

## [12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93114397.7

[51]Int.Cl<sup>5</sup>

C07D309/10

[43]公开日 1994年9月7日

[22]申请日 93.11.3

[30]优先权

[32]92.11.5 [33]IT[31]MI92A002533

[32]93.6.21 [33]IT[31]MI93A001330

[71]申请人 导博药物公司

地址 意大利米兰

[72]发明人 C·A·甘道尔菲 L·考逊尼

M·曼陶万尼 G·卡瑟里

G·克拉沃纳

C·奥米尼

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商  
标事务所

代理人 张元忠

C07D319/10 C07D279/12

C07D405/12 C07D407/12

C07D215/20 A61K 31/35

A61K 31/335 A61K 31/38

A61K 31/44 A61K 31/47

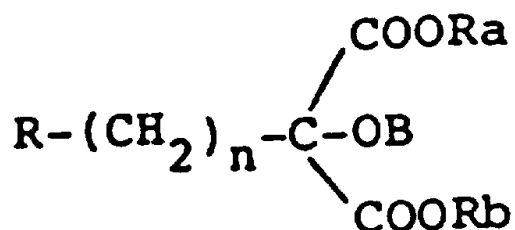
说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 羟基丙二酸及其缩醛醚和O-酯

[57]摘要

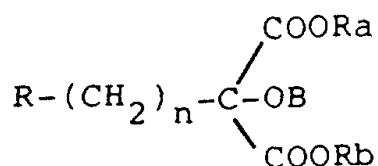
上面通式 (I) 的羟基丙二酸缩醛醚及其酯, 对治疗骨代谢障碍有效, 式中的取代基含义定义在公开说明书中。



# 权 利 要 求 书

---

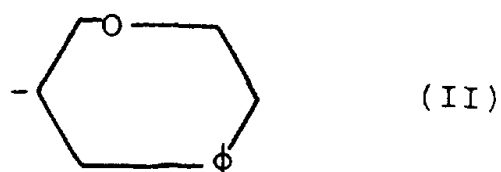
1. 通式(I)的化合物:



其中:

*Ra* 和 *Rb* 独立是氢, 一碱金属或碱土金属, 铵或  $\text{C}_1-\text{C}_{10}$  的烷基铵阳离子,  $\text{C}_1-\text{C}_4$  的烷基,  $\text{C}_1-\text{C}_4$  的烷氧基乙基, 烯丙基或对一甲氧基苄基;

*B* 是氢,  $\text{C}_2-\text{C}_{12}$  的酰基或通式(II)的半缩醛:

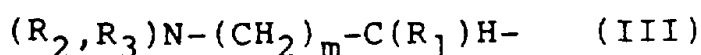


其中  $\phi$  是从  $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{O}$ ,  $\text{S}$  中选取的;

*R* 是从下列基团中选取的: 苯基; 4-联苯基;

3, 4, 5-三( $\text{C}_1-\text{C}_4$  的烷氧基)苯基; 3, 5-二( $\text{C}_1-\text{C}_4$  的烷氧基)苯基; 4-羟基-3, 5-二( $\text{C}_1-\text{C}_4$  的烷氧基)苯基和其  $\text{C}_1-\text{C}_7$  的

酰氧基衍生物;4-羟基-3,5-二叔丁基苯基;3,5-二三氟甲基苯基;呋喃-2-基;5-二甲基氨基甲基-呋喃-2-基; $\alpha$ -, $\beta$ -和 $\gamma$ -吡啶基; $\alpha$ -和 $\beta$ -萘基; $\alpha$ -和 $\beta$ -萘基氧基甲基;2-和3-喹啉基;2-和3-(7-氯-喹啉基);间-和对-(2-喹啉基甲氧基)苯基;间-和对-(7-氯-2-喹啉基甲氧基)苯基;6-(2-喹啉基甲氧基)- $\beta$ -萘基和6-(7-氯-2-喹啉基甲氧基)- $\beta$ -萘基);苯基硫基; $C_1-C_4$ 的烷氧基苯基硫基;4-氯苯基硫基;3,5-二甲基-异恶唑-5-基;2-噻吩基;1,3-二氧环戊-2-基;7-甲氧基- $\alpha$ -苯并吡喃酮-4-基;6,7-二甲氧基- $\alpha$ -苯并吡喃酮-4-基;二位被苯环取代的-4-氧代噻唑烷-3-基,此苯环上任意含有从下列基因中选取的1到3个相同或不同的取代基:羟基, $C_1-C_4$ 的烷氧基, $C_1-C_4$ 的烷基, $C_1-C_4$ 的酰氧基; $C_1-C_{12}$ 的烷基; $C_2-C_{12}$ 的烯基或炔基; $C_3-C_{12}$ 的环烷基或环烯基;或者是一个通式(III)的基团:



其中  $R_1$  可以是氢, $C_1-C_4$ 的烷基,苯基或苄基;

$R_2$  和  $R_3$  各自独立是氢, $C_1-C_4$ 的烷基,叔丁氧基羰基(BOC),9-芴基甲氧基羰基(FMOC),苄氧基羰基,对-甲氧基苄氧基羰基,氨基羰基, $C_1-C_4$ 的烷基氨基羰基;或者  $R_2$  和  $R_3$ ,以及与它们相连的氮原子共同形成通式(IV)的5-7元氮杂环:



— 3 —

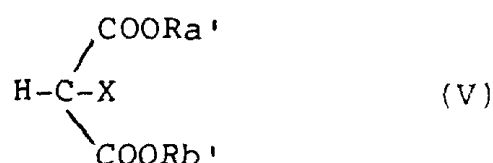
1 中的定义相同。

3. 按照权利要求 1 中的化合物, 其中  $B$  是通式(II)的半缩醛。

4. 按照权利要求 1 中的一种化合物, 这种化合物是 5-叔丁氧基羰基氨基-2-羟基-2-羧基戊酸。

5. 制备通式(I)中化合物的方法, 其包括通式(V)的羟基丙二酸或丙二酸酯与通式(VI)化合物烷基化反应生成通式(Ia)的双酯以及通式(Ia)的化合物转变成通式(I)的化合物。

通式(V):

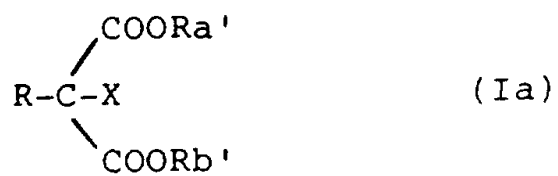


其中:  $Ra'$  和  $Rb'$  可以是  $C_1-C_4$  的烷基,  $C_1-C_4$  的烷氧基乙基, 烯丙基或对-甲氧基苄基,  $X$  是氢或从四氢吡喃-2-基氧基, 1,4-二噁烷基-2-基氧基和-1,4-氧硫杂环烷-2-基氧基中选取的缩醛基。

通式(VI)  $R-W$  (VI)

其中,  $R$  同前定义,  $W$  从下列基团中选取: 氯, 溴, 碘, 或磺酸酯象甲磺酸酯, 对-甲基苯磺酸酯, 苯磺酸酯, 三氟甲磺酸酯,

通式(Ia)



其中  $R, Ra', Rb'$  和  $X$  同前定义。

6. 含有一种权利要求 1—4 的化合物作为活性要素的药物组合物。

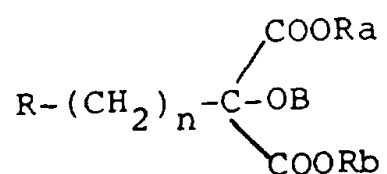
7. 权利要求 1—4 的化合物制成治疗骨质疏松症有效的药品的应用。

# 说明书

---

## 羟基丙二酸及其缩醛醚和 O-酯

本发明是关于通式(I)的羟基丙二酸衍生物:



其中:

*Ra* 和 *Rb* 独立是氢,碱金属或碱土金属,铵或者  $\text{C}_1-\text{C}_{10}$  的烷基铵阳离子,  $\text{C}_1-\text{C}_4$  的烷基,  $\text{C}_1-\text{C}_4$  的烷氧基乙基,烯丙基或对-甲氧基苄基;

*B* 是氢,  $\text{C}_2-\text{C}_{12}$  的酰基或通式(II)的半缩醛:



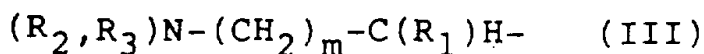
其中  $\varphi$  从  $-\text{CH}_2-$ , 氧, 硫中选取;

$R$  从下列基团中选取: 苯基; 4-联苯基;

3, 4, 5-三( $C_1-C_4$  的烷氧基)苯基; 3, 5-二( $C_1-C_4$  的烷氧基)苯基; 4-羟基-3, 5-二( $C_1-C_4$  的烷氧基)苯基及其  $C_1-C_7$  的酰氧基衍生物; 4-羟基-3, 5-二叔丁基苯基; 3, 5-二(三氟甲基)苯基; 呋喃-2-基; 5-二甲基氨基甲基呋喃-2-;  $\alpha$ -,  $\beta$ -和  $\gamma$ -吡啶基;  $\alpha$  和  $\beta$ -萘基;  $\alpha$ -, 和  $\beta$ -萘氧基甲基; 2-和 3-喹啉基; 2-和 3-(7-氯喹啉基); 间-和对-(2-喹啉基甲氧基)苯基; 间-和对-(7-氯-2-喹啉甲氧基)苯基; 6-(2-喹啉基甲氧基)- $\beta$ -萘基和 6-(7-氯-2-喹啉甲氧基)- $\beta$ -萘基; 苯基硫基;  $C_1-C_4$  的烷氧基苯基硫基;

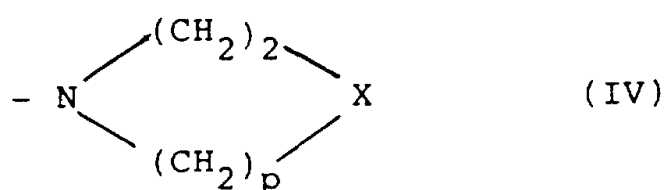
4-氯苯基硫基; 3, 5-二甲基-异恶唑-5-基; 2-噻吩基; 1, 3-二氧戊环-2-基; 7-甲氧基- $\alpha$ -苯并吡喃酮-4-基; 6, 7-二甲氧基- $\alpha$ -苯并吡喃酮-4-基; 在 2 位上被一个苯环取代的 4-氧代-噻唑烷-3-基, 此苯环可以任意含有 1-3 个相同的或者不同的取代基, 这些取代基从下列基团中选取: 羟基,  $C_1-C_4$  的烷氧基,  $C_1-C_4$  的烷基,  $C_1-C_4$  的酰氧基;

$C_1-C_{12}$  的烷基;  $C_2-C_{12}$  的烯基或炔基;  $C_3-C_{12}$  的环烷基或环烯基; 或者是一个通式 III 的基团:



其中  $R_1$  可以是氢,  $C_1-C_4$  的烷基, 苯基或苄基;

$R_2$  和  $R_3$  各自独立为氢,  $C_1-C_4$  的烷基, 叔丁氧基羰基(BOC), 9-苄基甲氧基羰基(FMOC), 苄氧基羰基, 对-甲氧基苄氧基羰基, 氨基羰基,  $C_1-C_4$  的烷基氨基羰基; 或者  $R_2$  和  $R_3$ , 以及与它们相连的氮原子基同形式通式 IV 的 5-7 元氮杂环:



环中的  $X$  是 2 个碳原子之间的键, 或者是从下列基团中选出的:  $-CH_2-$ , 氧, 硫,  $N-R_c$ , 其中  $R_c$  可以是氢,  $C_1-C_4$  的烷基,  $C_1-C_4$  的烷基,  $C_1-C_4$  的烷氧羰基, 氨基羰基, BOC、FMOC, 其氧基羰基, 对-甲氧基苄氧基羰基, 苯基, 苄基, 二苯甲基; 或者当  $R_3$  从下列基团: 氢,  $C_1-C_4$  的烷基,  $C_1-C_4$  的酰基, 氨基羰基,  $C_1-C_4$  的烷氧基羰基, 苄基, 对-甲氧基苄基中选取时,  $R_1$  和  $R_2$ , 与其相连接的氮和碳原子一起形成 5-7 元氮杂环;

$m$  是 0 或者 1 到 3 的整数;

$n$  是 0 或者 1 到 12 的整数;

$p$  是 2 或者 3;

以当  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $B$  和  $R_1$  是氢,  $R_2$  和  $R_3$  分别是氢、甲基, 或者它们形成哌啶子基时  $m$  和  $n$  不能同时为 0 为条件;

通式 I 的光学活性形式, 其旋光异构体, 非对映异构体和有关混合

物,及其药物学上可接受的盐。

*Mannich* 和 *Bauroth* (*Berichte*, 55(1992)3504)描述了从通式(I)中明确排除的化合物,而且他们表明这些化合物无治疗作用,正相反,这些化合物与通式(I)的化合物同属本发明的范围。

本发明也涉及到通式 I 化合物以及含有这些化合物的药物组合物的制备方法。

$C_1-C_4$  的烷基的举例是:甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,异丁基,叔丁基,较可取的是甲基,乙基,叔丁基。

$C_1-C_4$  的烷氧乙基的举例是:甲氧基乙基,乙氧基乙基,丙氧基乙基,异丙氧基乙基,丁氧基乙基,叔丁氧基乙基;较可取的是甲氧基乙基。

$C_2-C_{11}$  的酰基的举例是:乙酰基,丙酰基,丁酰基,异丁酰基,戊酰基,新戊酰基,癸酰基,月桂酰基,苯甲酰基,苯乙酰基,苯丙酰基;较可取的是苯甲酰基。

$C_1-C_{11}$  的烷氧基羰基的举例是:甲氧基羰基,乙氧基羰基,丙氧基羰基,叔丁氧基羰基,庚氧基羰基,癸氧基羰基。较可取的是叔丁氧基羰基(BOC)。

$C_1-C_4$  的氨基羰基的举例是,甲基氨基羰基,乙基氨基羰基,丁基氨基羰基,较可取的是甲基氨基羰基。

通式 IV 的杂环的举例是:四氢吡咯,哌啶,哌嗪,4-取代的哌嗪,吗啉,硫代吗啉,氮杂萘,氧杂萘,硫杂萘。

可取的阳离子举例是：锂，钠，钾，镁，铵，三乙基铵，三甲醇氨基甲烷，以及象甘氨酸，赖氨酸，缬氨酸，亮氨酸，异亮氨酸，半胱氨酸和蛋氨酸等氨基酸的阳离子。

通式 I 的化合物中， $C_1-C_4$  的烷氧基苯基较可取的是甲氧基苯基， $C_1-C_7$  的酰氧基苯基较可取的是甲酰氧基苯基或乙酰氧基苯基， $R_1$  较可取的是氢， $NR_2R_3$  基团较可取的是氨基，甲基氨基，乙基氨基，异丙基氨基，二甲基氨基和二乙基氨基；或者  $R_2$  和  $R_3$  形成一个四氢吡咯基-1-基，哌啶-2-基，吗啉-4-基，硫代吗啉-4-基，哌嗪-1-基或者一个 4-脲基，4-甲基，4-苯基，4-苄基或 4-二苯甲基哌嗪-1-基。

当  $B$  是氢或  $C_1-C_{12}$  的酰基时， $R$  较可取的是一通式 III 的基团。 $R$  较可取的是氢和  $R_2$  或  $R_3$  之一是氢，另一个是氢，叔丁氧基羰基， $C_1-C_4$  的烷基氨基羰基，苄氧基羰基。

当通式 I 化合物中的羧基是未解离的，或酯化的形式时，碱性基团  $NR_2R_3$  可与一无毒酸成盐，例如有机酸象乙酸，三氟乙酸，甲酸，丙酸，反丁烯二酸，顺丁烯二酸，羟基丁二酸，丙二酸，苯甲酸，水杨酸，3,4,5-三甲氧基苯甲酸，甲磺酸，苯磺酸，樟脑磺酸，乳酸，天冬氨酸，谷氨酸，左旋或右旋的四氢噻唑-2-羧酸，半胱氨酸， $N$ -乙酰基半胱氨酸，羧甲基半胱氨酸；或者无机酸象磷酸，硫酸，盐酸和氢溴酸。

本发明的缩醛醚更可取的是 2-(1,4-二噁烷基醚)和 2-四氢

吡喃基醚。

当  $B$  是通式 II 的缩醛残基时,  $C_1-C_{12}$  的烷基更可取的是甲基,  $C_2-C_{12}$  的烯基或炔基更可取的是乙烯基或炔丙基,  $C_3-C_{12}$  的环烷基或环烯基更可取的是环戊基, 环己基, 降冰片-2-烯-顺-7-基。

本发明最可取的化合物是通式(I)化合物的缩醛醚和通式(I)化合物的糖苷配基, 其中的  $n$  是一个 1-3 的整数,  $R$  如上所述。

$B$  为一缩醛醚基的通式 I 的化合物本身就是治疗骨代谢障碍很有用的试剂, 而且它是合成  $B$  为氢的通式 I 的化合物非常有用的中间体; 而且此化合物作为上面提到的化合物的前体药物在治疗骨代谢障碍中治疗有效的。

与前类似, 通式化合物中  $B$  为一个  $C_2-C_{12}$  的酰基时本身可用作活性要素或用作前体药物。

本发明化合物的具体实施例是下列酸:

3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基丙酸,

3-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基丙酸,

3-(4-羟基-3,5-二叔丁基苯基)-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基丙酸,

3-(3,5-二三氟甲基苯基)-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基

丙酸,

3-(3,5-二三氟甲基苯基)-2-(2-1,4-二噁烷基氧基)-2-羧基丙酸,

3-(3,5-二三氟甲基苯基)-2-(2-1,4-氧硫杂环己基氧基)-2-羧基丙酸,

3-(5-二甲基氨基-2-呋喃基)-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基丙酸,

3-(2-吡啶基)-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基丙酸,

3-(3-吡啶基)-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基丙酸,

3-(4-吡啶基)-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基丙酸,

3-(3-吡啶基)-2-(1,4-二噁烷基-2-基氧基)-2-羧基丙酸,

4- $\alpha$ -萘基氧基-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基丁酸,

4- $\beta$ -萘基氧基-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基丁酸,

3-(2-喹啉基)-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基丙酸,

3-(3-喹啉基)-2-(1,4-二噁烷基-2-基氧基)-2-羧基丙酸,

3-(7-氯喹啉-2-基)-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基丙酸,

3-(7-氯喹啉-3-基)-2-(1,4-二噁烷基-2-基氧基)-2-羧基丙酸,

3-(4-(2-喹啉甲氧基)苯基)-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基丙酸,

基丙酸,

3-(3-(2-噻啉甲氧基)苯基)-2-(1,4-二噁烷-2-基氧基)-2-羧基丙酸,

3-(4-(7-氯-2-噻啉甲氧基)苯基)-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基丙酸,

3-(3-(7-氯-2-噻啉甲氧基)苯基)-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基丙酸,

3-(6-(2-噻啉甲氧基)- $\beta$ -萘基)-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基丙酸,

3-(6-(7-氯-2-噻啉基甲氧基)- $\beta$ -萘基)-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基丙酸,

3-(苯基硫基)-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基丙酸,

3-(4-甲氧基苯基硫基)-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基丙酸,

3-(4-氯苯基硫基)-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基丙酸,

3-(3,5-二甲基异噁唑-5-基)-2-(2-1,4-二噁烷基氧基)-2-羧基丙酸,

3-(3,5-二甲基异噁唑-5-基)-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基丙酸,

3-(7-甲氧基- $\alpha$ -苯并吡喃酮-4-基)-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基丙酸,

3-(6,7-二甲氧基- $\alpha$ -苯并吡喃酮-4-基)-2-(2-四氢吡喃  
 氧基)-2-羧基丙酸,  
 3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2-羟基-2-羧基丙酸,  
 3-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-2-羟基-2-羧基丙酸,  
 3-(4-羟基-3,5-二叔丁基苯基)-2-羟基-2-羧基丙酸,  
 3-(3,5-二三氟甲基苯基)-2-羟基-2-羧基丙酸,  
 3-(5-二甲基氨基-呋喃基-2-)-2-羟基-2-羧基丙酸,  
 4- $\alpha$ -萘基氧基-2-羟基-2-羧基丁酸,  
 4- $\beta$ -萘基氧基-2-羟基-2-羧基丁酸,  
 3-(2-喹啉基)-2-羟基-2-羧基丙酸,  
 3-(3-喹啉基)-2-羟基-2-羧基丙酸,  
 3-(7-氯-喹啉-2-基)-2-羟基-2-羧基丙酸,  
 3-(7-氯-喹啉-3-基)-2-羟基-2-羧基丙酸,  
 3-(4-(2-喹啉甲氧基)苯基)-2-羟基-2-羧基丙酸,  
 3-(3-(2-喹啉甲氧基)苯基)-2-羟基-2-羧基丙酸,  
 3-(4-(7-氯-2-喹啉甲氧基)苯基)-2-羟基-2-羧基丙酸,  
 3-(3-(7-氯-2-喹啉甲氧基)苯基)-2-羟基-2-羧基丙酸,  
 3-(7-(2-喹啉甲氧基)- $\beta$ -萘基)-2-羟基-2-羧基丙酸,  
 3-(7-(7-氯-2-喹啉甲氧基)- $\beta$ -萘基)-2-羟基-2-羧基  
 丙酸,  
 3-(苯基硫基)-2-羟基-2-羧基丙酸,

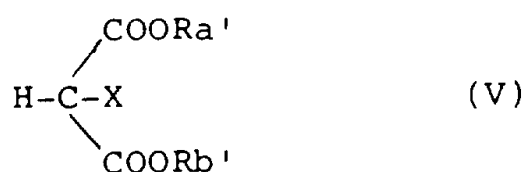
3-(4-甲氧基苯基硫基)-2-羟基-2-羧基丙酸,  
3-(4-氯苯基硫基)-2-羟基-2-羧基丙酸,  
3-(3,5-二甲基异恶唑-5-基)-2-羟基-2-羧基丙酸,  
3-(7-甲氧基- $\alpha$ -苯并吡喃酮-4-基)-2-羟基-2-羧基丙酸,  
3-(6,7-二甲氧基- $\alpha$ -苯并吡喃酮-4-基)-2-羟基-2-羧基丙酸,  
4-氨基-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基丁酸,  
5-叔丁氧基羰基-2-(2-四氢呋喃基氧基)-2-羧基戊酸,  
5-FMOC-氨基-2-(四氢吡喃基氧基)-2-羧基戊酸,  
9-苄基氧基羰基氨基-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基辛酸,  
8-氨基-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基辛酸,  
4-(吡咯烷-1-基)-2-(2-四氢呋喃基氧基)-2-羧基丁酸,  
4-(哌啶-1-基)-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基丁酸,  
4-(吗啉-4-基)-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基丁酸,  
4-(吡咯烷-1-基)-2-(1,4-二噁烷-2-基氧基)-2-羧基丁酸,  
4-(哌啶-1-基)-2-(1,4-二噁烷-2-基氧基)-2-羧基丁酸,  
4-(吗啉-4-基)-2-(1,4-二噁烷-2-基氧基)-2-羧基丁酸,

$(R,S)$ 3-(1-对甲氧基羰基苄基氧基-吡咯烷-2-基)-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基丁酸及其 $(R)$ 和 $(S)$ 的对映体,  
 $(R,S)$ 4-(1-对甲氧基羰基苄基氧基-吡咯烷-2-基)-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基丁酸及其 $(R)$ 和 $(S)$ 的对映体,  
 2-羟基-2-羧基-4-氨基丁酸,  
 2-羟基-2-羧基-5-叔丁氧基氨基戊酸,  
 2-羟基-2-羧基-5-氨基戊酸,  
 2-羟基-2-羧基-8-氨基辛酸,  
 2-羟基-2-羧基-4-(吡咯烷-1-基)丁酸,  
 2-羟基-2-羧基-4-哌啶-1-基)丁酸,  
 2-羟基-2-羧基-4-吗啉-4-基)丁酸,  
 $(R)$ , $(S)$ ,和 $(R,S)$ ,2-羟基-2-羧基-4-(吡咯烷-2-基)丁酸,  
 $(R)$ , $(S)$ ,和 $(R,S)$ ,2-羟基-2-羧基-4-(哌啶-2-基)丁酸,  
 $(R)$ , $(S)$ ,和 $(R,S)$ ,2-羟基-2-羧基-4-(哌啶-3-基)丁酸,  
 2-羟基-2-羧基-4-(哌啶-4-基)丁酸,  
 2-羟基-2-羧基-4-(吡啶-3-基)丁酸,  
 5-*BOC*-氨基-2-苯甲酰基氨基-2-乙氧基羰基戊酸乙酯;  
 2-苯甲酰基氧基-2-乙氧基羰基-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯;  
 和其甲基,乙基,烯丙基,2-甲氧基乙基和对-甲氧基苄基酯及其半酯。

通式(I)的化合物可通过下述途径得到;通式(V)的羟基丙二酸

酯或丙二酸酯与一种通式(VI)的化合物发生烷基化反应生成通式(Ia)的二酯,

通式(V)

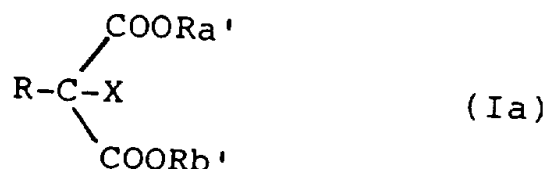


其中  $\text{Ra}'$  和  $\text{Rb}'$  可以是  $\text{C}_1-\text{C}_4$  的烷基,  $\text{C}_1-\text{C}_4$  的烷氧基乙基, 烯丙基或对一甲氧基苄基,  $\text{X}$  是氢或是一个从下列选取的缩醛基; 四氢吡喃-2-基氧基, 1,4-二噁烷-2-基氧基和 1,4-氧硫杂环己烷-2-基氧基。

通式 VI  $\text{R}-\text{W} \quad (\text{VI})$

其中  $\text{R}$  如上定义,  $\text{W}$  从下列基团中选取: 氯, 溴, 碘, 或者一个磺酸酯, 象甲磺酸酯, 对一甲苯磺酸酯, 苯磺酸酯, 三氯甲磺酸酯,

通式 Ia



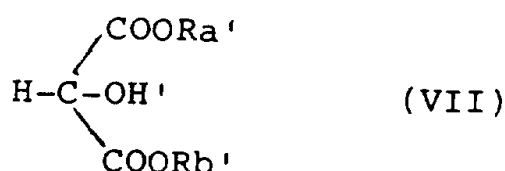
其中  $\text{R}$ ,  $\text{Ra}'$ ,  $\text{Rb}'$  和  $\text{X}$  如上定义;

接下来, 如果  $\text{X}$  是一缩醛基, (羟基丙二酸酯) 通式(Ia)化合物可被转变成通式(I)的化合物, 例如: 通过酯基交换反应, 消去保护基,  $\text{N}$

一烷基化成酰基化。通式(Ia)的羟基丙二酸二酯可水解或转变成羟基丙二酸衍生物,这些衍生物以盐或游离酸或与一合适的  $RaOH$  和  $RbOH$  醇或其混合物重新酯化的形式再现。

相反,当  $X$  是氢(丙二酸酯),通式(Ia)的化合物可与一种  $C_2-C_{12}$  的酰基过氧化物反应,然后在无水条件下,在碱金属或碱土金属的碳酸盐及所希望的醇存在时发生选择性酯交换反应转变成(I)的化合物。

通式(V)的化合物中  $X$  是一缩醛基时可用通式(VII)



的羟基丙二酸二酯作起始原料,用经典的方法制得,例如在非质子性溶剂中在路易斯酸存在下,与一种乙烯基醚反应。乙烯基醚以下列基团中选取:二氢吡喃,1,4-二噁烯和1,4-氧硫杂环己烯,路易斯酸象三氯氧磷,三氯化硼,三氯化硼乙醚配合物,磺酸象对-甲苯磺酸,苯磺酸,甲磺酸,三氟甲磺酸及其吡啶翁盐。合适的非质子性溶剂例如:二氯甲烷,氯仿,苯,甲苯,乙酸乙酯和乙酸甲酯及其混合物;此外,乙烯基醚本身可用作溶剂。

通式(VII)的羟基丙二酸二酯可买到或用可买到的产品制备。通式(VI)的化合物也可买到或者根据经典方法制备。

通式(Ia)的化合物可按下法制得:用合适的碱使通式(V)的化

合物去质子化,随后通式(VI)的化合物反应,此反应较适合于等摩尔量或后者过量 1 摩尔,在合适的溶剂中,在 $-80^{\circ}\text{C}$ 到溶剂回流的温度范围内进行,较可取的是此反应在 $-10^{\circ}\text{C}$ 到溶剂回流的温度下进行,最可取的是在室温下进行。合适的碱是碱金属,碱金属氢化物,醇化物象甲醇钠,乙醇钠和叔丁醇钾或氮化物象氨基钠或氨基钾,烷基和苯基锂,二烷基氨基锂衍生物,双三甲基硅基氨基钠。较好的溶剂是剂  $1-\text{C}_5$  的支链和支链醇,醚象二噁烷和四氢呋喃,芳香性的和非芳香性的烃象苯,甲苯,己烷,戊烷,庚烷,非质子性溶剂象  $N$ -烷基吡咯烷酮,二甲基甲酰胺,二甲亚砷及其混合物:溶剂的选择取决于通式(V)化合物去质子化所选择的碱的性质和通式(VI)的烷基化试剂的活性。

用经典的方法除去选择存在于通式(I)和(Ia)化合物中的伯和仲氨基保护基:例如:苄基可通过钨催化剂存在下氢化除去,FMOC基团在哌啶存在下,而叔丁氧基羰基易于用三氟乙酸除去。

无论如何,当其中的  $X$  是羟基时,在质子性溶剂中通式(Ia)化合物与无机酸和与有机酸,甚至是弱酸反应去除任何保护基都兼有水解或半缩醛醚的酯交换产生通式(I)的化合物。当其中的  $X$  是羟基时,使通式(Ia)化合物变成通式(I)化合物的可取的去醚化条件包括在室温到溶剂回流温度下,以催化剂量到一摩尔过量,用上面描述的(更好是对一甲基苯磺酸)路易斯酸处理通式(Ia)化合物的  $\text{C}_1-\text{C}_5$  的醇溶液。

当需要时,一种通式(I)的缩醛醚可通过下法转变成通式(I)的另一种缩醛醚:通式(I)的2-羟基衍生物与合适的环乙烯基醚发生缩醛化反应,合适的环乙烯基醚从下列选取:2-二氢吡喃,1,4-二噁-2-烯,1,4-一氧硫杂环己-2-烯。

通式(Ia)化合物的羟基丙二酸酯的水解较好的是在 $C_1-C_3$ 的醇中与氢氧化锂水溶液,在 $-10^{\circ}\text{C}$ 到室温的温度下进行几小时到48小时之间的某一时间。较好的是用甲醇,在2摩尔当量或稍稍过量氢氧化钾条件下进行。烯丙基酯可在钨-磷和链烷酸的碱金属盐存在下除去。

其中的 $R_a, R_b$ 和 $X$ 各自都是羟基时,通式(Ia)化合物转变成通式(I)化合物也可在除去所有选择存在的保护基之前完成酯基水解。

按下法将其中的 $X$ 是氢的通式(Ia)化合物转变成其中的 $B$ 是氢或一个 $C_2-C_{12}$ 的酰基的通式(I)化合物:通式(Ia)化合物先与一合适的碱反应,随后与约等摩尔量的一种 $C_2-C_{12}$ 的酰基过氧化物反应,反应在惰性溶剂中,较好的是在 $-5^{\circ}\text{C}$ 到 $+5^{\circ}\text{C}$ 的温度下进行。合适的溶剂是芳香烃象苯,甲苯,氯苯,二甲苯。合适的碱有碱金属氢化物,醇化物象甲醇钠和叔丁醇钾或氨化物象氨基钠,氨基钾。较可取的去质子化是通过通式(Ia)的一种丙二酸酯( $X=H$ )与一碱金属氢化物同位反应来实现。例如与氢化钠反应。一般情况下该反应几分钟到几小时就可完成。当所加的酰基过氧化物稍稍过量时,最后加入膦象三苯膦或三丁基膦以破坏过量的试剂。也可以得到作为

酰化反应的副产物的通式(I)的叔醇,其中的 B 是氢。

所得到的  $C_2-C_{12}$  的酰基衍生物可通过与一合适的无水醇在过量的碱金属或碱土金属碳酸盐存在下,在  $-10^{\circ}\text{C}$  到室温的温度,最好在  $0$  到  $10^{\circ}\text{C}$  时进行反应发生酯交换。酯交换中所用的醇最好与通式(Ia)化合物中的羧基酯化的醇相同。酯交换最好在甲醇中进行以分离成为甲酸酯的通式(Ia)化合物。

通式(I)的本发明化合物可用于治疗骨质疏松症和骨代谢障碍,治疗恶性的高血钙和佩吉特(Paget's)综合症。

骨组织代谢反常常表现出骨质减少,这可能是由于基质不能矿化和基质形成不足,这两种情况分别被称作骨软化和骨质疏松。骨组织是一活性组织,不断更新,其平衡取决于通过成骨细胞和破骨细胞来适当控制其生长和降解,成骨细胞和破骨细胞分别发挥骨生成和骨溶解作用。

关于有关破骨细胞作用,人们普遍认为主要是担负骨消溶作用。例如,在失活的牛骨切片上,培养破骨细胞,初始培养时,酶解恢复能观察到骨消溶窝的形成。

在病理上和反应过度的条件下,提供在保持破骨细胞存活的同时,能阻止其骨溶机能亢进,阻止引起骨消溶即形成骨消溶窝能力的药物是很有吸引力的。

根据 Y. Sr 等, *Endocrinology*, 131, 1497, 1992 的原始描述,本发明化合物的体外试验在  $10^{-13}$  到  $10^{-4}\text{M}$  的梯状浓度范围内进行,

结果证明对阻止骨溶窝的形成特别有效,对破骨细胞本身无细胞毒性作用。与未施药的参比物比较,*ethydrionate* 它是用作对照药物的双膦酸酯,产生骨消溶,根据数量(计数)和形成骨窝的稠度进行评价,当浓度约为  $10^{-8}M$  时仅仅是对照值的 58%,而在高浓度时( $1 \times 10^{-14}M$ )抑制率仅为 74%。

恰恰相反,与它接近的二羧基类似物;2-羟基-2-甲基-1,3-丙二酸,在浓度为  $1 \times 10^{-10}M$  时已达到最大抑制率(73%),在浓度约  $10^{-12}M$  时抑制率为 40%,结果计算出此化合物的  $EC_{50}$  为  $1 \times 10^{-11}M$ 。同样可求出 2-(1,4-二噁烷-2-基氧基)-2-甲基-1,3-丙二酸和 2-羟基-2-甲基-1,3-丙二酸与 2-(1,4-氧硫杂环己烷-2-基),2-(2-四氢吡喃-2-基)相对应的缩醛醚的  $IC_{50}$  的值。

例如:5-叔丁氧基羰基氨基-2-羟基-2-羧基戊酸在浓度为  $1 \times 10^{-13}$  时抑制 85% 的破骨细胞的活性,同样可显示出相应的半缩醛醚的抑制率。正相反,5-氨基-2-羟基-2-甲氧基羰基戊酸甲酯在浓度为  $1 \times 10^{-13}M$  时测得的对破骨细胞的活性抑制率约为 63%。

服用本发明化合物对骨生长和矿化无不利副作用。

本发明特别优选的化合物是其中的  $Ra$  和  $Rb$  不是氢的通式(I)化合物,这些化合物口服后表现出极好的生物利用度,非肠道给药后至少可与相应的游离酸生物利用度相比。

与广泛用于治疗的已知烷基和氨基烷基偕二膦酸酯相比,本发明化合物的优点是口服后生物利用度较好。

为展望本发明化合物在治疗上的应用,用“*Reningtons pharmaceutical Sciences Haudbook*”, *Mack Publishing Co.*, New — *York, USA 17th Ecl.* 1985 中描述的常规的方法和赋型剂将本发明化合物配成药物组合物。本发明化合物组合物可经丸药、肌肉、静脉内给药和口服,以胶囊,药片,糖浆和选择形式的缓释剂型。每日的剂量取决于各种因素,象病情的严重程度和患者的状况(性别,体重,年龄);每日服用化合物的剂量一般为 10—1500 毫克,选择分多次服用。由于本发明化合物毒性低,可以提高服用剂量,延长给药时间。

下面实施例进一步说明本发明;

#### 实施例 1

#### 2—(四氢吡喃基氧基)—1,3—丙二酸二乙酯

向 4 克羟基丙二酸乙酯(2—羟基—1,3—丙二酸二乙酯)和 2.67 克 3,4—二氢吡喃的二氯甲烷(30 毫升)溶液中加入 4 毫克对—甲苯磺酸单水化合物(*PTS*)。混合物进行防潮保护并慢慢搅动 1 小时,然后加入 2 滴吡啶。有机相用 5% 的碳酸氢钠水溶液重复洗涤,然后用水洗涤,用硫酸钠干燥。蒸去溶剂得到油状物 2—(2—四氢吡喃基氧基)—1,3—丙二酸乙酯(大约 5 克),此油状的可直接应用或经二氧化硅柱渗滤或蒸馏应用(*TLC SiO<sub>2</sub>*, 乙酸乙酯—环己烷 30 :

70, 一个斑点在  $R_f$  0.41; 展开剂: 碘蒸气).  $I. R: 2950, 1760\text{cm}^{-1}$ 。

### 2-(1,4-二噁烷-2-基氧基)-1,3-丙二酸二甲酯

向 15 克羟基丙二酸二甲酯(2-羟基-1,3-丙二酸二甲酯)和 9.5 克 1,4-二噁-2-烯的二氯甲烷(80 毫升)溶液中加入 20 毫克 PTS 酸。轻轻搅拌 2 小时并防潮保护。加入 0.2 毫升吡啶, 有机相用水和 5% 的碳酸氢钠水溶液洗涤。干燥后减压蒸干溶剂, 得到油状物 2-(1,4-二噁烷-2-基氧基)-1,3-丙二酸甲酯, 此油状物可直接应用或经二氧化硅柱渗滤后应用( $\text{SiO}_2$ , 10:90 乙酸乙酯-环己烷)或者蒸馏后应用。  $I. R: 2950, 1760\text{cm}^{-1}$ 。

### 2-(1,4-氧硫杂环己烷-2-基氧基)-1,3-丙二酸二(2-甲氧基乙基)酯

向 1.2 克 1,4-氧硫杂环己-2-烯和 2.4 克 2-羟基-1,3-丙二酸(2-甲氧基乙基)酯的 15 毫升二氯甲烷溶液中加入一滴甲磺酸, 防潮保护 3 小时。加入 0.2 毫升三乙胺; 有机相用水, 5% 的碳酸氢钠水溶液洗涤、并干燥后, 减压蒸干溶剂。经硅胶纯化(洗脱剂: 乙醚-环己烷), 得 2.67 克 2-(1,4-氧硫杂环己烷-2-基氧基)-1,3-丙二酸-2-甲氧基乙基酯。

### 2-(2-四氢吡喃基氧基)-1,3-丙二酸二(对-甲氧基苄基)酯

向二-对-甲氧基苄基-2-羟基-羟基丙二酸酯(33.2 克)和 2-二氢呋喃(9.3 克)的无水苯(60 毫升)溶液中加入 3 滴三氯氧磷。室温下 8 小时后加入 0.2 毫升吡啶。有机相同 5% 的碳酸氢钠水

溶液和水反复洗涤，蒸除溶剂得油状残余物 2-(2-四氢吡喃基氧基)-1,3-丙二酸二(对-甲氧基苄基)酯(40 克)，此油状物无需进一步纯化就可应用。

#### 2-(2-四氢吡喃基氧基)-1,3-丙二酸二烯丙基酯

向 2-羟基-1,3-丙二酸烯丙基酯(8 克)和 2-二氢吡喃(3.6 克)的 20 毫升二氢甲烷溶液中加入 15 毫克 PTS 酸，得到 11 克 2-(2-四氢吡喃基氧基)-1,3-丙二酸烯丙基酯。

根据上述方法，可得到下列化合物：

#### 2-(四氢吡喃基氧基)-1,3-丙二酸二甲酯

#### 2-(四氢吡喃基氧基)-1,3-丙二酸二(2-甲氧基乙基酯)

#### 2-(1,4-二噁烷-2-基氧基)-1,3-丙二酸二烯丙基酯

#### 2-(1,4-氧硫杂环己烷-2-基氧基)-1,3-丙二酸二烯丙基酯

#### 2-(1,4-氧硫杂环己烷-2-基氧基)-1,3-丙二酸二甲基酯

#### 2-(1,4-二噁烷-2-基氧基)-1,3-丙二酸二甲基酯

#### 2-(1,4-二噁烷-2-基氧基)-1,3-丙二酸二(2-甲氧基乙基酯)

#### 2-(1,4-氧硫杂环己烷-2-基氧基)-1,3-丙二乙酯

#### 2-(1,4-二噁烷-2-基氧基)-1,3-丙二酸二(对-甲氧基苄基酯)

#### 2-(1,4-氧硫杂环己烷-2-基氧基)-1,3-丙二酸二(对-甲氧基苄基酯)

## 实施例 2

将 0.76 克金属钠溶于 12 毫升无水乙醇 ( $\text{EtOH}$ ) 中得到乙醇钠溶液, 搅拌下并进行防潮保护, 向其中加入 8 克 2-(四氢吡喃基氧基)-1,3-丙二酸乙酯溶于 5 毫升乙醇形成的溶液, 维持温度为 0 到  $5^{\circ}\text{C}$ 。形成白色沉淀, 然后加入 4 毫升 (5.6 克) 苄基溴的 10 毫升乙醇溶液。加完后继续搅拌 90 分钟以上。完成 C-烷基化反应。然后将混合物蒸干; 残余物在乙酸乙酯和 20% 的  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  水溶液中分开; 合并有机相用硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂, 得到 10.1 克油状残余物 3-苯基-2-乙氧基羧基-2-(2-四氢吡喃基氧基)-丙酸乙酯。纯晶通过色谱法分离得到 ( $\text{SiO}_2$ , 洗脱剂: 10 : 90 乙酸乙酯-己烷) *I. R.* 峰: 2960, 1740, 1600,  $1250\text{cm}^{-1}$ ; *NHMR* ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (*TMS*): 1.2t, 1.3t, 1.6m, 1.65-1.8m, 1.9m, 3.15d, 3.35-3.55dtm, 3.85-4.0m, 4.0-4.3 2m, 5.15-5.2t, 7.3s。

搅拌下向 3 克 3-苯基-2-乙氧基羧基-2-(2-四氢吡喃基氧基)-丙酸乙酯的 20 毫升甲醇溶液中加入 36.5 毫升  $\text{LiOH}$  醇溶液 (制备: 3 克  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  溶于 15 毫升水中并用甲醇稀释到 100 毫升)。室温 (*r. t.*) 下搅拌混合物 2 小时; 沉淀出 1.8g 晶状的 3-苯基-2-羧基-2-(2-四氢吡喃基氧基)-丙酸锂盐, *m. p.* 大于  $230^{\circ}\text{C}$ 。

向 3-苯基-2-乙氧基羧基-2-(2-四氢吡喃基氧基)丙酸乙酯 (6 克) 的乙醇 (25 毫升) 溶液中加入 25 毫克 *PTS* 酸。室温下 12

小时后减压蒸除溶剂,混合物在水和乙酸乙酯中分开,分离出有机相,干燥,浓缩至很小体积。残留物吸附于  $\text{SiO}_2$  (40 克) 上,用 90 : 10 环己烷 : 乙酸乙酯洗脱,得 4.3 克油状物,3-苯基-2-羟基-2-乙氧基羰基-丙酸乙酯, *I. R.* :  $3500, 3000, 1740, 1600\text{cm}^{-1}$ ; *HNMR* ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{TMS})$ : 1.2—1.35t, 3.35s, 3.15s, 4.2—4.3q, 7.25s。

如前所述,在甲醇中用  $\text{LiOH}$  的水-甲醇溶液处理 2g 上述酯,得到 1.2 克 3-苯基-2-羟基-2-羧基丙酸锂盐, *m. p.*  $> 300^\circ\text{C}$ 。 *I. R.* :  $3400, 1640\text{cm}^{-1}$ ; *NHMR* ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta(\text{TMS})$ : 3.4s, 7.2—7.35m。

### 实施例 3

在搅拌和氮气气氛下,向 0.31 克 80%  $\text{NaH}$  矿物油的 3 毫升 *N*-甲基吡咯烷酮和 17 毫升苯的悬浮体中,加入 2.8g-(1,4-二噁烷-2-基氧基)-1,3-丙二醇二烯丙酯的溶液。加热混合物至 30—40 $^\circ\text{C}$  直至氢气完全放出,然后冷却至室温;再向悬溶液中滴入 3,5-二三氟甲基-苄基溴(3 克)的 15 毫升苯溶液。搅拌混合物 8 小时,然后用 15 毫升 20% 的  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  水溶液稀释。分出有机相,用水洗涤,用硫酸钠干燥。蒸出溶剂,残余物用  $\text{SiO}_2$  色谱法纯化,用 90 : 10 环己烷 : 乙酸乙酯洗脱,得到 3.45 克 3-(3,5-二三氟甲基)苯基)-2-烯丙基氧基羰基-2-(1,4-二噁烷-2-基氧基)丙酸烯丙基酯。

### 实施例 4

按实施例 3 的步骤,用 2.6 克 2-(1,4-氧硫杂环己烷-2-基氧基)-1,3-丙二酸甲酯,得到 2.81 克 3-(3,5-二三氟甲基)苯基-2-甲氧基羰基-2-(1,4-氧硫杂环己烷-2-基氧基)丙酸甲酯。

### 实施例 5

与实施例 2 和 3 类似,适当的苄基卤或磺酸酯与去质子化状态的下列缩醛醚反应:2-羟基-1,3-丙二酸甲酯、乙酯、烯丙基酯或对-甲氧基苄基酯的 2-(2-四氢吡喃基醚),2-(1,4-二恶烷-2-基醚)和 2-(1,4-氧硫杂环己烷-2-基醚),制得下列酸相应酯的缩醛醚:

3-苯基-2-羟基-2-羧基-丙酸,

3-(4-联苯基)-2-羟基-2-羧基-丙酸,

3-(3,4,5-三甲氧基)苯基-2-羟基-2-羧基-丙酸,

3-(2-呋喃基)-2-羟基-2-羧基-丙酸,

3-(2-噻吩基)-2-羟基-2-羧基-丙酸,

3-( $\alpha$ -萘基)-2-羟基-2-羧基-丙酸,

3-( $\beta$ -萘基)-2-羟基-2-羧基-丙酸,

3-(3,5-二甲基-异噁唑-5-基)-2-羟基-2-羧基-丙酸,

3-(4-甲酰基氧基-3,5-二甲氧基)苯基-2-羟基-2-羧基-丙酸,

3-(4-乙酰氧基-3,5-二叔丁基)苯基-2-羟基-2-羧基-丙

酸。

### 实施例 6

与实施例 2 和 3 类似,  $C_1-C_{12}$  的烷基或烯基或炔基、 $C_3-C_{12}$  的环烷基, 或环烯基卤(最好是碘, 溴)代物或磺酸酯, 与 2-(2-四氢吡喃基氧基), 2-(1,4-二噁烷-2-基氧基)或 2-(1,4-氧硫杂环己烷-2-基氧基)-1,3-丙二酸的甲酯, 乙酯, 烯丙基酯, 或对-甲氧基苄酯反应, 得到下列酸的酯的相应的缩醛醚:

2-羟基-2-甲基-1,3-丙二酸,

2-羟基-2-烯丙基-1,3-丙二酸,

2-羟基-2-(丁-2-炔基)-1,3-丙二酸,

2-羟基-2-(环戊基)-1,3-丙二酸,

2-羟基-2-(环戊基甲基)-1,3-丙二酸,

2-羟基-2-(环己基甲基)-1,3-丙二酸,

2-羟基-2-(环戊基乙基)-1,3-丙二酸,

2-羟基-2-(环己基乙基)-1,3-丙二酸,

2-羟基-2-(降冰片-2-烯-\*Sin\*-7-基-甲基)-1,3-丙二酸,

若需要, 可与  $LiOH$  的甲醇-水溶液发生水解反应生成相应的锂盐和游离酸。

### 实施例 7

向 0.5 克 3-(4-甲酰基氧基-3,5-二甲氧基)苯基-2-(2

—四氢吡喃基氧基)—2—乙氧基羰基丙酸乙酯的乙醇(10 毫升)溶液中,加入 25 毫克 *PTS* 酸,室温下保存 12 小时。蒸干溶剂后,残余物经硅胶色谱法提纯(洗脱剂 30 : 70 环己烷:乙酸乙酯)得到 0.22 克 3—(4—羟基—3,5—二甲氧基)苯基—2—羟基—2—乙氧基羰基—丙酸乙酯。

#### 实施例 8

向 0.5 克 3—(4—乙酰氧基—3,5—二叔丁基)苯基—2—(2—四氢吡喃基氧基)—2—甲基羰基—丙酸甲酯的 5 毫升无水甲醇溶液中,加入 80 毫克无水碳酸钾,室温搅拌 3 小时。过滤掉不溶物,减压蒸出过量溶剂;残余物在乙酸乙酯和水中分开。有机相用水洗至中性,然后用硫酸钠干燥。蒸出溶剂得 0.18 克 3—(4—羟基—3,5—二叔丁基)苯基—2—(2—四氢吡喃基氧基)—2—甲基羰基—丙酸甲酯。合并碱性水相,并中和到 *ph* 为 6.8,在一半体积的乙酸乙酯存在下强烈振摇。分离所得有机相,按同样的方法处理得到 0.09 克 3—(4—羟基—3,5—二叔丁基)苯基—2—(2—四氢吡喃基氧基)—2—羧基—丙酸甲酯。

#### 实施例 9

向 4.08 克 3—(4—甲酰氧基—3,5—二甲氧基)苯基—2—(2—四氢吡喃基氧基)—2—乙氧基羰基—丙酸乙酯的 20 毫升甲醇溶液中,加入 40 毫升 *LiOH* 水—甲醇溶液。混合物室温保持 12 小时,然后蒸干。残余物在水和乙酸乙酯中分开;有机相用水洗至中性,然后

弃掉。合并碱性水溶液,用  $\text{NaCl}$  饱和,加入同体积的乙酸乙酯,然后强烈振摇下酸化,到  $\text{pH}$  为 6—6.5,用外溶冷却保持反应混合物的温度在 5—12℃,快速分出有机相,有少量  $\text{NaCl}$  溶液洗涤,干燥后蒸出溶剂,得到 2.1 克 3—(4—羟基—3,5—二甲氧基)苯基—2—(2—四氢吡喃基氧基)—2—羧基—丙酸。

同样可制备下列酸相应的 2—(2—四氢吡喃基醚),2—(1,4—二恶烷—2—基醚)和 2—(1,4—氧硫杂环己烷—2—基醚)的缩醛醚:

3—(4—联苯基)—2—羟基—2—羧基—丙酸,

3—(3,4,5—三甲氧基)苯基—2—羟基—2—羧基—丙酸,

3—(2—呋喃基)—2—羟基—2—羧基—丙酸,

3—(2—噻吩基)—2—羟基—2—羧基—丙酸,

3—( $\alpha$ -萘基)—2—羟基—2—羧基—丙酸,

3—( $\beta$ -萘基)—2—羟基—2—羧基—丙酸,

3—(3,5—二甲基异恶唑—5—基)—2—羟基—2—羧基—丙酸,

3—(4—羟基—3,5—二叔丁基)—2—羟基—2—羧基—丙酸,

2—羟基—2—甲基—1,3—丙二酸,

2—羟基—2—烯丙基—1,3—丙二酸,

2—羟基—2—(丁—2—炔基)—1,3—丙二酸,

2—羟基—2—环戊基—1,3—丙二酸,

2—羟基—2—环戊基甲基—1,3—丙二酸,

2—羟基—2—环己基甲基—1,3—丙二酸,

2-羟基-2-环戊基乙基-1,3-丙二酸,

2-羟基-2-环己基乙基-1,3-丙二酸,

2-羟基-2-(降冰片-2-烯-顺-7-基-甲基)-1,3-丙二酸

#### 实施例 10

在氮气气氛和搅拌下,将冷至 $-78^{\circ}\text{C}$ 的 2.64 克 2-(2-四氢吡喃基氧基)-1,3-丙二酸甲酯的 25 毫升无水 *THF* 溶液滴加到 20 毫升 1*M* 的双-三甲基硅基氨基钠的 *THF* 溶液中。加完后(约 20 分钟),混合物在 $-78^{\circ}\text{C}$ 保持 15 分钟以上。然后在 $-30^{\circ}\text{C}$ 继续搅拌 30 分钟以上,此后,在 15 分钟内加入 3-叔丁氧基羰基氨基-丙基溴(2.38 克)的 8 毫升无水 *THF* 溶液,在 $-30^{\circ}\text{C}$ 时搅拌 30 分钟,然后升至室温并继续搅拌 3 小时。减压浓缩混合物至较小体积(5—8 毫升),用过量的冷的磷酸二氢钠饱和溶液稀释,并用乙酸乙酯反复萃取。合并有机相,用水洗至中性,干燥并蒸干溶剂。残余物通过  $\text{SiO}_2$  色谱法纯化(洗脱剂 20:80 环己烷-乙酸乙酯),得到 3.06 克(76.6%)的 5-叔丁氧基羰基氨基-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-甲氧基羰基戊酸甲酯。

1.2 克此化合物的甲醇(8 毫升)溶液与 25g *PTS* 酸室温下反应 6 小时,得到 0.82 克 5-叔丁基氧基羰基-2-羟基-3-甲氧基羰基-戊酸甲酯。这种化合物溶于甲醇中,与  $\text{LiOH}$  的甲醇-水溶液反应,转变成 5-叔丁氧基羰基-2-羟基-2-羧基-戊酸锂盐(*m. p.* 大于  $250^{\circ}\text{C}$ )。

1.2 克 5-叔丁氧基羰基氨基-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-甲氧基羰基-戊酸甲酯溶于甲醇中,并与  $\text{LiOH}$  的甲醇-水溶液反应,得到 5-叔丁氧基羰基氨基-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基-戊酸锂盐 ( $m. p. 300^{\circ}\text{C}$ )。

### 实施例 11

用实施例 10 的步骤,从 ( $R$ ) 和 ( $S$ ) (1-苄基哌啶-3-基) 甲基溴, (1- $\text{BOC}$ -哌啶-4-基) 甲基磺, ( $R$ ) 和 ( $S$ ) (1- $\text{BOC}$ -哌啶-3-基) 甲基溴, 2-苄基氧基羰基氨基乙基溴, ( $R$ ) 和 ( $S$ ) (1- $\text{BOC}$  吡咯烷-2-基) 甲溴, 苄基硫基甲基氯, 4-氯-苄基硫基甲基氯, 4-甲氧基苄基硫基甲基氯中选取一种卤化物, 从 2-羟基-1,3-丙二酸的甲酯, 乙酯, 烯丙基酯, 对-甲氧基苄基酯的 2-(2-四氢吡喃基醚), 2-(1,4-二噁烷-2-基醚) 和 2-(1,4-氧硫杂环己烷-2-基醚) 的缩醛醚中选取一种缩醛醚, 制备下列酸相应缩醛醚的酯:

( $R$ ) 和 ( $S$ ) 3-(1-苄基-哌啶-3-基)-2-羟基-2-羧基丙酸,  
( $R$ ) 和 ( $S$ ) 3-(1- $\text{BOC}$ -哌啶-3-基)-2-羟基-2-羧基丙酸,  
( $R$ ) 和 ( $S$ ) 3-(1- $\text{BOC}$ -哌啶-4-基)-2-羟基-2-羧基-丙酸,  
3-(2-苄基氧基羰基氨基)-2-羧基-2-羧基-丙酸,  
( $R$ ) 和 ( $S$ ) 3-(1- $\text{BOC}$ -哌啶-2-基)-2-羟基-2-羧基-丙酸,  
3-(苄基硫基)-2-羟基-2-羧基-丙酸,

3-(4-氯-苯基硫基)-2-羟基-2-羧基-丙酸,

3-(4-甲氧基-苯基硫基)-2-羟基-2-羧基-丙酸。

### 实施例 12

在搅拌和防潮保护下,向 11 毫升乙醇钠溶液中(用 0.72 克钠制得)加入 4.3 克 2-(2-四氢吡喃基氧基)-1,3-丙二酸乙酯,维持温度在 0—5℃。1 小时后滴入 2.4 克 3-吡啶基甲基氯的盐酸盐的 8 毫升乙醇的溶液。反应混合物突然变红,室温下搅拌 24 小时以上。蒸出乙醇,残余物在乙酸乙酯和 20% 的磷酸二氢钾的水溶液中分开。分出有机相,蒸干并将残余物(约 4 克)溶解于 16 毫升 2*N* 的 *HCl* 中,室温保持 4 小时;用乙酸乙酯萃取,除去羟基丙二酸乙酯。水相用碱中和至 *pH*8—8.5,随后乙酸乙酯萃取,用同样方法处理有机萃取液,经硅胶色谱法提纯,得到 1.8 克 3-(吡啶-3-基)-2-羟基 2-乙氧基羧基-丙酸乙酯油状物。*I. R*: 3500, 3000, 1740, 1590 $\text{cm}^{-1}$ , *TLC* ( $\text{SiO}_2$ : 一个斑点在 *R<sub>f</sub>*: 0.24, 洗脱剂乙酸乙酯), *HNMR* ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (*TMS*: 1.2—1.3*t*, 3.3*s*, 4.15—4.3*q*, 7.1—7.2*q*, 7.6—7.65*m*, 8.4—8.5*m*。

0.23 克上述化合物的 4 毫升甲醇溶液在室温下与 3.1 毫升 *LiOH* 的甲醇—水溶液反应,12 小时后,沉淀出 0.13 克晶体 3-(吡啶-3-基)-2-羟基-2-羧基-丙酸锂盐, *m. p.* 大于 300℃, *I. R*: 3400(*d*)1640 $\text{cm}^{-1}$ 。

### 实施例 13

在搅拌和惰性气氛中,向乙醇钠溶液(12 毫升,0.76 克钠制成)中加入 7.8 克 2-(2-四氢吡喃基氧基)-1,3-丙二酸乙酯的 5 毫升乙醇溶液;然后加入 6 克喹啉-2-甲基氯的乙醇(40 毫升)溶液,室温搅拌 8 小时;蒸除乙醇,残余物在乙酸乙酯和 5%的磷酸二氢钾中分开,合并有机相,用硫酸钠干燥后蒸干,从乙醚-己烷中结晶得 11.5 克 3-(喹啉-2-基)-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-乙氧基羰基-丙酸乙酯, *m. p.* 75—78°C; *I. R.* (液体石蜡): 2900, 1740, 1600 $\text{cm}^{-1}$ ; *HNMR*( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (*TMS*): 1.15—1.35 2*t*, 1.45—1.6*m*, 1.6—1.7*m*, 1.7—1.9*m*, 3.35—3.5*m*, 3.75—3.85*d*, 3.85—3.95*m*, 4.15—4.35*m*, 5.2—5.35*t*, 7.4—7.55*m*, 7.6—7.75*m*, 7.75—7.85*m*, 7.9—8.1*q*。

0.92 上述化合物的 10 毫升水和 2.4 毫升 2*N HCl* 溶液,室温保持 2 小时,然后用乙酸乙酯反复萃取(3×2*ml*),合并有机萃到液,用 0.2*N HCl* 洗涤(2×1*ml*)然后弃掉。合并水相用冷至 3—8°C 的 *N KOH* 中的至 *pH* 为 8,用乙酸乙酯萃取所得混合物(2×10*ml*)。合并有机相,用 2%的磷酸二氢钾洗涤,用硫酸钠干燥。蒸去溶剂后,油状残余物(0.85 克)从乙醚-己烷中结晶得 0.59 克 3-(喹啉-2-基)-2-羟基-2-乙氧基羰基-丙酸乙酯, *m. p.* 71—72°C; *I. R.* (液体石蜡): 2800, 1740, 1600 $\text{cm}^{-1}$ ; *HNMR*( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (*TMS*): 1.15—1.35 3.7*s*, 4.2—4.3*qq*, 7.0*s*, 7.3—7.4*d*, 7.45—7.55*m*, 7.65—7.75*m*, 7.9—8.0*d*, 8.1—8.2*d*。

在室温条件下,用  $\text{LiOH}$  甲醇—水溶液水解 0.22 克后一种酯 12 小时,得到 0.16 克 3-(喹啉-2-基)-2-羟基-2-羧基-丙酸锂盐, *m. p.* 大于  $300^{\circ}\text{C}$ ; *I. R.* (液体石蜡):  $3350, 1640, 1600\text{cm}^{-1}$ ; *HNMR*( $\text{D}_{20}$ ) $\delta$ (*TMS*) : 3.6s, 7.4—7.6m, 7.65—7.8m, 7.8—8.0m, 8.15—8.25d。

3-(喹啉-2-基)-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-乙氧基羰基-丙酸乙酯(0.5 克)的 5 毫升甲醇溶液,用  $\text{LiOH}$  的甲醇—水溶液室温下水解 12 小时,减压蒸除溶剂,残余物在乙酸乙酯和过量的磷酸二氢钾饱和溶液中分开。分出有机相。干燥蒸干得 0.39 克 3-(喹啉-2-基)-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基丙酸。

#### 实施例 14

在氩气氛中,将 7.1 克 2-(1,4-二噁烷-2-基氧基)-1,3-丙二酸甲酯加到 15 毫升甲醇钠的甲醇溶液中(用 0.69 克钠制得)。在室温下搅拌混合物 20 分钟;然后在 15 分钟内加入 5.61 克 2-吡啶基甲磺酸酯的 10 毫升甲醇溶液。混合物在室温下保持 8 小时,然后蒸干溶剂,残余物在乙酸乙酯和 15% 的磷酸二氢钠中分开。有机相经常规处理和硅胶柱分离(洗脱剂:70 : 30 环己烷 : 乙酸乙酯),得到 7.8 克 3-(吡啶-2-基)-2-(1,4-二噁烷-2-基氧基)-2-甲氧基羰基丙酸甲酯。

1 克此化合物在甲醇中用  $\text{LiOH}$  的甲醇—水溶液水解得到 0.79 克 3-(吡啶-2-基)-2-(1,4-二噁烷-2-基氧基)-2-羧基

—丙酸锂盐, *m. p.*  $>250^{\circ}\text{C}$ 。

2.8 克 3—(吡啶—2—基)—2—(1,4—二噁烷—2—基氧基)—2—甲氧基羰基—丙酸甲酯溶于 10 毫升水和 4 毫升 2*N* 的  $\text{H}_2\text{SO}_4$  中; 此溶液在室温下保持 8 小时, 然后用乙酸乙酯萃取( $2\times 2$  毫升)。合并有机相, 再用水(2ml)萃取, 然后弃去有机相。合并水相, 用 *N* 的  $\text{NaOH}$  中和至 *pH*8.5 后, 用乙酸乙酯萃取, 得 1.88 克 3—(吡啶—2—基)—2—羟基—2—甲氧基—羰基—丙酸甲酯, *m. p.*  $118-123^{\circ}\text{C}$ ;  $\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{TMS})$  : 3.5s, 3.8s, 6.6—6.7 宽 s, 7.1—7.3*m*, 7.6—7.75*m*, 8.4—8.5*d*。

0.69 克上述化合物的 12 毫升甲醇的溶液在室温下用 9.3 毫升  $\text{LiOH}$  甲醇—水溶液水解, 得到 0.4 克 3—(吡啶—2—基)—2—羟基—2—羧基丙酸锂盐, *m. p.* 大于  $300^{\circ}\text{C}$ ; *I. R.* (液体石蜡): 3400,  $1640\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{HNMR}(\text{D}_{20})\delta(\text{TMS})$  : 3.4s, 7.2—7.35*m*, 7.65—7.8*m*, 6.3—8.4*m*。

#### 实施例 15

向 0.26mg 3—(喹啉—2—基)—2—羟基—2—羧基丙酸的 4ml 乙醇溶液中加入 240mg 的三(羟基甲基)氨基甲烷。用乙醚稀释混合物, 分离得 3—(喹啉—2—基)—2—羟基—2—羧基丙酸的双三(羟基甲基)氨基甲烷盐。

#### 实施例 16

在室温下, 用 25mg *PTS* 酸处理 3.4g 2—(2—四氢吡喃基氧基)

—2—((2-甲氧基乙基)羰基)—丙酸(2-甲氧基乙基)酯的 2-甲氧基乙醇(8ml)溶液 8 小时。蒸发混合物至体积较小,用水充分稀释,并用乙酸乙酯萃取,从有机相中重新得到 2.5g 2-羟基—2—((2-甲氧基乙基)羰基)丙酸(2-甲氧基乙基)酯,将其溶于二氯甲烷中,在室温下防潮保护,与 1.3g 1,4-氧硫杂环己—2-烯和 25mg PTS 酸反应 8 小时。加入 0.3ml 吡啶,浓缩混合物至较小体积,经硅胶柱色谱(20 : 80 : 0.1 己烷—乙酸乙酯—吡啶)得到 3.4g 2-(1,4-氧硫杂环己烷—2-基醚基)—2—(2—((2-甲氧基乙基)羰基)—丙酸(2-甲氧基乙基)酯。

#### 实施例 17

将 20mg PTS 酸加入到 1.6g 5-叔丁氧基羰基氨基—2-羟基—2-乙氧基羰基戊酸乙酯的 12ml 1,4-二噁—2-烯溶液中。室温下 5 小时后,加入 0.3ml 吡啶。减压蒸去过量的试剂,剩余物经硅胶柱色谱分离得到 1.75g 5-叔丁氧基羰基氨基—2—(1,4-二噁烷—2-基氧基)—2-乙氧基羰基—戊酸乙酯。

#### 实施例 18

应用实施例 2,3,10,12 和 14 中的步骤,从下列基团:4-吡啶基甲基,7-氯—2-喹啉基甲基,4-(2-喹啉基甲氧基)—苄基,3-(2-喹啉基甲氧基)苄基,7-(2-喹啉基甲氧基)— $\beta$ -萘基甲基,7-(7-氯—2-喹啉基甲氧基)— $\beta$ -萘基甲基,1,3-二氧戊环—2-甲基,7-甲氧基— $\alpha$  苯并吡喃酮—4-甲基,6,7-二甲氧基— $\alpha$

—苯并吡喃酮—4—甲基,2—(1,3—二氧戊环—2—基)乙基中选择一合适基团的卤代物或磺酸酯与2—羟基—1,3—丙二酸的(甲基,乙基,烯丙基,对—甲氧基苄基)酯的2—(2—四氢吡喃基醚),2—(1,4—二噁烷—2—基醚),2—(1,4—氧硫杂环己烷—2—基醚)中的一种缩醛反应制备下列酸相应的酯:

3—(4—吡啶基)—2—(2—四氢吡喃基氧基)—2—羧基丙酸,

3—(7—氯—喹啉—2—基)—2—(2—四氢吡喃基氧基)—2—羧基丙酸,

3—(7—氯—喹啉—2—基)—2—(1,4—二噁烷—2—基氧基)—2—羧基丙酸,

3—(4—(2—喹啉基甲氧基)苄基)—2—(2—四氢吡喃基氧基)—2—羧基丙酸,

3—(4—(2—喹啉基甲氧基)苄基)—2—(1,4—二噁烷—2—基氧基)—2—羧基丙酸,

3—(7—(2—喹啉基甲氧基)— $\beta$ —萘基)—2—(2—四氢吡喃基氧基)—2—羧基丙酸,

3—(4—(7—氯—2—喹啉基甲氧基)苄基)—2—(2—四氢吡喃基氧基)—2—羧基丙酸,

3—(7—(7—氯—2—喹啉基甲氧基)— $\beta$ —萘基)—2—(2—四氢吡喃基氧基)—2—羧基丙酸,

3—(1,3—二氧戊环—2—基)—2—(2—四氢吡喃基氧基)—2—羧基

丙酸,

4-(1,3-二氧戊环-2-基)-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基丁酸,

4-(1,3-二氧戊环-2-基)-2-(1,4-二噁烷-2-基氧基)-2-羧基丁酸,

3-(7-甲氧基- $\alpha$ -苯并吡喃酮-4-基)-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基丙酸,

3-(6,7-二甲氧基- $\alpha$ -苯并吡喃酮-4-基)-2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-羧基丙酸。

然后把上述酸的酯转化成相应的游离的酸和/或去缩醛化的酸,而得到羟基酯。最后水解得到相应的羟基酸及其锂盐和/或三(羟甲基)氨基甲烷的盐。

### 实施例 19

按照 *P. G. Baraldi* 等在 *J. Heterocyclic Chem.*, 19, 557, 1982 中叙述的方法,从下列醛:苯甲醛,4-羟基苯甲醛,3,4,5-三甲氧基苯甲醛,3,5-二甲氧基-4-羟基苯甲醛,3,5-二甲基-4-羟基苯甲醛,3,5-二叔丁基-4-羟基苯甲醛中选取一种醛(0.0135mmol)的 20ml 无水二氯甲烷溶液冷却到 0°C,加入 1g 无水硫酸镁,3.1ml 三乙胺和 0.0135mmol 的一种氨基烷基卤的氢卤化物,此氢卤化物从下列选取:2-溴乙基溴化铵,3-溴丙基溴化铵,4-氯丁基氯化铵。悬浮体室温下搅拌过夜。减压浓缩,加入乙醚(100ml),

然后用  $2 \times 25\text{ml}$   $\text{NaCl}$  饱和溶液洗涤。蒸去溶剂,得到相应的黄色油状希夫碱 [ $I. R. 1660\text{cm}^{-1}$ ]。

将  $0.018\text{mmol}$  的巯基乙酸加入得到的亚胺的苯溶液 ( $30\text{ml}$ ) 中,然后回流 15 小时,用迪安—斯达克 (*Dean Stark*) 装置除去生成的水。蒸干后,用硅胶柱色谱法纯化剩余物,洗脱液为环己烷—乙酸乙酯,得到相应的 (2—苯基—4—氧代—噻唑烷—3—基)—烷基卤:

2—(2—苯基—4—氧代—噻唑烷—3—基)—乙基溴,

3—(2—苯基—4—氧代噻唑烷基—3—基)—丙基溴,

4—(2—苯基—4—氧代噻唑烷—3—基)—丁基氯,

2—(2—(4—羟基苯基)—4—氧代—噻唑烷—3—基)乙基溴,

2—(2—(3,5—二甲基—4—羟基苯基)—4—氧代—噻唑烷—3—基)—乙基溴,

2—(2—(3,5—二叔丁基—4—羟基—苯基)—4—氧代噻唑烷—3—基)—乙基溴,

2—(2—(3,5—二甲氧基—4—羟基—苯基)—4—氧代噻唑烷—3—基)乙基溴,

2—(2—(3,4,5—三甲氧基—苯基)—4—氧代—噻唑烷—3—基)乙基溴。

0.5 克 2—(2—(4—羟基—苯基)—4—氧代噻唑烷—3—基)乙基溴溶于 2 毫升吡啶中,室温下与 0.6 毫升乙酸酐反应过夜。用水充分稀释,然后用稀硫酸中和至  $\text{pH}$  为 7.2,用乙醚萃取,并蒸出溶剂

得 0.51 克 2—(2—(4—乙酰氧基—苯基)—4—氧代—噻唑烷—3—基)—乙基溴。同样可制得下列化合物：

2—(2—(3,5—二甲基—4—乙酰氧基—苯基)—4—氧代—噻唑烷—3—基)—乙基溴，

2—(2—(3,5—二叔丁基—4—乙酰氧基—苯基)—4—氧代—噻唑烷—3—基)—乙基溴，

2—(2—(3,5—二甲氧基—4—乙酰氧基—苯基)—4—氧代—噻唑烷—3—基)—乙基溴。

按实施例 2, 3 和 10 的方法, 用上面制备的含有任何保护的苯酚基团的合适的(2—苯基—4—氧代—噻唑烷—3—基)—烷基卤, 与 2—羟基—1,3—丙二酸的甲酯、乙酯、烯丙基酯和对—甲氧基苄基酯的 2—((2—四氢吡喃基醚), 2—(1,4—二噁烷—2—基醚), 2—(1,4—氧硫杂环己烷—2—基醚)的缩醛醚中一合适的缩醛反应, 制得下列酸相应缩醛醚的酯:

4—(2—苯基—4—氧代噻唑烷—3—基)—2—羟基—2—羧基丁酸,

5—(2—苯基—4—氧代—噻唑烷—3—基)—2—羟基—2—羧基戊酸,

6—(2—苯基—4—氧代—噻唑烷—3—基)—2—羟基—2—羧基己酸,

4—(2—(4—乙酰氧基苯基)—4—氧代—噻唑烷—3—基)—2—羟基—2—羧基—丁酸,

4-(2-(3,5-二甲基-4-乙酰氧基苯基)-4-氧代-噻唑烷-3-基)-2-羟基-2-羧基-丁酸,

4-(2-(3,5-二叔丁基-4-乙酰氧基苯基)-4-氧代-噻唑烷-3-基)-2-羟基-2-羧基-丁酸,

4-(2-(3,5-二甲氧基-4-乙酰氧基苯基)-4-氧代-噻唑烷-3-基)-2-羟基-2-羧基-丁酸,

4-(2-(3,5-三甲氧基-4-乙酰氧基苯基)-4-氧代-噻唑烷-3-基)-2-羟基-2-羧基-丁酸,

从下列缩醛醚中:

4-(2-(4-乙酰氧基苯基)-4-氧代-噻唑烷-3-基)-2-羟基-2-甲氧基羧基丁酸甲酯,

4-(2-(3,5-二甲基-4-乙酰氧基苯基)-4-氧代-噻唑烷-3-基)-2-羟基-2-甲氧基羧基丁酸甲酯,

4-(2-(3,5-二叔丁基-4-乙酰氧基苯基)-4-氧代-噻唑烷-3-基)-2-羟基-2-甲氧基羧基丁酸甲酯,

4-(2-(3,5-二甲氧基-4-乙酰氧基苯基)-4-氧代-噻唑烷-3-基)-2-羟基-2-甲氧基羧基丁酸甲酯,

中选出一合适的缩醛醚作原料,按实施例8中的方法,在无水甲醇/碳酸钾存在下,使之发生选择性酯交换,得到下列酸的甲基酯的相应的缩醛醚:

4-(2-(4-羟基苯基)-4-氧代-噻唑烷-3-基)-2-羟基-2-

—甲氧基羰基丁酸甲酯,

4—(2—(3,5—二甲基—4—羟基苯基)—4—氧代—噻唑烷—3—基)

—2—羟基—2—甲氧基羰基丁酸甲酯,

4—(2—(3,5—二叔丁基—4—羟基苯基)—4—氧代—噻唑烷—3—

基)—2—羟基—2—甲氧基羰基丁酸甲酯,

4—(2—(3,5—二甲氧基—4—羟基苯基)—4—氧代—噻唑烷—3—

基)—2—羟基—2—甲氧基羰基丁酸甲酯,

若有必要,可将其转变成相应的游离和/或去缩醛化的酸,最后水解所得到的酯得到相应的羟基酸或其锂和/或其三甲醇氨基甲烷盐。

#### 实施例 20

搅拌下向 320ml 1N NaOH 和 220ml THF 中加入 38.5g, 3—氯丙基氯化铵。30 分钟内加入 73ml 叔丁基碳酸酯和 0.5g 三乙基苄基溴化铵, 搅 124 小时, 蒸出 THF。水溶液通过用 10%  $\text{KHSO}_4$  水溶液稀释而酸化, 用乙酸乙酯反复萃取。合并有机萃取液, 水洗,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并蒸干溶剂, 得 44g 3—叔丁氧基羰基氨基丙基氯。

I. R. ( $\text{C}=\text{O}$   $1700\text{cm}^{-1}$ ) ( $-\text{NH}-$   $3350\text{cm}^{-1}$ ) ( $\text{C}-\text{Cl}$   $780\text{cm}^{-1}$ ) TLC (5 : 15 乙酸乙酯—己烷)  $R_f=0.53$

#### 实施例 21

搅拌下在 30 分钟内, 向 18g 4—甲氧基羰基哌啶盐酸盐的 80ml THF 悬浮液中, 加入 0.5g 氯化三乙基苄基铵和 100ml N NaOH 及 25ml 叔丁基碳酸酯。维持搅拌 24 小时后, 减压蒸出四氢呋喃按常

规处理后得到 23.4g 1-叔丁氧基羰基-4-甲氧基羰基哌啶。

将 23g 此化合物加到 28.5g  $\text{LiBr}$  和 13.2g  $\text{NaBH}_4$  的 80ml 二甘醇二甲醚悬溶液中。加热混合物至  $50^\circ\text{C}$  1 小时, 倒入水中并用  $\text{N HCl}$  酸化。用乙酸乙酯萃取, 洗涤, 干燥有机相并减压蒸出溶剂, 得 17g (1-叔丁氧基羰基-哌啶-4-基) 甲醇, 此取代甲醇在吡啶中与对-甲苯磺酰氯 (15.9g) 反应, 得 26.5g (1-叔丁氧基羰基-哌啶-4-基)-甲醇的对-甲苯磺酸酯。3.7g 的该化合物的丙酮溶液与一摩尔过量的  $\text{NaBr}$  (5g) 反应, 生成 2.6g (1-叔丁氧基羰基-哌啶-4-基)-甲基溴。同样, 与过量的  $\text{NaI}$  反应生成 (1-叔丁基氧基羰基-哌啶-4-基)-甲基碘。

### 实施例 22

6.1ml 三乙醇胺用 1g 4A 分子筛干燥后, 与 4.2ml 氯甲酸乙酯配成一溶液, 将此溶液逐滴加到冷至  $-10^\circ\text{C}$  的  $\text{L-BOC-2-哌啶酸}$  的无水  $\text{THF}$  (60ml) 溶液中。在  $-10$  到  $-5^\circ\text{C}$  时搅拌混合物 1 小时, 过滤并减压浓缩至体积减半。然后将所得溶液加到冷至  $-10^\circ\text{C}$  的 7.5g  $\text{NaBH}_4$  的无水  $\text{THF}$  (50ml) 溶液中。2 小时后, 用 150ml 10%  $\text{KHSO}_4$  小心地稀释混合物, 保持温度在  $0^\circ\text{C}$  左右, 然后用乙酸乙酯反复萃取。合并有机相, 用  $\text{NaHCO}_3$  饱和溶液和水反复洗涤。蒸出溶剂得 6.2g  $\text{L-(1-BOC 哌啶-2-基) 甲醇}$ , 按实施例 21 中的方法, 可将此取代甲醇转变成  $\text{L-(1-BOC 哌啶-2-基) 甲基溴}$ 。

### 实施例 23

*L*-BOC-脯氨酸醇(2%乙醇溶液,  $[\alpha]_D$  为 $-54.9$ ; *m. p.*  $59-60^\circ\text{C}$ )与三苯膦及  $\text{CBr}_4$  反应, 得到 *L*-(1-BOC 吡咯烷-2-基)甲基溴。

#### 实施例 24

搅拌下, 向 21ml 丙二酸二乙酯中加入 15g 叔丁醇钾的 50ml *N*-甲基吡咯烷酮悬浮液, 然后在约  $40-50^\circ\text{C}$ , 15-20 分钟内滴加入 22g 3-叔丁氧基羰基氨基丙基溴的 5ml *N*-甲基吡咯烷酮溶液, 加热混合物, 在  $50^\circ\text{C}$  保持 18 小时以上, 然后冷却, 用水(150ml)稀释, 用乙酸乙酯萃取。合并有机相经常规处理后, 蒸出溶剂得到 42g 粗产物, 经硅胶色谱法提纯后(洗脱剂 9:1 己烷-乙酸乙酯), 得到 32g 油状物: 5-叔丁氧基羰基氨基-2-乙氧基羰基戊酸乙酯(5-BOC 氨基-2-乙氧基羰基戊酸乙酯)。

*I. R.* (纯品):  $3400, 300, 1710\text{cm}^{-1}$

*N*-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.2-1.3(*t*); 1.4-1.45(*s*); 1.45-1.6(*m*); 1.85-1.95(*m*); 3.05-3.2(*q*); 3.15-3.4(*t*); 4.1-4.25(*q*); 4.6(*s*)。

同样, 用相应的丙二酸酯作原料, 可制备下列化合物:

4-BOC-氨基-2-甲氧基羰基-丁酸甲酯,

8-BOC-氨基-2-乙氧基羰基-辛酸甲酯,

2-甲氧基羰基-4-(吡咯烷-1-基)-丁酸甲酯,

2-甲氧基羰基-4-(哌啶-1-基)-丁酸甲酯,

2-甲氧基乙基羰基-4-(吗啉-1-基)-丁酸甲氧基乙酯,

(*R*)-2-甲氧基羰基-4-(1-*BOC*-吡咯烷-2-基)-丁酸甲酯,

(*S*)-2-乙氧基羰基-4-(1-*BOC*-哌啶烷-2-基)-丁酸乙酯,

(*S*)-2-乙氧基羰基-4-(1-*BOC*-哌啶烷-4-基)-丁酸乙酯,

(*S*)-2-乙氧基羰基-4-(1-苄基-哌啶烷-3-基)-丁酸乙酯,

2-乙氧基羰基-4-(吡啶-3-基)-丁酸乙酯,

2-乙氧基羰基-4-(吡啶-4-基)-丁酸乙酯,

2-乙氧基羰基-4-(吡啶-2-基)-丁酸乙酯,

(*S*)-2-甲氧基羰基-4-(1-*BOC*-吡咯烷-2-基)-丁酸甲酯。

## 实施例 25

搅拌下,向 0.39g 氢化钠(80%,分散在矿物油中)的 20ml 苯悬浮液中,加入 5-*BOC*-氨基-2-乙氧基羰基-戊酸乙酯(4g)的 10ml 苯的溶液。混合物于室温下保持 15 分钟,然后加热到 45℃ 约 30 分钟,直至得到一透明溶液,冷至 6-8℃,然后约 1.15 小时内加入 3.3g 过氧化苯甲酰的 20ml 苯溶液。继续搅拌 30 分钟以上,然后加入 0.4g 三苯基膦。15 分钟后,用冷水稀释混合物。有机相用 5%

$\text{NaHCO}_3$  水, 5%  $\text{KHSO}_4$  和水反复洗涤, 干燥蒸干得到 5.2 克粗产品。经硅胶色谱法纯化, 1 : 1 的己烷 : 己烷—乙酸乙酯梯度洗脱, 得 3.8g 5- $\text{BOC}$ -氨基-2-苯甲酰基氧基-2-乙氧基羰基-戊酸乙酯(油状)。

$\text{TLC}(10 : 1 \text{ CH}_2\text{Cl}_2 - \text{Et}_2\text{O}) R_f = 0.5$

$I. R. (-\text{NH}-3400\text{cm}^{-1})(\text{C}=\text{O } 1740\text{cm}^{-1} \text{ 宽峰})(\text{芳环 } 1600\text{cm}^{-1})$

$\text{NMR CDCl}_3/\text{TMS}) : (\delta) = 1.25-1.35t; 1.45s; 1.55-1.75m; 2.3-2.45m; 3.1-3.25q; 4.2-4.35q; 4.55s; 7.4-7.65m; 8.05-8.15m$

并得到 0.7g 5- $\text{BOC}$ -氨基-2-羟基-2-乙氧基羰基-戊酸乙酯(油状)

$\text{TLC}(10 : 1 \text{ CH}_2\text{Cl}_2 - \text{Et}_2\text{O}) R_f = 0.5$

$I. R. (-\text{OH}-\text{ancl}-\text{NH}-3400\text{cm}^{-1})(\text{C}=\text{O } 1740\text{cm}^{-1} \text{ 宽峰})$

$\text{NMR CDCl}_3/\text{TMS}) : (\delta) = 1.2-1.35t; 1.43s; 1.45-1.6m; 2.0-2.1m; 3.05-3.2q; 3.2-4.05 \text{ 宽峰}; 4.21-4.35q; 4.6s$

## 实施例 26

用实施例 25 中的方法, 将按实施例 24 中方法制得的丙二酸烷基酯, 制备成下列化合物:

4- $\text{BOC}$ -氨基-2-羟基-2-甲氧基羰基-丁酸甲酯,

8- $\text{BOC}$ -氨基-2-羟基-2-乙氧基羰基-辛酸甲酯,

2-甲氧基羰基-2-羟基-4-(吡咯烷-1-基)-丁酸甲酯,

2-羟基-2-甲氧基羰基-4-(哌啶-1-基)-丁酸甲酯，

2-羟基-2-甲氧基乙基羰基-4-(吗啉-1-基)-丁酸甲氧基乙酯，

(*R*)-2-甲氧基羰基-4-(1-*BOC*-吡咯烷-2-基)-丁酸甲酯，

(*S*)-2-乙氧基羰基-4-(1-*BOC*-哌啶烷-2-基)-丁酸乙酯，

(*S*)-2-乙氧基羰基-4-(1-*BOC*-哌啶烷-4-基)-丁酸乙酯，

(*S*)-2-乙氧基羰基-4-(1-苄基-哌啶烷-3-基)-丁酸乙酯，

2-羟基-2-乙氧基羰基-4-(吡啶-3-基)-丁酸乙酯，

2-羟基-2-乙氧基羰基-4-(吡啶-4-基)-丁酸乙酯，

2-羟基-2-乙氧基羰基-4-(吡啶-2-基)-丁酸乙酯，

(*S*)-2-羟基-2-甲氧基羰基-4-(1-苄基-吡咯烷-3-基)-丁酸甲酯，

4-*BOC*-氨基-2-苯甲酰氧基-2-甲氧基羰基-丁酸甲酯，

8-*BOC*-氨基-2-苯甲酰氧基-2-乙氧基羰基-辛酸乙酯，

2-苯甲酰氧基-2-甲氧基羰基-4-(吡咯烷-1-基)-丁酸甲酯，

2-苯甲酰基氧基-2-甲氧基乙基羰基-4-(吗啉-1-基)-丁

酸(甲氧基乙基)酯,

2-苯甲酰氧基-2-甲氧基羰基-4-(哌啶-1-基)-丁酸甲酯,

(*R*)-2-苯甲酰氧基-2-甲氧基羰基-4-(1-*BOC*-吡咯烷-2-基)-丁酸甲酯,

(*S*)-2-苯甲酰氧基-2-甲氧基羰基-4-(1-*BOC*-哌啶-2-基)-丁酸乙酯,

(*S*)-2-苯甲酰氧基-2-甲氧基羰基-4-(1-*BOC*-哌啶-4-基)-丁酸乙酯,

(*S*)-2-苯甲酰氧基-2-甲氧基羰基-4-(1-*BOC*-哌啶-3-基)-丁酸乙酯,

2-苯甲酰氧基-2-乙氧基羰基-4-(吡啶-3-基)-丁酸乙酯,

2-苯甲酰氧基-2-乙氧基羰基-4-(吡啶-4-基)-丁酸乙酯,

2-苯甲酰氧基-2-乙氧基羰基-4-(吡啶-2-基)-丁酸乙酯,

(*S*)-2-苯甲酰氧基-2-甲氧基羰基-4-(1-*BOC*-吡咯烷-2-基)-丁酸甲酯。

#### 实施例 27

将 4g 5-*BOC*-氨基-2-苯酰氧基-2-乙氧基羰基-戊酸乙酯和 2g  $K_2CO_3$  的 40ml 无水甲醇混合物冷至 0-5℃, 搅拌 1 小时。滤掉过量的  $K_2CO_3$ , 用 2*N* *HCl* 将溶液酸化剂 *pH* 为 6, 过滤除去盐。减压蒸去溶剂, 残余物在冷水和乙酸乙酯中分开。用 5%  $K_2CO_3$  冷溶液反复洗洗有机相, 然后用水洗至中性, 用硫酸钠干燥, 蒸干。残

余物(3g)在 30g 硅胶柱上用 95 : 5 到 80 : 20 的己烷—乙酸乙酯的洗脱液洗脱,得到苯甲酸甲酯和 1.8g —5—*BOC*—氨基—2—羟基—2—甲氧基羰基—戊酸甲酯(油状)。

*TLC*(4 : 6 乙酸乙酯—己烷)*R<sub>f</sub>*=0.19

*I. R.* : (—*OH**t* —*NH*— 3400 $\text{cm}^{-1}$  宽峰)(*C=O* 1730 $\text{cm}^{-1}$  宽峰)

*NMR*( $\text{CDCl}_3$ /*TMR*) : ( $\delta$ )1.45s;1.45—1.6m;2.0—2.1m;3.05—3.2q;3.8s;4.6s。

用 20%*KHSO*<sub>4</sub> 酸化碱性的萃取液,然后用乙酸乙酯萃取,得到 0.17g 5—*BOC*—氨基—2—羟基—2—甲氧基羰基—戊酸(油状)。

*TLC*(3 : 1 : 1 正丁醇—乙酸—水)*R<sub>f</sub>*=0.54

### 实施例 28

用实施例 27 的方法,将按实施例 26 的方法制得的 2—苯甲酰氧基衍生物制备成下列化合物:

4—*BOC*—氨基—2—羟基—2—甲氧基羰基—丁酸甲酯,

8—*BOC*—氨基—2—羟基—2—乙氧基羰基—辛酸甲酯,

2—甲氧基羰基—2—羟基—4—(吡咯烷—1—基)—丁酸甲酯,

2—羟基—2—甲氧基羰基—4—(哌啶—1—基)—丁酸甲酯,

2—羟基—2—甲氧基乙基羰基—4—(吗啉—1—基)—丁酸甲氧基甲酯,

(*R*)—2—羟基—2—甲氧基羰基—4—(1—*BOC*—吡咯烷—2—基)—丁酸甲酯,

(S)-2-羟基-2-甲氧基羰基-4-(1-BOC-哌啶烷-2-基)-  
-丁酸甲酯,

(S)-2-羟基-2-甲氧基羰基-4-(1-BOC-哌啶烷-4-基)-  
-丁酸甲酯,

(S)-2-羟基-2-甲氧基羰基-4-(1-苄基-哌啶烷-3-基)-  
-丁酸甲酯,

2-羟基-2-乙氧基羰基-4-(吡啶-3-基)-丁酸甲酯,

2-羟基-2-乙氧基羰基-4-(吡啶-4-基)-丁酸甲酯,

2-羟基-2-乙氧基羰基-4-(吡啶-2-基)-丁酸甲酯,

(S)-2-羟基-2-甲氧基羰基-4-(1-BOC-吡咯烷-3-基)-  
-丁酸甲酯,

以及它们的半酯为:

4-BOC-氨基-2-羟基-2-甲氧基羰基-丁酸,

8-BOC-氨基-2-羟基-2-甲氧基羰基-辛酸,

(S)-2-羟基-2-甲氧基羰基-4-(1-BOC-哌啶-2-基)-  
丁酸,

(S)-2-羟基-2-甲氧基羰基-4-(1-BOC 哌啶-4-基)-丁  
酸,

(S)-2-羟基-2-甲氧基羰基-4-(1-苄基-哌啶-3-基)-  
丁酸,

2-羟基-2-甲氧基羰基-4-(吡啶-3-基)-丁酸,

2-羟基-2-甲氧基羰基-4-(吡啶-4-基)-丁酸,

2-羟基-2-甲氧基羰基-4-(吡啶-2-基)-丁酸,

(*R*)和(*S*)-2-羟基-2-甲氧基羰基-4-(1-*BOC*-吡咯烷-3-基)-丁酸,

### 实施例 29

将 0.3g  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  溶于 1.5ml 水中,用甲醇稀释溶液至总体积为 10ml。将此溶液先冷到 0—5℃,然后加到 1g 5-*BOC*-氨基-2-羟基-2-甲氧基羰基-戊酸甲酯的 10ml 甲醇溶液中,在 0℃ 冷却。此混合物在 0—5℃、轻轻搅拌下,放置 24 小时。过滤分离白色晶体沉淀,用甲醇洗涤,干燥,得到 0.86g 5-*BOC*-氨基-2-羟基-2-羧基-戊酸锂盐(*m. p.* >300℃)。

*TLC*(3 : 1 : 1 正丁醇—乙酸—水)*R<sub>f</sub>*=0.54

*I. R.* ( $\text{C}=\text{O}$  1700 $\text{cm}^{-1}$ )( $\text{COO}-$ 1595 $\text{cm}^{-1}$ ,1620 $\text{cm}^{-1}$ )

( $-\text{OH}$ , $-\text{NH}-$ 3500—3300 $\text{cm}^{-1}$ )。

先将 0.5g 锂盐的 2ml 水溶液预先冷至 5—8℃,然后搅拌下用预先冷却的 5ml 乙酸乙酯处理,并用 5%的  $\text{KHSO}_4$  溶液酸化到 *pH* 为 5—5.5。继续搅拌数分钟,分离有机相,用硫酸镁干燥,蒸干,得到 0.39g 5-*BOC*-氨基-2-羟基-2-羧基-5-戊酸:

*TLC*(3 : 1 : 1 正丁醇—乙酸—水)*R<sub>f</sub>*=0.54

### 实施例 30

按照实施例 29 的方法,以实施例 28 的酯和半酯为酯原料,用锂

的水合物水解制备下列游离的酸及其锂盐：

4-*BOC*-氨基-2-羟基-2-羧基-丁酸，

8-*BOC*-氨基-2-羟基-2-羧基-辛酸，

(*S*)-2-羟基-2-羧基-4-(1-*BOC*-哌啶烷-2-基)-丁酸，

(*S*)-2-羟基-2-羧基-4-(1-*BOC*-哌啶烷-4-基)-丁酸，

(*R*)和(*S*)-2-羟基-2-羧基-4-(1-*BOC*-吡咯烷-2-基)-丁酸，

### 实施例 31

约 0℃下，用 5ml 的 *LiOH* 水-甲醇溶液水解 0.45g 2-羟基-2-甲氧羰基-4-(哌啶-1-基)-丁酸甲酯的 6ml 甲醇溶液。过滤沉淀，得到 0.32g 4-(哌啶-1-基)-2-羟基-2-羧基-丁酸锂盐。在离子交换柱上例如，10ml *Biorak AG 4-XA*(阴离子的)]用水洗脱上述的水溶液。冷冻干燥洗液后得到游离的 4-(哌啶-1-基)-2-羟基-2-羧基-丁酸：

2-羟基-2-羧基-4-(哌啶烷-1-基)-丁酸，

2-羟基-2-羧基-4-(吗啉-1-基)-丁酸，

(*S*)-2-羟基-2-羧基-4-(1-苄基-哌啶烷-3-基)-丁酸，

2-羟基-2-羧基-4-(吡啶-3-基)-丁酸，

2-羟基-2-羧基-4-(吡啶-4-基)-丁酸，

2-羟基-2-羧基-4-(吡啶-2-基)-丁酸。

### 实施例 32

在 $-5^{\circ}\text{C}-0^{\circ}\text{C}$ 下,将三氟乙酸(1ml)加到 1g 5-*BOC*-氨基-2-羟基-甲氧基羰基-戊酸甲酯的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液中。将混合物  $0^{\circ}\text{C}$  下放置过夜,在保持  $0-15^{\circ}\text{C}$  的浴器中,减压蒸干。用无水乙醚稀释,再蒸干,这样反复多次,然后将残余物悬浮在乙醚-己烷混合物中,置于冰箱中, $-5-0^{\circ}\text{C}$  下保存 24 小时,得到 5-铵-2-羟基-2-甲氧基羰基-戊酸甲酯三氟乙酸盐,熔点为  $82-85^{\circ}\text{C}$ ,

$\text{TLC}(3:1:1 \text{ 正丁醇}-\text{乙酸}-\text{水})R_f=0.54$

$\text{I. R. } (\text{C}=\text{O } 1700\text{cm}^{-1})(\text{COO}-1595\text{cm}^{-1}, 1620\text{cm}^{-1})$

$\text{NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMR}): (\delta)=1.45-1.6\text{m}; 1.85-2.0\text{m}, 2.75-2.9\text{t}; 3.35\text{s}; 3.7\text{s}; 7.3-7.8 \text{ 宽峰}。$

预先冷却 0.3g 上述盐的 1ml 水溶液,用乙酸乙酯(4ml)和过量的 20%磷酸氢二钠溶液处理。分离有机相,干燥,蒸干,得到 0.2g 5-氨基-2-羟基-2-甲氧基羰基-戊酸甲酯。

类似地,可得到下列羟基丙二酸酯的三氟乙酸盐或游离碱:

4-氨基-2-羟基-2-甲氧基羰基-丁酸甲酯,

8-氨基-2-羟基-2-甲氧基羰基-辛酸甲酯,

(*R*)-2-羟基-2-甲氧基羰基-4-(吡咯烷-2-基)-丁酸甲酯,

(*S*)-2-羟基-2-甲氧基羰基-4-(吡咯烷-2-基)-丁酸甲酯,

(*S*)-2-羟基-2-甲氧基羰基-4-(哌啶烷-4-基)-丁酸甲

酯,

(*R*)-2-羟基-2-甲氧基羰基-4-(哌啶烷-4-基)-丁酸甲酯,

(*S*)-2-羟基-2-甲氧基羰基-4-(吡咯烷-2-基)-丁酸甲酯,

(*R*)-2-羟基-2-甲氧基羰基-4-(哌啶烷-2-基)-丁酸甲酯,

(*R*)-2-羟基-2-甲氧基羰基-4-(哌啶烷-2-基)-丁酸甲酯,

(*S*)-2-羟基-2-甲氧基羰基-4-(哌啶烷-2-基)-丁酸甲酯,

### 实施例 33

用实施例 31 的步骤,在甲醇中用 *LiOH* 水解,然后通过阴离子树脂上的离子交换去成盐作用,得到下列羟基丙二酸锂盐和/或游离酸:

4-氨基-2-羟基-2-羧基-丁酸,

8-氨基-2-羟基-2-羧基-辛酸,

(*R*)-2-羟基-2-羧基-4-(吡咯烷-2-基)-丁酸,

(*S*)-2-羟基-2-羧基-4-(哌啶烷-2-基)-丁酸,

(*S*)-2-羟基-2-羧基-4-(哌啶烷-2-基)-丁酸,

(*S*)-2-羟基-2-羧基-4-(哌啶烷-4-基)-丁酸,

(R)-2-羟基-2-羧基-4-(哌啶烷-3-基)-丁酸,  
(R)-2-羟基-2-羧基-4-(哌啶烷-2-基)-丁酸,  
(S)-2-羟基-2-羧基-4-(吡咯烷-2-基)-丁酸,  
(R)-2-羟基-2-羧基-4-(哌啶烷-4-基)-丁酸,  
(S)-2-羟基-2-羧基-4-(哌啶烷-3-基)-丁酸,  
5-氨基-2-羟基-2-羧基-戊酸。

#### 实施例 34

在  $-10-5^{\circ}\text{C}$  下, 用 0.2ml 1:1 的二氯甲烷: 三氟乙酸混合物处理 0.2g 4-BOC-氨基-2-羟基-2-羧基丁酸, 保持此温度 12 小时。小心减压蒸去溶剂后, 用乙醚-己烷结晶得到 60mg 4-铵-2-羟基-2-羧基-丁酸三氟乙酸盐。

#### 实施例 35

用类似实施例 32 的方法, 实施例 25 和 26 的 BOC-氨基衍生物与三氟乙酸反应, 得到下列化合物:

5-氨基-2-苯甲酰氧基-2-乙氧基羧基-戊酸乙酯,  
4-氨基-2-羟基-2-甲氧基羧基-丁酸甲酯,  
8-氨基-2-羟基-2-乙氧基羧基-辛酸乙酯,  
(R)-2-羟基-2-乙氧基羧基-4-(吡咯烷-2-基)-丁酸乙酯,  
(S)-2-羟基-2-乙氧基羧基-4-(哌啶-2-基)-丁酸乙酯,  
(S)-2-羟基-2-乙氧基羧基-4-(哌啶-4-基)-丁酸乙酯,

(S)-2-羟基-2-甲氧基羰基-4-(1-BOC-吡咯烷-2-基)-  
-丁酸甲酯,

4-氨基-2-苯甲酰基氧基-2-甲氧基羰基-丁酸甲酯,

8-氨基-2-苯甲酰基氧基-2-乙氧基羰基-丁酸乙酯,

(R)-2-苯甲酰基氧基-2-甲氧基羰基-4-(吡咯烷-2-基)-  
-丁酸甲酯,

(S)-2-苯甲酰基氧基-2-乙氧基羰基-4-(哌啶-2-基)-  
-丁酸乙酯,

(S)-2-苯甲酰基氧基-2-乙氧基羰基-4-(哌啶-4-基)-  
-丁酸乙酯,

(S)-2-苯甲酰基氧基-2-甲氧基羰基-4-(吡咯烷-2-基)-  
-丁酸甲酯,

### 实施例 36

2-羟基-2-羧基-5-氨基-戊酸锂盐的水溶液用 *N* 的 *HCl* 中和至 *pH* 为 7.05, 加入化学计量的氯化钡溶液。混合物在室温下保持 20 分钟, 沉淀出 2-羟基-2-羧基-5-氨基-戊酸钡盐, 过滤, 减压干燥。钡盐 *m. p.* 268—270°C 并分解。

### 实施例 37

与实施例 25 类似, 丙二酸二乙酯与对-甲基苯磺酸的(2-吡啶基)甲醇酯发生烷基化反应, 生成 2-乙氧基羰基-3-(吡啶-2-基)-丙酸乙酯油状物。

*I. R.* (纯): 3000, 1720, 1600  $\text{cm}^{-1}$ ,

*H-NMR* ( $\text{CDCl}_3/\text{TMR}$ ) : 1.15—1.25(*t*); 3.3—3.4(*d*); 4.05—4.15(*t*); 4.1—4.25(*q*); 7.05—7.25(*m*); 7.5—7.65(*m*); 8.45—8.55(*m*)。

接着(按实施例 25 中的方法)与过氧化苯甲酰反应,生成 2-苯甲酰基氧基-2-乙氧羰基-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯油状物。

*I. R.* (纯): 3000, 1720, 1600  $\text{cm}^{-1}$ ,

*H-NMR* ( $\text{CDCl}_3/\text{TMR}$ ) : 1.2—1.35(*t*); 3.9(*s*); 4.25—4.4(*m*); 7.05—7.15(*m*); 7.35—7.45(*t*); 7.45—7.6(*m*); 7.9—8.0(*m*) 8.45—8.5(*m*)。

接下来按实施例 27 中的方法进行酯交换(甲醇/ $\text{K}_2\text{CO}_3$ ),得到一晶状物质:

2-羟基-2-甲氧基羰基-3-(吡啶-2-基)-丙酸甲酯。

*m. p.* 121—124°C

*I. R.* (液体石蜡) 2900, 1720, 1600  $\text{cm}^{-1}$

*H-NMR* ( $\text{CDCl}_3/\text{TMR}$ ): 3.5(*s*); 3.75(*s*); 6.7(*s*); 7.1—7.25(*m*); 7.6—7.7(*m*); 8.4—8.5(*m*)。