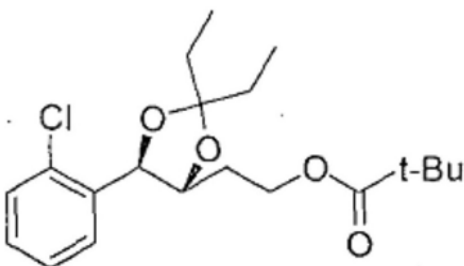


[1614] 实施与制备例352所描述的基本相同的方法,所不同的是叔丁基(2-((4S,5S)-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙氧基)二甲基硅烷(制备例355)代替叔丁基(2-((4R,5R)-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙氧基)二甲基硅烷(制备例351),得到标题化合物(0.3g,80-95%)。

[1615] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.56 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.92-2.04 (m, 2H), 2.26 (q, J = 3.7, 1H), 3.75-3.90 (m, 2H), 3.94 (td, J = 3.9, 8.5, 1H), 5.23 (d, J = 15.6, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 1.6, 7.6, 1H)。

[1616] 制备例357:2-((4R,5R)-2,2-二乙基-5-(2-氯苯基)-1,3-二氧戊环-4-基)乙基新戊酸酯

[1617]

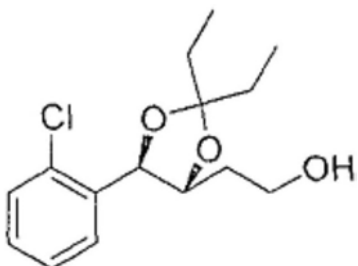


[1618] 实施与制备例290所述的基本相同的方法,不同的是(3R,4R)-3,4-二羟基-4-(2-氯苯基)丁基新戊酸酯(制备例350)代替(3R,4R)-3,4-二羟基-4-苯基丁基新戊酸酯(制备例283),得到标题化合物(0.8g,70-95%)。

[1619] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.15 (s, 9H), 1.76 (q, J = 7.6, 2H), 1.84-1.90 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 2H), 3.85 (dt, J = 3.7, 8.5, 1H), 4.14-4.27 (m, 2H), 5.17 (d, J = 8.4, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 1.4, 7.8, 1H)。

[1620] 制备例358:2-((4R,5R)-2,2-二乙基-5-(2-氯苯基)-1,3-二氧戊环-4-基)乙基新戊酸酯

[1621]

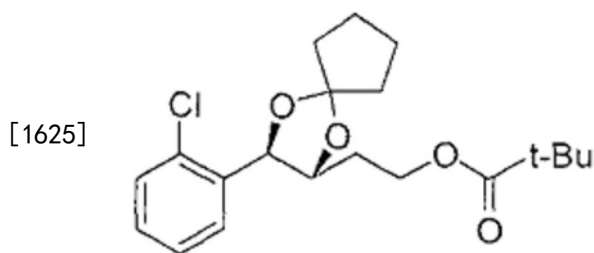


[1622] 实施与制备例291所述的基本相同的方法,不同的是2-((4R,5R)-2,2-二乙基-5-(2-氯苯基)-1,3-二氧戊环-4-基)乙基新戊酸酯(制备例357)代替2-((4R,5R)-2,2-二乙基-5-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基新戊酸酯(制备例290),得到标题化合物(0.6g,80-95%)。

[1623] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.02 (t, J = 7.4, 3H), 1.08 (t, J = 7.4, 3H), 1.80 (q, J =

7.5, 2H), 1.86–1.91 (m, 2H), 1.96–2.00 (m, 2H), 2.37 (q, $J=3.7$, 1H), 3.76–3.95 (m, 3H), 5.23 (d, $J=8.4$, 1H), 7.25–7.27 (m, 1H), 7.32–7.39 (m, 2H), 7.65 (dd, $J=1.8, 7.8$, 1H)。

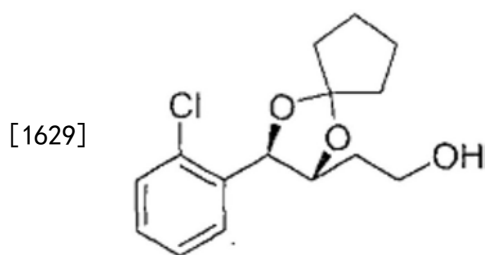
[1624] 制备例359: 2-((2R,3R)-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基新戊酸酯



[1626] 实施与制备例357所述的基本相同的方法,不同之处在于环戊酮代替3-戊酮,得到标题化合物(0.8g, 60–85%)。

[1627] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=1.17$ (s, 9H), 1.58–2.02 (m, 10H), 3.86 (ddd, $J=3.8$, 8.2, 8.2, 1H), 4.11–4.28 (m, 2H), 5.13 (d, $J=8.0$, 1H), 7.20–7.39 (m, 3H), 7.58 (dd, $J=1.6$, 8.0, 1H)。

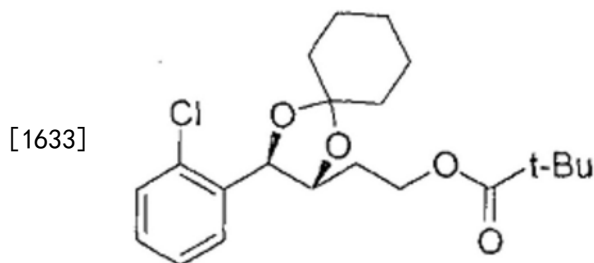
[1628] 制备例360: 2-((2R,3R)-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙醇



[1630] 实施与制备例358所述基本上相同的方法,不同的是2-((2R,3R)-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基新戊酸酯(制备例359)代替2-((4R,5R)-2,2-二乙基-5-(2-氯苯基)1,3-二氧戊环-4-基)乙基新戊酸酯(制备例357),得到标题化合物(0.5g, 80–95%)。

[1631] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=1.72$ –1.90 (m, 4H), 1.93–1.98 (m, 6H), 2.28 (q, $J=3.7$, 1H), 3.76–3.93 (m, 3H), 5.18 (d, $J=8.0$, 1H), 7.24–7.29 (m, 1H), 7.32–7.38 (m, 2H), 7.60 (dd, $J=1.8, 7.8$, 1H)。

[1632] 制备例361: 2-((2R,3R)-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基新戊酸酯

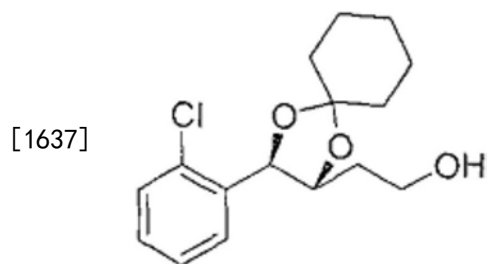


[1634] 实施与制备例359所述的基本相同的方法,不同之处在于环己酮代替环戊酮,得到标题化合物(1.0g, 60–85%)。

[1635] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta=1.15$ (s, 9H), 1.70–1.94 (m, 10H), 2.06–2.09 (m, 2H),

3.86 (dt, $J=3.5, 8.5, 1\text{H}$), 4.16–4.26 (m, 2H), 5.18 (d, $J=8.4, 1\text{H}$), 7.22–7.28 (m, 1H), 7.32–7.38 (m, 2H), 7.61 (dd, $J=1.4, 7.8, 1\text{H}$)。

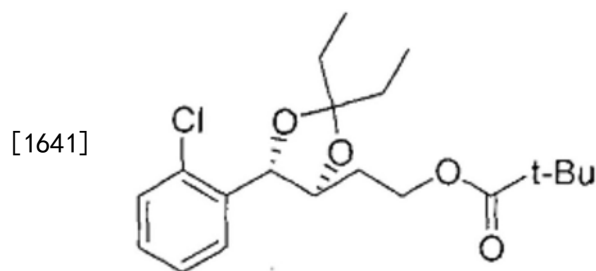
[1636] 制备例362: 2-((2R,3R)-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙醇



[1638] 实施与制备例360所述的基本相同的方法,不同的是2-((2R,3R)-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基新戊酸酯(制备例361)代替2-((2R,3R)-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基新戊酸酯(制备例359),得到标题化合物(0.6g, 80–95%)。

[1639] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta=1.42\text{--}1.50$ (m, 2H), 1.63–1.77 (m, 5H), 1.82–1.89 (m, 5H), 2.41 (q, $J=3.9, 1\text{H}$), 3.78–3.96 (m, 3H), 5.25 (d, $J=8.4, 1\text{H}$), 7.21–7.28 (m, 1H), 7.32–7.38 (m, 2H), 7.63 (dd, $J=1.4, 7.8, 1\text{H}$)。

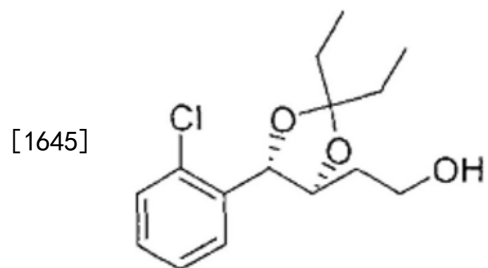
[1640] 制备例363: 2-((4S,5S)-2,2-二乙基-5-(2-氯苯基)-1,3-二氧戊环-4-基)乙基新戊酸酯



[1642] 实施与制备例357所描述的基本相同的方法,所不同的是(3S,4S)-3,4-二羟基-4-(2-氯苯基)丁基新戊酸酯(制备例354)代替(3R,4R)-3,4-二羟基-4-(2-氯苯基)丁基新戊酸酯(制备例350),得到标题化合物(0.7g, 70–95%)。

[1643] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta=1.15$ (s, 9H), 1.76 (q, $J=7.6, 2\text{H}$), 1.84–1.90 (m, 2H), 2.00–2.07 (m, 2H), 3.85 (dt, $J=3.7, 8.5, 1\text{H}$), 4.14–4.27 (m, 2H), 5.17 (d, $J=8.4, 1\text{H}$), 7.22–7.28 (m, 1H), 7.32–7.38 (m, 2H), 7.64 (dd, $J=1.4, 7.8, 1\text{H}$)。

[1644] 制备例364: 2-((4S,5S)-2,2-二乙基-5-(2-氯苯基)-1,3-二氧戊环-4-基)乙醇

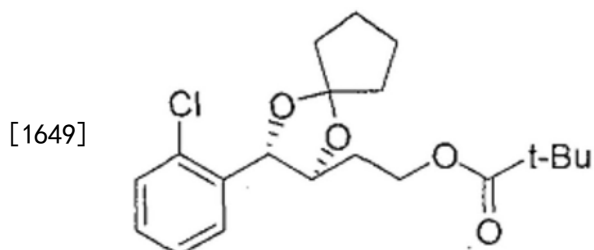


[1646] 实施与制备例358所述的基本相同的方法,不同的是2-((4S,5S)-2,2-二乙基-5-(2-氯苯基)-1,3-二氧戊环-4-基)乙基新戊酸酯(制备例363)代替2-((4R,5R)-2,2-二乙

基-5-(2-氯苯基)-1,3-二氧戊环-4-基)乙基新戊酸酯(制备例357),得到标题化合物(0.5g,80-95%)。

[1647] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.02 (t, J =7.4, 3H), 1.08 (t, J =7.4, 3H), 1.80 (q, J =7.5, 2H), 1.86-1.91 (m, 2H), 1.96-2.00 (m, 2H), 2.37 (q, J =3.7, 1H), 3.76-3.95 (m, 3H), 5.23 (d, J =8.4, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.65 (dd, J =1.8, 7.8, 1H)。

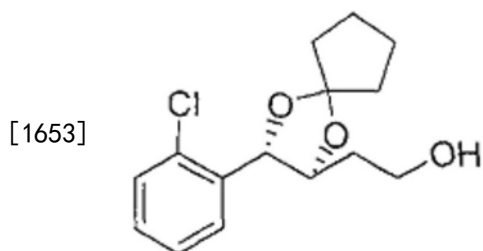
[1648] 制备例365:2-((2S,3S)-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基新戊酸酯



[1650] 实施与制备例363所述的基本相同的方法,不同之处在于环戊酮代替3-戊酮,得到标题化合物(0.6g,60-85%)。

[1651] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.17 (s, 9H), 1.58-2.02 (m, 10H), 3.86 (ddd, J =3.8, 8.2, 8.2, 1H), 4.11-4.28 (m, 2H), 5.13 (d, J =8.0, 1H), 7.20-7.39 (m, 3H), 7.58 (dd, J =1.6, 8.0, 1H)。

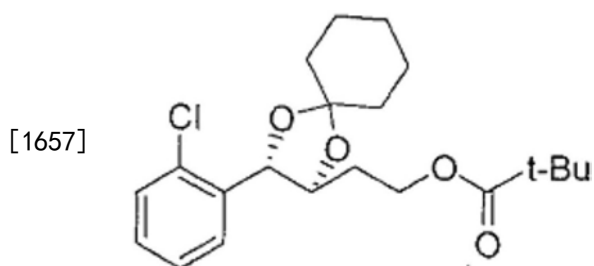
[1652] 制备例366:2-((2S,3S)-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙醇



[1654] 实施与制备例364所述基本上相同的方法,不同的是2-((2S,3S)-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基新戊酸酯(制备例365)代替2-((4S,5S)-2,2-二乙基-5-(2-氯苯基)-1,3-二氧戊环-4-基)乙基新戊酸酯(制备例363),得到标题化合物(0.4g,80-95%)。

[1655] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.72-1.90 (m, 4H), 1.93-1.98 (m, 6H), 2.28 (q, J =3.7, 1H), 3.76-3.93 (m, 3H), 5.18 (d, J =8.0, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.60 (dd, J =1.8, 7.8, 1H)。

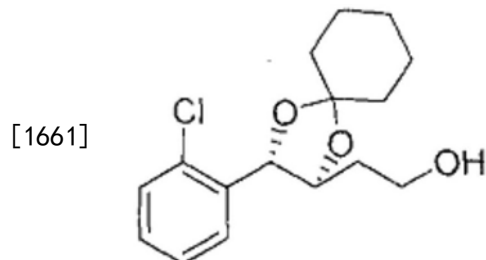
[1656] 制备例367:2-((2S,3S)-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基新戊酸酯



[1658] 实施与制备例366所述的基本相同的方法,不同之处在于环戊酮代替3-戊酮,得到标题化合物(0.7g,60-85%)。

[1659] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1.15 (s, 9H), 1.70-1.94 (m, 10H), 2.06-2.09 (m, 2H), 3.86 (dt, J = 3.5, 8.5, 1H), 4.16-4.26 (m, 2H), 5.18 (d, J = 8.4, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 1.4, 7.8, 1H)。

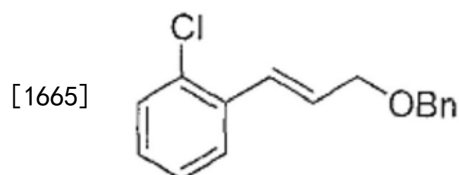
[1660] 制备例368: 2-((2R,3R)-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙醇



[1662] 实施与制备例366所描述的基本相同的方法,所不同的是2-((2S,3S)-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基新戊酸酯(制备例367)代替2-((2S,3S)-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基新戊酸酯(制备例365),得到标题化合物(0.4g,80-95%)。

[1663] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1.42-1.50 (m, 2H), 1.63-1.77 (m, 5H), 1.82-1.89 (m, 5H), 2.41 (q, J = 3.9, 1H), 3.78-3.96 (m, 3H), 5.25 (d, J = 8.4, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 1.4, 7.8, 1H)。

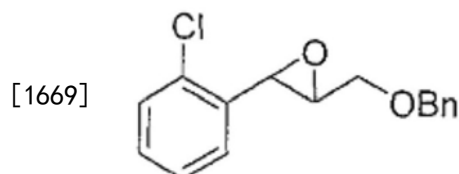
[1664] 制备例369: (E)-1-(3-(苄氧基)丙-1-烯)-2-氯苯



[1666] 在0℃下向(E)-3-(2-氯苯基)丙-2-烯-1-醇(制备例1,5.3g,31.6mmol)的THF溶液中相继加入NaH(在矿物油中,60%,0.91g,37.7mmol)和苄基溴(4.12ml,34.8mmol)。反应混合物在室温下搅拌18小时。TLC显示SM完全消耗。在0℃用 H_2O 淬灭反应混合物,然后用EtOAc萃取。用EtOAc萃取水层并分离。用 H_2O 洗涤合并的有机层,然后用 MgSO_4 干燥并减压蒸发。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物(4.94g,70-90%)。

[1667] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.57 (dd, J = 7.76, 2, 1H), 7.42-7.13 (m, 3H), 7.05 (d, J = 16Hz, 1H), 6.37-6.30 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.26 (dd, J = 6, 1.6, 2H)。

[1668] 制备例370: (±)-2-(苄氧基甲基)-3-(2-氯苯基)环氧乙烷

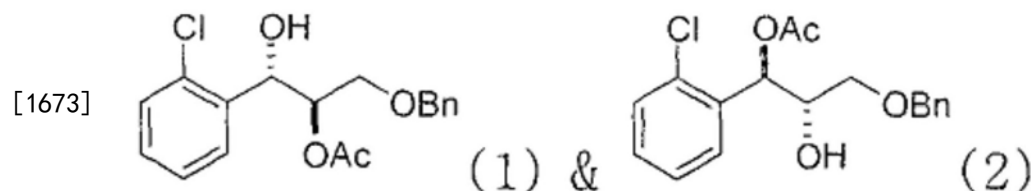


[1670] 在0℃分批向(E)-1-(3-(苄氧基)丙-1-烯基)-2-氯苯(制备例369,4.94g,22mmol)的 CH_2Cl_2 (110mL)溶液中加入3-氯过氧苯甲酸(70-75%,8g,33mmol)。在室温下搅拌混合物18小时。TLC显示SM完全消耗。在0℃用 H_2O 淬灭反应混合物,然后用EtOAc萃取。用EtOAc萃取

水层并分离。用饱和NaHCO₃, H₂O洗涤合并的有机层,然后用MgSO₄干燥并减压蒸发。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物(4.3g, 60-80%)。

[1671] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.24 (m, 9H), 4.68 (d, J=14.8, 2H), 4.18 (d, J=2Hz, 1H), 3.96 (dd, J=11.6, 2.8Hz, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.14 (qt, J=2.4Hz, 1H)。

[1672] 制备例371: (±)-3-(苄氧基)-1-(2-氯苯基)-2-羟丙基 & (±)-3-(苄氧基)-1-(2-氯苯基)-1-羟基丙-2-基乙酸酯

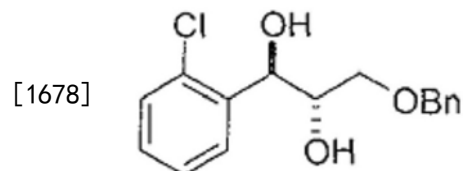


[1674] 在室温下向(±)-2-(苄氧基甲基)-3-(2-氯苯基)环氧乙烷(制备例370, 4.3g, 15.6mmol)的醋酸(78ml)溶液中加入铈硝酸铵(1.71g, 3.1mmol)。在室温下搅拌混合物18小时。TLC表明SM完全消耗。在0℃用饱和NaHCO₃淬灭反应混合物至pH7,然后用EtOAc萃取。用EtOAc萃取水层并分离。用H₂O洗涤合并的有机层,然后用MgSO₄干燥并减压蒸发。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物(1) (1.2g, 23%)。(2) (1.8g, 34%)。

[1675] (1) ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.22 (m, 9H), 5.41 (t, J=5Hz, 1H), 5.33-5.29 (m, 1H), 4.61-4.47 (m, 2H), 3.70-3.63 (m, 2H, -OH), 2.09 (s, 3H)。

[1676] (2) ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.24 (m, 9H), 6.31 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.55 (d, J=9.6Hz, 2H), 4.24-4.22 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 2H), 2.52 (d, J=5.2Hz, -OH), 2.10 (s, 3H)。

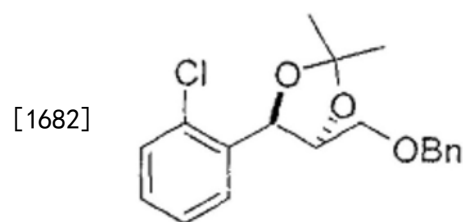
[1677] 制备例372: (±)-3-(苄氧基)-1-(2-氯苯基)丙烷-1,2-二醇(反式混合物)



[1679] 在0℃下向(±)-3-(苄氧基)-1-(2-氯苯基)-2-羟丙基醋酸酯及(±)-3-(苄氧基)-1-(2-氯苯基)-1-羟基丙-2-基醋酸酯(制备例371, 3g, 8.9mmol)的MeOH(36ml)和H₂O(4ml)溶液加入K₂CO₃(3.69g, 26.7mmol)。混合物在0℃搅拌1.5小时。TLC显示SM完全消耗。在0℃用H₂O淬灭反应混合物,然后用EtOAc萃取。用EtOAc萃取水层并分离。用H₂O洗涤合并的有机层,然后用MgSO₄干燥并减压蒸发。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物(2.4g, 80-95%)。

[1680] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.50 (dd, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 7.35-7.19 (m, 8H), 5.28 (t, J=4.8Hz, 1H), 4.46 (d, J=6Hz, 2H), 4.18-4.13 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 3H, -OH), 3.02 (d, J=5.2Hz, -OH)。

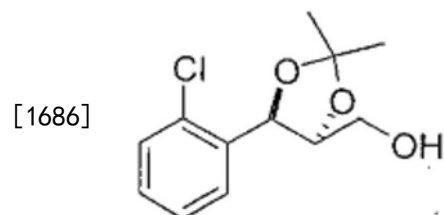
[1681] 制备例373: (±)-4-(苄氧基甲基)-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环



[1683] 在0℃下相继向(±)-3-(苄氧基)-1-(2-氯苯基)丙烷-1,2-二醇(制备例372, 2.4g, 8.2mmol)的CH₂Cl₂(40ml)溶液中加入对甲基苯磺酰氯(15.2g, 0.08mmol)和2,2-二甲氧基丙烷(8.4mL, 9.84mmol)。在室温下搅拌混合物1.5小时。TLC显示SM完全消耗。用H₂O淬灭反应混合物,然后用EtOAc萃取。用EtOAc萃取水层并分离。用H₂O洗涤合并的有机层,然后用MgSO₄干燥并减压蒸发。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物(2.2g, 75-90%)。

[1684] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.61 (dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 7.35-7.16 (m, 8H), 5.63 (d, J=6.8, 1H), 4.83-4.78 (m, 1H), 4.26 (d, J=12Hz, 2H), 3.14-3.06 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)。

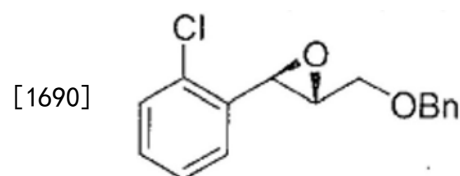
[1685] 制备例374: 5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇 (SR&RS混合物)



[1687] 在室温下向(±)-4-(苄氧基甲基)-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环(制备例375, 2.2g, 6.6mmol)的EtOAc (33ml)溶液中加入10%的Pd/C (0.11g)。在氢气气氛下在室温下搅拌混合物1小时。TLC显示SM完全消耗。反应混合物通过硅藻土过滤,然后减压蒸发。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物(1.5g, 80-95%)。

[1688] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.61 (dd, J=7.4, 1.6, 1H), 7.35-7.16 (m, 8H), 5.63 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.83-4.78 (m, 1H), 4.26 (d, J=12, 2H), 3.14-3.06 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)。

[1689] 制备例375: (2R,3R)-2-(苄氧基甲基)-3-(2-氯苯基)环氧乙烷

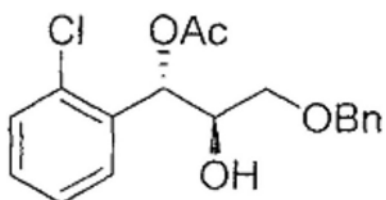


[1691] 向(E)-1-(3-(苄氧基)丙-1-烯基)-2-氯苯(制备例369, 4.16g, 18.58mmol)和1,2;4,5-二邻亚异丙基-β-D-赤式-2,3-二酮(hexodiulo)-2,6-吡喃糖乙醛(5.76g, 22.30mmol)的ACN-DMM(3:1, v/v) (185ml)溶液中加入缓冲液(含0.2M的K₂CO₃-AcOH的4×10⁻⁴M EDTA水溶液, 缓冲液pH=8.0) (185ml)和Bu₄NHSO₄ (0.26g, 0.75mmol)。将混合物冷却至0℃, 在0℃下将过硫酸氢钾(15.76g, 25.64mmol)的4×10⁻⁴M EDTA水溶液(100mL)和K₂CO₃ (13.6g, 98.47mmol)的H₂O (100ml)溶液分别通过注射泵在3.5hr内加完。反应混合物在0℃搅拌14小时。用H₂O萃取淬灭反应混合物,然后用乙酸乙酯萃取。用EtOAc萃取水层并分离。合并的有机层用H₂O洗涤,然后用MgSO₄干燥并减压蒸发。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物(2.9g, 50-65%)。

[1692] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) : δ 3.14 (qt, J=2.4Hz, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.96 (dd, J=11.6, 2.8Hz, 1H), 4.18 (d, J=2Hz, 1H), 4.68 (d, J=14.8, 2H), 7.42-7.24 (m, 9H)。

[1693] 制备例376: (1S,2R)-3-(苄氧基)-1-(2-氯苯基)-2-羟基丙基醋酸酯

[1694]

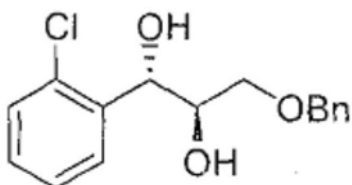


[1695] 在室温下向 (2R,3R)-2-(苄氧基甲基)-3-(2-氯苯基)环氧乙烷(制备例375,2.9g, 10.55mmol)的乙酸(55ml)溶液中加入铈硝酸铵(1.15g,2.11mmol)。在室温下搅拌混合物18小时。TLC显示SM完全消耗。0℃下用饱和NaHCO₃淬灭反应混合物至pH7,然后用EtOAc萃取。用EtOAc萃取水层并分离。用H₂O洗涤合并的有机层,然后用MgSO₄干燥并减压蒸发。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物(1.2g,30-50%)。

[1696] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): δ2.10 (s, 3H), 2.52 (d, J=5.2Hz, -OH), 3.67-3.55 (m, 2H), 4.24-4.22 (m, 1H), 4.55 (d, J=9.6Hz, 2H), 6.31 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.46-7.24 (m, 9H)。

[1697] 制备例377: (1S,2R)-3-(苄氧基)-1-(2-氯苯基)丙烷-1,2-二醇

[1698]

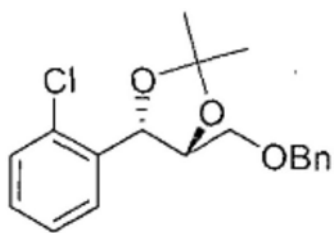


[1699] 在0℃向 (1S,2R)-3-(苄氧基)-1-(2-氯苯基)-2-羟基丙基乙酸酯(制备例376, 1.2g,3.58mmol)的MeOH(16.2ml)和H₂O(1.8ml)溶液中加入K₂CO₃(1.48g,10.74mmol)。混合物在0℃搅拌1.5小时。TLC显示SM完全消耗。在0℃用H₂O淬灭反应混合物,然后用EtOAc萃取。用EtOAc萃取水层并分离。用H₂O洗涤合并的有机层,然后用MgSO₄干燥并减压蒸发。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物(1.0g,80-100%)。

[1700] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): δ3.02 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.55-3.42 (m, 3H, -OH), 4.18-4.13 (m, 1H), 4.46 (d, J=6Hz, 2H), 5.28 (t, J=4.8Hz, 1H), 7.35-7.19 (m, 8H), 7.50 (dd, J=7.6, 1.2Hz, 1H)。

[1701] 制备例378: (4R,5S)-4-(苄氧基甲基)-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环

[1702]

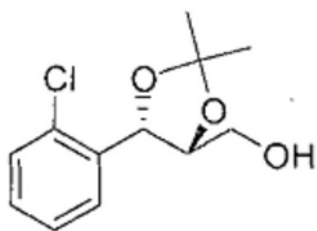


[1703] 实施与制备例373所描述的基本相同的方法,不同之处在于(1S,2R)-3-(苄氧基)-1-(2-氯苯基)丙烷-1,2-二醇(制备例377)代替(±)-3-(苄氧基)-1-(2-氯苯基)丙烷-1,2-二醇(制备例372),得到标题化合物(0.77g,80-100%)。

[1704] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): δ1.53 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 3.14-3.06 (m, 2H), 4.26 (d, J=12Hz, 2H), 4.83-4.78 (m, 1H), 5.63 (d, J=6.8, 1H), 7.35-7.16 (m, 8H), 7.61 (dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H)。

[1705] 制备例379: ((4R,5S)-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇

[1706]

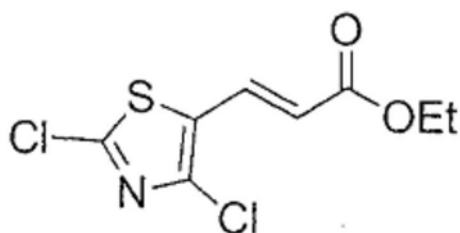


[1707] 实施与制备例374所描述的基本相同的方法,所不同的是((4R,5S)-4-(苄氧基甲基)-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环(制备例378)代替(±)-4-(苄氧基甲基)-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环(制备例373),得到标题化合物(0.58g,80-100%)。

[1708] ^1H NMR (400-MHz, CDCl_3): δ 1.66 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 3.14-3.06 (m, 2H), 4.26 (d, $J=12$, 2H), 4.83-4.78 (m, 1H), 5.63 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.16 (m, 8H), 7.61 (dd, $J=7.4$, 1.6, 1H)。

[1709] 制备例380: (E)-乙基-3-(2,4-二氯噻唑-5-基)丙烯酸酯

[1710]

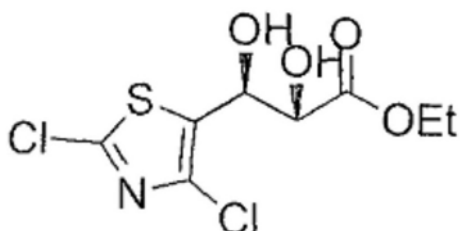


[1711] 氮气气氛下,室温下向2,4-二氯噻唑-5-醛(5.0g,27.5mmol)的THF(200ml)的搅拌溶液中加入三乙基膦酰基醋酸酯(6.6mL,32.9mmol)和氢氧化锂(0.79mL,32.9mmol),4A分子筛5g。混合物搅拌3小时。用EtOAc稀释所得混合物,用水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并减压浓缩。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物(6.1g,80-95%)。

[1712] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ = 1.22 (q, $J=12.5$, 3H), 4.23 (q, $J=7.0$, 2H), 6.54 (d, $J=16$, 1H), 7.54 (d, $J=16$, 1H)。

[1713] 制备例381: (2S,3S)-乙基-3-(2,4-二氯噻唑-5-基)-2,3-二羟基丙酸酯

[1714]

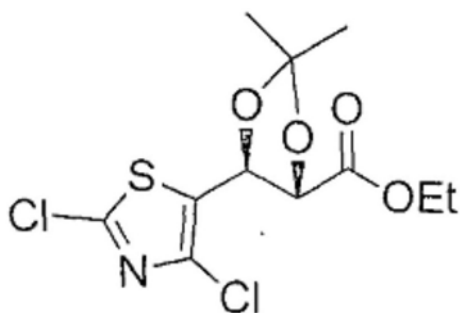


[1715] 实施与制备例3所述的基本相同的方法,不同之处在于(E)-乙基-3-(2,4-二氯噻唑-5-基)丙烯酸酯(制备例380)代替(E)-1-氯-2-(3-(甲氧基甲氧基)丙-1-烯基)苯(制备例2),得到标题化合物(3.94g,50-70%)。

[1716] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ = 1.22 (q, $J=12.5$, 3H), 4.18 (q, $J=7.0$, 2H), 4.20 (dd, $J=2.4$, $J=7.6$, 1H), 5.19 (dd, $J=2.6$, $J=5.8$, 1H), 6.03 (d, $J=7.6$, 1H), 6.37 (d, $J=5.6$, 1H)。

[1717] 制备例382: (4S,5S)-乙基5-(2,4-二氯噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[1718]

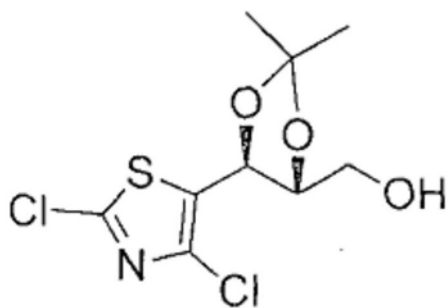


[1719] 实施与制备例26所述的基本相同的方法,不同之处在于用(2S,3S)-乙基3-(2,4-二氯噻唑-5-基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例381)代替(2S,3R)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例25),得到标题化合物(0.13g,65-80%)。

[1720] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ = 1.20 (t, J = 7.2, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 4.18 (m, 2H), 4.66 (d, J = 6.8, 1H), 5.44 (d, J = 6.8, 1H)。

[1721] 制备例383: ((4R,5S)-5-(2,4-二氯噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[1722]

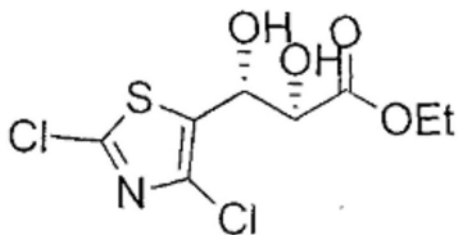


[1723] 实施与制备例27所述的基本相同的方法,不同之处在于用(4S,5S)-乙基5-(2,4-二氯噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例382)代替(4S,5R)-甲基-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例26),得到标题化合物(0.05g,50-70%)。

[1724] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ = 1.42 (d, J = 6.0, 6H), 3.59 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 5.04 (t, J = 5.4, 1H), 5.10 (d, J = 8.4, 1H)。

[1725] 制备例384: (2R,3R)-乙基3-(2,4-二氯噻唑-5-基)-2,3-二羟基丙酸酯

[1726]



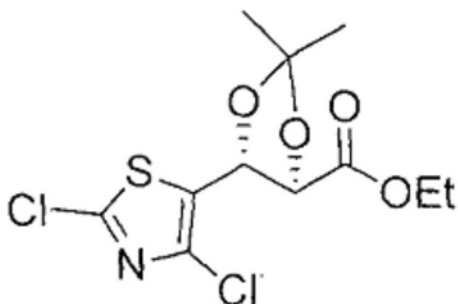
[1727] 实施与制备例381所述的基本相同的方法,不同之处在于(DHQ)₂-PHAL代替(DHQD)₂-PHAL,得到标题化合物(3.9g,50-70%)。

[1728] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ = 1.22 (q, J = 12.5, 3H), 4.18 (q, J = 7.0, 2H), 4.20 (dd, J = 2.4, J = 7.6, 1H), 5.19 (dd, J = 2.6, J = 5.8, 1H), 6.03 (d, J = 7.6, 1H), 6.37 (d, J = 5.6, 1H)。

[1729] 制备例385: (4R,5R)-乙基5-(2,4-二氯噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-

4-羧酸酯

[1730]

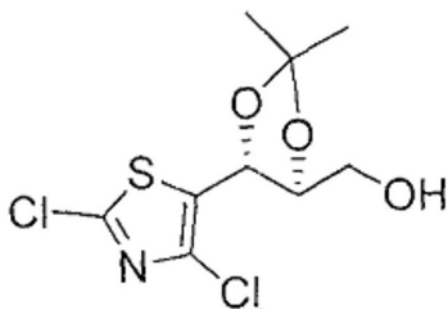


[1731] 实施与制备例382所述的基本相同的方法,所不同的是(2R,3R)-乙基3-(2,4-二氯噻唑-5-基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例384)代替(2S,3S)-乙基3-(2,4-二氯噻唑-5-基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例381),得到标题化合物(0.13g,65-80%)。

[1732] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ =1.20 (t, J=7.2, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 4.18 (m, 2H), 4.66 (d, J=6.8, 1H), 5.44 (d, J=6.8, 1H)。

[1733] 制备例386: ((4S,5R)-5-(2,4-二氯噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[1734]

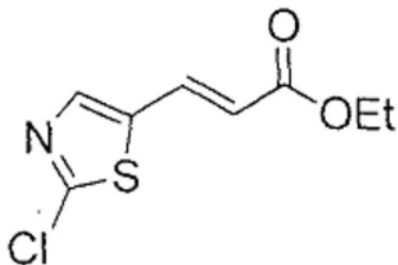


[1735] 实施与制备例383所述的基本相同的方法,所不同的是(4R,5R)-乙基5-(2,4-二氯噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例385)代替(4S,5S)-乙基5-(2,4-二氯噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例382),得到标题化合物(0.05g,50-70%)。

[1736] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ =1.42 (d, J=6.0, 6H), 3.59 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 5.04 (t, J=5.4, 1H), 5.10 (d, J=8.4, 1H)。

[1737] 制备例387: (E)-乙基3-(2-氯噻唑-5-基) 丙烯酸酯

[1738]

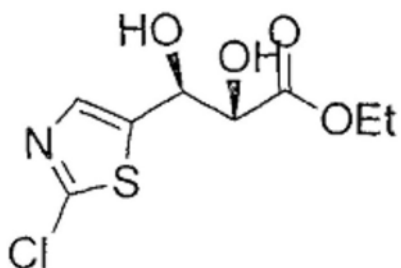


[1739] 实施与制备例380所述的基本相同的方法,不同之处在于2-氯噻唑-5-醛代替2,4-二氯噻唑-5-醛,得到标题化合物(4.7g,80-95%)。

[1740] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ =1.25 (t, J=7.0, 3H), 4.19 (q, J=7.2, 2H), 6.40 (d, J=16, 1H), 7.81 (d, J=16, 1H), 8.11 (s, 1H)。

[1741] 制备例388: (2S,3S)-乙基-3-(2-氯噻唑-5-基)-2,3-二羟基丙酸酯

[1742]

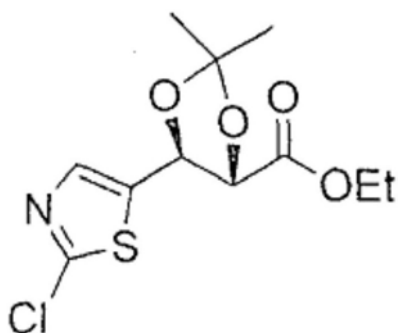


[1743] 实施与制备例381所述的基本相同的方法,所不同的是(E)-乙基3-(2-氯噻唑-5-基)丙烯酸酯(制备例387)代替(E)-乙基3-(2,4-二氯噻唑-5-基)丙烯酸酯(制备例380),得到标题化合物(4.1g,50-70%)。

[1744] ^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ = 1.20 (t, J = 7.0, 3H), 4.12 (q, J = 7.2, 2H), 5.18 (d, J = 1.6, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.63 (s, 1H)。

[1745] 制备例389: (4S,5S)-乙基-5-(2-氯噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[1746]

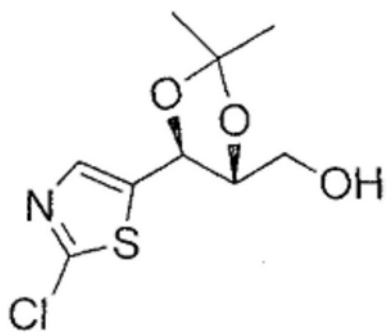


[1747] 实施与制备例382所述的基本相同的方法,所不同的是(2S,3S)-乙基3-(2-氯噻唑-5-基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例388)代替(2S,3S)-乙基3-(2,4-二氯噻唑-5-基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例381),得到标题化合物(1.0g,65-80%)。

[1748] ^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ = 1.44 (d, J = 16.8, 3H), 4.18 (m, 2H), 4.62 (d, J = 7.6, 1H), 5.50 (d, J = 7.2, 1H), 7.74 (s, 1H)。

[1749] 制备例390: (4R,5S)-5-(2-氯噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

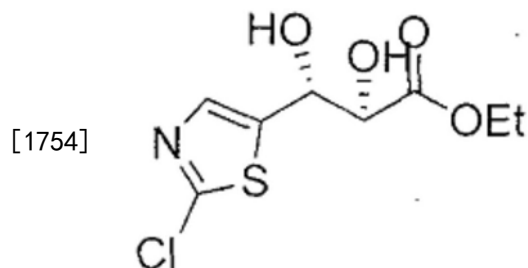
[1750]



[1751] 实施与制备例386所述的基本相同的方法,所不同的是(4S,5S)-乙基5-(2-氯噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例389)代替(4R,5R)-乙基5-(2,4-二氯噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例385),得到标题化合物(0.84g,70-90%)。

[1752] ^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ = 1.40 (d, J = 2.0, 6H), 3.59 (q, J = 4.7, 2H), 3.94 (m, 1H), 5.06 (t, J = 6.6, 1H), 5.09 (d, J = 0.8, 1H), 7.69 (s, 1H)。

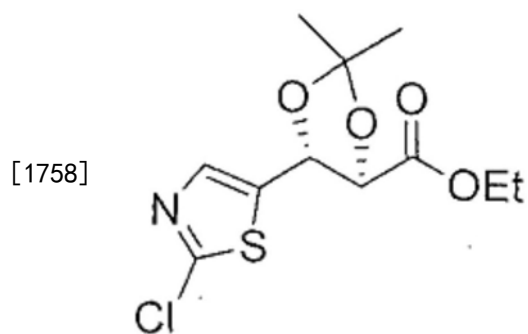
[1753] 制备例391: (2R,3R)-乙基3-(2-氯噻唑-5-基)-2,3-二羟基丙酸酯



[1755] 实施与制备例384所述的基本相同的方法,所不同的是(E)-乙基3-(2-氯噻唑-5-基)丙烯酸酯(制备例387)代替(E)-乙基3-(2,4-二氯噻唑-5-基)丙烯酸酯(制备例380),得到标题化合物(3.9g,50-70%)。

[1756] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ = 1.20 (t, J = 7.0, 3H), 4.12 (q, J = 7.2, 2H), 5.18 (d, J = 1.6, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.63 (s, 1H)。

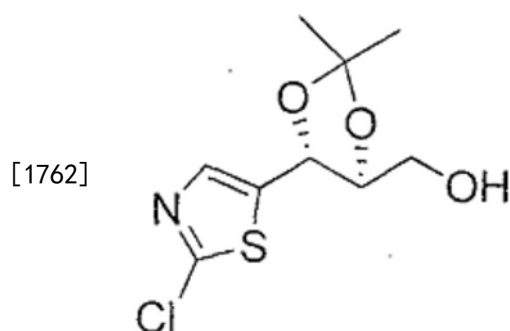
[1757] 制备例392: (4R,5R)-乙基-5-(2-氯噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯



[1759] 实施与制备例382所述的基本相同的方法,所不同的是(2R,3R)-乙基3-(2-氯噻唑-5-基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例391)代替(2S,3S)-乙基3-(2,4-二氯噻唑-5-基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例381),得到标题化合物(0.73g,65-80%)。

[1760] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ = 1.44 (d, J = 16.8, 3H), 4.18 (m, 2H), 4.62 (d, J = 7.6, 1H), 5.50 (d, J = 7.2, 1H), 7.74 (s, 1H)。

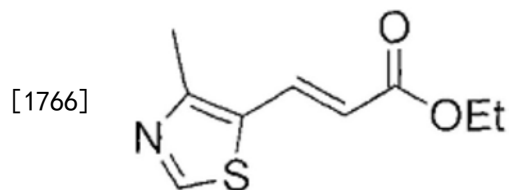
[1761] 制备例393: ((4S,5R)-5-(2-氯噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇



[1763] 实施与制备例386所述的基本相同的方法,所不同的是(4R,5R)-乙基-5-(2-氯噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例392)代替(4R,5R)-乙基5-(2,4-二氯噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例385),得到标题化合物(0.60g,70-90%)。

[1764] ^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ = 1.40 (d, J = 2.0, 6H) , 3.59 (q, J = 4.7, 2H) , 3.94 (m, 1H) , 5.06 (t, J = 6.6, 1H) , 5.09 (d, J = 0.8, 1H) , 7.69 (s, 1H) 。

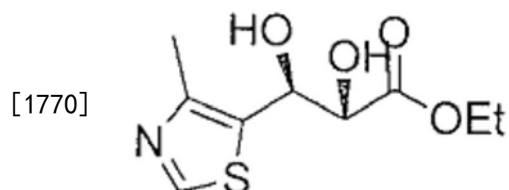
[1765] 制备例394: (E)-乙基-3-(4-甲基噻唑-5-基) 丙烯酸酯



[1767] 实施与制备例380所述的基本相同的方法,不同之处在于4-甲基噻唑-5-醛代替2,4-二氯噻唑-5-醛,得到标题化合物 (15g, 80-95%) 。

[1768] ^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ = 1.25 (t, J = 7.0, 3H) , 1.45 (s, 3H) , 4.19 (q, J = 7.0, 2H) , 6.12 (d, J = 16, 1H) , 7.77 (d, J = 16, 1H) , 9.09 (s, 1H) 。

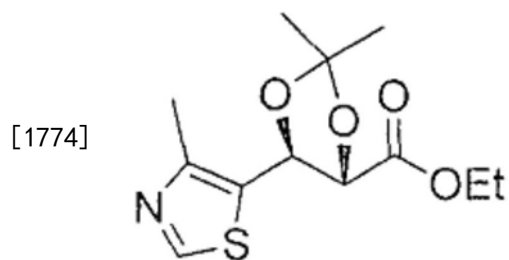
[1769] 制备例395: (2S,3S)-乙基-3-(4-甲基噻唑-5-基)-2,3-二羟基丙酸酯



[1771] 实施与制备例2所述的基本相同的方法,不同的是 (E)-乙基-3-(4-甲基噻唑-5-基) 丙烯酸酯 (制备例394) 代替 (E)-乙基-3-(2,4-二氯噻唑-5-基) 丙烯酸酯 (制备例381) , 得到标题化合物 (4.0g, 50-70%) 。

[1772] ^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ = 1.11 (t, J = 7.0, 3H) , 1.43 (s, 3H) , 4.04 (m, 2H) , 5.11 (t, J = 3.8, 1H) , 5.70 (d, J = 20.7, 1H) , 5.92 (d, J = 4.0, 1H) , 6.81 (s, 1H) , 8.86 (s, 1H) 。

[1773] 制备例396: (4S,5S)-乙基-5-(4-甲基噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

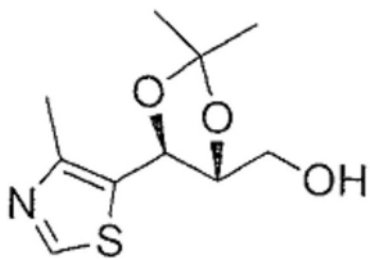


[1775] 实施与制备例382所描述的基本相同的方法,不同之处在于 (2S,3S)-乙基-3-(4-甲基噻唑-5-基)-2,3-二羟基丙酸酯 (制备例395) 代替 (2S,3S)-乙基-3-(2,4-二氯噻唑-5-基)-2,3-二羟基丙酸酯 (制备例381) , 得到标题化合物 (2.6g, 55-70%) 。

[1776] ^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ = 1.17 (t, J = 3.6, 3H) , 1.43 (s, 3H) , 1.49 (s, 3H) , 2.34 (s, 3H) , 4.17 (q, J = 7.0, 2H) , 4.40 (d, J = 14.0, 1H) , 5.53 (d, J = 7.2, 1H) , 9.01 (s, 1H) 。

[1777] 制备例397: ((4R,5S)-5-(4-甲基噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[1778]

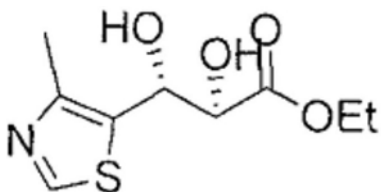


[1779] 实施与制备例386所述的基本相同的方法,所不同的是(4S,5S)-乙基-5-(4-甲基噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例396)代替(4R,5R)-乙基-5-(2,4-二氯噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例385),得到标题化合物(1.7g,70-90%)。

[1780] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ =1.42 (d, J=7.6, 6H), 2.36 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.80 (d, J=3.2, 1H), 5.02 (t, J=5.4, 1H), 5.17 (d, J=8.4, 1H), 8.98 (s, 1H)。

[1781] 制备例398: (2R,3R)-乙基-3-(4-甲基噻唑-5-基)-2,3-二羟基丙酸酯

[1782]

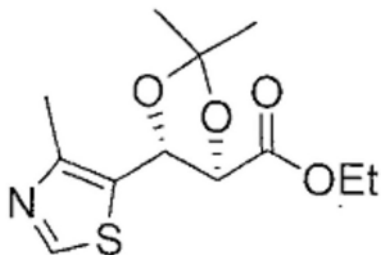


[1783] 实施与制备例384所述的基本相同的方法,所不同的是(E)-乙基-3-(4-甲基噻唑-5-基)丙烯酸酯(制备例394)代替(E)-乙基-3-(2,4-二氯噻唑-5-基)丙烯酸酯(制备例380),得到标题化合物(6.0g,50-70%)。

[1784] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ =1.11 (t, J=7.0, 3H), 1.43 (s, 3H), 4.04 (m, 2H), 5.11 (t, J=3.8, 1H), 5.70 (d, J=20.7, 1H), 5.92 (d, J=4.0, 1H), 6.81 (s, 1H), 8.86 (s, 1H)。

[1785] 制备例399: (4R,5R)-乙基-5-(4-甲基噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[1786]

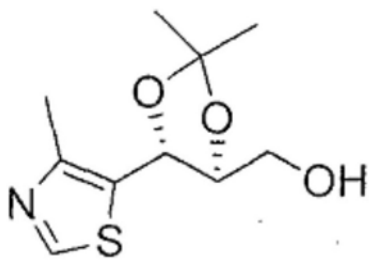


[1787] 实施与制备例382所述的基本相同的方法,所不同的是(2R,3R)-乙基-3-(4-甲基噻唑-5-基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例398)代替(2S,3S)-乙基-3-(2,4-二氯噻唑-5-基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例381),得到标题化合物(5.0g,65-80%)。

[1788] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ =1.17 (t, J=3.6, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.17 (q, J=7.0, 2H), 4.40 (d, J=14.0, 1H), 5.53 (d, J=7.2, 1H), 9.01 (s, 1H)。

[1789] 制备例400: (4S,5R)-5-(4-甲基噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[1790]

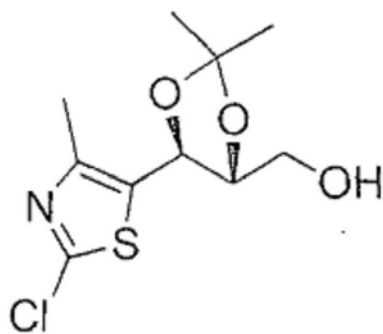


[1791] 实施与制备例386所述的基本相同的方法,所不同的是(4R,5R)-乙基-5-(4-甲基噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例399)代替(4R,5R)-乙基-5-(2,4-二氯噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例385),得到标题化合物(4.1g,70-90%)。

[1792] ^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ = 1.42 (d, J = 7.6, 6H) , 2.36 (s, 3H) , 3.58 (m, 2H) , 3.80 (d, J = 3.2, 1H) , 5.02 (t, J = 5.4, 1H) , 5.17 (d, J = 8.4, 1H) , 8.98 (s, 1H) 。

[1793] 制备例401: (4R,5S)-乙基-5-(2-氯-4-甲基噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[1794]

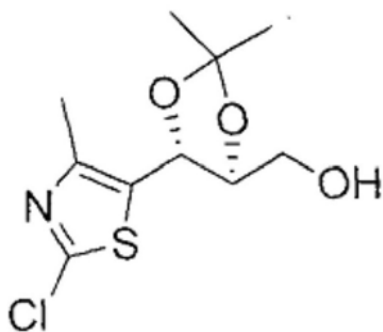


[1795] 在-78℃下向(4R,5S)-5-(4-甲基噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇(制备例397,3.1g,14.3mmol)的THF(20ml)的搅拌溶液中加入正丁基锂(14.3mL,35.7mmol)和 CCl_4 (4.1mL,42.8mmol)。混合物搅拌0.5小时。用EtOAc稀释所得混合物,用水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并减压浓缩。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物(2.8g,70-90%)。

[1796] ^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ = 1.40 (d, J = 5.6, 6H) , 2.28 (s, 3H) , 3.58 (m, 2H) , 3.80 (m, 1H) , 5.06 (m, 1H) , 5.13 (d, J = 8.4, 1H) 。

[1797] 制备例402: (4S,5R)-乙基-5-(2-氯-4-甲基噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[1798]

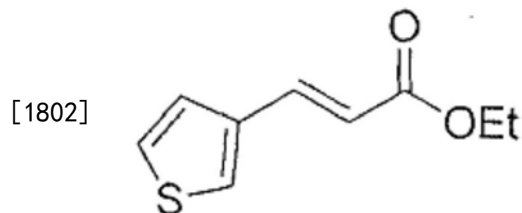


[1799] 实施与制备例401所述的基本上相同的方法,所不同的是(4S,5R)-5-(4-甲基噻

唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇(制备例400) 代替 (4R,5S)-5-(4-甲基噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇(制备例397), 得到标题化合物(1.5g, 70-90%)。

[1800] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) : δ = 1.40 (d, J = 5.6, 6H) , 2.28 (s, 3H) , 3.58 (m, 2H) , 3.80 (m, 1H) , 5.06 (m, 1H) , 5.13 (d, J = 8.4, 1H) 。

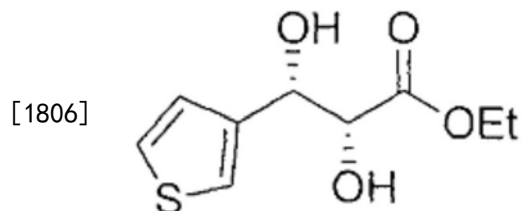
[1801] 制备例403: (E)-乙基3-(噻吩-3-基) 丙烯酸酯



[1803] 室温下向三乙基膦酰基醋酸酯(5.36ml, 26.7mmol) 的THF (40ml) 的搅拌溶液中滴加叔丁醇钾(3g, 26.7mmol), 并在此温度下搅拌30分钟。然后加入噻吩-3-甲醛(3g, 26.7mmol) 并在90℃下搅拌, 并在此温度搅拌30分钟。产物用1M HCl溶液淬灭。用乙酸乙酯形式的水萃取所得混合物。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4), 过滤并浓缩。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物(3.9g, 70-90%)。

[1804] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ = 1.34 (t, J = 7.2, 3H) , 4.26 (q, J = 7.2, 2H) , 6.31 (d, J = 15.6, 1H) , 6.89 (d, J = 4, 1H) , 7.69 (s, 1H) , 7.73 (d, J = 4, 1H) , 7.80 (d, J = 15.6, 1H) 。

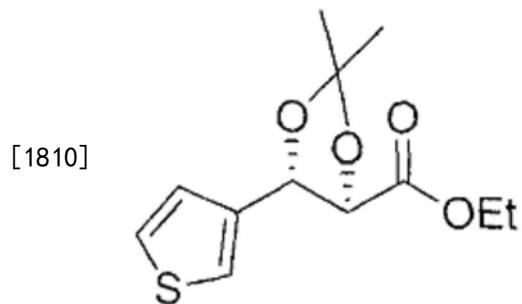
[1805] 制备例404: (2R,3S)-乙基2,3-二羟基-3-(噻吩-3-基) 丙酸酯



[1807] 实施与制备例384所描述的基本相同的方法, 不同之处在于(E)-乙基3-(噻吩-3-基) 丙烯酸酯(制备例403) 代替(E)-乙基3-(2,4-二氯噻唑-5-基) 丙烯酸酯(制备例380), 得到标题化合物(6.0g, 60-80%)。

[1808] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ = 1.34 (t, J = 7.2, 3H) , 4.26 (q, J = 7.2, 2H) , 4.65 (d, J = 5.5, 1H) , 5.13 (d, J = 5.5, 1H) , 6.93 (dd, J = 6.09, J = 1.32, 1H) , 7.47 (dd, J = 6.09, J = 1.73, 1H) , 7.88 (dd, J = 1.73, J = 1.32, 1H) 。

[1809] 制备例405: (4R,5S)-乙基2,2-二甲基-5-(噻吩-3-基)-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

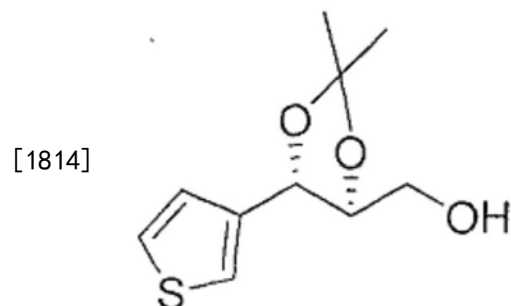


[1811] 实施与制备例382所述的基本相同的方法, 所不同的是(2R,3S)-乙基2,3-二羟基-3-(噻吩-3-基)-丙酸酯(制备例404) 代替(2S,3S)-乙基3-(2,4-二氯噻唑-5-基)-2,3-二羟

基丙酸酯(制备例381),得到标题化合物(3.0g,65-80%)。

[1812] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.18 (t, J =7.1, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 4.16 (q, J =7.1, 2H), 4.21 (d, J =7.0, 1H), 4.94 (d, J =7.0, 1H), 6.95 (dd, J =6.0, J =1.3, 1H), 7.48 (dd, J =6.0, J =1.7, 1H), 7.90 (dd, J =1.7, J =1.3, 1H)。

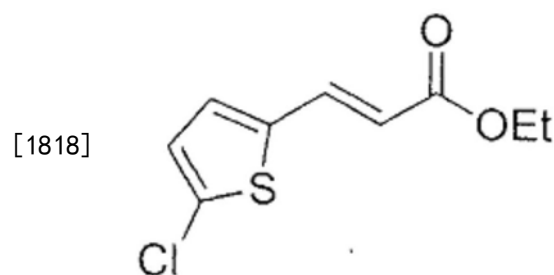
[1813] 制备例406: ((4S,5S)-2,2-二甲基-5-(噻吩-3-基)-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇



[1815] 实施与制备例386所述基本上相同的方法,不同的是(4R,5R)-乙基2,2-二甲基-5-(噻吩-3-基)-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例405)代替(4R,5R)-乙基-5-(2,4-二氯噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例385),得到标题化合物(2.2g,70-90%)。

[1816] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.39 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 3.47-3.6 (m, 2H), 3.84-3.88 (m, 1H), 4.82 (d, J =7.0, 1H), 6.93 (dd, J =6.1, J =1.3, 1H), 7.47 (dd, J =6.1, J =1.7, 1H), 7.89 (dd, J =1.7, J =1.3, 1H)。

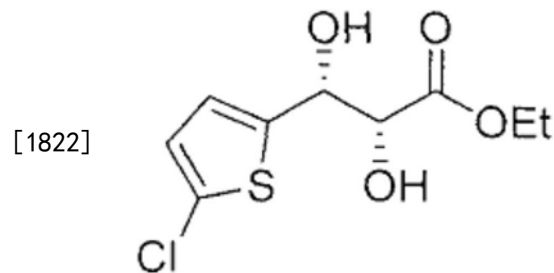
[1817] 制备例407: (E)-乙基3-(5-氯噻吩-2-基) 丙烯酸酯



[1819] 实施与制备例403所述基本上相同的方法,不同的是5-氯噻吩-2-醛代替噻吩-3-醛,得到标题化合物(4.0g,70-90%)。

[1820] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1.36 (t, J =7.2, 3H), 4.20 (q, J =7.2, 2H), 6.13 (d, J =15.6, 1H), 6.89 (d, J =4, 1H), 7.65 (d, J =15.6, 1H), 7.83 (d, J =4.2, 1H)。

[1821] 制备例408: (2R,3S)-乙基2,3-二羟基-3-(5-氯噻吩-2-基) 丙酸酯



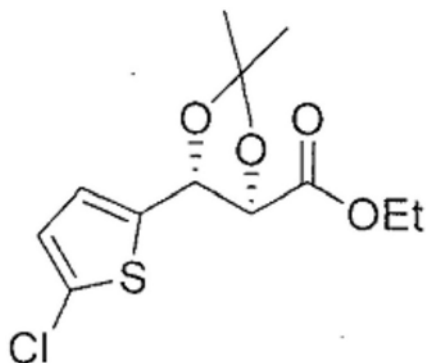
[1823] 实施与制备例404所描述的基本相同的方法,所不同的是(E)-乙基3-(5-氯噻吩-2-基) 丙烯酸酯(制备例407)代替(E)-乙基3-(噻吩-3-基) 丙烯酸酯(制备例403),得到标题

化合物 (2.8g, 60-80%)。

[1824] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.34 (t, $J=7.2$, 3H), 2.76 (d, $J=8.4$, 1H), 3.32 (d, 5.6, 1H), 4.33 (q, $J=7.2$, 2H), 4.4 (dd, $J=2.4$, $J=5.2$, 1H), 5.16 (dd, $J=2$, $J=8$, 1H), 6.82 (d, $J=4$, 1H), 6.88 (dd, $J=0.8$, $J=3.6$, 1H)。

[1825] 制备例409: (4R, 5S)-乙基2,2-二甲基-5-(5-氯噻吩-2-基)-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[1826]

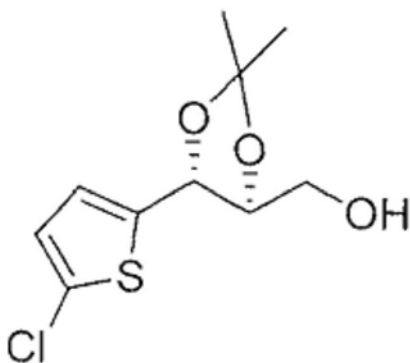


[1827] 实施与制备例405所描述的基本相同的方法,所不同的是 (2R, 3S)-乙基2,3-二羟基-3-(5-氯噻吩-2-基) 丙酸酯 (制备例408) 代替 (2R, 3S)-乙基2,3-二羟基-3-(噻吩-3-基) 丙酸酯 (制备例404), 得到标题化合物 (0.85g, 65-80%)。

[1828] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.31 (t, $J=7.2$, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 4.29-4.36 (m, 2H), 4.42 (d, $J=7.2$, 1H), 5.29 (d, $J=7.2$, 1H), 6.81 (q, $J=4$, 1H), 6.88 (d, $J=3.2$, 1H)。

[1829] 制备例410: ((4S, 5S)-2,2-二甲基-5-(5-氯噻吩-2-基)-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[1830]

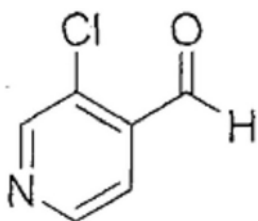


[1831] 实施与制备例406所述基本上相同的方法,不同的是 (4R, 5R)-乙基2,2-二甲基-5-(5-氯噻吩-2-基)-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯 (制备例409) 代替 (4R, 5R)-乙基2,2-二甲基-5-(噻吩-3-基)-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯 (制备例405), 以获取标题化合物 (0.8g, 70-90%)。

[1832] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.39 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 3.54-3.79 (m, 2H), 4.28-4.42 (m, 1H), 5.17 (d, $J=7.2$, 1H), 6.47 (d, $J=6.1$, 1H), 6.51 (d, $J=6.1$, 1H)。

[1833] 制备例411: 3-氯异烟醛

[1834]

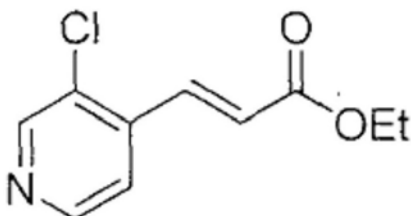


[1835] 在 -78°C 下,在250ml的圆底烧瓶中将LDA (11ml, 22.02mmol) 滴加到3-氯吡啶 (1g, 8.80mmol) 的THF (20ml) 溶液中,并在相同温度下搅拌1-2小时。然后加入DMF (822 μl , 10.56mmol) 并在室温下搅拌1小时。EA (乙酸乙酯) 和水加入到反应混合物中,各层分离后,水相进一步用有机溶剂萃取。合并的有机萃取液用无水硫酸钠 (Na_2SO_4) 干燥,过滤并在真空下浓缩。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物 (0.33g, 30-65%)。

[1836] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $J=8.0$, 1H), 8.71 (d, $J=4.0$, 1H), 8.81 (s, 1H), 10.52 (s, 1H)。

[1837] 制备例412: (E)-乙基3-(3-氯吡啶-4-基) 丙烯酸酯

[1838]

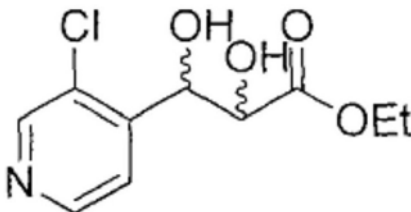


[1839] 3-氯异烟醛 (制备例411, 0.54g, 3.79mmol) 溶解于苯。在室温下,加入三乙基膦酰基醋酸酯 (753 μl , 3.79mmol) 和叔丁醇钾 (468mg, 4.17mmol) 并搅拌。当反应完成,得到的产物用水和乙酸乙酯 (EA) 洗涤。然后,有机层用无水硫酸镁 (MgSO_4) 脱水,过滤,并减压浓缩。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物 (0.57g, 70-90%)。

[1840] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.40 (t, $J=12$, 3H), 4.13 (q, $J=6.6$, 2H), 6.61 (d, $J=16.0$, 1H), 7.46 (d, $J=16.0$, 1H), 7.97 (d, $J=8.0$, 1H), 8.51 (d, $J=4.0$, 1H), 8.66 (s, 1H)。

[1841] 制备例413: 乙基3-(3-氯吡啶-4-基)-2,3-二羟基丙酸酯

[1842]

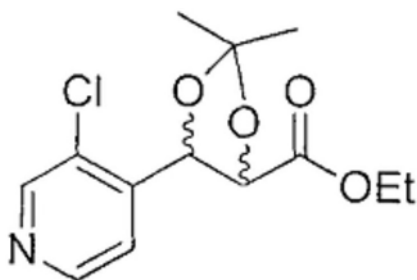


[1843] (E)-乙基3-(3-氯吡啶-4-基) 丙烯酸酯 (制备例412, 0.57g, 2.69mmol) 溶解在丙酮 (11.4ml) / 水 (2.3ml) / 叔丁醇 (2.3ml) 的混合物中。向其中加入NMO (0.47g, 4.03mmol), 四氧化钨 (13.6mg, 0.05mmol) 并在 40°C 下搅拌。当反应完成,得到的产物用水和乙酸乙酯 (EA) 洗涤。然后,有机层用无水硫酸镁 (MgSO_4) 脱水,过滤,并减压浓缩。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物 (0.44g, 60-80%)。

[1844] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.28 (t, $J=12.0$, 3H), 4.15 (q, $J=6.6$, 2H), 4.26 (d, $J=4.0$, 1H), 5.24 (d, $J=4.0$, 1H), 5.44 (br s, 1H), 5.98 (br s, 1H), 7.59 (d, $J=8.0$, 1H), 8.52 (d, $J=4.0$, 1H), 8.56 (s, 1H)。

[1845] 制备例414: 乙基5-(3-氯吡啶-4-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[1846]

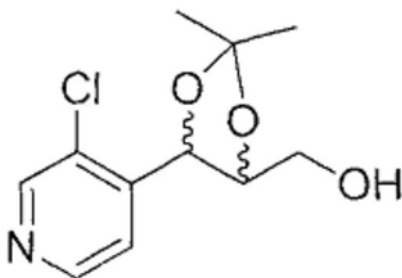


[1847] 实施与制备例405所描述的基本相同的方法,不同的是乙基3-(3-氯吡啶-4-基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例413)代替(2R,3S)-乙基2,3-二羟基-3-(噻吩-3-基)丙酸酯(制备例404),得到标题化合物(5.26g,70-90%)。

[1848] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.28 (t, $J=12.0$, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 4.23 (q, $J=6.0$, 2H), 4.38 (d, $J=7.2$, 1H), 5.67 (d, $J=8.0$, 1H), 7.55 (d, $J=8.0$, 1H), 8.56 (d, $J=4.0$, 1H), 8.57 (s, 1H)。

[1849] 制备例415: (5-(3-氯吡啶-4-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[1850]

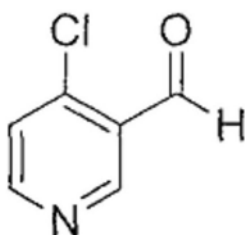


[1851] 实施与制备例406所描述的基本相同的方法,所不同的是乙基5-(3-氯吡啶-4-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例414)代替(4R,5R)-乙基2,2-二甲基-5-(噻吩-3-基)-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例405),得到标题化合物(0.18g,70-90%)。

[1852] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.56 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 3.79-3.67 (m, 1H), 3.85 (dd, $J=8.0, 6.0$, 1H), 4.06-3.90 (m, 1H), 4.14 (dd, $J=8.0, 6.0$, 1H), 5.37 (d, $J=8.0$, 1H), 7.57 (d, $J=6.0$, 1H), 8.57 (d, $J=12$, 2H)。

[1853] 制备例416: 4-氯异烟醛

[1854]

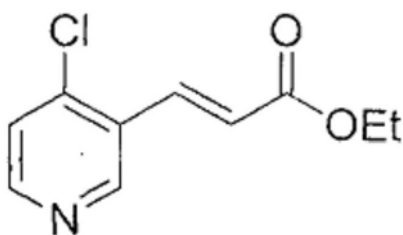


[1855] 实施与制备例411所描述的基本相同的方法,不同之处在于乙基4-氯吡啶代替3-氯吡啶,得到标题化合物(3.0g,60-80%)。

[1856] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 7.45 (d, $J=5.2$, 1H), 8.70 (d, $J=5.2$, 1H), 9.06 (s, 1H), 10.52 (s, 1H)。

[1857] 制备例417: (E)-乙基3-(4-氯吡啶-3-基)丙烯酸酯

[1858]

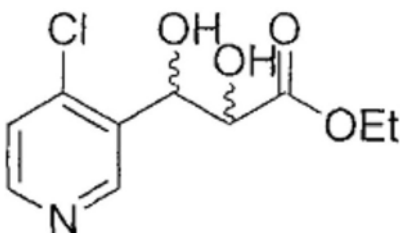


[1859] 实施与制备例412所描述的基本相同的方法,所不同的是乙基4-氯异烟醛(制备例416)代替3-氯异烟醛(制备例411),得到标题化合物(4.0g,70-90%)。

[1860] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.37 (t, J = 7.0, 3H), 4.33 (q, J = 6.6, 2H), 6.57 (d, J = 16.4, 1H), 7.39 (d, J = 5.2, 1H), 7.98 (d, J = 16.0, 1H), 8.49 (d, J = 5.2, 1H), 8.82 (s, 1H)。

[1861] 制备例418:乙基3-(4-氯吡啶-3-基)-2,3-二羟基丙酸酯

[1862]

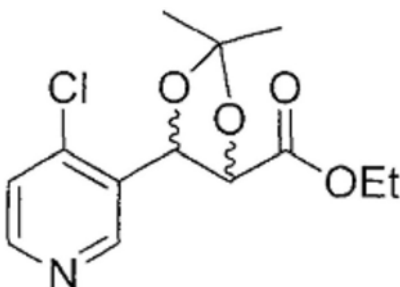


[1863] 实施与制备例413所描述的基本相同的方法,所不同的是(E)-乙基3-(4-氯吡啶-3-基)丙烯酸酯(制备例417)代替(E)-乙基3-(3-氯吡啶-4-基)丙烯酸酯(制备例412),得到标题化合物(2.4g,60-80%)。

[1864] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.34 (t, J = 7.2, 3H), 4.35 (q, J = 7.0, 2H), 4.45 (d, J = 2.4, 1H), 5.49 (d, J = 2.0, 1H), 7.32 (d, J = 5.2, 1H), 8.46 (d, J = 4.4, 1H), 8.79 (s, 1H)。

[1865] 制备例419:乙基5-(4-氯吡啶-3-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[1866]

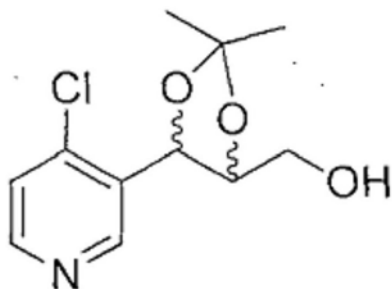


[1867] 实施与制备例414所描述的基本相同的方法,不同的是乙基3-(4-氯吡啶-3-基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例418)代替乙基3-(3-氯吡啶-4-基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例413),得到标题化合物(1.3g,70-90%)。

[1868] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.25 (t, J = 7.2, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 4.22 (q, J = 8.27, 2H), 4.37 (d, J = 7.6, 1H), 5.56 (d, J = 7.6, 1H), 7.31 (d, J = 5.2, 1H), 8.48 (d, J = 5.2, 1H), 8.78 (s, 1H)。

[1869] 制备例420:(5-(4-氯吡啶-3-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇

[1870]

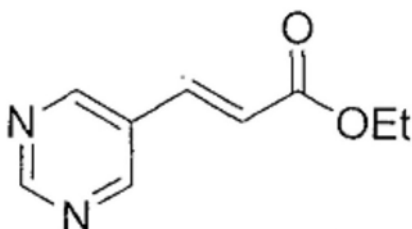


[1871] 实施与制备例415所描述的基本相同的方法,所不同的是乙基5-(4-氯吡啶-3-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例419)代替乙基5-(3-氯吡啶-4-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例414),得到标题化合物(0.8g,70-90%)。

[1872] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1.56 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.95-3.99 (m, 2H), 5.39 (d, J = 8.4, 1H), 7.32 (d, J = 5.6, 1H), 8.46 (d, J = 5.2, 1H), 8.82 (s, 1H)。

[1873] 制备例421: (E)-乙基3-(嘧啶-5-基)丙烯酸酯

[1874]

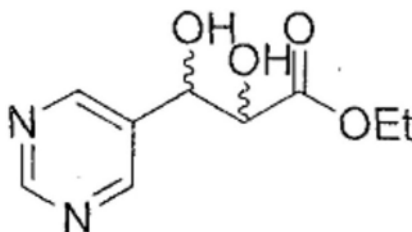


[1875] 在室温下向5-溴嘧啶(5g, 31.4mmol)的DMF(75ml)中加入丙烯酸乙酯(9.5ml, 94.4mmol)。加入二异丙醇胺(7.5ml, 42.8mmol), 磷酸三甲酯(0.19ml, 1.6mmol), $\text{Pd}(\text{Pac})_2$ (0.18g, 0.78mmol)。反应混合物在110℃加热2小时。将反应混合物冷却到室温,并用 H_2O 淬灭,然后用EA(乙酸乙酯)萃取。用EA萃取水层并分离。用 H_2O 洗涤合并的有机层,然后用无水硫酸镁(MgSO_4)干燥并减压蒸发。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物(3.9g, 70-90%)。

[1876] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.38 (t, J = 6.8, 3H), 4.29-4.35 (m, 1H), 6.61 (d, J = 17.2, 1H), 7.63 (d, J = 16.4, 1H), 8.90 (s, 2H), 9.22 (s, 1H)。

[1877] 制备例422: 乙基3-(嘧啶-5-基)-2,3-二羟基丙酸酯

[1878]

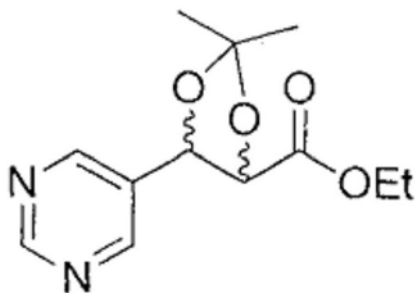


[1879] 实施与制备例418所描述的基本相同的方法,所不同的是(E)-乙基3-(嘧啶-5-基)丙烯酸酯(制备例421)代替(E)-乙基3-(4-氯嘧啶-3-基)丙烯酸酯(制备例417),得到标题化合物(1.6g, 40-60%)。

[1880] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.07-1.39 (m, 3H), 4.16-4.34 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 9.01 (s, 1H)。

[1881] 制备例423: 乙基2,2-二甲基-5-(嘧啶-5-基)-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[1882]

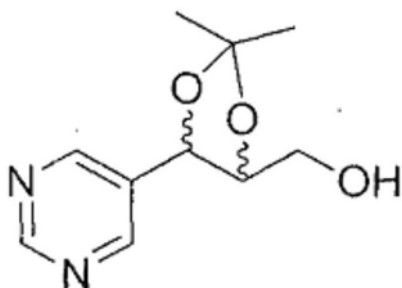


[1883] 实施与制备例419所描述的基本相同的方法,不同的是乙基3-(嘧啶-5-基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例422)代替乙基3-(4-氯吡啶-3-基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例418),得到标题化合物(0.97g,40-60%)。

[1884] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.30 (t, $J=7.2$, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 4.25-4.32 (m, 1H), 4.35 (d, $J=8.0$, 1H), 5.18 (d, $J=7.6$, 1H), 8.82 (s, 2H), 9.20 (s, 1H)。

[1885] 制备例424: (2,2-二甲基-5-(嘧啶-5-基)-1,3-二氧戊环-4-基) 甲醇

[1886]

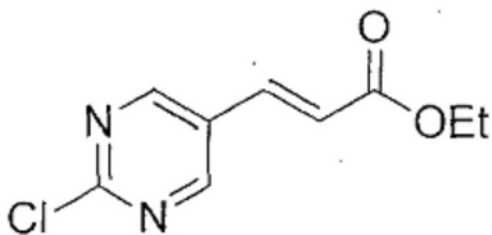


[1887] 实施与制备例420所描述的基本相同的方法,所不同的是乙基2,2-二甲基-5-(嘧啶-5-基)-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例423)代替乙基5-(4-氯吡啶-3-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例419),得到标题化合物(0.65g,70-90%)。

[1888] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.53 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.75 (s, -OH), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.89-3.93 (m, 2H), 5.0 (d, $J=8.4$, 1H), 8.79 (s, 2H), 9.18 (s, 1H)。

[1889] 制备例425: (E)-乙基3-(2-氯嘧啶-5-基)丙烯酸酯

[1890]

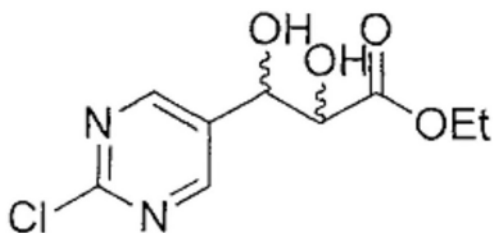


[1891] 实施与制备例421所述基本上相同的方法,不同之处在于2-氯-5-溴嘧啶代替5-溴嘧啶,得到标题化合物(9.7g,50-70%)。

[1892] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.37 (t, $J=6.8$, 3H), 4.32 (qt, $J=7.2$, 2H), 6.59 (d, $J=16.4$, 1H), 7.60 (d, $J=16.4$, 1H), 8.77 (s, 2H)。

[1893] 制备例426: 乙基3-(2-氯嘧啶-5-基)-2,3-二羟基丙酸酯

[1894]

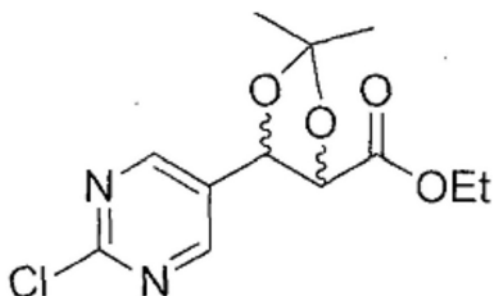


[1895] 实施与制备例422所述的基本相同的方法,不同之处在于(E)-乙基3-(2-氯嘧啶-5-基)丙烯酸酯(制备例425)代替(E)-乙基3-(嘧啶-5-基)丙烯酸酯(制备例421),获得标题化合物(2.1g,40-60%)。

[1896] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.33-1.37 (m, 3H), 2.97 (d, $J=7.2$, 1H), 3.31 (d, $J=18.4$, 1H), 4.34-4.55 (m, 3H), 5.10 (d, $J=7.2$, 1H), 8.72 (s, 2H)。

[1897] 制备例427:乙基2,2-二甲基-5-(2-氯嘧啶-5-基)-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯

[1898]

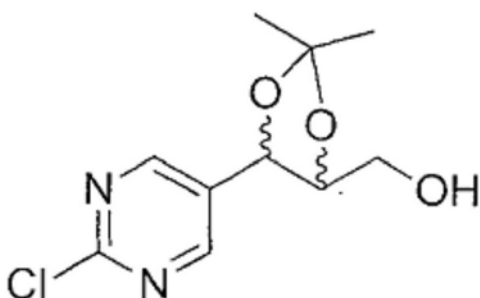


[1899] 实施与制备例423所描述的基本相同的方法,不同的是乙基3-(2-氯嘧啶-5-基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例426)代替乙基3-(嘧啶-5-基)-2,3-二羟基丙酸酯(制备例422),得到标题化合物(0.98g,40-60%)。

[1900] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.32 (t, $J=7.2$, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 4.27-4.34 (m, 3H), 5.19 (d, $J=7.6$, 1H), 8.71 (s, 2H)。

[1901] 制备例428:(2,2-二甲基-5-(2-氯嘧啶-5-基)-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇

[1902]

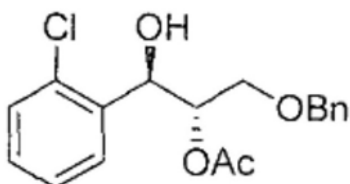


[1903] 实施与制备例424所描述的基本相同的方法,所不同的是乙基2,2-二甲基-5-(2-氯嘧啶-5-基)-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例427)代替乙基2,2-二甲基-5-(嘧啶-5-基)-1,3-二氧戊环-4-羧酸酯(制备例423),得到标题化合物(0.71g,70-90%)。

[1904] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.54 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.21 (s, -OH), 3.71-3.76 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.88-3.96 (m, 2H), 5.02 (d, $J=8.0$, 1H), 8.68 (s, 2H)。

[1905] 制备例429:(1R,2S)-3-(苄氧基)-1-(2-氯苯基)-1-羟基丙烷-2-基醋酸酯

[1906]

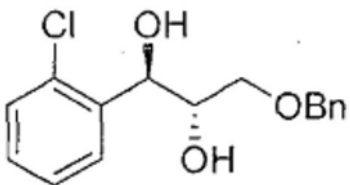


[1907] 分离醋酸酯的区域异构体,并通过如制备例376描述的硅胶柱色谱进行纯化,得到标题化合物(0.42g,产率10-30%)。

[1908] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.09 (s, 3H), 3.63-3.70 (m, 2H), 4.47-4.61 (m, 2H), 5.29-5.33 (m, 1H), 5.41 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.55 (m, 9H)。

[1909] 制备例430: (1R,2S)-3-(苄氧基)-1-(2-氯苯基)丙烷-1,2-二醇

[1910]

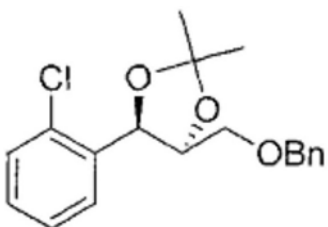


[1911] 实施与制备例377所描述的基本相同的方法,所不同的是(1R,2S)-3-(苄氧基)-1-(2-氯苯基)-1-羟基丙-2-基乙酸酯(制备例429)代替(1S,2R)-3-(苄氧基)-1-(2-氯苯基)-2-羟基丙基乙酸酯(制备例376),得到标题化合物(0.31g,80-95%)。

[1912] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 3.02 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 3.55-3.42 (m, 3H, -OH), 4.18-4.13 (m, 1H), 4.46 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H), 5.28 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.19 (m, 8H), 7.50 (dd, $J=7.6$, 1.2Hz, 1H)。

[1913] 制备例431: (4S,5R)-4-(苄氧基甲基)-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环

[1914]

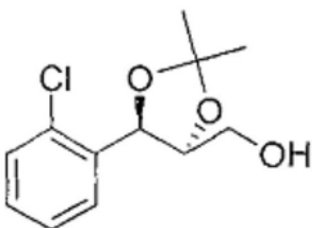


[1915] 实施与制备例373所描述的基本相同的方法,不同之处在于(1R,2S)-3-(苄氧基)-1-(2-氯苯基)丙烷-1,2-二醇(制备例430)代替(±)-3-(苄氧基)-1-(2-氯苯基)丙烷-1,2-二醇(制备例372),得到标题化合物(0.84g,80-100%)。

[1916] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.53 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 3.14-3.06 (m, 2H), 4.26 (d, $J=12\text{Hz}$, 2H), 4.83-4.78 (m, 1H), 5.63 (d, $J=6.8$, 1H), 7.35-7.16 (m, 8H), 7.61 (dd, $J=7.4$, 1.6Hz, 1H)。

[1917] 制备例432: ((4S,5R)-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇

[1918]



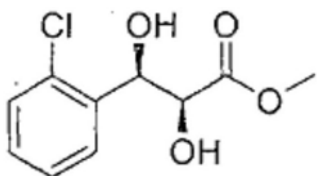
[1919] 实施与制备例374所描述的基本相同的方法,所不同的是((4S,5R)-4-(苄氧基甲

基)-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环(制备例431)代替(±)-4-(苄氧基甲基)-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环(制备例373),得到标题化合物(0.82g,80-100%)。

[1920] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.66 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 3.14-3.06 (m, 2H), 4.26 (d, J=12, 2H), 4.83-4.78 (m, 1H), 5.63 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.35-7.16 (m, 8H), 7.61 (dd, J=7.4, 1.6, 1H)。

[1921] 制备例433: (2S, 3R)-甲基-3-(2-氯苯基)-2,3-二羟基丙酸酯

[1922]



[1923] 实施与制备例3中所述的基本上相同的方法,所不同的是(E)-甲基-3-(2-氯苯基)丙烯酸酯(制备例24)代替该(E)-1-氯-2-(3-(甲氧基甲氧基)丙-1-烯基)苯(制备例2),得到标题化合物(14.2g,70-90%)。

[1924] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.79 (d, J=7.2, 1H), 3.13 (d, J=6.0, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.50 (dd, J=5.6, 2.4, 1H), 5.51 (dd, J=7.2, 2.4, 1H), 7.62-7.26 (m, 4H)。

[1925] 表1:氨基磺酸酯化合物的示例(A=苯基)

编号	A 苯基	n	l	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	手性-1	手性-2
1	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
2	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
3	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	Rac.(顺)	Rac.(顺)
4	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	Rac.(反)	Rac.(反)
5	2-Cl	1	0	0	Me	H	H	H	R	R
6	2-Cl	1	0	0	Me	H	H	H	S	S
7	2-Cl	1	0	0	Et	Et	H	H	R	R
8	2-Cl	1	0	0	Et	Et	H	H	S	S
9	2-Cl	1	0	0	环戊基		H	H	R	R
10	2-Cl	1	0	0	环戊基		H	H	S	S
11	2-Cl	1	0	0	环己基		H	H	R	R
12	2-Cl	1	0	0	环己基		H	H	S	S
13	2-Cl	1	0	0	甲基苯基		H	H	R	R
14	2-Cl	1	0	0	甲基苯基		H	H	S	S

[1926]

[1927]

15	2-F	1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
16	2-F	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
17	2-F	1	0	0	Me	H	H	H	R	R
18	2-F	1	0	0	Me	H	H	H	S	S
19	2-F	1	0	0	Et	Et	H	H	R	R
20	2-F	1	0	0	Et	Et	H	H	S	S
21	2-F	1	0	0	环戊基		H	H	R	R
22	2-F	1	0	0	环戊基		H	H	S	S
23	2-F	1	0	0	环己基		H	H	R	R
24	2-F	1	0	0	环己基		H	H	S	S
25	2-F	1	0	0	甲基苯基		H	H	R	R
26	2-F	1	0	0	甲基苯基		H	H	S	S
27	2-I	1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
28	2-I	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
29	2-I	1	0	0	Me	H	H	H	R	R
30	2-I	1	0	0	Me	H	H	H	S	S
31	2-I	1	0	0	Et	Et	H	H	R	R
32	2-I	1	0	0	Et	Et	H	H	S	S
33	2-I	1	0	0	环戊基		H	H	R	R
34	2-I	1	0	0	环戊基		H	H	S	S
35	2-I	1	0	0	环己基		H	H	R	R
36	2-I	1	0	0	环己基		H	H	S	S
37	2-I	1	0	0	甲基苯基		H	H	R	R

[1928]

38	2-I	1	0	0	甲基苯基		H	H	S	S
39	2,4-Cl	2	0	0	Me	Me	H	H	R	R
40	2,4-Cl	2	0	0	Me	Me	H	H	S	S
41	2,4-Cl	2	0	0	Me	H	H	H	R	R
42	2,4-Cl	2	0	0	Me	H	H	H	S	S
43	2,4-Cl	2	0	0	Et	Et	H	H	R	R
44	2,4-Cl	2	0	0	Et	Et	H	H	S	S
45	2,4-Cl	2	0	0	环戊基		H	H	R	R
46	2,4-Cl	2	0	0	环戊基		H	H	S	S
47	2,4-Cl	2	0	0	环己基		H	H	R	R
48	2,4-Cl	2	0	0	环己基		H	H	S	S
49	2,4-Cl	2	0	0	甲基苯基		H	H	R	R
50	2,4-Cl	2	0	0	甲基苯基		H	H	S	S
51	2,6-Cl	2	0	0	Me	Me	H	H	R	R
52	2,6-Cl	2	0	0	Me	Me	H	H	S	S
53	2,6-Cl	2	0	0	Me	H	H	H	R	R
54	2,6-Cl	2	0	0	Me	H	H	H	S	S
55	2,6-Cl	2	0	0	Et	Et	H	H	R	R
56	2,6-Cl	2	0	0	Et	Et	H	H	S	S
57	2,6-Cl	2	0	0	环戊基		H	H	R	R
58	2,6-Cl	2	0	0	环戊基		H	H	S	S
59	2,6-Cl	2	0	0	环己基		H	H	R	R
60	2,6-Cl	2	0	0	环己基		H	H	S	S

[1929]

61	2,6-Cl	2	0	0	甲基苯基		H	H	R	R
62	2,6-Cl	2	0	0	甲基苯基		H	H	S	S
63	2-NH ₂	1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
64	2-NH ₂	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
65 ^{3c}	2-NH ₂	1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
66 [*]	2-NH ₂	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
67	2-NH ₂	1	0	0	Me	H	H	H	R	R
68	2-NH ₂	1	0	0	Me	H	H	H	S	S
69	2-NH ₂	1	0	0	Et	Et	H	H	R	R
70	2-NH ₂	1	0	0	Et	Et	H	H	S	S
71	2-NH ₂	1	0	0	环戊基		H	H	R	R
72	2-NH ₂	1	0	0	环戊基		H	H	S	S
73	2-NH ₂	1	0	0	环己基		H	H	R	R
74	2-NH ₂	1	0	0	环己基		H	H	S	S
75	2-NH ₂	1	0	0	甲基苯基		H	H	R	R
76	2-NH ₂	1	0	0	甲基苯基		H	H	S	S
77	2-NO ₂	1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
78	2-NO ₂	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
79	2-NO ₂	1	0	0	Me	H	H	H	R	R
80	2-NO ₂	1	0	0	Me	H	H	H	S	S
81	2-NO ₂	1	0	0	Et	Et	H	H	R	R
82	2-NO ₂	1	0	0	Et	Et	H	H	S	S

[1930]

83	2-NO ₂	1	0	0	环戊基		H	H	R	R
84	2-NO ₂	1	0	0	环戊基		H	H	S	S
85	2-NO ₂	1	0	0	环己基		H	H	R	R
86	2-NO ₂	1	0	0	环己基		H	H	S	S
87	2-NO ₂	1	0	0	甲基苯基		H	H	R	R
88	2-NO ₂	1	0	0	甲基苯基		H	H	S	S
89	2-NO ₂	1	0	0	环羰基		H	H	R	R
90	2-NO ₂	1	0	0	环羰基		H	H	S	S
91	2-Me	1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
92	2-Me	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
93	2-Me	1	0	0	Me	H	H	H	R	R
94	2-Me	1	0	0	Me	H	H	H	S	S
95	2-Me	1	0	0	Et	Et	H	H	R	R
96	2-Me	1	0	0	Et	Et	H	H	S	S
97	2-Me	1	0	0	环戊基		H	H	R	R
98	2-Me	1	0	0	环戊基		H	H	S	S
99	2-Me	1	0	0	环己基		H	H	R	R
100	2-Me	1	0	0	环己基		H	H	S	S
101	2-Me	1	0	0	甲基苯基		H	H	R	R
102	2-Me	1	0	0	甲基苯基		H	H	S	S
103	2-MeNH	1	0	0	Me	Me	Me	H	R	R

[1931]

104	2-MeNH	1	0	0	Me	Me	Me	H	S	S
105	H	1	0	0	Me	Me	H	H	R	R
106	H	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
107	H	1	0	0	Et	Et	H	H	R	R
108	H	1	0	0	Et	Et	H	H	S	S
109	H	1	0	0	环戊基		H	H	R	R
110	H	1	0	0	环戊基		H	H	S	S
111	H	1	0	0	环己基		H	H	R	R
112	H	1	0	0	环己基		H	H	S	S
113	H	1	1	1	Me	Me	H	H	R	R
114	H	1	1	1	Me	Me	H	H	S	S
115	H	1	1	1	Et	Et	H	H	R	R
116	H	1	1	1	Et	Et	H	H	S	S
117	H	1	1	1	环戊基		H	H	R	R
118	H	1	1	1	环戊基		H	H	S	S
119	H	1	1	1	环己基		H	H	R	R
120	H	1	1	1	环己基		H	H	S	S
121	H	1	1	0	Me	Me	H	H	R	R
122	H	1	1	0	Me	Me	H	H	S	S
123	H	1	1	0	Et	Et	H	H	R	R
124	H	1	1	0	Et	Et	H	H	S	S
125	H	1	1	0	环戊基		H	H	R	R
126	H	1	1	0	环戊基		H	H	S	S
127	H	1	1	0	环己基		H	H	R	R
128	H	1	1	0	环己基		H	H	S	S

[1932]

129	H	1	0	1	Me	Me	H	H	R	R
130	H	1	0	1	Me	Me	H	H	S	S
131	H	1	0	1	Et	Et	H	H	R	R
132	H	1	0	1	Et	Et	H	H	S	S
133	H	1	0	1	环戊基		H	H	R	R
134	H	1	0	1	环戊基		H	H	S	S
135	H	1	0	1	环己基		H	H	R	R
136	H	1	0	1	环己基		H	H	S	S
137	Cl	1	1	1	Me	Me	H	H	R	R
138	Cl	1	1	1	Me	Me	H	H	S	S
139	Cl	1	1	1	Et	Et	H	H	R	R
140	Cl	1	1	1	Et	Et	H	H	S	S
141	Cl	1	1	1	环戊基		H	H	R	R
142	Cl	1	1	1	环戊基		H	H	S	S
143	Cl	1	1	1	环己基		H	H	R	R
144	Cl	1	1	1	环己基		H	H	S	S
145	Cl	1	1	0	Me	Me	H	H	R	R
146	Cl	1	1	0	Me	Me	H	H	S	S
147	Cl	1	1	0	Et	Et	H	H	R	R
148	Cl	1	1	0	Et	Et	H	H	S	S
149	Cl	1	1	0	环戊基		H	H	R	R
150	Cl	1	1	0	环戊基		H	H	S	S
151	Cl	1	1	0	环己基		H	H	R	R
152	Cl	1	1	0	环己基		H	H	S	S
153	Cl	1	0	1	Me	Me	H	H	R	R

154	Cl	1	0	1	Me	Me	H	H	S	S
155	Cl	1	0	1	Et	Et	H	H	R	R
156	Cl	1	0	1	Et	Et	H	H	S	S
157	Cl	1	0	1	环戊基		H	H	R	R
158	Cl	1	0	1	环戊基		H	H	S	S
159	Cl	1	0	1	环己基		H	H	R	R
160	Cl	1	0	1	环己基		H	H	S	S
161	Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	R	S
162	Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	S	R
177*	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S

*: 钠盐

表 2: 氨基磺酸酯化合物的示例 (A = 杂环基)

[1933]

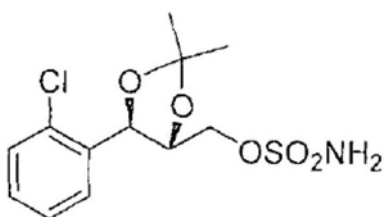
编号	A	X	n	l	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	手性-1	手性-2
163	噻唑	2,4-Cl	2	0	0	Me	Me	H	H	R	S
164	噻唑	2,4-Cl	2	0	0	Me	Me	H	H	S	R
165	噻唑	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	R	S
166	噻唑	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	S	R
167	噻唑	4-Me	1	0	0	Me	Me	H	H	R	S
168	噻唑	4-Me	1	0	0	Me	Me	H	H	S	R
169	噻唑	2-Cl,	2	0	0	Me	Me	H	H	R	S

[1934]

		4-Me									
17 0	噻唑	2- Cl, 4-Me	2	0	0	Me	Me	H	H	S	R
17 1	噻吩	H	1	0	0	Me	Me	H	H	S	S
17 2	噻吩	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	S	R
17 3	吡啶	3-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	Rac.(顺)	Rac.(顺)
17 4	吡啶	4-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	Rac.(顺)	Rac.(顺)
17 5	嘧啶	H	1	0	0	Me	Me	H	H	Rac.(顺)	Rac.(顺)
17 6	嘧啶	2-Cl	1	0	0	Me	Me	H	H	Rac.(顺)	Rac.(顺)

[1935] 实施例1-1: ((4R,5R)-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯

[1936]



[1937] 向100ml量瓶中加入乙腈(2.26ml,43.2mmol)并冷却至0℃。滴加氯磺酰基异氰酸酯(1.5ml,17.3mmol)和甲酸(0.65ml,17.3mmol)并在室温下搅拌6小时。在0℃下缓慢加入((4R,5R)-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇(制备例6,1.05g,4.3mmol)的N,N-二甲基乙酰胺(13.2ml,142.7mmol)并在室温下搅拌1小时。反应混合物用H₂O淬灭,用EtOAc萃取,并用H₂O洗涤。有机层用无水硫酸镁(MgSO₄)干燥,过滤并浓缩。粗化合物通过硅胶柱纯化以产生标题化合物(1.00g,50-80%)。

[1938] ¹HNMR(400MHz,CDC1₃) δ1.57(s,3H),1.63(s,3H),4.11-4.10(m,1H),4.53-4.42(m,2H),4.88(s,2H),5.37(d,J=8.4,1H),7.28-7.56(m,4H)。

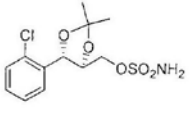
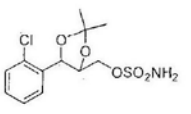
[1939] 实施例1-2: ((4R,5R)-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯

[1940] 室温下,向100mL RB烧瓶中加入((4R,5R)-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇(制备例6,10.0g,41.2mmol),甲苯50ml,磺胺酰胺7.92g(82.4mmol)和吡啶13.0g(165mmol)。混合物回流1.5小时(浴温135℃)。将反应混合物冷却至室温,然后溶液用3N NaOH溶液27.5ml(82.4mmol)萃取。用50ml甲苯洗涤水层。向混合物中加入50ml甲醇和35ml水,然后通过缓慢加入乙酸酸化至pH 6.0,得到标题化合物。(9.9g 60-80%)。

[1941] 根据实施例1中描述的方法,制备实施例2至64、67至88、91至102、105至176的如下化合物:

[1942] [表3]氨基磺酸酯化合物示例的表征

[1943]

实施例编号	结构	名称	起始原料	¹ H NMR(400MHz)
2		((4S,5S)-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 7, 27	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O): δ 1.59 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 4.12~4.07 (m, 1H), 4.54~4.42 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 5.37 (d, J = 8.8, 1H), 7.29~7.65 (m, 4H)
3		(5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯(SS & RR 混合物)	制备例 8	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O): δ 1.57 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 4.11~4.10 (m, 1H), 4.53~4.42 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 5.37 (d, J = 8.4, 1H), 7.28~7.65 (m, 4H)

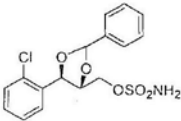
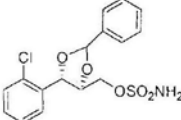
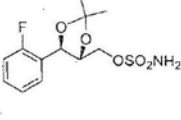
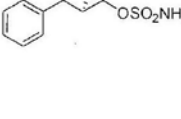
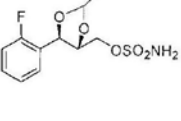
[1944]

4		(5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯(SR&RS混合物)	制备例 374	^1H 1.59 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 4.11~4.10 (m, 1H), 4.50~4.42 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 5.35 (d, J = 8.4, 1H), 7.28~7.65 (m, 4H)
5		((4R,5R)-5-(2-氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 61	^1H 1.40 (d, J = 6.4, 3H), 4.22 (dt, J = 7.0, J = 3.3, 1H), 4.7 (d, J = 3.2, 2H), 5.08 (d, J = 7.0, 1H), 5.46 (m, J = 6.4, 1H), 7.26~7.40 (m, 3H), 7.49 (s, 2H), 7.61 (dd, J = 1.2, J = 7.6, 1H).
6		((4S,5S)-5-(2-氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 63	^1H 1.40 (d, J = 6.4, 3H), 4.22 (dt, J = 7.0, J = 3.3, 1H), 4.7 (d, J = 3.2, 2H), 5.08 (d, J = 7.0, 1H), 5.46 (m, J = 6.4, 1H), 7.26~7.40 (m, 3H), 7.49 (s, 2H), 7.61 (dd, J = 1.2, J = 7.6, 1H).
7		((4R,5R)-5-(2-氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 65	^1H 1.59 (s, 10H), 4.17 (m, 3H), 4.98 (d, J = 8.4, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.59 (t, J = 8.4, 1H), 6.68 (d, J = 8.4, 1H), 7.04~7.56 (m, 4H)

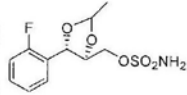
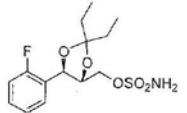
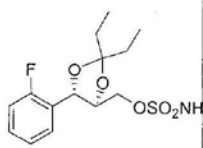
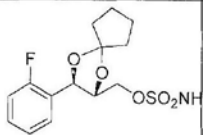
[1945]

8		((4S,5S)-5-(2-氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 67	^1H δ 1.59 (s, 10H), 4.17 (m, 3H), 4.96 (d, J = 8.4, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.59 (t, J = 8.4, 1H), 6.68 (d, J = 8.4, 1H), 7.04~7.56 (m, 4H)
9		((2R,3R)-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 69	^1H δ 1.64~1.72 (m, 4H), 1.85~19.8 (m, 4H), 4.10~4.16 (m, 2H), 4.17~4.25 (m, 1H), 5.20 (d, J = 7.2, 1H), 7.34~7.62 (m, 6H)
10		((2S,3S)-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 71	^1H δ 1.64~1.75 (m, 4H), 1.85~19.9 (m, 4H), 4.10~4.16 (m, 2H), 4.17~4.25 (m, 1H), 5.20 (d, J = 7.2, 1H), 7.34~7.62 (m, 6H)
11		((2R,3R)-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 73	^1H δ 1.51~1.67 (m, 10H), 4.11~4.23 (m, 3H), 4.98 (d, J = 8.0, 2H), 5.08 (s, 1H), 6.59 (t, J = 8.0, 1H), 6.68 (d, J = 8.0, 1H), 7.04~7.56 (m, 4H)
12		((2S,3S)-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 75	^1H δ 1.51~1.67 (m, 10H), 4.11~4.23 (m, 3H), 4.98 (d, J = 8.0, 2H), 5.08 (s, 1H), 6.59 (t, J = 8.0, 1H), 6.68 (d, J = 8.0, 1H), 7.04~7.56 (m, 4H)

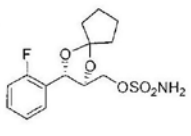
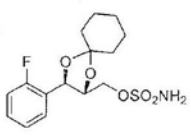
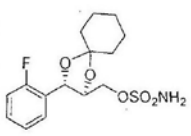
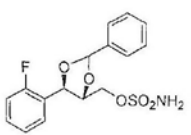
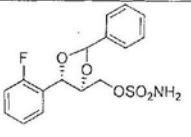
[1946]

13		((4R,5R)-5-(2-氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 77	$^D\delta$ 4.25 (dt, J = 3.3, J = 5.7, 1H), 4.55(d, J = 5.7, 1H), 4.75 (d, J = 3.3, 2H), 5.59 (m, 1H), 6.72~7.75 (m, 2H), 6.92~7.33 (m, 5H), 7.29 (m, 1H), 7.76 (m, 1H)
14		((4S,5S)-5-(2-氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 79	$^D\delta$ 4.28 (dt, J = 3.3, J = 5.7, 1H), 4.58 (d, J = 5.7, 1H), 4.75 (d, J = 3.3, 2H), 5.62 (m, 1H), 6.72~7.75 (m, 2H), 6.92~7.33 (m, 5H), 7.29 (m, 1H), 7.76 (m, 1H)
15		((4R,5R)-5-(2-氟苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 13	$^D\delta$ 1.47 (d, J=11.6, 6H), 3.35~3.94 (m, 1H), 4.02~4.20 (m, 1H), 4.23(d, J=2.0 1H), 5.07 (d, J = 8.4, 1H), 7.21~7.58 (m, 4H)
16		((4S,5S)-5-(2-氟苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 15	$^D\delta$ 1.47 (d, J=11.6, 6H), 3.35~3.94 (m, 1H), 4.02~4.20 (m, 1H), 4.23(d, J=2.0 1H), 5.07 (d, J = 8.4, 1H), 7.21~7.58 (m, 4H)
17		((4R,5R)-5-(2-氟苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 84	$^D\delta$ 1.40 (d, J = 6.4, 3H), 4.7 (d, J = 3.2, 2H), 5.46 (m, J = 6.4, 1H), 4.22 (dt, J = 3.3,

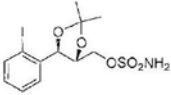
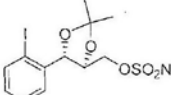
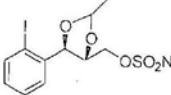
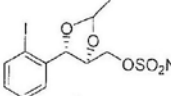
[1947]

		甲基氨基磺酸酯		$J = 7.0, 1H), 5.08 (d, J = 7.0, 1H), 7.26-7.40 (m, 3H), 7.49 (s, 2H), 7.61 (dd, J = 1.2, J = 7.6, 1H).$
18		((4S,5S)-5-(2-氟苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 86	$^D\delta 1.40 (d, J = 6.4, 3H), 4.7 (d, J = 3.2, 2H), 5.46 (m, J = 6.4, 1H), 4.22 (dt, J = 3.3, J = 7.0, 1H), 5.18 (d, J = 7.0, 1H), 7.26-7.40 (m, 3H), 7.52 (s, 2H), 7.61 (dd, J = 1.2, J = 7.6, 1H).$
19		((4R,5R)-5-(2-氟苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 88	$^C\delta 1.59 (s, 10H), 4.17 (m, 3H), 4.98 (d, J = 8.4, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.59 (t, J = 8.4, 1H), 6.68 (d, J = 8.4, 1H), 7.04-7.56 (m, 4H)$
20		((4S,5S)-5-(2-氟苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 90	$^C\delta 1.59 (s, 10H), 4.14 (m, 3H), 4.98 (d, J = 8.4, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.59 (t, J = 8.4, 1H), 6.65 (d, J = 8.4, 1H), 7.04-7.60 (m, 4H)$
21		((2R,3R)-3-(2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 92	$^D\delta 1.64-1.72 (m, 4H), 1.84-19.8 (m, 4H), 4.10-4.16 (m, 2H), 4.19-4.25 (m, 1H), 5.25 (d, J = 7.2, 1H),$

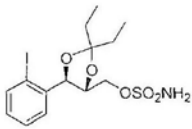
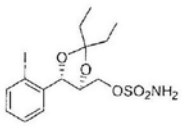
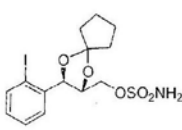
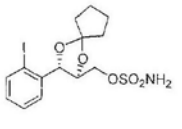
[1948]

		氨基磺酸酯		7.34~7.62 (m, 6H)
22		((2S,3S)-3-(2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 94	^D δ 1.64~1.72 (m, 4H), 1.85~19.8 (m, 4H), 4.10~4.16 (m, 2H), 4.17~4.25 (m, 1H), 5.20 (d, J = 7.2, 1H), 7.34~7.62 (m, 6H)
23		((2R,3R)-3-(2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 96	^D δ 1.51~1.67 (m, 10H), 4.11~4.23 (m, 3H), 4.98 (d, J = 8.0, 2H), 5.08 (s, 1H), 6.59 (t, J = 8.0, 1H), 6.68 (d, J = 8.0, 1H), 7.04~7.56 (m, 4H)
24		((2S,3S)-3-(2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 98	^D δ 1.51~1.67 (m, 10H), 4.11~4.23 (m, 3H), 4.98 (d, J = 8.0, 2H), 5.08 (s, 1H), 6.59 (t, J = 8.0, 1H), 6.68 (d, J = 8.0, 1H), 7.04~7.56 (m, 4H)
25		((4R,5R)-5-(2-氟苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 100	^D δ 4.25(dt, J=5.7, J=3.3, 1H), 4.59(d, J=5.7, 1H), 4.75(d, J=3.3, 2H), 5.59(m, 1H), 6.72~7.75(m, 2H), 6.92~7.33(m, 5H), 7.25 (m, 1H), 7.76(m, 1H)
26		((4S,5S)-5-(2-氟苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 102	^D δ 4.25(dt, J=5.7, J=3.3, 1H), 4.59(d, J=5.7, 1H), 4.75(d, J=3.3, 2H)

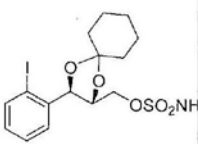
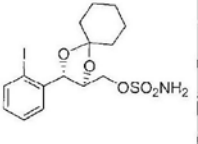
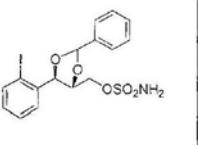
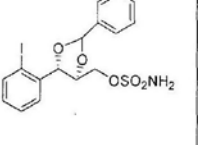
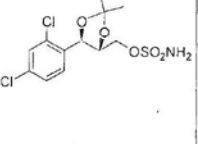
[1949]

		-4-基)甲基氨基 磺酸酯		J=3.3, 2H), 5.59(m, 1H), 6.72~7.75(m, 2H), 6.92~7.33(m, 5H), 7.25 (m, 1H), 7.76(m, 1H)
27		((4R,5R)-5-(2-碘苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 21	^δ 1.55 (s, 3H), 1.47 (s, 3H) 4.21~4.11 (m, 3H),), 5.10(d, J = 7.6, 1H), 7.56~7.13(m, 3H) 7.60 (s, 2H), 7.91 (d, J = 8.0, 1H)
28		((4S,5S)-5-(2-碘苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 23	^δ 1.55 (s, 3H), 1.47 (s, 3H) 4.21~4.11 (m, 3H),), 5.10(d, J = 7.6, 1H), 7.56~7.13(m, 3H) 7.60 (s, 2H), 7.91 (d, J = 8.0, 1H)
29		((4R,5R)-5-(2-碘苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 107	^δ 1.40 (d, J = 6.4, 3H), 4.7 (d, J = 3.2, 2H), 5.46 (m, J = 6.4, 1H), 4.22 (dt, J = 3.3, J = 7.0, 1H), 5.10 (d, J = 7.0, 1H), 7.26~7.40 (m, 3H), 7.49 (s, 2H), 7.61 (dd, J = 1.2, J = 7.6, 1H).
30			制备例 109	^δ 1.40 (d, J = 6.4, 3H), 4.7 (d, J = 3.2, 2H), 5.46 (m, J = 6.4, 1H),

[1950]

		((4S,5S)-5-(2-碘苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯		4.22 (dt, $J = 3.3$, $J = 7.0$, 1H), 5.08 (d, $J = 7.0$, 1H), 7.30-7.40 (m, 3H), 7.61 (s, 2H), 7.65 (dd, $J = 1.2$, $J = 7.6$, 1H).
31		((4R,5R)-5-(2-碘苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 111	^1H 0.90(t, $J = 8.0$, 6H), 1.59(q, $J = 8.0$, 4H), 3.96-4.21(m, 2H), 4.42(q, $J = 7.0$, 1H), 4.88(s, 2H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.13-7.56(m, 4H)
32		((4S,5S)-5-(2-碘苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 113	^1H 1.46-1.90(m, 8H), 3.96-4.21(m, 2H), 4.42(q, $J = 7.0$, 1H), 4.88(s, 2H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.13-7.56(m, 4H)
33		((2R,3R)-3-(2-碘苯基)-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 115	^1H 1.46-1.90(m, 8H), 3.96-4.21(m, 2H), 4.42(q, $J = 7.0$, 1H), 4.88(s, 2H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.13-7.56(m, 4H)
34		((2S,3S)-3-(2-碘苯基)-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 117	^1H 1.46-1.92(m, 8H), 3.96-4.21(m, 2H), 4.42(q, $J = 7.0$, 1H), 4.88(s, 2H), 5.22(d, $J = 7.0$, 1H), 7.13-7.59(m, 4H)

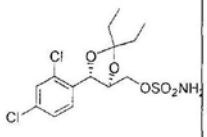
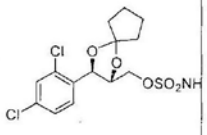
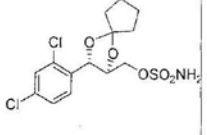
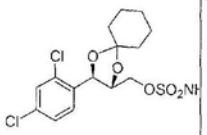
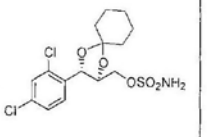
[1951]

35		((2R,3R)-3-(2-碘苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 119	$^D\delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 4.02~4.31(m, 2H), 4.51(q, $J = 7.0$, 1H), 4.97(s, 2H), 5.25(d, $J = 7.0$, 1H), 7.19~7.65(m, 4H)
36		((2S,3S)-3-(2-碘苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 121	$^D\delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 4.02~4.31(m, 2H), 4.51(q, $J = 7.0$, 1H), 4.97(s, 2H), 5.25(d, $J = 7.0$, 1H), 7.19~7.6m, 4H)
37		((4R,5R)-5-(2-碘苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 123	$^D\delta$ 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(q, $J = 7.0$, 1H), 4.92(s, 2H), 5.20(d, $J = 7.0$, 1H), 5.97(s, 1H), 7.14~7.38(m, 9H)
38		((4S,5S)-5-(2-碘苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 125	$^D\delta$ 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(q, $J = 7.0$, 1H), 4.92(s, 2H), 5.20(d, $J = 7.0$, 1H), 5.97(s, 1H), 7.14~7.38(m, 9H)
39		((4R,5R)-5-(2,4-二氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 38	$^C\delta$ 1.27(s, 6H), 3.90~4.15(m, 2H), 4.37(q, $J = 7.0$, 1H), 4.79(s, 2H), 5.12(d, $J = 7.0$, 1H), 7.29~7.42 (m, 2H), 7.79(s, 1H).

[1952]

40		((4S,5S)-5-(2,4-二氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 31	^1H 1.27(s, 6H), 3.90-4.15(m, 2H), 4.37(q, J = 7.0, 1H), 4.79(s, 2H), 5.12(d, J = 7.0, 1H), 7.29-7.42 (m, 2H), 7.79(s, 1H).
41		((4R,5R)-5-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 127	^1H 1.40(s, 3H), 3.81-4.08(m, 2H), 4.25(q, J = 7.0, 1H), 4.81(s, 2H), 5.03(q, J = 6.8, 1H), 5.12(d, J = 7.0, 1H), 7.21-7.27(m, 2H), 7.70(s, 1H).
42		((4S,5S)-5-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 129	^1H 1.40(s, 3H), 3.81-4.08(m, 2H), 4.25(q, J = 7.0, 1H), 4.81(s, 2H), 5.03(q, J = 6.8, 1H), 5.12(d, J = 7.0, 1H), 7.21-7.27(m, 2H), 7.70(s, 1H).
43		((4R,5R)-5-(2,4-二氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 131	^1H 0.90(t, J = 8.0, 6H), 1.59(q, J = 8.0, 4H), 3.96-4.21(m, 2H), 4.42(q, J = 7.0, 1H), 4.88(s, 2H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 7.24-7.30(m, 2H), 7.73(s, 1H).

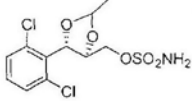
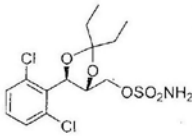
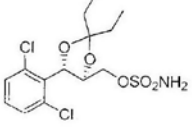
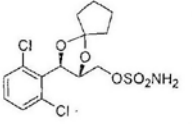
[1953]

44		((4S,5S)-5-(2,4-二氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 133	^1H δ 0.90(t, J = 8.0, 6H), 1.59(q, J = 8.0, 4H), 3.96-4.21(m, 2H), 4.42(q, J = 7.0, 1H), 4.88(s, 2H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 7.24-7.30(m, 2H), 7.73(s, 1H).
45		((2R,3R)-3-(2,4-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 135	^1H δ 1.46-1.90(m, 8H), 3.79-4.05(m, 2H), 4.25(q, J = 7.0, 1H), 4.80(s, 2H), 5.11(d, J = 7.0, 1H), 7.28-7.34(m, 2H), 7.76(s, 1H).
46		((2S,3S)-3-(2,4-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 137	^1H δ 1.46-1.90(m, 8H), 3.79-4.05(m, 2H), 4.25(q, J = 7.0, 1H), 4.80(s, 2H), 5.11(d, J = 7.0, 1H), 7.28-7.34(m, 2H), 7.76(s, 1H).
47		((2R,3R)-3-(2,4-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 139	^1H δ 1.33-1.72(m, 10H), 3.78-4.03(m, 2H), 4.22(q, J = 7.0, 1H), 4.78(s, 2H), 5.07(d, J = 7.0, 1H), 7.26-7.32(m, 2H), 7.77(s, 1H).
48		((2S,3S)-3-(2,4-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 141	^1H δ 1.33-1.72(m, 10H), 3.78-4.03(m, 2H), 4.22(q, J = 7.0, 1H), 4.78(s, 2H), 5.07(d, J = 7.0, 1H).

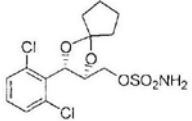
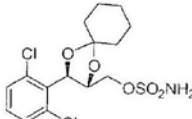
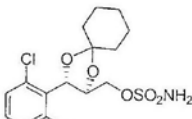
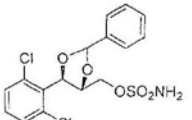
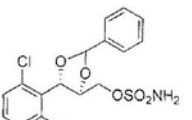
[1954]

		甲基氨基磺酸酯		7.0 (s, 1H), 7.26~7.32(m, 2H), 7.77(s, 1H).
49		((4R,5R)-5-(2,4-二氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 143	^D δ 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(q, J = 7.0 (1H), 4.88(s, 2H), 5.17(d, J = 7.0 (1H), 5.97(s, 1H), 7.14~7.39(m, 8H)
50		((4S,5S)-5-(2,4-二氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 145	^D δ 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(q, J = 7.0 (1H), 4.88(s, 2H), 5.17(d, J = 7.0 (1H), 5.97(s, 1H), 7.14~7.39(m, 8H)
51		((4R,5R)-5-(2,6-二氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 41	^C δ δ 1.27(s, 6H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(q, J = 7.0 (1H), 4.88(s, 2H), 5.17(d, J = 7.0 (1H), 7.45~7.58(m, 3H).
52		((4S,5S)-5-(2,6-二氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 35	^C δ δ 1.27(s, 6H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(q, J = 7.0 (1H), 4.88(s, 2H), 5.17(d, J = 7.0 (1H), 7.45~7.58(m, 3H).
53		((4R,5R)-5-(2,6-二氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 147	^D δ 1.40(s, 3H), 3.88~4.13(m, 2H), 4.42(q, J = 7.0 (1H), 4.88(s, 2H), 5.07(q, J = 6.8 (1H), 5.21(d, J = 7.0 (1H).

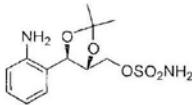
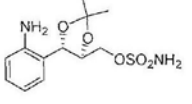
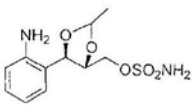
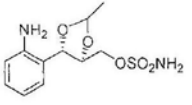
[1955]

				5.97(s, 1H), 7.45~7.58(m, 3H).
54		((4S,5S)-5-(2,6-二氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 149	¹ H δ 1.40(s, 3H), 3.88~4.13(m, 2H), 4.42(q, J=7.0, 1H), 4.88(s, 2H), 5.07(q, J=6.8, 1H), 5.21(d, J=7.0, 1H), 5.97(s, 1H), 7.45~7.58(m, 3H).
55		((4R,5R)-5-(2,6-二氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 151	¹ H δ 0.90(t, J=8.0, 6H), 1.59(q, J=8.0, 4H), 3.86~4.11(m, 2H), 4.49(q, J=7.0, 1H), 4.88(s, 2H), 5.15(d, J=7.0, 1H), 7.45~7.58(m, 3H).
56		((4S,5S)-5-(2,6-二氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 153	¹ H δ 0.90(t, J=8.0, 6H), 1.59(q, J=8.0, 4H), 3.86~4.11(m, 2H), 4.49(q, J=7.0, 1H), 4.88(s, 2H), 5.15(d, J=7.0, 1H), 7.45~7.58(m, 3H).
57		((2R,3R)-3-(2,6-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 155	¹ H δ 1.46~1.90(m, 8H), 3.98~4.24(m, 2H), 4.45(q, J=7.0, 1H), 4.88(s, 2H), 5.20(d, J=7.0, 1H).

[1956]

				7.45~7.58(m, 3H).
58		((2S,3S)-3-(2,6-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 157	$^D\delta$ 1.46~1.90(m, 8H), 3.98~4.24(m, 2H), 4.45(q, $J=7.0$, 1H), 4.88(s, 2H), 5.20(d, $J=7.0$, 1H), 7.45~7.58(m, 3H).
59		((2R,3R)-3-(2,6-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 159	$^D\delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(q, $J=7.0$, 1H), 4.88(s, 2H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.45~7.58(m, 3H).
60		((2S,3S)-3-(2,6-二氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 161	$^D\delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(q, $J=7.0$, 1H), 4.88(s, 2H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 7.45~7.58(m, 3H).
61		(4R,5R)-5-(2,6-二氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 163	$^D\delta$ 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 5.79(s, 1H), 7.36~7.38(m, 5H), 7.57~7.58(m, 3H).
62		(4S,5S)-5-(2,6-二氯苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 165	$^D\delta$ 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dd, $J=7.0$, $J=7.0$, 1H), 5.17(d, $J=7.0$, 1H), 5.79(s, 1H).

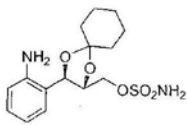
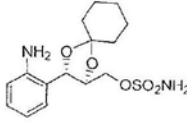
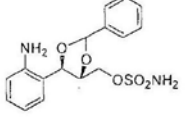
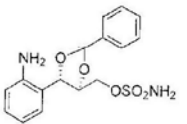
[1957]

				7.36~7.38(m, 5H), 7.57~7.58(m, 3H).
63		((4R,5R)-5-(2-氨基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 47	^D δ 1.27(s, 6H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, <i>J</i> = 7.02, <i>J</i> = 3.27, 1H), 5.17(d, <i>J</i> = 7.0, 1H), 6.27(s, 2H), 6.73~7.13(m, 4H).
64		((4S,5S)-5-(2-氨基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 51	^D δ 1.27(s, 6H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, <i>J</i> = 7.02, <i>J</i> = 3.27, 1H), 5.17(d, <i>J</i> = 7.0, 1H), 6.27(s, 2H), 6.73~7.13(m, 4H).
67		((4R,5R)-5-(2-氨基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 206	^D δ 1.40(d, <i>J</i> = 6.8, 3H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(q, <i>J</i> = 7.0, 1H), 5.07(q, <i>J</i> = 7.0, 1H), 5.17(d, <i>J</i> = 7.0, 1H), 6.27(s, 2H), 6.73~7.13(m, 4H).
68		((4S,5S)-5-(2-氨基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 207	^D δ 1.40(d, <i>J</i> = 6.8, 3H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(q, <i>J</i> = 7.0, 1H), 5.07(q, <i>J</i> = 7.0, 1H), 5.17(d, <i>J</i> = 7.0, 1H), 6.27(s, 2H), 6.73~7.13(m, 4H)

[1958]

69		((4R,5R)-5-(2-氨基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 208	^1H δ 0.90(t, J = 8.0, 6H), 1.59(q, J = 8.0, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96-4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 6.27(s, 2H), 6.71-7.14(m, 4H).
70		((4S,5S)-5-(2-氨基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 209	^1H δ 0.90(t, J = 8.0, 6H), 1.59(q, J = 8.0, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96-4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 6.27(s, 2H), 6.71-7.14(m, 4H).
71		((2R,3R)-3-(2-氨基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 210	^1H δ 1.46-1.56(m, 6H), 1.65-1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96-4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 6.27(s, 2H), 6.70-7.11(m, 4H).
72		((2S,3S)-3-(2-氨基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 211	^1H δ 1.46-1.56(m, 6H), 1.65-1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96-4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 6.27(s, 2H), 6.70-7.11(m, 4H).

[1959]

73		((2R,3R)-3-(2-氨基苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 212	$^D\delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.43(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 6.25(s, 2H), 6.71~7.12(m, 4H).
74		((2S,3S)-3-(2-氨基苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 213	$^D\delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.43(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 6.25(s, 2H), 6.71~7.12(m, 4H).
75		((4R,5R)-5-(2-氨基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 214	$^D\delta$ 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 5.79(s, 1H), 6.27(s, 2H), 6.73~6.74(m, 2H), 7.11~7.13(m, 2H), 7.36~7.38(m, 5H).
76		((4S,5S)-5-(2-氨基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 215	$^D\delta$ 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 5.79(s, 1H), 6.27(s, 2H), 6.73~6.74(m, 2H), 7.11~7.13(m, 2H), 7.36~7.38(m, 5H).

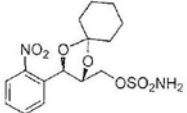
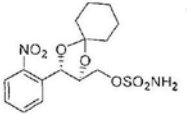
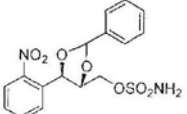
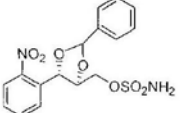
[1960]

77		((4R,5R)-5-(2-硝基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 46	^1H δ 1.27(s, 6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)
78		((4S,5S)-5-(2-硝基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 50	^1H δ 1.27(s, 6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
79		((4R,5R)-5-(2-硝基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 167	^1H δ 1.40(d, J = 6.8, 3H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(q, J = 7.0, 1H), 5.07(q, J = 7.0, 1H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
80		((4S,5S)-5-(2-硝基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 169	^1H δ 1.40(d, J = 6.8, 3H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(q, J = 7.0, 1H), 5.07(q, J = 7.0, 1H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).

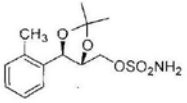
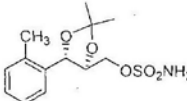
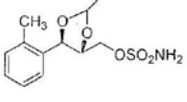
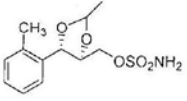
[1961]

81		((4R,5R)-5-(2-硝基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 171	^1H 0.90(t, $J = 8.0$, 6H), 1.59(q, $J = 8.0$, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96-4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62-7.64(m, 2H), 7.77-7.90(m, 2H).
82		((4S,5S)-5-(2-硝基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 173	^1H 0.90(t, $J = 8.0$, 6H), 1.59(q, $J = 8.0$, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96-4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62-7.64(m, 2H), 7.77-7.90(m, 2H).
83		((2R,3R)-3-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 175	^1H 1.46-1.56(m, 6H), 1.65-1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96-4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62-7.64(m, 2H), 7.77-7.90(m, 2H).
84		((2S,3S)-3-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 177	^1H 1.46-1.56(m, 6H), 1.65-1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96-4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H).

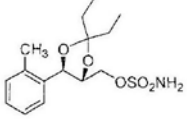
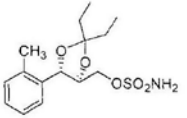
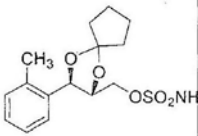
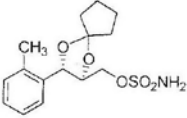
[1962]

		甲基氨基磺酸酯		5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
85		((2R,3R)-3-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 179	$^D_8$ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
86		((2S,3S)-3-(2-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 181	$^D_8$ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
87		((4R,5R)-5-(2-硝基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 183	$^D_8$ 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 5.79(s, 1H), 6.73~6.74(m, 2H), 7.11~7.13(m, 2H), 7.36~7.38(m, 5H).
88		((4S,5S)-5-(2-硝基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 185	$^D_8$ 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 5.79(s, 1H), 6.73~6.74(m, 2H), 7.11~7.13(m, 2H).

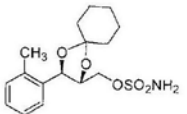
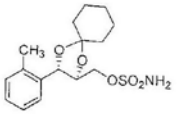
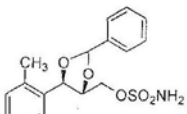
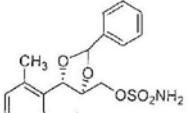
[1963]

				7.36~7.38(m, 5H).
91		((4R,5R)-5-(2-甲基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 56	^1H 1.38(s, 3H), 1.40(s, 3H), 2.24(s, 3H), 4.29(d, $J=3.3$, 2H), 4.74(dt, $J=7.0$, $J=3.3$, 1H), 5.06 (d, $J=7.0$, 1H), 5.52(s, 2H), 7.13~7.29(m, 4H)
92		((4S,5S)-5-(2-甲基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 59	^1H 1.38(s, 3H), 1.40(s, 3H), 2.24(s, 3H), 4.29(d, $J=3.3$, 2H), 4.74(dt, $J=7.0$, $J=3.3$, 1H), 5.06 (d, $J=7.0$, 1H), 5.52(s, 2H), 7.13~7.29(m, 4H)
93		((4R,5R)-5-(2-甲基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 187	^1H 1.40(d, $J=6.4$, 3H), 2.24(s, 3H), 4.27(dt, $J=7.0$, $J=3.3$, 1H), 4.70(d, $J=3.3$, 2H), 5.13(d, $J=7.0$, 1H), 5.40(q, $J=6.4$, 1H), 5.52(s, 2H), 7.13~7.29(m, 4H)
94		((4S,5S)-5-(2-甲基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 189	^1H 1.40(d, $J=6.4$, 3H), 2.24(s, 3H), 4.27(dt, $J=7.0$, $J=3.3$, 1H), 4.70(d, $J=3.3$, 2H), 5.13(d, $J=7.0$, 1H), 5.40(q, $J=6.4$, 1H), 5.52(s, 2H)

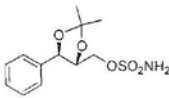
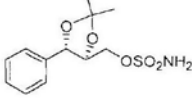
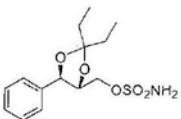
[1964]

				7.13~7.29(m, 4H)
95		((4R,5R)-5-(2-甲基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 191	^1H 1.05(t, $J=6.8$, 3H), 1.15(t, $J=6.8$, 3H), 1.77~1.85(m, 4H), 2.24(s, 3H), 4.35(d, $J=3.3$, 2H), 4.75(dt, $J=7.0$, $J=3.3$, 1H), 5.10(d, $J=7.0$, 1H), 5.52(s, 2H), 7.18~7.30(m, 4H)
96		((4S,5S)-5-(2-甲基苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 193	^1H 1.05(t, $J=6.8$, 3H), 1.15(t, $J=6.8$, 3H), 1.77~1.85(m, 4H), 2.24(s, 3H), 4.35(d, $J=3.3$, 2H), 4.75(dt, $J=7.0$, $J=3.3$, 1H), 5.10(d, $J=7.0$, 1H), 5.52(s, 2H), 7.18~7.30(m, 4H)
97		((2R,3R)-3-(2-甲基苯基)-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 195	^1H 1.60~1.70(m, 4H), 1.74~1.99(m, 4H), 2.24(s, 3H), 4.75(d, $J=3.267$, 2H), 4.36(dt, $J=7.1$, $J=3.3$, 1H), 5.13(d, $J=7.0$, 1H), 5.52(s, 2H), 7.13~7.30(m, 4H)
98		((2S,3S)-3-(2-甲基苯基)-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 197	^1H 1.60~1.70(m, 4H), 1.74~1.99(m, 4H), 2.24(s, 3H), 4.75(d, $J=3.267$, 2H), 4.36(dt, $J=7.1$, $J=3.3$, 1H), 5.13(d, $J=7.0$, 1H)

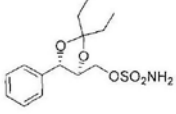
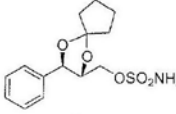
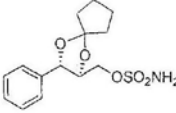
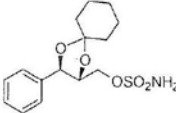
[1965]

				1H), 5.52(s, 2H), 7.13~7.30(m, 4H)
99		((2R,3R)-3-(2-甲基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 199	¹³ C δ 1.40~1.49(m, 2H), 1.53~1.60(m, 4H), 1.61~2.09(m, 4H), 2.24(s, 3H), 4.23(d, J=3.3, 2H), 4.75(dt, J=7.0, J=3.3, 1H), 5.10(d, J=7.0, 1H), 5.62(s, 2H), 7.13~7.30(m, 4H)
100		((2S,3S)-3-(2-甲基苯基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 201	¹³ C δ 1.40~1.49(m, 2H), 1.53~1.60(m, 4H), 1.61~2.09(m, 4H), 2.24(s, 3H), 4.23(d, J=3.3, 2H), 4.75(dt, J=7.0, J=3.3, 1H), 5.10(d, J=7.0, 1H), 5.62(s, 2H), 7.13~7.30(m, 4H)
101		((4R,5R)-5-(2-甲基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 203	¹³ C δ 2.24(s, 3H), 4.35(d, J=3.3, 2H), 4.64(d, J=5.7, 1H), 4.75(dt, J=5.7, J=3.3, 1H), 5.59(m, 1H), 5.78(s, 2H), 7.13~7.29(m, 4H), 7.33(ddt, J=7.7, J=7.5, J=1.5, 1H), 7.40~7.75(m, 4H)
102		((4S,5S)-5-(2-甲基苯基)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 205	¹³ C δ 2.24(s, 3H), 4.35(d, J=3.3, 2H), 4.64(d, J=5.7, 1H), 4.75(dt, J=5.7, 1H)

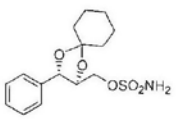
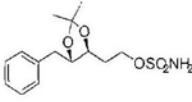
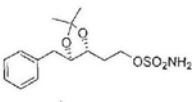
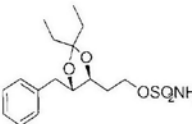
[1966]

		-4-基)甲基氨基 磺酸酯		$J=3.3$, 1H), 5.59(m, 1H), 5.78(s, 2H), 7.13~7.29(m, 4H), 7.33(ddt, $J=7.7$, $J=7.5$, $J=1.5$, 1H), 7.40~7.75(m, 4H)
105		((4R,5R)-5-苯 基-2,2-二甲基 -1,3-二氧戊环 -4-基)甲基氨 基磺酸酯	制备例 219	^1H δ 1.27(s, 6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)
106		((4S,5S)-5-苯基 -2,2-二甲基 -1,3-二氧戊环 -4-基)甲基氨基 磺酸酯	制备例 222	^1H δ 1.27(s, 6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)
107		((4R,5R)-5-苯基 -2,2-二乙基 -1,3-二氧戊环 -4-基)甲基氨基 磺酸酯	制备例 224	^1H δ 0.90(t, $J =$ 8.0, 6H), 1.59(q, $J = 8.0$, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)

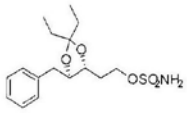
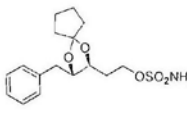
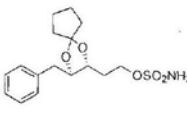
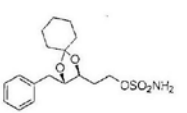
[1967]

108		((4S,5S)-5-苯基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 226	^1H δ 0.90(t, J = 8.0, 6H), 1.59(q, J = 8.0, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96-4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 7.62-7.64(m, 2H), 7.77-7.90(m, 2H)
109		((2R,3R)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 228	^1H δ 1.46-1.56(m, 6H), 1.65-1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96-4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 7.62-7.64(m, 2H), 7.77-7.90(m, 2H).
110		((2S,3S)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 230	^1H δ 1.46-1.56(m, 6H), 1.65-1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96-4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 7.62-7.64(m, 2H), 7.77-7.90(m, 2H).
111		((2R,3R)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 232	^1H δ 1.33-1.72(m, 10H), 2.0(s, 2H), 3.96-4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 7.62-7.64(m, 2H), 7.77-7.90(m, 2H).

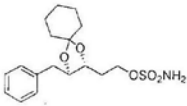
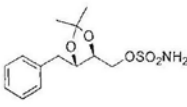
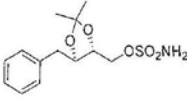
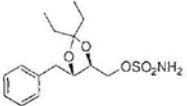
[1968]

				2H).
112		((2S,3S)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 234	$^D\delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)
113		2-((4S,5S)-5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯	制备例 241	$^D\delta$ 1.27(s, 6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)
114		2-((4R,5R)-5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯	制备例 244	$^D\delta$ 1.27(s, 6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
115		2-((4S,5S)-5-苄基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯	制备例 247	$^C\delta$ 0.90(t, $J = 8.0$, 6H), 1.59(q, $J = 8.0$, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62~7.64(m,

[1969]

				2H), 7.77~7.90(m, 2H).
116		2-((4R,5R)-5-苄基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯	制备例 250	^1H 0.90(t, J = 8.0, 6H), 1.59(q, J = 8.0, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
117		2-((2S,3S)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基氨基磺酸酯	制备例 252	^1H 1.46~1.56(m, 6H), 1.65~1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
118		2-((2R,3R)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)乙基氨基磺酸酯	制备例 254	^1H 1.46~1.56(m, 6H), 1.65~1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
119		2-((2S,3S)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基氨基磺酸酯	制备例 256	^1H 1.33~1.72(m, 10H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17(d, J = 7.0,

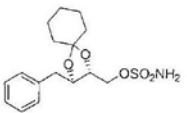
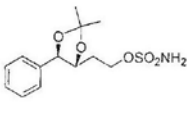
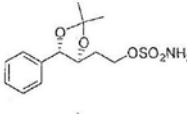
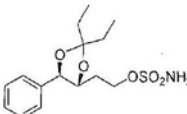
[1970]

				1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
120		2-((2R,3R)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基氨基磺酸酯	制备例 258	^D δ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
121		((4S,5S)-5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 262	^D δ 1.27(s, 6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)
122		((4R,5R)-5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 271	^D δ 1.27(s, 6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
123		((4S,5S)-5-苄基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 264	^C δ 0.90(t, J = 8.0, 6H), 1.59(q, J = 8.0, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H),

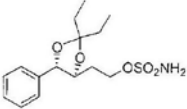
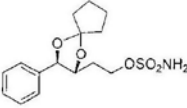
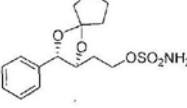
[1971]

				5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)
124		((4R,5R)-5-苄基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 273	^1H 0.90(t, $J = 8.0$, 6H), 1.59(q, $J = 8.0$, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)
125		((2S,3S)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 266	^1H 1.46~1.56(m, 6H), 1.65~1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
126		((2R,3R)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 275	^1H 1.46~1.56(m, 6H), 1.65~1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
127		((2S,3S)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 268	^1H 1.33~1.72(m, 10H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$,

[1972]

		甲基氨基磺酸酯		$J = 3.27, 1\text{H}$), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
128		((2R,3R)-3-苄基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 277	$^D\delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27, 1\text{H}$), 5.17(d, $J = 7.0, 1\text{H}$), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
129		2-((4R,5R)-5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯	制备例 285	$^D\delta$ 1.27(s, 6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27, 1\text{H}$), 5.17(d, $J = 7.0, 1\text{H}$), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)
130		2-((4S,5S)-5-苄基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯	制备例 289	$^D\delta$ 1.27(s, 6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27, 1\text{H}$), 5.17(d, $J = 7.0, 1\text{H}$), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
131			制备例 291	$^C\delta$ 0.90(t, $J = 8.0, 6\text{H}$), 1.59(q, $J = 8.0, 4\text{H}$), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H).

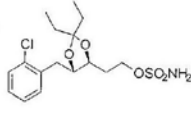
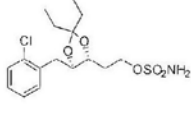
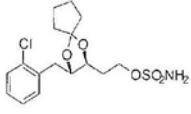
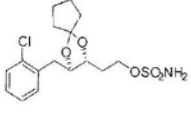
[1973]

		2-((4R,5R)-5-苯基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯		4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)
132		2-((4S,5S)-5-苯基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯	制备例 297	^1H 0.90(t, $J = 8.0$, 6H), 1.59(q, $J = 8.0$, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)
133		2-((2R,3R)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-2-基)乙基氨基磺酸酯	制备例 293	^1H 1.46~1.56(m, 6H), 1.65~1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)
134		2-((2S,3S)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-2-基)乙基氨基磺酸酯	制备例 299	^1H 1.46~1.56(m, 6H), 1.65~1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)

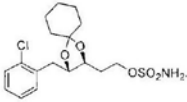
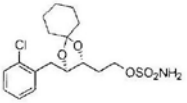
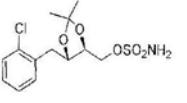
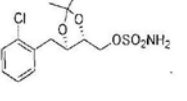
[1974]

135		2-((2R,3R)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基氨基磺酸酯	制备例 295	^1H δ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
136		2-((2S,3S)-3-苯基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基氨基磺酸酯	制备例 301	^1H δ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
137		2-((4S,5S)-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯	制备例 308	^1H δ 1.27(s, 6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
138		2-((4R,5R)-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯	制备例 311	^1H δ 1.27(s, 6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).

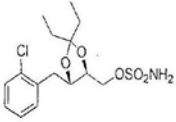
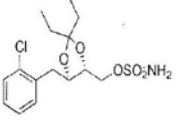
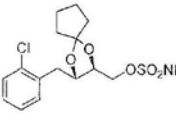
[1975]

139		2-((4S,5S)-5-(2-氯苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯	制备例 314	^1H 0.90(t, $J = 8.0$, 6H), 1.59(q, $J = 8.0$, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96-4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62-7.64(m, 2H), 7.77-7.90(m, 2H).
140		2-((4R,5R)-5-(2-氯苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯	制备例 317	^1H 0.90(t, $J = 8.0$, 6H), 1.59(q, $J = 8.0$, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96-4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62-7.64(m, 2H), 7.77-7.90(m, 2H).
141		2-((2S,3S)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-2-基)乙基氨基磺酸酯	制备例 319	^1H 1.46-1.56(m, 6H), 1.65-1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96-4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62-7.64(m, 2H), 7.77-7.90(m, 2H).
142		2-((2R,3R)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-2-基)乙基氨基磺酸酯	制备例 321	^1H 1.46-1.56(m, 6H), 1.65-1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96-4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$,

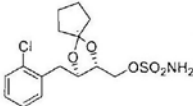
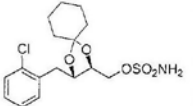
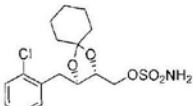
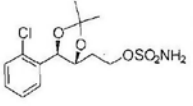
[1976]

				1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H)
143		2-((2S,3S)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基氨基磺酸酯	制备例 323	^D δ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
144		2-((2R,3R)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)乙基氨基磺酸酯	制备例 325	^D δ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
145		((4S,5S)-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 329	^D δ 1.27(s, 6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
146		((4R,5R)-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 338	^D δ 1.27(s, 6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H),

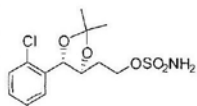
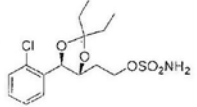
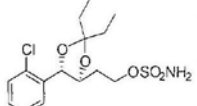
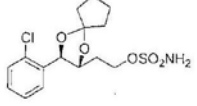
[1977]

				5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
147		((4S,5S)-5-(2-氯苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 331	^1H 0.90(t, $J = 8.0$, 6H), 1.59(q, $J = 8.0$, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
148		((4R,5R)-5-(2-氯苄基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 340	^1H 0.90(t, $J = 8.0$, 6H), 1.59(q, $J = 8.0$, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
149		((2S,3S)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 333	^1H 1.46~1.56(m, 6H), 1.65~1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).

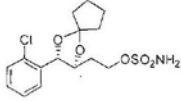
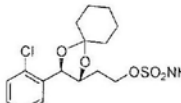
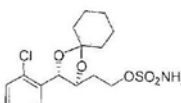
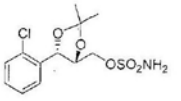
[1978]

150		((2R,3R)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,4]壬烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 342	$^D\delta$ 1.46~1.56(m, 6H), 1.65~1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
151		((2S,3S)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 335	$^D\delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
152		((2R,3R)-3-(2-氯苄基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 344	$^D\delta$ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
153		2-((4R,5R)-5-(2-氯苄基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯	制备例 352	$^D\delta$ 1.27(s, 6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, $J = 7.02$, $J = 3.27$, 1H), 5.17(d, $J = 7.0$, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).

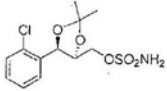
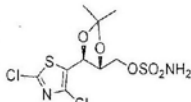
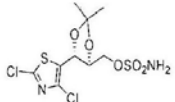
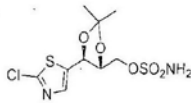
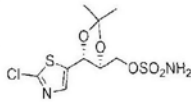
[1979]

154		2-((4S,5S)-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯	制备例 356	^1H δ 1.27(s, 6H), 1.40(s, 3H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
155		2-((4R,5R)-5-(2-氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯	制备例 358	^1H δ 0.90(t, J = 8.0, 6H), 1.59(q, J = 8.0, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
156		2-((4S,5S)-5-(2-氯苯基)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基)乙基氨基磺酸酯	制备例 364	^1H δ 0.90(t, J = 8.0, 6H), 1.59(q, J = 8.0, 4H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
157		2-((2R,3R)-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-2-基)乙基氨基磺酸酯	制备例 360	^1H δ 1.46~1.56(m, 6H), 1.65~1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17(d, J = 7.0,

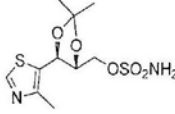
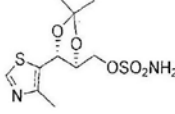
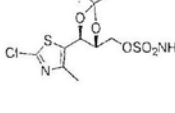
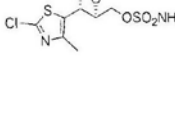
[1980]

				1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
158		2-((2S,3S)-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-2-基)乙基氨基磺酸酯	制备例 366	^D δ 1.46~1.56(m, 6H), 1.65~1.90(m, 2H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
159		2-((2R,3R)-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-2-基)乙基氨基磺酸酯	制备例 362	^D δ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
160		2-((2S,3S)-3-(2-氯苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-2-基)乙基氨基磺酸酯	制备例 368	^D δ 1.33~1.72(m, 10H), 2.0(s, 2H), 3.96~4.21(m, 2H), 4.42(dt, J = 7.02, J = 3.27, 1H), 5.17(d, J = 7.0, 1H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.77~7.90(m, 2H).
161		((4R,5S)-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 379	^C δ 1.53 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 3.14~3.06 (m, 2H), 4.26 (d, J = 12, 2H), 4.83~4.78 (m, 1H), 5.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.35~7.16 (m, 8H), 7.61

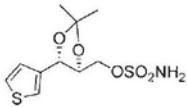
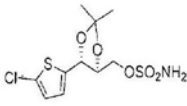
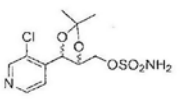
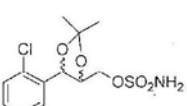
[1981]

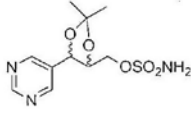
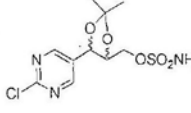
				(dd, J = 7.4, 1.6, 1H)
162		((4S,5R)-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 432	¹³ C δ 1.58 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 3.68-3.88 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.88-4.93 (m, 1H), 5.64 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.29-7.66 (m, 4H)
163		((4R,5S)-5-(2,4-二氯噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 383	¹³ C δ 1.44(s, 3H), 1.45(s, 3H), 4.21-4.24(m, 1H), 4.25-4.27(m, 2H), 5.17(d, J= 7.6, 1H), 7.64(bris, 2H).
164		((4S,5R)-5-(2,4-二氯噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)氨基磺酸酯	制备例 386	¹³ C δ 1.44(s, 3H), 1.45(s, 3H), 4.21-4.24(m, 1H), 4.25-4.27(m, 2H), 5.17(d, J= 7.6, 1H), 7.64(bris, 2H).
165		((4R,5S)-5-(2-氯噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 390	¹³ C δ 1.42(s, 3H), 1.43(s, 3H), 4.16-4.19(m, 1H), 4.20-4.22(m, 2H), 5.20(d, J=8.4, 1H), 7.65(bris, 2H), 7.74(s, 1H).
166		((4S,5R)-5-(2-氯噻唑-5-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 393	¹³ C δ 1.42(s, 3H), 1.43(s, 3H), 4.16-4.19(m, 1H), 4.20-4.22(m, 2H), 5.20(d, J=8.4, 1H), 7.65(bris, 2H).

[1982]

				2H), 7.74(s, 1H).
167		((4R,5S)-2,2-二甲基-5-(4-甲基噻唑-5-基)-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 397	$^D\delta$ 1.43(s, 3H), 1.47(s, 3H), 2.39(s, 3H), 4.06-4.10(m, 1H), 4.13(d, $J=$ 4.0, 2H), 5.27(d, $J=$ 8.0, 1H), 7.62(brs, 2H), 9.04(s, 1H)
168		((4S,5R)-2,2-二甲基-5-(4-甲基噻唑-5-基)-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 400	$^D\delta$ 1.42(s, 3H), 1.47(s, 3H), 2.39(s, 3H), 4.08-4.11(m, 1H), 4.13(d, $J=$ 4.0, 2H), 5.27(d, $J=$ 8.0, 1H), 7.62(brs, 2H), 9.04(s, 1H).
169		((4R,5S)-2,2-二甲基-5-(2-氯-4-甲基噻唑-5-基)-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 401	$^D\delta$ 1.43(s, 3H), 1.44(s, 3H), 2.33(s, 3H), 4.11-4.25(m, 1H), 4.15(d, $J=$ 4.4, 2H), 5.22(d, $J=$ 8.0, 1H), 7.62(br s, 2H).
170		((4S,5R)-2,2-二甲基-5-(2-氯-4-甲基噻唑-5-基)-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 402	$^D\delta$ 1.43(s, 3H), 1.44(s, 3H), 2.33(s, 3H), 4.11-4.25(m, 1H), 4.15(d, $J=$ 4.4, 2H), 5.22(d, $J=$ 8.0, 1H), 7.62(br s, 2H).

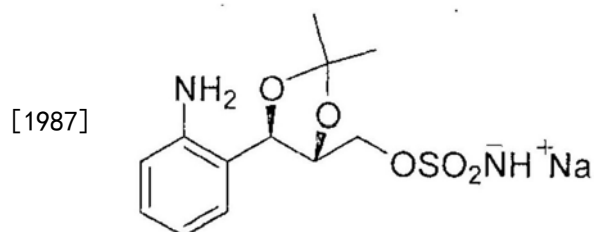
[1983]

171		((4S,5S)-2,2-二甲基-5-(噻吩-3-基)-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 406	$^D\delta$ 1.41(s, 3H), 1.45(s, 3H), 4.05-4.15(m, 2H), 4.54-4.71(m, 1H), 4.94(d, J=7.6, 1H), 7.03(d, J=3.6, 1H), 7.14(s, 1H), 7.22(brs, 2H), 7.42(d, J=3.6, 1H)
172		((4S,5R)-2,2-二甲基-5-(5-氯噻吩-2-基)-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 410	$^D\delta$ 1.51(s, 3H), 1.54(s, 3H), 4.11-4.14(m, 2H), 4.16-4.18(m, 1H), 5.10(d, J=7.6, 1H), 7.05(dd, J=3.6, J=10.0, 2H), 7.63(brs, 2H)
173		(5-(3-氯吡啶-4-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 415	$^D\delta$ 1.39(s, 3H), 1.48(s, 3H), 4.16-4.21(m, 2H), 4.27-4.22(m, 1H), 5.23(d, J = 8.0, 1H), 7.37(br s, 2H), 7.62 (d, J = 4.0, 1H), 8.59 (d, J = 4.0, 1H), 8.66(s, 1H)
174		(5-(4-氯吡啶-3-基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 420	$^D\delta$ 1.47(s, 3H), 1.54(s, 3H), 4.23-4.30(m, 2H), 4.40(s, 1H), 5.25(d, J=8.0, 1H), 7.58(brs, 2H), 7.59(s, 1H), 8.53(d, J=5.2, 1H), 8.75(s, 1H)

[1984]	175	 (2,2-二甲基-5-(吡啶-5-基)-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 424	^1H δ 1.32(s, 3H), 1.35(s, 3H), 3.86-3.90(m, 1H), 4.06-4.14(m, 2H), 4.82(d, J = 8.0, 2H), 6.92(brs, 2H), 8.63(s, 2H), 8.95(s, 1H).
	176	 (2,2-二甲基-5-(2-氯吡啶-5-基)-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯	制备例 428	^1H δ 1.29(s, 3H), 1.33(s, 3H), 3.86-3.90(m, 1H), 4.10-4.18(m, 2H), 4.62(d, J = 8.0, 2H), 6.92(brs, 2H), 8.67(s, 2H).

[1985] ^1H : CDCl_3 , ^13C : DMSO

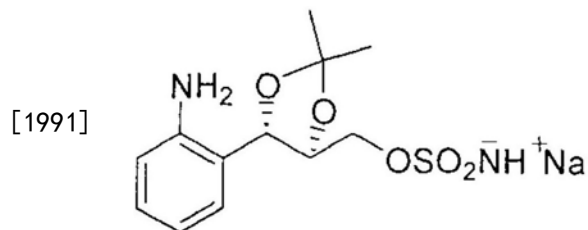
[1986] 实施例65: (((4R,5R)-5-(2-氨基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酰)酰胺钠



[1988] 向((4R,5R)-5-(2-氨基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯(实施例63, 5.5g)的蒸馏水(55ml)的搅拌溶液中加入1N NaOH(23ml)然后加热。30分钟后, 所得混合物冷却至室温, 并减压浓缩。于EA(乙酸乙酯, 16.5ml)中的粗产物在低温下缓慢加入到乙醚(200ml)。将沉淀物滤出, 用己烷洗涤, 并在真空下干燥, 得到标题化合物(4.7g, 65-85%)。

[1989] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.42 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 3.79-3.81 (m, 2H), 3.99-4.00 (m, 1H), 4.94 (d, J =8.4, 1H), 6.59-7.16 (m, 4H)。

[1990] 实施例66: (((4S,5S)-5-(2-氨基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酰基)酰胺钠

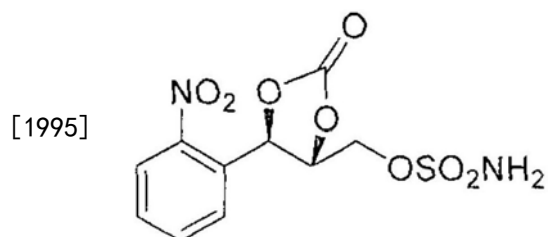


[1992] 实施与实施例65描述的基本相同的方法, 所不同的是((4R,5R)-5-(2-氨基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯(实施例64)代替((4R,5R)-5-(2-氨基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基氨基磺酸酯(实施例63), 得到标题化合物(4.23g, 65-85%)。

[1993] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.42 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 3.79-3.81 (m, 2H), 3.99-4.00 (m,

1H), 4.94 (d, J=8.4, 1H), 6.59-7.16 (m, 4H)。

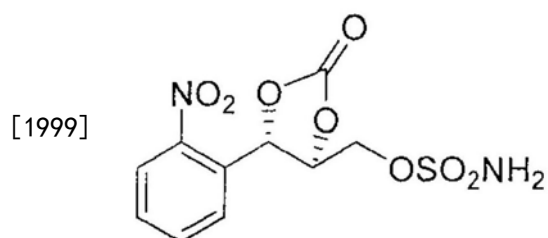
[1994] 实施例89: ((4R, 5R)-5-(2-硝基苯基)-2-氧代-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯



[1996] 室温下向 ((4R, 5R)-5-(2-硝基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯 (实施例77, 5.2g, 16mmol) 的乙酸乙酯 (50ml) 的搅拌溶液中加入 3N HCl (24.6mL, 80.0mmol)。混合物搅拌5小时。用EtOAc稀释所得混合物, 用饱和NaHCO₃洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并减压浓缩。在室温下在THF (35ml) 中搅拌的粗产物中加入CDI (2.91g, 17.9mmol)。混合物搅拌1小时。用EtOAc稀释所得混合物, 用水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并减压浓缩。粗产物用SiO₂凝胶柱色谱法纯化以产生标题化合物 (2.6g, 60-80%)。

[1997] ¹HNR (400MHz, CDCl₃) δ 2.0 (s, 2H), 4.08-4.33 (m, 2H), 4.72 (dt, J=7.02, J=3.27, 1H), 5.47 (d, J=7.0, 1H), 7.62-7.64 (m, 2H), 7.77-7.90 (m, 2H)。

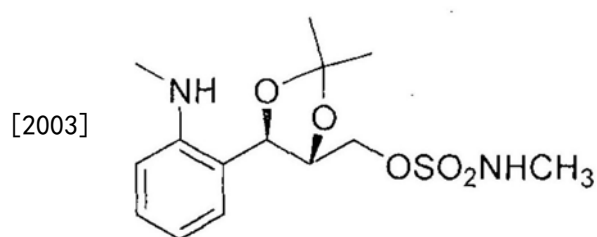
[1998] 实施例90: ((4S, 5S)-5-(2-硝基苯基)-2-氧代-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯



[2000] 实施与实施例89所述的基本上相同的方法, 所不同的是 ((4S, 5S)-5-(2-硝基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯 (实施例78) 代替 ((4R, 5R)-5-(2-硝基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯 (实施例77), 得到标题化合物 (0.9g, 50-80%)。

[2001] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.0 (s, 2H), 4.08-4.33 (m, 2H), 4.72 (dt, J=7.02, J=3.27, 1H), 5.47 (d, J=7.0, 1H), 7.62-7.64 (m, 2H), 7.77-7.90 (m, 2H)。

[2002] 实施例103: ((4R, 5R)-5-(2-甲基氨基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基氨基磺酸酯

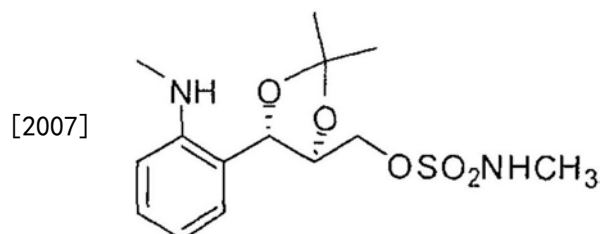


[2004] 在0℃向 ((4R, 5R)-5-(2-氨基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯 (实施例63, 0.68g, 2.25mmol) 和苯并三唑 (0.27g, 2.25mmol) 的EtOH (10ml) 的搅拌溶

液中缓慢地加入甲醛(H_2O 中, 10wt%, 0.62mL, 2.25mmol) 和 NaBH_4 (0.085g, 2.25mmol)。用 EtOAc 稀释所得混合物, 用水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。用 SiO_2 凝胶柱色谱法纯化粗产物, 得到标题化合物 (0.3g, 30-50%)。

[2005] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.40 (s, 6H), 2.62 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 4.25 (dt, $J=7.0$, $J=3.3$, 1H), 4.75 (d, $J=3.3$, 2H), 4.84 (d, $J=7.0$, 1H), 6.99-7.20 (m, 4H)。

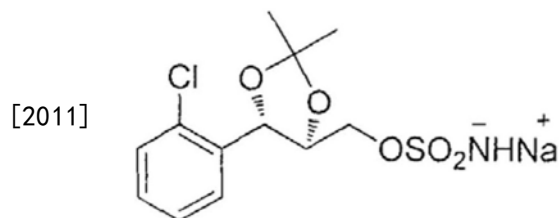
[2006] 实施例104: ((4S, 5S)-5-(2-甲基氨基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯



[2008] 实施与实施例103所述的基本相同的方法, 所不同的是 ((4S, 5S)-5-(2-氨基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯 (实施例64) 代替 ((4R, 5R)-5-(2-氨基苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯 (实施例63), 以获得标题化合物 (0.5g, 50-80%)。

[2009] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.40 (s, 6H), 2.62 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 4.25 (dt, $J=7.0$, $J=3.3$, 1H), 4.75 (d, $J=3.3$, 2H), 4.84 (d, $J=7.0$, 1H), 6.99-7.20 (m, 4H)。

[2010] 实施例177: (((4S, 5S)-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲氧基) 磺酰基) 酰胺钠



[2012] 在室温向 ((4S, 5S)-5-(2-氯苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基氨基磺酸酯 (实施例2, 5.0g, 15.5mmol) 的MTBE和IPA的混合物 (50ml, 3:1, v/v) 的搅拌溶液中加入 6N NaOH 水溶液 (2.5ml, 14.2mmol), 然后在 0°C 下搅拌1小时。除去所得混合物中的溶剂。在室温下在浓缩的残余物中加入 H_2O 和IPA的混合物 (15ml, 1:2, v/v) 然后搅拌30min。混合物中加入MTBE (75ml), 然后在 0°C 下搅拌1小时。过滤固体产物, 空气干燥, 得到标题化合物。 (4.76g, 70-90%)。

[2013] 水分含量: 1.54%, MP: 第一次 $67.6-67.7^\circ\text{C}$, 第二次 126.9°C ,

[2014] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.43 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 3.77 (dd, $J=7.2$, 11.2, 1H), 3.87 (dd, $J=2.8$, 11.2, 1H), 3.99-4.03 (m, 1H), 5.09 (d, $J=8.4$, 1H), 7.35-7.47 (m, 3H), 7.61 (dd, $J=1.8$, 7.4, 1H)。

[2015] 实验实施例1: 在完全弗氏佐剂 (CFA)-诱导的炎症疼痛模型中的抗触诱发痛活性评价。

[2016] 雄性, SD大鼠 (200-220g, Nara生物, 韩国) 都手术前适应1周, 并在整个实验中自由获取食物和水。室内温度和湿度分别保持在 $24\pm 2^\circ\text{C}$ 和 $50\pm 10\%$ 。

[2017] 通过经少许修改的Nagakura等(2003)和乔治P等(2010)的方法诱导CFA-诱导的炎性疼痛。在用异氟烷(与NO₂以4:4的气流比)的气体麻醉下,在左足底注射100μl CFA(西格玛,美国)。注射100μl盐水作为假手术对照,载体对照与CFA注射模型一致,不同点在于施用载体。

[2018] 在处理前和处理后使用冯弗雷(von Frey)单丝评价触觉敏感性(机械性触诱发痛),动物撤回阈值小于4g时使用动物。手术后一周,CFA注入动物(n=4-6),假手术动物(n=12),以及载体手术动物(n=17)分别用冯弗雷单丝测试触觉敏感性,每个动物进行3次试验。所有动物放置在不锈钢网室内并在测试箱内习惯30分钟。使用七根冯弗雷单丝(0.4、1、2、4、6、8和15g)采用向上和向下法(迪克森,1980)测试身体同侧后爪的触觉敏感性,进行三次实验。触觉敏感性试验用迪克森的方法(迪克森,1980)。用 $[X_{th}] \log = [vFr] \log + ky$ 计算每爪的50%爪撤回阈值,其中[vFr]是最后使用的冯弗雷的力,k=0.2249是冯弗雷单丝的平均间隔(log单位),并且y是取决于撤回反应模式的值(迪克森,1980)。如果动物未对最高的冯弗雷纤维丝(15g)反应,则将爪进行值为18.4g的实验。

[2019] 在10、30和60mg/kg (n=4-6)的剂量下评估实施例化合物的抗触诱发痛效果,腹膜内给予一体积(5μl/g,按体重计),以30% (v/v) PEG为载体。化合物给药后的疗效的峰值时间(0.5小时)进行试验。

[2020] 计算与假手术(%对照)比较的相对值,并显示在表4中,显示了实施例化合物的在CFA-诱导的疼痛模型上的抗触诱发痛效果。

[2021] (表4)实施例化合物在CFA-诱导疼痛模型中的抗触诱发痛效果

[2022]

实施例 编号	CFA 模型: ED50 mg/kg
1	#60 (21.1%, 0.5h)
2	5.9 (0.5h)
3	#60 (24.0%, 0.5h)
4	#60 (49.9%, 0.5h)
6	#60 (22.4%, 0.5h)
8	#40 (23.3%, 0.5h)
10	#60 (20.7%, 0.5h)
12	#18 (48.8%, 0.5h)
27	#18 (20.2%, 0.5h)
28	#40 (17.8%, 0.5h)
40	#60 (22.5%, 0.5h)
52	#60 (33.3%, 0.5h)
66	#60 (16.5%, 1h)
70	#40 (18.8%, 0.5h)
72	#40 (22.6%, 0.5h)
74	#60 (37.1%, 0.5h)
76	#40 (25.7%, 0.5h)
90	#60 (15.6%, 0.5h)
92	#18 (22.3%, 0.5h)
104	#40 (24.1%, 0.5h)
106	#18 (23.2%, 0.5h)
108	#40 (37.5%, 0.5h)
110	#40 (42.7%, 0.5h)
112	#40 (41.1%, 0.5h)
114	#40 (29.8%, 0.5h)
116	#40 (14.5%, 0.5h)
118	#40 (25.0%, 0.5h)

[2023]

120	#40 (23.0%, 0.5h)
122	#18 (22.3%, 0.5h)
124	#40 (34.23%, 0.5h)
126	#40 (43.47%, 0.5h)
128	#18 (24.5%, 0.5h)
130	#40 (19.4%, 0.5h)
132	#40 (24.8%, 0.5h)
134	#18 (71.1%, 0.5h)
136	#18 (32.4%, 0.5h)
138	#40 (32.7%, 0.5h)
140	#40 (37.4%, 0.5h)
142	#40 (24.9%, 0.5h)
144	#40 (36.6%, 0.5h)
146	#40 (16.5%, 0.5h)
148	#40 (15.5%, 0.5h)
150	#40 (17.6%, 0.5h)
152	#40 (34.9%, 0.5h)
154	#40 (32.1%, 0.5h)
156	#40 (30.8%, 0.5h)
158	#40 (29.8%, 0.5h)
160	#40 (38.4%, 0.5h)
163	#40 (23.1%, 0.5h)
164	#60 (66.8%, 0.5h)
165	>60 (惊厥)
166	#60 (30.4%, 0.5h)

[2024]

167	#60 (38.6%, 0.5h)
168	#60 (77.2%, 0.5h)
170	#60 (24.2%, 0.5h)
171	#60 (29.8%, 0.5h)
172	#60 (35.9%, 0.5h)
173	#60 (33.9%, 0.5h)
174	#60 (24.7%, 0.5h)
175	#60 (44.4%, 0.5h)
176	#60 (40.0%, 0.5h)
177	#15 (67.2%, 0.5h)

[2025] #与仅用载体处理的对照组相比的施用浓度和效果(%)

[2026] 实验实施例2:在脊神经选择结扎模型(Chung Model)中的抗触诱发痛活性评价

[2027] 雄性,SD大鼠(200-220g,东方生物-Orient Bio,韩国)都手术前适应1周,并在整个实验中自由获取食物和水。室内温度和湿度分别保持在 $24 \pm 2^\circ\text{C}$ 和 $50 \pm 10\%$ 。如Kim和Chung(1992)所述的,进行神经性手术(SNL,脊髓神经结扎)模型。简单地说,用异氟烷(与 NO_2 以4:4的流量比)气体麻醉动物。分离左侧腰脊髓神经L5和L6,并用4-0丝线紧密地结扎。伤口用庆大霉素抗生素溶液(4mg/kg, 4 $\mu\text{l/g}$ 体重)处理,伤口的肌肉用cat cut CHROM 4/0线闭合,皮肤用dafilon 4/0线闭合。与暴露脊髓神经一样,以相同的方式制备假手术对照,但不结扎L5和L6神经。但是,载体对照与SNL模型相同,除了施用载体外。

[2028] 在处理前和处理后使用冯弗雷单丝评价触觉敏感性(机械性触诱发痛),动物撤回阈值小于4g时使用动物。手术后一周,SNL-手术动物($n=4-6$),假手术动物($n=4-10$),以及载体手术动物($n=4-13$)用冯弗雷单丝测试触觉敏感性,每个动物进行3次试验。所有动物放置在不锈钢网室内并在测试箱内习惯30分钟。使用七根冯弗雷单丝(0.4、1、2、4、6、8和15g)采用向上和向下法(迪克森,1980)测试身体同侧的后爪的触觉敏感性,进行三次实验。触觉敏感性试验用迪克森的方法(迪克森,1980)。用 $[X_{th}] \log = [vFr] \log + ky$ 计算每爪的50%爪撤回阈值,其中[vFr]是最后使用的冯弗雷的力, $k=0.2249$ 是冯弗雷单丝的平均间隔(log单位),并且y是取决于撤回反应模式的值(迪克森,1980)。如果动物未对最高的冯弗雷纤维丝(15g)反应,则将爪进行值为18.4g的实验。

[2029] 所有动物在化合物给药前禁食18小时。在各种剂量($n=5-6$)下评价化合物的抗触诱发痛效果,口服给予一体积(5 $\mu\text{l/g}$,按体重计),以30% (v/v) PEG 400或20% (v/v) 吐温80或盐水为载体。化合物给药后的疗效的峰值时间(1小时)进行试验。

[2030] 计算与假手术(%对照)比较的相对值,并显示在表5中,显示了实施例化合物在大鼠SNL模型上的抗触诱发痛效果。

[2031] (表5) 实施例化合物在SNL模型中的抗触诱发痛效果

[2032]

实施例编号	SNL 模型: ED50 mg/kg
2	18.2 (1h)
15	69.8 (0.5h)
16	24.6 (0.5h)
27	#50 (17.3%, 0.5h)
28	#90 (72.6%, 0.5h)
72	#50 (35.1%, 0.5h)
76	#90 (22.9%, 0.5h)
92	#50 (37.3%, 0.5h)
106	#50 (25.4%, 0.5h)
118	#90 (38.3%, 0.5h)
122	#50 (64.1%, 0.5h)
138	#90 (71.4%, 0.5h)
146	#90 (45.8%, 0.5h)

[2033] #与仅用载体处理的对照组相比的施用浓度和效果(%)

[2034] 实验实施例3:扭体试验

[2035] 为了检验氨基磺酸酯衍生化合物的疼痛缓解效果,参考菲舍.L.G.等,在一般疼痛动物模型中进行扭体实验。(2008)。

[2036] ICR小鼠(雄性,24-28g;东方生物,韩国)试验前在试验室内习惯1小时。化合物给药之前动物禁食2小时。以20mg/kg,10 μ l/g(以体重计)(n=3-5/组)的剂量口服给予化合物。所有化合物溶解于30%(V/V)的PEG 400或20%(V/V)的吐温80的载体,对照组用不含化合物的载体处理。

[2037] 施用化合物后一小时,以10 μ l/g(按体重计)的剂量给小鼠注射0.6%乙酸。动物在笼中习惯5分钟。习惯5分钟后,参考Korzeniewska-Rybicka等(1998),在15分钟内计数扭体(腹缢)次数,并与对照进行比较。

[2038] 计算相比于对照组(%对照)的相对值,并在表6中示出。

[2039] (表6)实施例化合物在扭体实验中的效果

[2040]

实施例编号	扭体实验:ED50mg/kg
2	28.4 (0.5h)
12	#50 (37.7%, 0.5h)
15	#20 (74.4%, 0.5h)
27	#50 (48.2%, 0.5h)
28	#90 (66.0%, 0.5h)
72	#50 (38.1%, 1h)
76	#90 (40.5%, 0.5h)

106	#50 (26.4%, 1h)
108	#90 (23.9%, 1h)
112	#90 (14.0%, 0.5h)
122	#50 (48.8%, 1h)
128	#50 (44.6%, 1h)
134	#50 (9.6%, 0.5h)
136	#50 (49.8%, 0.5h)
138	#90 (35.8%, 0.5h)
140	#90 (47.5%, 1h)
154	#90 (73.8%, 0.5h)
156	#90 (23.9%, 1h)

[2041] #与仅用载体处理的对照组相比的施用浓度和效果(%)

[2042] 实验实施例4:在术后诱导疼痛模型中的抗触诱发痛活性评价。

[2043] 雄性,SD大鼠(东方生物,韩国),300-320g,总共使用201只大鼠(在表7中详细说明)。手术前大鼠至少习惯3天,并自由获取食物和水(室内温度和湿度分别保持在 $24 \pm 2^\circ\text{C}$ 和 $50 \pm 10\%$)。进行术后模型手术的方法是改编自布伦南等(1996)。首先,预冯弗雷(pre-von Frey)测试中排除有触诱发痛(阈值低于8g)的大鼠。在术后的手术中,大鼠在2%异氟烷的气体麻醉下麻醉。大鼠放置于固定在 37°C 的板上,脸部朝下,以防止体温过低。后爪的同侧足底方向(左侧)以无菌方式用10%聚维酮-碘溶液制备。纵向切口(1cm)(图2-A)通过在脚的同侧足底方向的皮肤和筋膜用刀片(11号)制成,从脚跟的近侧边缘下方0.5厘米开始并延伸至脚趾。抬高大鼠足底肌肉并纵向切开(图2-B)。用温和的压力止血后,皮肤进行2次褥式缝合(4-0Dafilon)(图2-C)。伤口部位用10%聚维酮-碘溶液的纱布覆盖并注射抗生素(庆大霉素,8mg/kg,腹腔)。缝线在手术后第1天结束时在氟烷麻醉约30小时后除去。

[2044] 恢复2-3天后,选择预冯弗雷试验反应良好的(阈值小于4g)的大鼠。根据这种反应,我们做了三组,每组具有相等的平均反应:第1组,术后以及药物处理;第2组,术后以及载体处理;第3组,无术后以及载体处理。在这项研究中,第3组是假手术对照(阳性)组。第2组用来检查术后没有产生疼痛的可能性。

[2045] 对于疗效评价,C组的阈值指定为100%的疗效,计算A组的阈值相对于C组(对每个不同的剂量水平)的百分比,作为疗效。基于这些疗效值,用Log拟合计算ED50。如果没有明确的ED50,那么我们就在最高测试剂量或高于最高测试剂量时标记其疗效百分比。

[2046] 对于疼痛阈值测试,所有动物置于不锈钢网室内并在测试箱习惯30分钟。使用七根冯弗雷单丝(0.4、1、2、4、6、8、和15g)采用向上和向下法(迪克森,1980)测试身体同侧的后爪的触觉敏感性,进行三次实验。用 $[X_{th}] \log = [vFr] \log + ky$ 计算每爪的50%爪撤回阈值,其中[vFr]是最后使用的冯弗雷丝的力, $k = 0.2249$ 是冯弗雷单丝的平均间隔(log单位),并且y是取决于撤回反应模式的值,以及Xth是阈值(迪克森,1980)。如果动物未对最高的冯弗雷纤维丝(15g)反应,则将爪进行值为18.4g的实验。

[2047] 溶解药物,用于实施例2的30%PEG400,用于普瑞巴林的0.9%盐水,用于泰诺的20%吐温80,用于托吡酯的0.9%盐水。这些载体是根据化合物的溶解度被选定。所有药物进行腹腔注射($5 \mu\text{l/g}$)。

[2048] 计算与假手术(%对照)比较的相对值,并显示在表8中,显示了大鼠中实施例化合物的在术后-诱导疼痛模型中的抗触诱发痛效果。

[2049] 表7.用于本实验的动物数量

组		实施例 2	普瑞巴林	泰诺	托吡酯
[2050]	A 术后& 药物处理	35	18	18	6
	B 术后& 载体处理	36	18	18	6
	C 假手术	24	6	12	4

[2051] 总体试验的时间表在图1中描述,更详细的过程在以下部分说明。

[2052] (表8) 实施例化合物术后-诱导疼痛模型中的抗触诱发痛效果

[2053]

实施例编号	术后:ED50mg/kg
2	1.8 (0.5h)
177	#2 (64.4%, 0.5h)

[2054] #与仅用载体处理的对照组相比的施用浓度和效果(%)

[2055] 实验实施例5:在链脲霉素(STZ)-诱导的糖尿病疼痛模型中的抗触诱发痛活性评价

[2056] 雄性,SD大鼠(200-220g,Nara生物,韩国)手术前适应1周,并在整个实验中自由获取食物和水。室内温度和湿度分别保持在 $24 \pm 2^\circ\text{C}$ 和 $50 \pm 10\%$ 。

[2057] 参考改进的Rakieten等(1963年)和伯特尔兰特·奥贝等(2004)的方法建立STZ-诱导的糖尿病性疼痛模型。所有动物注射STZ前4至6小时禁食。STZ(西格玛,美国)溶解在20mM柠檬酸钠缓冲液中,pH 5.5(西格玛,美国),并以75mg/kg,4 $\mu\text{l/g}$ (按体重计),腹腔内注射给大鼠。假手术对照注射相同体积的20mM柠檬酸钠缓冲液,pH值5.5,和载体对照与STZ模型相同,除了施用载体外。给大鼠供给10%蔗糖水2天,防止突发低血糖。3天后,用血糖仪测试尾静脉血糖水平来检查糖尿病的诱发(Life Scan One Touch Ultra,美国)。如果72小时血糖不 $>300\text{mg/dl}$,则将大鼠从糖尿病组中排除。

[2058] 在用实施化合物处理前和处理后使用冯弗雷单丝评价触觉敏感性(机械性触诱发痛),动物撤回阈值小于4g时使用动物。手术后一周,糖尿病动物($n=6$),假手术对照($n=12$),以及载体对照($n=18$)用冯弗雷单丝测试触觉敏感性,每个动物进行3次试验。所有动物放置在一个不锈钢网室内并在测试箱内习惯30分钟。使用七根冯弗雷单丝(0.4、1、2、4、6、8和15g)采用向上和向下法(迪克森,1980)测试身体同侧的后爪的触觉敏感性,进行三次实验。触觉敏感性试验用迪克森的方法(迪克森,1980)。用 $[X_{th}] \log = [vFr] \log + ky$ 计算每爪的50%爪撤回阈值,其中 $[vFr]$ 是最后使用的冯弗雷的力, $k=0.2249$ 是冯弗雷单丝的平均间隔(log单位),并且 y 是取决于撤回反应模式的值(迪克森,1980)。如果动物未对最高的冯弗雷纤维丝(15g)反应,则将爪进行值为18.4g的实验。

[2059] 在10、30和60mg/kg (n=6) 的剂量下评估实施例化合物的抗触诱发痛效果,腹膜内给予一体积(5 μ l/g,按体重计),以30% (v/v) PEG为载体。化合物给药后的疗效的峰值时间(0.5小时)进行试验。

[2060] 计算与假手术(%对照)比较的相对值,并显示在表9中,显示了大鼠中实施例化合物在STN-诱导的疼痛模型中的抗触诱发痛效果。

[2061] (表9) 实施例化合物在STZ-诱导疼痛模型中的抗触诱发痛效果

[2062]

实施例编号	STZ模型:ED50mg/kg
2	7.9 (0.5h)

[2063] 实验实施例6:热-板测试

[2064] 为了检验氨基磺酸酯衍生化合物的疼痛缓解效果,参照神经系统科学的实验室指南;行为神经科学8.9(Current Protocols in Neuroscience;Behavioral Neuroscience Unit 8.9)的热-板试验,在一般性疼痛动物模型中进行。

[2065] ICR小鼠(雄性,30-35g;东方生物,韩国)试验前在试验室习惯1小时。化合物给药之前动物禁食2小时。化合物以150mg/kg,10 μ l/g,按体重计(n=7-10/组)的剂量口服给药。所有化合物溶解于30% (V/V) 的PEG 400或20% (V/V) 的吐温80的载体中,对照组用不含化合物的载体处理。

[2066] 施用化合物0.5小时后,将小鼠置于预先被加热到55 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C的热板上(Hu,X等,2008),然后,测试当每只小鼠从板上抽回爪,颤抖,舔爪或后腿,或从板上跳起的时间点,作为撤回潜伏期(截止时间:30秒)。计算相比于对照(%对照)的相对值,并在表10中示出。

[2067] (表10) 实施例化合物在热-板实验中的效果

[2068]

实施例编号	热板实验:ED50mg/kg
2	#200 (123.6%)
15	112.6 (0.5h)
16	116.3 (1h)
28	#100 (126.4%)

[2069] #与仅用载体处理的对照组相比的施用浓度和效果(%)

[2070] 实验实施例7:在长春新碱诱导的疼痛模型中的抗触诱发痛活性评价

[2071] 雄性,SD大鼠(300-320g,Nara生物,韩国)手术前适应1周,并在整个实验中自由获取食物和水。室内温度和湿度分别保持在24 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C和50 $\pm$ 10%。

[2072] 通过少量修改的Natsuko等的方法(2001)建立长春新碱模型。如下使用微型渗透泵连续静脉内输注长春新碱14天。硫酸长春新碱溶液(Hospira公司,澳大利亚)用0.9%盐水稀释至终剂量30 μ g/kg。泵(AlZet Model 2002,美国)内注满长春新碱溶液,并输注前在37 $^{\circ}$ C下温育启动4小时。简单地说,异氟烷(与NO₂以4:4气流比)气体麻醉动物。由PE-60管制作的导管插入大鼠的颈外静脉。与暴露颈外静脉一样,以相同的方式制备假手术对照,但是不切颈外静脉,以及载体对照组与长春新碱诱导模型一致,除了施用载体外。

[2073] 在处理前和处理后使用冯弗雷单丝评价触觉敏感性(机械性触诱发痛),动物撤回阈值小于4g时使用动物。手术后一周,长春新碱注入动物(n=6),假手术动物(n=12),以及

载体手术动物 (n=18) 用冯弗雷单丝测试触觉敏感性, 每个动物进行3次试验。所有动物放置在不锈钢网室内并在测试箱内习惯30分钟。使用七根冯弗雷单丝 (0.4、1、2、4、6、8和15g) 采用向上和向下法 (迪克森, 1980) 测试身体同侧的后爪的触觉敏感性, 进行三次实验。触觉敏感性试验用迪克森的方法 (迪克森, 1980)。用 $[X_{th}] \log = [vFr] \log + ky$ 计算每爪的50%爪撤回阈值, 其中 $[vFr]$ 是最后使用的冯弗雷的力, $k=0.2249$ 是冯弗雷单丝的平均间隔 (log 单位), 并且 y 是取决于撤回反应模式的值 (迪克森, 1980)。如果动物未对最高的冯弗雷纤维丝 (15g) 反应, 则将爪进行值为18.4g的实验。

[2074] 在1、5和10mg/kg (n=6) 的剂量下评估实施例化合物的抗触诱发痛作用, 腹膜内给予一体积 (5μl/g, 按体重计), 以30% (v/v) PEG为载体。化合物给药后的疗效的峰值时间 (0.5小时) 进行试验。

[2075] 计算与假手术 (%对照) 比较的相对值, 并显示在表11中, 显示了大鼠中实施例化合物在长春新碱诱导的疼痛模型中的抗触诱发痛效果。

[2076] (表11) 实施例化合物在长春新碱-诱导疼痛模型中的抗触诱发痛效果

[2077]

实施例编号	长春新碱模型: ED50mg/kg
2	1.0 (0.5h)

[2078] 实验实施例8: 甩尾测试。

[2079] 为了检验氨基磺酸酯衍生化合物的疼痛缓解效果, 参照神经系统科学的实验室指南; 行为神经科学8.9 (Current Protocols in Neuroscience; Behavioral Neuroscience Unit 8.9), 在一般性疼痛动物模型中进行甩尾实验。

[2080] ICR小鼠 (雄性, 25-30g; 东方生物, 韩国) 试验前在试验室习惯1小时。化合物给药之前动物禁食2小时。化合物在150mg/kg, 10μl/g, 按体重计 (n=7-10/组) 的剂量下口服给药。所有化合物溶解于30% (V/V) 的PEG 400或20% (V/V) 的吐温80的载体中, 对照组用不含化合物的载体处理。

[2081] 化合物的给药后, 小鼠尾巴被放在甩尾镇痛计上。为了避免组织损伤, 对疼痛刺激的最大暴露时间被限制到15秒。当每鼠对刺激响应时被测定为反应潜伏期。计算相比于对照 (%对照) 的相对值。

[2082] 计算与假手术比较的相对值, 并显示在表12中, 显示了大鼠中实施例化合物在甩尾实验中效果。

[2083] (表12) 实施例化合物在甩尾实验中的效果

[2084]

实施例编号	甩尾实验: 剂量
2	> 200
15	> 200
16	> 200
28	> 200

[2085] #与仅用载体处理的对照组相比的施用浓度和效果 (%)

[2086] [统计分析]

[2087] 所得到的结果显示为平均值±SEM。组之间的差异是通过ANOVA统计分析, 然后进

一步用Dunnett's试验或Bonferroni实验检验。如果 p 小于0.05,它被确定组之间的差别具有统计学意义。