

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D207/12



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97198532.4

C07D207/273 C07D211/58
C07D401/02 C07D401/04
C07D401/06 C07D401/12
C07D401/14 C07D403/02
C07D403/04 C07D403/06
C07D403/12 C07D403/14

[45] 授权公告日 2004 年 10 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1171870C

[22] 申请日 1997.8.7 [21] 申请号 97198532.4

[30] 优先权

[32] 1996.8.8 [33] US [31] 60/023,742

[32] 1997.5.8 [33] US [31] 60/046,867

[86] 国际申请 PCT/US1997/013875 1997.8.7

[87] 国际公布 WO1998/005336 英 1998.2.12

[85] 进入国家阶段日期 1999.4.5

[71] 专利权人 史密丝克莱恩比彻姆公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72] 发明人 小 R·W·马奎斯 D·F·维伯

Y·如 S·罗卡斯特洛

审查员 任 怡

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 温宏艳

A61K 31/40 A61K 31/445

A61K 31/454 A61K 31/4545

A61K 31/47 A61K 31/4709

A61K 31/4725 A61K 31/535

A61P 19/08 A61P 19/10

权利要求书 44 页 说明书 134 页

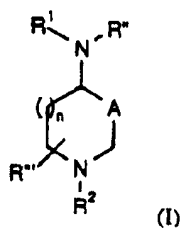
[54] 发明名称 半胱氨酸蛋白酶抑制剂

[57] 摘要

本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中 A 是 C(O) 或 CH(OH); R¹ 是 (1)、(2)、(3) 或 (4); R² 是 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基-C₀₋₆ 烷基、Ar-C₀₋₆ 烷基、杂环-C₀₋₆ 烷基、R⁵C(O)-、R⁵C(S)-、R⁵SO₂-、R⁵OC(O)-、R⁵R'NC(O)-、R⁵R'NC(S)-、金刚烷基-C(O)- 或 (5); R³ 是 H、C₁₋₆ 烷基、Ar-C₀₋₆ 烷基或杂环-C₀₋₆ 烷基; R⁴ 是 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基-C₀₋₆ 烷基、Ar-C₀₋₆ 烷基或杂环-C₀₋₆ 烷基; 每个 R⁵ 独立是 H、C₂₋₆ 链烯基、C₂₋₆ 链炔基、杂环、Ar 或任选被 OR'、SR'、NR'₂、R'NC(O)OR⁵、CO₂R'、CO₂NR'₂、N(C=NH)NH₂、杂环或 Ar 取代的 C₁₋₆ 烷基; R⁶ 是 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基-C₀₋₆ 烷基、Ar-C₀₋₆ 烷基、杂环-C₀₋₆ 烷基、R⁵C(O)-、R⁵C(S)-、R⁵SO₂-、R⁵OC(O)-、R⁵R'NC(O)-、R⁵R'NC(S)-、R⁵HNCH(R')C(O)- 或 R⁵OC(O)NR'CH(R')C(O)-; 每个 R⁵ 独立为 C₃₋₆ 环烷基-C₀₋₆ 烷基、Ar-C₀₋₆ 烷基、杂环-C₀₋₆ 烷基、Ar-C₀₋₆ 烷氧基、杂环-C₀₋₆ 烷氧基或任选被 OR'、SR'、NR'₂、R'NC(O)OR⁵、CO₂R'、

CO₂NR'₂、N(C=NH)NH₂、杂环或 Ar 取代的 C₁₋₆ 烷基; R⁶ 是 H、C₁₋₆ 烷基、Ar-C₀₋₆ 烷基或杂环-C₀₋₆ 烷基和 R⁷ 是 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基-C₀₋₆ 烷基、Ar-C₀₋₆ 烷基、杂环-C₀₋₆ 烷基、R⁵C(O)-、R⁵C(S)-、R⁵SO₂-、R⁵OC(O)-、R⁵R'NC(O)-、R⁵R'NC(S)-、R⁵HNCH(R')C(O)- 或 R⁵OC(O)NR'CH(R')C(O)-; 或 R⁶ 和 R⁷ 连接形成吡咯烷、哌啶或吗啉环; 每个 R 独立为 H、C₁₋₆ 烷基、Ar-C₀₋₆ 烷基或杂环-C₀₋₆ 烷基; R^{*} 是 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基-C₀₋₆ 烷基、Ar-C₀₋₆ 烷基或杂环-C₀₋₆ 烷基; Y 是单键或 O; 每个 Z 独立为 CO 或 CH₂; 和 n 是 0、1 或 2; 它们是半胱氨酸蛋白酶,特别是组织蛋白酶 K 的抑制剂并用于治疗其中抑制骨丢失是一个要素的疾病。

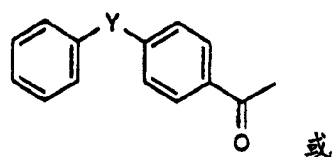
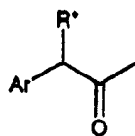
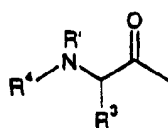
1. 根据式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:



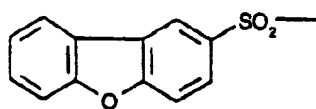
其中:

5 A 是 C(O) 或 CH(OH);

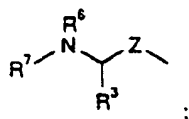
 R¹ 是



10



 R² 是 H, C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基-C₀₋₆ 烷基、Ar-C₀₋₆ 烷基、杂环-C₀₋₆ 烷基、R⁵C(O)-、R⁵C(S)-、R⁵SO₂-、R⁵OC(O)-、R⁵R'NC(O)-、R⁵R'NC(S)-、
15 金刚烷基-C(O)-或



20 R'' 是 H、C₁₋₆ 烷基、Ar-C₀₋₆ 烷基或杂环-C₀₋₆ 烷基;

 R''' 是 H;

 每个 R³ 独立是 H、C₂₋₆ 链烯基、C₂₋₆ 链炔基、杂环、Ar 或任选被
OR、SR、CO₂R、CO₂NR₂、N(C=NH)NH₂、杂环或 Ar 取代的 C₁₋₆
烷基;

R^4 是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基、Ar- C_{0-6} 烷基、杂环- C_{0-6} 烷基、 $R^5C(O)-$ 、 $R^5C(S)-$ 、 R^5SO_2- 、 $R^5OC(O)-$ 、 $R^5R'NC(O)-$ 、 $R^5R'NC(S)-$ 、 $R'HNCH(R')C(O)-$ 或 $R^5OC(O)NR'CH(R')C(O)-$;

5 每个 R^5 独立为 C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基、Ar- C_{0-6} 烷基、杂环- C_{0-6} 烷基、Ar- C_{0-6} 烷氧基、杂环- C_{0-6} 烷氧基或任选被 OR' 、 SR' 、 NR'_2 、 CO_2R' 、 $CO_2NR'_2$ 、 $N(C=NH)NH_2$ 、杂环或 Ar 取代的 C_{1-6} 烷基;

R^6 是 H、 C_{1-6} 烷基、Ar- C_{0-6} 烷基或杂环- C_{0-6} 烷基和 R^7 是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基、Ar- C_{0-6} 烷基、杂环- C_{0-6} 烷基、 $R^5C(O)-$ 、 $R^5C(S)-$ 、 R^5SO_2- 、 $R^5OC(O)-$ 、 $R^5R'NC(O)-$ 、 $R^5R'NC(S)-$ 、
10 $R'HNCH(R')C(O)-$ 或 $R^5OC(O)NR'CH(R')C(O)-$; 或 R^6 和 R^7 连接形成吡咯烷、哌啶或吗啉环;

每个 R' 独立为 H、 C_{1-6} 烷基、Ar- C_{0-6} 烷基或杂环- C_{0-6} 烷基;

R^* 是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基、Ar- C_{0-6} 烷基或杂环- C_{0-6} 烷基;

15 Ar 指未取代的苯基或萘基; 或由一个或多个 Ph- C_{0-6} 烷基、杂环- C_{0-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、Ph- C_{0-6} 烷氧基、杂环- C_{0-6} 烷氧基、OH; 或由选自 C_{1-4} 烷基、 CF_3 、 NO_2 、CN、F、Cl、Br 和 I 的 1-3 个基团取代的或由亚甲基二氧基取代的苯基或萘基;

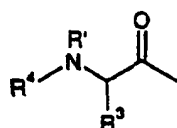
Y 是单键或 O;

20 每个 Z 独立为 CO 或 CH_2 ; 和

n 是 0、1 或 2,

所述“杂环”代表稳定的 5-7 元单环或稳定的 7-10 元双环杂环, 它可以是饱和或不饱和的, 是由碳原子和 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子组成的, 其中氮和硫杂原子可任选被氧化并可任选季铵化氮原子。

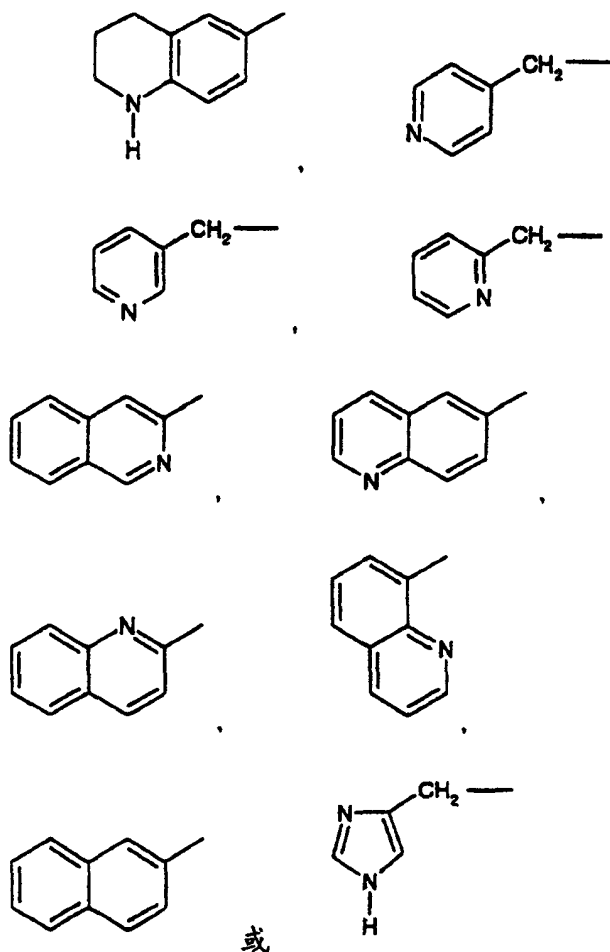
25 2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是



3. 根据权利要求 2 的化合物, 其中 R^4 是 $R^5C(O)-$ 、 R^5SO_2- 、
5 $R^5OC(O)-$ 。

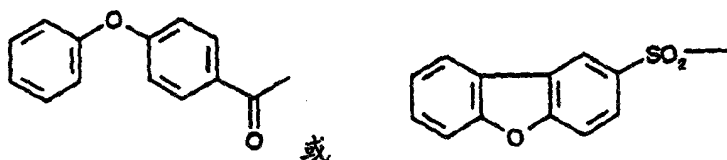
4. 根据权利要求 3 的化合物, 其中所述的 R^1 基团中的 R^5 是 $Ar-C_{0-6}$ 烷基或杂环- C_{0-6} 烷基。

5. 根据权利要求 4 的化合物, 其中所述的 R^1 基团中的 R^5 是苯基或苄基, 它们是未取代的或被一个或两个下列基团取代: Cl、Br、F、
10 CF_3 、 C_{1-4} 烷基、OH、 C_{1-4} 烷氧基、CN、 $CONH_2$ 、 NH_2 、或 NO_2 , 或被亚甲基二氧基取代, 或是下列基团:

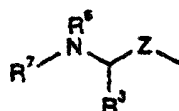


6.根据权利要求2的化合物,其中所述的 R^1 基团中, R^1 是H或 CH_3 和 R^3 是异丁基。

7.根据权利要求1的化合物,其中 R^1 是



5 8.根据权利要求1的化合物,其中 R^2 是

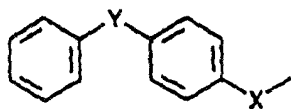


9. 根据权利要求8的化合物,其中 R^7 是 $R^5OC(O)-$ 。

10. 根据权利要求9的化合物,其中所述的 R^7 基团中的 R^5 是 $Ar-C_{0-6}$ 烷基或杂环- C_{0-6} 烷基。

10 11.根据权利要求10的化合物,其中所述的 R^7 基团中的 R^5 是苯基或苄基,它们是未取代的或被一个或两个下列基团取代: Cl、Br、F、 CF_3 、 C_{1-4} 烷基、OH、 C_{1-4} 烷氧基、CN、 $CONH_2$ 、 NH_2 或 NO_2 或被亚甲基二氧基取代,或是2-、3-或4-吡啶基- CH_2- 。

12.根据权利要求1的化合物,其中 R^2 是



15 , 其中X是CO、 SO_2 或 CH_2-CO 和Y是单键或O。

13.根据权利要求8的化合物,其中所述的 R^2 基团中, R^6 是H或 CH_3 和 R^3 是异丁基。

14.根据权利要求1的化合物,其中 R^2 是 $Ar-C_{0-6}$ 烷基、杂环- C_{0-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基、 $Ar-C_{0-6}$ 烷基、杂环- C_{0-6} 烷基、 $R^5C(O)-$ 、 $R^5C(S)-$ 、 R^5SO_2- 、 $R^5OC(O)-$ 、 $R^5R'NC(O)-$ 、 $R^5R'NC(S)-$ 、

20

$R'HNCH(R')C(O)-$ 、 $R^5OC(O)NR'CH(R')C(O)-$ 、金刚烷基- $C(O)-$ 。

15.根据权利要求1的化合物，其中A是C(O)。

16.根据权利要求1的化合物，它为下列化合物或其药学上可接受的盐：

- 5 (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷醇；
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮；
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[4-(苄氧基苯甲酰胺)]-3-吡咯烷酮；
- (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[4-(联苯基乙酰基)]-3-吡咯烷醇；
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[4-(联苯基乙酰基)]-3-吡咯烷酮；
- (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷醇；
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮；
- (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(叔-丁氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷醇；
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(叔-丁氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮；
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-(氨基)戊酰基]-3-吡咯烷酮；
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-叔-丁氧基羰基-3-吡咯烷酮；
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮；

4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[N-叔-丁氧基羰基]乙酰基]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮;
4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[(乙酰基)氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-
4-甲基-2-[[叔-丁氧基羰基]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷醇;
4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[叔-丁氧基羰基]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2R)-
4-甲基-2-[[苄氧基羰基]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷醇;
4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2R)-4-甲基-2-
[[苄氧基羰基]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[(苄
氧基羰基)氨基]乙酰基]-3-吡咯烷醇;
4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[(苄氧基羰基)
氨基]乙酰基]-3-吡咯烷酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-
3-叔-丁氧基-[[苄氧基羰基]氨基]丙酰基]-3-吡咯烷醇;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-
2-[[苄氧基羰基]氨基]丙酰基]-3-吡咯烷醇;
4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-2-[[苄氧基
羰基]氨基]丙酰基]-3-吡咯烷酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[环己
烷丙酰基]-3-吡咯烷醇;
4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[环己烷丙酰基]-3-
吡咯烷酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-

4-甲基-2-[[[(4-吡啶甲氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷醇;
4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[(4-吡啶甲氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮;
(3RS, 4RS)- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-
4-甲基-2-[[[(2-吡啶甲氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷醇;
4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[(2-吡啶甲氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮;
(3RS, 4RS)- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-
4-甲基-2-[[[(3-吡啶甲氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷醇;
4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[(3-吡啶甲氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮;
(3RS, 4RS)- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(2-吡
啶基羰基)-3-吡咯烷醇;
4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(2-吡啶基羰基)-3-
吡咯烷酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-
4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-哌啶醇;
4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-哌啶酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[4-(联
苯基)乙酰基]-3-哌啶醇;
4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[4-(联苯基)乙酰
基]-3-哌啶酮;
(3RS, 4RS)- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-
4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-哌啶醇;
4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-哌啶酮;

4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-叔-丁氧基羰基-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[[[(苄氧基羰基)]异-丁氨基]乙酰基]-3-哌啶醇;

4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[[[(苄氧基羰基)]异-丁氨基]乙酰基]-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[(叔-丁氧基羰基)氨基]乙酰基]-3-哌啶醇;

4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[(叔-丁氧基羰基)氨基]乙酰基]-3-哌啶酮;

4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-(氨基)乙酰基]-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊酰基)-3-哌啶醇;

4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊酰基)-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苯甲酰基)-3-哌啶醇;

4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苯甲酰基)-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(乙酰基)-3-哌啶醇;

4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(乙酰基)-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(2-吡啶氧基乙酰基)-3-哌啶醇;

4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(2-吡啶氧基乙酰

基)-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[(苄氧基羰基)甲氨基]乙酰基]-3-哌啶醇;

4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[(苄氧基羰基)甲氨基]乙酰基]-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基]-3-哌啶醇;

4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基]-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[(苄氧基羰基)甲氨基]乙酰基]-3-吡咯烷醇;

4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[(苄氧基羰基)甲氨基]乙酰基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-(苯氧基)乙酰基]-3-吡咯烷醇;

4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-(苯氧基)乙酰基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)- 4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-(苯基)乙酰基]-3-吡咯烷醇;

4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-(苯基)乙酰基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)- 4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-乙酰基-3-吡咯烷醇;

4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-乙酰基-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)- 4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-氟基苯甲酰基)-3-吡咯烷醇;

4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-氰基苯甲酰基)-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)- 4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-叔-丁氧基羰基-3-吡咯烷醇;

4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-叔-丁氧基羰基-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)- 4-[[N^α-3-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-叔-丁氧基羰基-3-吡咯烷醇;

4-[[N^α-(3-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-叔-丁氧基羰基-3-吡咯烷酮;

4-[[N^α-(3-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(2-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮;

4-[[N^α idinyl 甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[4-吡啶甲氧基羰基]]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷醇;

4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[4-吡啶甲氧基羰基]]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷醇;

4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(3-异喹啉羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇;

4-[[N^α-(3-异喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[苄氧基羧基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-
[1-(金刚烷基)羧基]-3-吡咯烷醇;
4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[1-(金刚烷
基)羧基]-3-吡咯烷酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲
基-戊酰基)-3-吡咯烷醇;
4-[[N^α-(苄氧基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基-戊酰基)-3-
吡咯烷酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羧基)-D-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-
4-甲基-2-[[[苄氧基羧基]]氨基]戊酰基]-3-哌啶醇;
4-[[N^α-(苄氧基羧基)-D-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[苄氧基羧基]]氨基]戊酰基]-3-哌啶酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(叔-丁氧基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-
[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羧基]]氨基]戊酰基]-3-哌啶醇;
4-[[N^α-(叔-丁氧基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[苄氧基羧基]]氨基]戊酰基]-3-哌啶酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羧基)-N^ε-(叔-丁氧基羧基)-L-赖氨酸
基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羧基]]氨基]戊酰基]-3-哌
啶醇;
4-[[N^α-(苄氧基羧基)-N^ε-(叔-丁氧基羧基)-L-赖氨酸基]氨基]-1-
[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羧基]]氨基]戊酰基]-3-哌啶酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-
叔-丁氧基羧基-3-哌啶醇;
4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-叔-丁氧基
羧基-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮基酰基]氨基]-1-(4-甲基戊酰基)-3-哌啶醇;

4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮基酰基]氨基]-1-(4-甲基戊酰基)-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮基酰基]氨基]-1-[2-(苄氧基羰基)]异-丁氨基]乙酰基]-3-哌啶醇;

4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮基酰基]氨基]-1-[2-(苄氧基羰基)]异-丁氨基]乙酰基]-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N-2-(苄氧基羰基)]异-丁氨基]乙酰基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-哌啶醇;

4-[[N-2-(苄氧基羰基)]异-丁氨基]乙酰基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮基酰基]氨基]-1-(甲磺酰基)-3-哌啶醇;

4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮基酰基]氨基]-1-(甲磺酰基)-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮基酰基]氨基]-1-(苯磺酰基)-3-哌啶醇;

4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮基酰基]氨基]-1-(苯磺酰基)-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮基酰基]氨基]-1-(8-喹啉磺酰基)-3-吡咯烷醇;

4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮基酰基]氨基]-1-(8-喹啉磺酰基)-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮基酰基]氨基]-1-(2-吡啶基磺酰基)-3-吡咯烷酮;

4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮基酰基]氨基]-1-(2-吡啶基

磺酰基)-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2-丙氧基)羰基]-3-吡咯烷醇;

4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2-丙氧基)羰基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(3-甲基-1-丙氧基)羰基]-3-吡咯烷醇;

4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(3-甲基-1-丙氧基)羰基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(4-苯氧基)苯磺酰基]-3-吡咯烷醇;

4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(4-苯氧基)苯磺酰基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(4-苯氧基)苯磺酰基]-3-吡啶醇;

4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(4-苯氧基)苯磺酰基]-3-吡啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(3,4-二氯苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇;

4-[[N^α-(3,4-二氯苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(6-喹啉羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇;

4-[[N^α-(6-喹啉羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-4-[(2-二苯并呋喃磺酰基)氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇;

4-[(2-二苯并呋喃磺酰基)氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-4-[(2-二苯并呋喃磺酰基)氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]甲氨基]戊酰基]-3-吡咯烷醇;

4-[(2-二苯并呋喃磺酰基)氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]甲氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶醇;

4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(2-吡啶基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶醇;

4-[[N^α-(2-吡啶基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(3-氯苯甲酰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶醇;

4-[[N^α-(3-氯苯甲酰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(2-喹啉基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶醇;

4-[[N^α-(2-喹啉基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(3,4-二氯苯甲酰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶醇;

4-[[N^α-(3,4-二氯苯甲酰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(8-喹啉基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶醇;

4-[[N^α-(8-喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(3-异喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶醇;

4-[[N^α-(3-异喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(2-吡啶甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶醇;

4-[[N^α-(2-吡啶甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶醇;

4-[[N^α-(乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(对-三氟甲基苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶醇;

4-[[N^α-(对-三氟甲基苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(6-喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶醇;

4-[[N^α-(6-喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[2-(RS)-(3-联苯基)-4-甲基]氨基]戊酰基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶醇;

4-[[2-(RS)-[(3-联苯基)-4-甲基]氨基]戊酰基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[(苄氧基羧基)甲氨基]乙基]-3-哌啶醇;

4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[(苄氧基羰基)甲氨基]乙基]-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(*a*-甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基]]-3-哌啶醇;

4-[[N^α-(*a*-甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基]]-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(2-萘基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基]]-3-哌啶酮;

4-[[N^α-(2-萘基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基]]-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基]]-3-哌啶醇;

4-[[N^α-(苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基]]-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(3-异喹啉羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基]]-3-哌啶醇;

4-[[N^α-(3-异喹啉羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基]]-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[3-[(2-吡啶基)苯乙酰基]]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-哌啶醇;

4-[3-[(2-吡啶基)苯乙酰基]]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[3-[(2-吡啶基)苯乙酰基]]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(2-吡啶甲氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-哌啶醇;

4-[3-[(2-吡啶基)苯乙酰基]]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[2-(吡啶甲氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(2-苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇;

4-[[N^α-(2-苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
4-[[N^α-(叔-丁氧氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-
2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
4-[(L-亮氨酸基)氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]
戊基]-3-吡咯烷酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(2-喹啉羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-
甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇;
4-[[N^α-(2-喹啉羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(胡椒基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-
4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇;
4-[[N^α-(胡椒基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-
[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇;
4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(2-吡啶基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-
[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇;
4-[[N^α-(2-吡啶基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(2-硝基-*a*-甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨
基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇;
4-[[N^α-(2-硝基-*a*-甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-
甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(8-喹啉磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-

[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇;
4-[[N^α-(8-喹啉磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(2-萘基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-
[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇;
4-[[N^α-(2-萘基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(2-喹啉基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-
[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇;
4-[[N^α-(2-喹啉基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-
2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-
甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶醇;
4-[[N^α-(苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄
氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-
[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶醇;
4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲
基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-
[(2R)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶醇;
4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2R)-4-甲
基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2R)-4-
甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶醇;
4-[[N^α-(苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2R)-4-甲基-2-[[[(苄
氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-咪唑乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-
[(2R)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶醇;
4-[[N^α-(4-咪唑乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2R)-4-甲基-2-
[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-咪唑乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-
[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶醇;
4-[[N^α-(4-咪唑乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-
[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶醇;
4-[[N^α-(4-吡啶基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶酮;
4-[[N^α-(叔-丁氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苄氧基羰基)-
3-哌啶酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(8-喹啉磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苄
氧基羰基)-3-哌啶醇;
4-[[N^α-(8-喹啉磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苄氧基羰基)-3-
哌啶酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶基乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-
(苄氧基羰基)-3-哌啶醇;
4-[[N^α-(4-吡啶基乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苄氧基羰基)-
3-哌啶酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-咪唑乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苄
氧基羰基)-3-哌啶醇;
4-[[N^α-(4-咪唑乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苄氧基羰基)-3-
哌啶酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苄

氧基羰基)-3-哌啶醇;

4-[[N^α-(4-吡啶基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苄氧基羰基)-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(3-异喹啉基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇;

1-苄基-4-[[N^α-(3-异喹啉基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(3,4-二氯苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇;

1-苄基-4-[[N^α-(3,4-二氯苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(2-萘基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇;

1-苄基-4-[[N^α-(2-萘基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(2-喹啉基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇;

1-苄基-4-[[N^α-(2-喹啉基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(2-喹啉基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇;

1-苄基-4-[[N^α-(2-喹啉基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(胡椒基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇;

1-苄基-4-[[N^α-(胡椒基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]

基]-3-吡咯烷醇;

1-苄基-4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(6-羟基-2-萘基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇;

1-苄基-4-[[N^α-(6-羟基-2-萘基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(2-萘基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇;

1-苄基-4-[[N^α-(2-萘基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(6-喹啉基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇;

1-苄基-4-[[N^α-(6-喹啉基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(4-咪唑乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇;

1-苄基-4-[[N^α-(4-咪唑乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(4-吡啶基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇;

1-苄基-4-[[N^α-(4-吡啶基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

4-[[N^α-(叔-丁氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-苄氧基羰基-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基)羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-

1-[(2R)-4-甲基-2-[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇;

4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基)羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2R)-4-甲

基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基)羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[叔-丁氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基)羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[叔-丁氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基)羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-(氨基)戊基]-3-吡咯烷酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(2-甲基丙氧基)羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇;
4-[[N^α-(2-甲基丙氧基)羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(甲氨基)硫代羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇;
4-[[N^α-(甲氨基)硫代羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄甲氨基)羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇;
4-[[N^α-(苄甲氨基)羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(3,4-二氯苄氨基)羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇;
4-[[N^α-(3,4-二氯苄氨基)羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
(3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(3,4-二氯苄氨基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇;
1-苄基-4-[[N^α-(3,4-二氯苄氨基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(1,2,3,4-四氢-6-喹啉羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(对-甲苯磺酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷醇;

4-[[N^α-(1,2,3,4-四氢-6-喹啉羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(对-甲苯磺酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(1,2,3,4-四氢-6-喹啉羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(乙酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷醇;

4-[[N^α-(1,2,3,4-四氢-6-喹啉羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(乙酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(乙酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷醇;

4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(乙酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(对-甲苯磺酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷醇;

4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(对-甲苯磺酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(甲磺酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(甲磺酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(a-甲苯磺酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(a-甲苯磺酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-1-(2-苯乙基)-4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇;

1-(2-苯乙基)-4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-1-(2-苯乙基)-4-[[N^α-(2-喹啉基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇;

1-(2-苯乙基)-4-[[N^α-(2-喹啉基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-1-(2-苯乙基)-4-[[N^α-(2-萘基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇;

1-(2-苯乙基)-4-[[N^α-(2-萘基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-1-(2-苯乙基)-4-[[N^α-(α -甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇;

1-(2-苯乙基)-4-[[N^α-(α -甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-1-(2-苯乙基)-4-[[N^α-(2-硝基- α -甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇;

1-(2-苯乙基)-4-[[N^α-(2-硝基- α -甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(2-苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(4-吡啶基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇;

4-[[N^α-(2-苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(4-吡啶基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(2-苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(对-甲苯磺酰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇;

4-[[N^α-(2-苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(对-甲苯磺酰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(2-苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-

甲基-2-[[[4-咪唑乙酰基]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇;

4-[[N^α-(2-苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[4-咪唑乙酰基]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮];

(3RS, 4RS)-4-[(4-苯氧基苯甲酰基)氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[4-咪唑乙酰基]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮羧基]-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇;

1-(3-硝基苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-1-(2-硝基苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇;

1-(2-硝基苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-1-(4-氟苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇;

1-(4-氟苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-1-(4-溴苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇;

1-(4-溴苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇;

1-苄基-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

1-(3-氨基苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-1-(3-苄氧基苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羧基)-L-

亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇;

1-(3-苄氧基苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-1-(3-羟基苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇;

1-(3-羟基苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-1-乙基-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇;

1-乙基-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-1-环丙基甲基-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇;

1-环丙基甲基-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-1-(2-N,N-二甲基氨基乙基)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇;

1-(2-N,N-二甲基氨基乙基)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-1-(2-吗啉代乙基)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇;

1-(2-吗啉代乙基)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-1-(2-溴苄基)-4-[[N^α-(2-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇;

1-(2-溴苄基)-4-[[N^α-(2-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基)羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇; 4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基)羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基)羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇; 4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基)羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(2-吡啶甲氧基)羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇; 4-[[N^α-(2-吡啶甲氧基)羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(3-吡啶甲氧基)羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇; 4-[[N^α-(3-吡啶甲氧基)羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇; 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇; 4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(2-硝基-α-甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇; 1-苄基-4-[[N^α-(2-硝基-α-甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-

吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-

吡咯烷醇;

1-苄基-4-[[N^α-(苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(*a*-甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-

吡咯烷醇;

1-苄基-4-[[N^α-(*a*-甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷

酮;

(3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(2-萘磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-

吡咯烷醇;

1-苄基-4-[[N^α-(2-萘磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

(3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(2-萘基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-

哌啶醇;

1-苄基-4-[[N^α-(2-萘基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(2-喹啉基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-

哌啶醇;

1-苄基-4-[[N^α-(2-喹啉基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(2-萘磺酰基)氨基]-3-哌啶醇;

1-苄基-4-[[N^α-(2-萘磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-哌啶酮;

(3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-

[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷醇;

4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-

[[[苄氧基羰基]]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮。

17. 根据权利要求1的化合物, 它为下列化合物或其药学上可接受的盐:

4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-

[[[苄氧基羰基]]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮;

- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[4-(苄氧基苯甲酰胺)]-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[4-(联苯基乙酰基)]-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[苄氧基羰基]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[叔-丁氧基羰基]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-(氨基)戊酰基]-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-叔-丁氧基羰基-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[叔-丁氧基羰基]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(乙酰基)氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[叔-丁氧基羰基]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2R)-4-甲基-2-[[苄氧基羰基]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[(苄氧基羰基)氨基]乙酰基]-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-2-[[苄氧基羰基]氨基]丙酰基]-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[环己烷丙酰基]-3-吡咯烷酮;

- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(4-吡啶甲氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(2-吡啶甲氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(3-吡啶甲氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(2-吡啶基羰基)-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-哌啶酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[4-(联苯基)乙酰基]-3-哌啶酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-哌啶酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-叔丁氧基羰基-3-哌啶酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[[[(苄氧基羰基)]异-丁氨基]乙酰基]-3-哌啶酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[(叔-丁氧基羰基)氨基]乙酰基]-3-哌啶酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-(氨基)乙酰基]-3-哌啶酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊酰基)-3-哌啶酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苯甲酰基)-3-哌啶酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(乙酰基)-3-哌啶酮;

- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(2-吡啶氧基乙酰基)-3-哌啶酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[(苄氧基羰基)甲基]乙酰基]-3-哌啶酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基]-3-哌啶酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[(苄氧基羰基)甲基]乙酰基]-3-哌啶酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-(苯氧基)乙酰基]-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2-苯基)乙酰基]-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-乙酰基-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-氟基苯甲酰基)-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-叔-丁氧基羰基-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(3-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-叔-丁氧基羰基-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(3-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α idinyl 甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(4-吡啶甲氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基

- 2-[[[苄氧基羰基]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(3-异喹啉羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮];
- 4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[1-(金刚烷基)羰基]-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基-戊酰基)-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-D-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]氨基]戊酰基]-3-哌啶酮];
- 4-[[N^α-(叔-丁氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]氨基]戊酰基]-3-哌啶酮];
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-N^ε-(叔-丁氧基羰基)-L-赖氨酸]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]氨基]戊酰基]-3-哌啶酮];
- 4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-叔-丁氧基羰基-3-哌啶酮;
- 4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊酰基)-3-哌啶酮;
- 4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-(苄氧基羰基)]异-丁氨基]乙酰基]-3-哌啶酮;
- 4-[[N-2-(苄氧基羰基)]异-丁氨基]乙酰基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]氨基]戊酰基]-3-哌啶酮];
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(甲磺酰基)-3-哌啶酮;
- 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苯磺酰基)-3-哌啶酮;
- 4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(8-喹啉磺酰基)-3-吡咯烷酮;

4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(2-吡啶基磺酰基)-3-吡咯烷酮;

4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2-丙氧基)羰基]-3-吡咯烷酮;

4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(3-甲基-1-丙氧基)羰基]-3-吡咯烷酮;

4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(4-苯氧基)苯磺酰基]-3-吡咯烷酮;

4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(4-苯氧基)苯磺酰基]-3-哌啶酮;

4-[[N^α-(3,4-二氯苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

4-[[N^α-(6-喹啉羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

4-[(2-二苯并呋喃磺酰基)氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮;

4-[(2-二苯并呋喃磺酰基)氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]甲氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮;

4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮;

4-[[N^α-(2-吡啶基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮;

4-[[N^α-(3-氯苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮;

4-[[N^α-(2-喹啉羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮;

4-[[N^α-(3,4-二氯苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊

基)-3-哌啶酮;

4-[[N^α-(8-喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮;

4-[[N^α-(3-异喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮;

4-[[N^α-(2-吡啶甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮;

4-[[N^α-(乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮;

4-[[N^α-(对-三氟甲基苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮;

4-[[N^α-(6-喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮;

4-[[2-(RS)-[(3-联苯基)-4-甲基]氨基]戊酰基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮;

4-[[N^α-(苄氧基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[(苄氧基羧基)甲基]乙基]-3-哌啶酮;

4-[[N^α-(*α*-甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基])-3-哌啶酮;

4-[[N^α-(2-萘基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基])-3-哌啶酮;

4-[[N^α-(苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基])-3-哌啶酮;

4-[[N^α-(3-异喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基])-3-哌啶酮;

4-[3-[(2-吡啶基)苯乙酰基]]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[苄氧基羧基]氨基]戊酰基]-3-哌啶酮;

4-[3-[(2-吡啶基)苯乙酰基]]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[2-(吡啶甲氧基羧基)]氨基]戊酰基]-3-哌啶酮;

4-[[N^α-(2-苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
4-[[N^α-(叔-丁氧羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-
2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
4-[(L-亮氨酸基)氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]
戊基]-3-吡咯烷酮;
4-[[N^α-(2-喹啉羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
4-[[N^α-(胡椒基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
4-[[N^α-(2-吡啶基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
4-[[N^α-(2-硝基-*a*-甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲
基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
4-[[N^α-(8-喹啉磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
4-[[N^α-(2-萘基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
4-[[N^α-(2-喹啉基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-
2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
4-[[N^α-(苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄
氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶酮;
4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基
-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶酮;
4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2R)-4-甲基

- 2-[[[苄氧基羰基]氨基]戊基]-3-哌啶酮;
- 4-[[N^α-(苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2R)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]氨基]戊基]-3-哌啶酮];
- 4-[[N^α-(4-咪唑乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2R)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]氨基]戊基]-3-哌啶酮];
- 4-[[N^α-(4-咪唑乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]氨基]戊基]-3-哌啶酮];
- 4-[[N^α-(4-吡啶基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]氨基]戊基]-3-哌啶酮];
- 4-[[N^α-(叔-丁氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苄氧基羰基)-3-哌啶酮;
- 4-[[N^α-(8-喹啉磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苄氧基羰基)-3-哌啶酮;
- 4-[[N^α-(4-吡啶基乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苄氧基羰基)-3-哌啶酮;
- 4-[[N^α-(4-咪唑乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苄氧基羰基)-3-哌啶酮;
- 4-[[N^α-(4-吡啶基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苄氧基羰基)-3-哌啶酮;
- 1-苄基-4-[[N^α-(3-异喹啉基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;
- 1-苄基-4-[[N^α-(3,4-二氯苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;
- 1-苄基-4-[[N^α-(2-萘基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;
- 1-苄基-4-[[N^α-(2-喹啉基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

- 1-苄基-4-[[N^α-(2-噻啉基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;
- 1-苄基-4-[[N^α-(胡椒基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;
- 1-苄基-4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;
- 1-苄基-4-[[N^α-(6-羟基-2-萘基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;
- 1-苄基-4-[[N^α-(2-萘基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;
- 1-苄基-4-[[N^α-(6-噻啉基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;
- 1-苄基-4-[[N^α-(4-咪唑乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;
- 1-苄基-4-[[N^α-(4-吡啶基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(叔-丁氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-苄氧基羰基-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基)羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2R)-4-甲基-2-[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基)羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[叔-丁氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基)羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-(氨基)戊基]-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(2-甲基丙氧基)羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(甲氨基)硫代羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
- 4-[[N^α-(苯甲氨基)羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-

[[[苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

4-[[N^α-(3,4-二氯苯氨基)羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

1-苄基-4-[[N^α-(3,4-二氯苯氨基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

4-[[N^α-(1,2,3,4-四氢-6-喹啉羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(对-甲苯磺酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

4-[[N^α-(1,2,3,4-四氢-6-喹啉羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(乙酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(乙酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(对-甲苯磺酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(甲磺酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(*α*-甲苯磺酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

1-(2-苯乙基)-4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

1-(2-苯乙基)-4-[[N^α-(2-喹啉基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

1-(2-苯乙基)-4-[[N^α-(2-萘基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

1-(2-苯乙基)-4-[[N^α-(*α*-甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

1-(2-苯乙基)-4-[[N^α-(2-硝基-*α*-甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

- 4-[N^α-(2-苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(4-吡啶基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
- 4-[N^α-(2-苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[对-甲苯磺酰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
- 4-[N^α-(2-苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(4-咪唑乙酰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;
- 1-(3-硝基苄基)-4-[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;
- 1-(2-硝基苄基)-4-[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;
- 1-(4-氰基苄基)-4-[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;
- 1-(4-溴苄基)-4-[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;
- 1-苄基-4-[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;
- 1-(3-氨基苄基)-4-[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;
- 1-(3-苄氧基苄基)-4-[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;
- 1-(3-羟基苄基)-4-[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;
- 1-乙基-4-[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;
- 1-环丙基甲基-4-[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;
- 1-(2-N,N-二甲氨基乙基)-4-[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮;

酰基]氨基]-3-吡咯烷酮;

1-(2-吗啉代乙基)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-3-吡咯烷酮;

1-(2-溴苄基)-4-[[N^α-(2-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-3-吡咯烷酮;

4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基)羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基)羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

4-[[N^α-(2-吡啶甲氧基)羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

4-[[N^α-(3-吡啶甲氧基)羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮;

1-苄基-4-[[N^α-(2-硝基- α -甲苯磺酰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-3-吡咯烷酮;

1-苄基-4-[[N^α-(苯磺酰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-3-吡咯烷酮;

1-苄基-4-[[N^α-(α -甲苯磺酰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-3-吡咯烷酮;

1-苄基-4-[[N^α-(2-萘基磺酰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-3-吡咯烷酮;

1-苄基-4-[[N^α-(2-萘基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-3-哌啶酮;

1-苄基-4-[[N^α-(2-喹啉基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-3-哌啶酮;

1-苄基-4-[[N^α-(2-萘基磺酰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-3-哌啶酮;

4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酰基]氮甲基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[苄氧基羰基]]氮甲基]戊酰基]-3-吡咯烷酮。

18. 包含根据权利要求 1 的化合物和药学上可接受的载体的药用
组合物。

19. 权利要求 1 所定义的式(I)化合物在制备用于抑制骨丢失的药
物中的用途。

5 20. 权利要求 1 所定义的式(I)化合物在制备用于治疗骨质疏松的
药物中的用途。

21. 权利要求 1 所定义的式(I)化合物在制备用于治疗龈或牙周疾
病的药物中的用途。

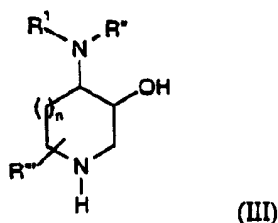
22. 权利要求 1 所定义的式(I)化合物在制备用于治疗以软骨或基
10 质过度降解为特征的疾病的药物中的用途。

23. 根据权利要求 22 化合物的用途, 其中以软骨或基质过度降解
为特征的疾病是骨关节炎或类风湿性关节炎。

24. 制备权利要求 1 所定义的式(I)化合物的方法, 它包括:

(A) 对于其中 A 为 CH(OH)的化合物而言:

15 (i) 使式(III)化合物或其盐:



其中 R¹、R^{''}、R^{'''}和 n 均如权利要求 1 中式(I)所定义, 带有任何被保护的
活性官能基, 与下列化合物反应:

(a) R⁵C(O)Cl, 其中 R⁵如权利要求 1 的式(I)中所定义; 或

(b) R⁵C(O)OH, 其中 R⁵如权利要求 1 的式(I)中所定义; 在 EDC
20 和 HOBT 的存在下; 或

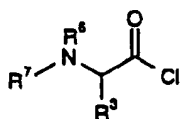
(c) R⁵C(O)H, 其中 R⁵如权利要求 1 的式(I)中所定义, 随后进行还
原反应; 或

(d) $R^5OC(O)Cl$, 其中 R^5 如权利要求 1 的式(I)中所定义, 在碱的存在下; 或

(e) R^5SO_2Cl , 其中 R^5 如权利要求 1 的式(I)中所定义, 在碱存在下; 或

5

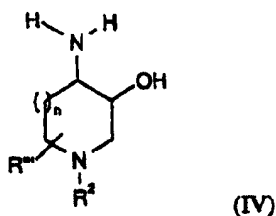
(f)



其中 R^3 、 R^6 和 R^7 如权利要求 1 的式(I)中所定义; 或

(g) 金刚烷基- $C(O)Cl$;

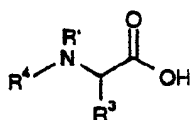
(ii) 使式(IV)化合物:



10

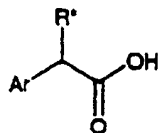
其中 R^2 、 R^3 和 n 如权利要求 1 的式(I)中所定义, 带有任何被保护的活性官能基, 与下列化合物反应:

(a)



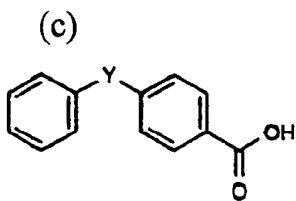
其中 R^3 、 R^4 和 R^5 如权利要求 1 的式(I)中所定义, 在 EDC 和 HOBT 存在下; 或

(b)

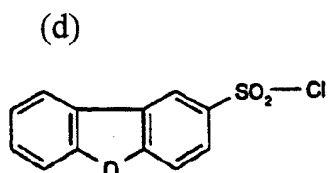


15

其中 R^* 如权利要求 1 的式(I)中所定义, 在 EDC 和 HOBT 的存在下; 或



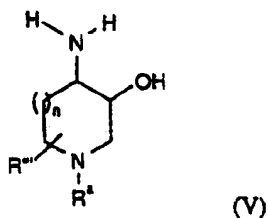
其中 Y 如权利要求 1 的式(I)中所定义, 在 EDC 和 HOBT 的存在下;
或



5

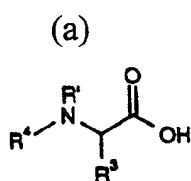
;

(iii) 使式(V)化合物:



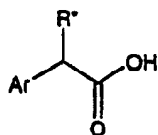
其中 R''' 和 n 如权利要求 1 的式(I)中所定义, 带有任何被保护的活性官能基和 R^a 是 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基-C₀₋₆ 烷基、Ar-C₀₋₆ 烷基或杂环-C₀₋₆ 烷基, 与下列化合物反应:

10



其中 R³、R⁴ 和 R' 如权利要求 1 的式(I)中所定义, 在 EDC 和 HOBT 存在下; 或

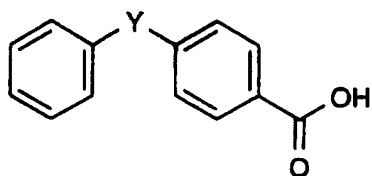
(b)



其中 R* 如权利要求 1 的式(I)中所定义, 在 EDC 和 HOBT 的存在下;

或

(c)

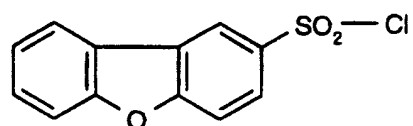


其中 Y 如权利要求 1 的式(I)中所定义, 在 EDC 和 HOBT 的存在下;

或

5

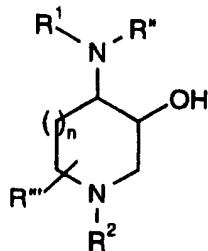
(d)



;

(B) 对于其中 A 是 C(O)的化合物而言:

(i) 使式(VI)化合物:



(VI)

其中 R^1 、 R^2 、 R'' 、 R''' 和 n 如权利要求 1 的式(I)中所定义, 带有任何被保护的活性官能基, 与氧化剂反应;

10

并随后除去任何保护基并任选形成药学上可接受的盐。

半胱氨酸蛋白酶抑制剂

5

本发明范围

本发明涉及新的蛋白酶抑制剂，尤其涉及半胱氨酸和丝氨酸蛋白酶抑制剂，更具体地说涉及抑制半胱氨酸蛋白酶的化合物，更具体地说涉及抑制木瓜蛋白酶超家族的半胱氨酸蛋白酶的化合物，更加具体地说涉及抑制组织蛋白酶家族的半胱氨酸蛋白酶的化合物，最具体地说涉及抑制组织蛋白酶K的化合物。这类化合物尤其用于治疗与半胱氨酸蛋白酶有关的疾病，尤其是骨或软骨过度丢失的疾病，如骨质疏松、齿根骨膜炎和关节炎。

10

本发明背景

15

组织蛋白酶K是木瓜蛋白酶超家族的半胱氨酸蛋白酶部分的酶家族成员。文献中已介绍了组织蛋白酶B、H、L、N和S。最近，美国专利号5501969公开了组织蛋白酶K多肽和cDNA编码的该多肽(该文中称作组织蛋白酶O)。最近已表达、纯化和鉴定了组织蛋白酶K [Bossard, M. J., et al., (1996) J. Biol. Chem. 271, 12517-12524; Drake, F. H. et al., (1996) J. Biol. Chem. 271, 12511-12516; Bromme, D., et al., (1996) J. Biol. Chem. 271, 2126-2132)。

20

文献中将组织蛋白酶K不同地表示为组织蛋白酶O、组织蛋白酶X或组织蛋白酶O2。命名为组织蛋白酶K是更恰当的名称(由生物化学和分子生物学国际联合会命名委员会指定名称)。

25

木瓜蛋白酶超家族的半胱氨酸蛋白酶的组织的蛋白酶的作用是参与动物体内，包括人体内蛋白降解，如在结缔组织中的降解的正常生理过程。然而，体内这些酶水平提高能导致病理状态而引起疾病。这样，组织蛋白酶与多种疾病有关，包括(但不限于此)卡氏肺囊虫

(*pneumocystis carinii*)、克氏锥虫(*trypanoma cruzi*)、布氏锥虫(*trypanoma brucei brucei*)和短膜虫属(*Crithidia fusiculata*)感染以及血吸虫病、疟疾、肿瘤转移、异染性脑白质病变、肌肉营养不良、肌萎缩等。参见国际公开号 WO 94/04172 (1994 年 3 月 3 日公开)并在此引用作参考。也可见欧洲专利申请号 EP 0603873 A1 并在此引用作参考。来自 *P. gingivallis* 的称为 gingipains 的两种细菌半胱氨酸蛋白酶与龈炎发病机理有关[Potempa. J. et al., (1994) Perspectives in Drug Discover and Design, 2, 445-458]。

认为组织蛋白酶 K 在骨或软骨过度丢失疾病中起致病作用。骨骼是由蛋白基质组成，其中掺有针状或片状的羟磷灰石结晶。I 型胶原蛋白代表含有约 90 % 结构蛋白的骨骼的主要结构蛋白。剩余 10 % 的基质是由一些非胶原蛋白组成，包括骨钙蛋白、蛋白聚糖、骨桥蛋白、骨粘连蛋白、血小板反应蛋白、纤连蛋白和骨涎蛋白。在生命过程中骨骼在不连续的病灶(foci)进行重造。这些病灶或重造单位经历骨吸收阶段然后骨置换阶段的循环。

骨吸收是通过破骨细胞进行的，它们是造血系统的多核细胞。破骨细胞粘附在骨表面并形成紧密的密封区，然后在它们的顶端(即再吸收)表面广泛的膜边缘波动。在骨表面产生密闭的细胞外区室，其经边缘波动膜中质子泵进行酸化以及破骨细胞分泌蛋白水解酶至其中。在骨表面低 pH 的区室溶解羟磷灰石结晶，同时蛋白水解酶消化蛋白基质。以这种方式，形成吸收胞隙或窝。在循环的该阶段结束时，成骨细胞铺好新的蛋白基质随后矿化。在几种疾病状态如骨质疏松症和 Paget 氏病中，正常的骨吸收和骨形成的平衡被打破，在每次循环中都有骨的净丢失。最终导致骨的脆弱并增加在很小的外伤下发生骨折的风险。

在破骨细胞中组织蛋白酶 K 的大量选择性表达强有力地提示该酶对骨吸收而言是重要的酶。因此，选择性抑制组织蛋白酶 K 对骨过度丢失疾病可以提供有效的治疗，所述疾病包括(但不限于此)骨质疏松

症、牙龈病如龈炎和齿根骨膜炎、Paget氏病、恶性高血钙和骨代谢疾病。在骨关节炎滑膜中的破软骨细胞中也显示组织蛋白酶K水平升高。因此，选择性抑制组织蛋白酶K也可以用于治疗过度软骨或基质降解性疾病，包括(但不限于此)骨关节炎和类风湿性关节炎。转移赘生性细胞一般也能表达高水平的蛋白水解酶，该酶可降解周围基质。因此，选择抑制组织蛋白酶K也可以用于治疗某些肿瘤疾病。

现公开新的一类蛋白酶抑制剂化合物，最具体地说是组织蛋白酶K抑制剂以及这些化合物用于治疗需要抑制骨吸收的疾病，如骨质疏松和牙周疾病。

10

本发明概述

本发明的目的是提供蛋白酶抑制剂，尤其是半胱氨酸和丝氨酸蛋白酶抑制剂，更具体地说是抑制半胱氨酸蛋白酶的化合物，更加具体地说抑制木瓜蛋白酶超家族的半胱氨酸蛋白酶的化合物，更具体地说是抑制组织蛋白酶家族的半胱氨酸蛋白酶的化合物，最具体地说是抑制组织蛋白酶K的化合物，这些化合物可用来治疗通过改变这些蛋白酶活性而在医疗上缓解的疾病。

15

首先，本发明提供根据式(I)的化合物。

20

另一方面，本发明提供包含根据式(I)的化合物和药学上可接受的载体的药用组合物。

25

另外一个方面，本发明提供治疗疾病的方法，其中通过抑制蛋白酶，尤其半胱氨酸和丝氨酸蛋白酶，更具体地说是半胱氨酸蛋白酶，更加具体地说是木瓜蛋白酶超家族的半胱氨酸蛋白酶，更具体地说是组织蛋白酶家族的半胱氨酸蛋白酶，最具体地说是组织蛋白酶K而从医疗上改善所述疾病的病理状况。

具体来说，本发明化合物尤其用于治疗以骨丢失为特征的疾病，如骨质疏松症和牙周疾病如龈炎和齿根骨膜炎或由过度软骨或基质降解引起的疾病如骨关节炎和类风湿性关节炎。

本发明详述

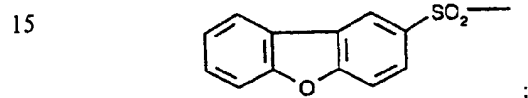
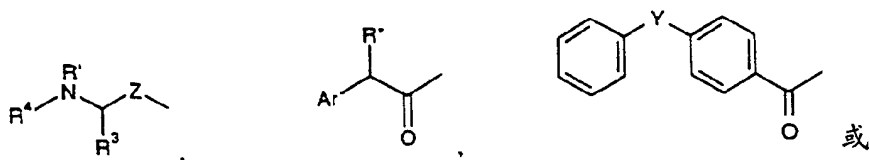
本发明提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐:



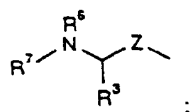
其中:

A 是 C(O)或 CH(OH);

10 R¹ 是



R² 是 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基-C₀₋₆ 烷基、Ar-C₀₋₆ 烷基、杂环-C₀₋₆ 烷基、R⁵C(O)-、R⁵C(S)-、R⁵SO₂-、R⁵OC(O)-、R⁵R'NC(O)-、
20 R⁵R'NC(S)-、金刚烷基(adamantyl)-C(O)-、或



R'' 是 H、C₁₋₆ 烷基、Ar-C₀₋₆ 烷基或杂环-C₀₋₆ 烷基;

25 R''' 是 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基-C₀₋₆ 烷基、Ar-C₀₋₆ 烷基或杂环-C₀₋₆ 烷基;

每个 R³ 独立是 H、C₂₋₆ 链烯基、C₂₋₆ 链炔基、杂环、Ar 或任选被 OR'、SR'、NR'₂、R'NC(O)OR⁵、CO₂R'、CO₂NR'₂、

$N(C=NH)NH_2$ 、杂环或 Ar 取代的 C_{1-6} 烷基；

R^4 是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基、Ar- C_{0-6} 烷基、杂环- C_{0-6} 烷基、 $R^5C(O)-$ 、 $R^5C(S)-$ 、 R^5SO_2- 、 $R^5OC(O)-$ 、 $R^5R'NC(O)-$ 、 $R^5R'NC(S)-$ 、 $R^5HNCH(R')C(O)-$ 或 $R^5OC(O)NR'CH(R')C(O)-$ ；

- 5 每个 R^5 独立为 C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基、Ar- C_{0-6} 烷基、杂环- C_{0-6} 烷基、Ar- C_{0-6} 烷氧基、杂环- C_{0-6} 烷氧基或任选被 OR' 、 SR' 、 NR'_2 、 $R'NC(O)OR^5$ 、 CO_2R' 、 $CO_2NR'_2$ 、 $N(C=NH)NH_2$ 、杂环或 Ar 取代的 C_{1-6} 烷基；

- 10 R^6 是 H、 C_{1-6} 烷基、Ar- C_{0-6} 烷基或杂环- C_{0-6} 烷基和 R^7 是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基、Ar- C_{0-6} 烷基、杂环- C_{0-6} 烷基、 $R^5C(O)-$ 、 $R^5C(S)-$ 、 R^5SO_2- 、 $R^5OC(O)-$ 、 $R^5R'NC(O)-$ 、 $R^5R'NC(S)-$ 、 $R^5HNCH(R')C(O)-$ 或 $R^5OC(O)NR'CH(R')C(O)-$ ；或 R^6 和 R^7 连接形成吡咯烷、哌啶或吗啉环；

- 15 每个 R' 独立为 H、 C_{1-6} 烷基、Ar- C_{0-6} 烷基或杂环- C_{0-6} 烷基；
 R^* 是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基、Ar- C_{0-6} 烷基或杂环- C_{0-6} 烷基；

Y 是单键或 O；

每个 Z 独立为 CO 或 CH_2 ；和

n 是 0、1 或 2。

- 20 本发明包括所有水合物、溶剂化物、复合物和本发明化合物的前体药物。前体药物是在体内释放根据式(I)的活性母体药物的以共价键连接的任何化合物。如果在本发明化合物中存在手性中心或异构中心的另一形式，则在此包括所有这类异构体形式，包括对映体和非对映体。可以将含有手性中心的本发明化合物以外消旋混合物(对映体富集混合物)使用或用熟知的技术分离该外消旋混合物以及单独使用单一的对映体。在具有不饱和碳-碳双键化合物的情况下，顺式(Z)和反式(E)的两种异构体均在本发明范围之内。在存在互变异构形式的化合物情况下，如酮-烯醇互变异构体，不论是否存在平衡还是一种形式占优
- 25

势，每种互变异构体均在本发明范围之内。

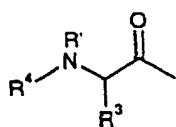
除另有说明外，在任何情况下在式(I)或其任何派生分子式中的任何取代基意义均不取决于自身意义或任何其它情况下任何其它取代基的意义。

5 对于式(I)而言：

优选 A 是 C(O)。

R¹ 适合是

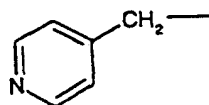
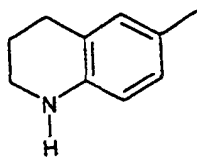
10



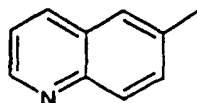
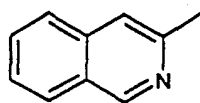
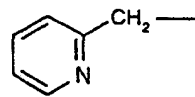
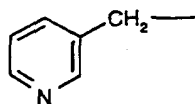
15

特别是在所述的 R¹ 基中，R¹ 是 H 或 CH₃，R³ 是异-丁基和 R⁴ 是 R⁵C(O)-、R⁵SO₂-、R⁵OC(O)-、优选 R⁵ 是 Ar-C₀₋₆ 烷基或杂环-C₀₋₆ 烷基。特别是在所述的 R¹ 基中，R⁵ 是苯基或苄基，它们可以是未取代的或被一个或多个选自 Cl、Br、F、CF₃、C₁₋₄ 烷基、OH、C₁₋₄ 烷氧基、CN、CONH₂、NH₂ 或 NO₂ 的基团取代或被亚甲基二氧基或以下基团取代：

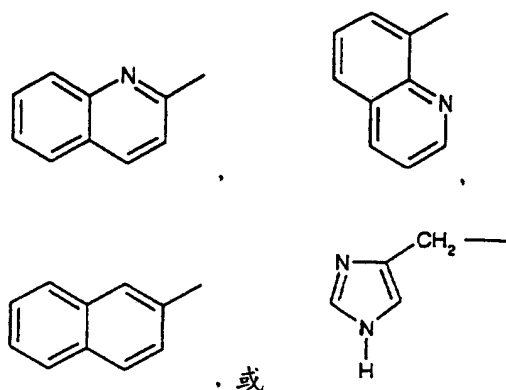
20



25

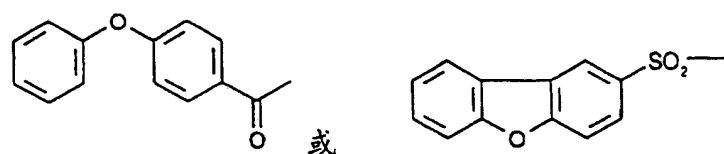


5



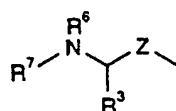
或者, R^1 是:

10



15

R^2 适合为:

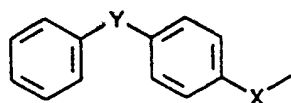


20

25

在所述的 R^2 基团中, R^6 适合是 H 或 CH_3 , R^3 是异-丁基和 R^7 是 $R^5OC(O)-$, 其中在所述的 R^7 基团中, R^5 是 $Ar-C_{0-6}$ 烷基或杂环- C_{0-6} 烷基。特别是在所述的 R^1 基团中, R^5 是苯基或苄基, 它们可以是未取代的或由 Cl、Br、F、 CF_3 、 C_{1-4} 烷基、OH、 C_{1-4} 烷氧基、CN、 $CONH_2$ 、 NH_2 或 NO_2 中的一个或多个基团取代或由亚甲基二氧基或 2-、3-或 4-吡啶基- CH_2 基团取代。

或者, R^2 是



其中 X 是 CO、SO₂ 或 CH₂-CO 和 Y 是单键或 O。

- 5 或者, R² 是 C₃₋₆ 环烷基-C₀₋₆ 烷基、Ar-C₀₋₆ 烷基、杂环-C₀₋₆ 烷基、R⁵C(O)-、R⁵C(S)-、R⁵SO₂-、R⁵OC(O)-、R⁵R'NC(O)-、R⁵R'NC(S)-、R'HNCH(R')C(O)-、R⁵OC(O)NR'CH(R')C(O)-或金刚烷基-C(O)-。

本发明的特定代表性化合物在详细介绍的实施例 1-198 中被命名并在此后提出权利要求。

- 10 在此使用在多肽和化学领域中常用的缩写和符号以介绍本发明化合物。一般讲, 氨基酸缩写遵循 Eur. J. Biochem. [158, 9 (1984)] 中介绍的 IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature 的命名规则。在此所使用的术语“氨基酸”是指丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸和缬氨酸的 D-或 L-异构体。

- 15 在此所用的“C₁₋₆ 烷基”意指包括取代的和未取代的甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、异丁基和叔丁基、戊基、正-戊基、异戊基、新-戊基和己基和简单的脂族异构体。任何 C₁₋₆ 烷基可由一个或多个下列基团任选独立取代: 卤素、SR'、OR'、N(R')₂、C(O)N(R')₂、氨基甲酰基或 C₁₋₄ 烷基, 其中 R' 是 H 或 C₁₋₆ 烷基。C₀ 烷基指在该部位无烷基。这样 Ar-C₀ 烷基等于 Ar。

在此所用的“C₃₋₆ 环烷基”意指包括取代的和未取代的环丙烷、环丁烷、环戊烷和环己烷。

- 25 在此所用的“C₂₋₆ 链烯基”指 2-6 个碳原子的烷基, 其中的碳-碳单键置换成碳-碳双键。C₂₋₆ 链烯基包括乙烯、1-丙烯、2-丙烯、1-丁烯、2-丁烯、异丁烯和戊烯和己烯的几种异构体。包括顺式和反式两种异构体。

“ C_{2-6} 链炔基”指2-6个碳的烷基，其中一个碳-碳单键置换成碳-碳三键。 C_{2-6} 链炔基包括乙炔、1-丙炔、2-丙炔、1-丁炔、2-丁炔、3-丁炔和戊炔和己炔的简单异构体。

“卤素”或“卤代”指F、Cl、Br和I。

5 “Ar”或“芳基”指未取代的苯基或萘基；或由一个或多个 $Ph-C_{0-6}$ 烷基、杂环- C_{0-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $Ph-C_{0-6}$ 烷氧基、杂环- C_{0-6} 烷氧基、OH、 $(CH_2)_{1-6}NR'R'$ 、 $O(CH_2)_{1-6}NR'R'$ （其中每个 R' 独立为H、 C_{1-6} 烷基、Ar- C_{0-6} 烷基或杂环- C_{0-6} 烷基）取代的苯基或萘基；或被选自 C_{1-4} 烷基、OR'、 $N(R')_2$ 、SR'、 CF_3 、 NO_2 、CN、 CO_2R' 、 $CON(R')$ 、
10 F、Cl、Br和I的1-3个基团取代的或由亚甲基二氧基取代的苯基或萘基。

在此所使用的“杂环”或“杂环的”代表稳定的5-7元单环或稳定的7-10元双环杂环，它可以是饱和或不饱和的，是由碳原子和1-4个选自N、O和S的杂原子组成的，其中氮和硫杂原子可任选被氧化并可任选季铵化氮原子，包括其中任何上述定义的杂环稠合苯环的任何双环基团。杂环可以连接于任何杂原子或碳原子上，产生稳定的结构并可以由一个或两个选自以下的基团任选取代： C_{1-4} 烷基、OR'、 $N(R')_2$ 、SR'、 CF_3 、 NO_2 、CN、 CO_2R' 、 $CON(R')$ 、F、Cl、Br和I，其中 R' 如上述所定义。这类杂环的实例包括哌啶基、哌嗪基、
15 2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯酮基、2-氧代氮杂茛基、氮杂茛基、吡咯基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑基、吡唑烷基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、噁唑烷基、噁唑啉基、噁唑基、异噁唑基、吗啉基、噻唑烷基、噻唑啉基、噻唑基、奎宁环基、引哌基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、苯并噁唑基、呋喃基、吡喃基、
20 四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻吩基、苯并噁唑基、硫吗啉基亚砷、硫吗啉基砷、噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并异噁唑基、嘧啶基、噌啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,5-二氮杂萘基、1,6-二氮杂萘基、1,7-二氮杂萘基、1,8-二氮杂萘基、四唑基、1,2,3-三唑基和

1,2,4-三唑基。

“杂 Ar”或“杂芳基”指上述定义的具有芳族特性的杂环所含有的任何杂环部分，如吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、
5 吡啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、呋喃基、噻吩基、苯并噁唑基、噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并异噁唑基、嘧啶基、噌啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,5-二氮杂萘基、1,6-二氮杂萘基、1,7-二氮杂萘基、1,8-二氮杂萘基、四唑基、1,2,3-三唑基和 1,2,4-三唑基。

10 在此缩写某些基团。t-Bu 指叔丁基、Boc 或 BOC 指叔-丁氧基羰基、Fmoc 指芴基甲氧基羰基、ph 指苯基、Cbz 或 CBZ 指苄氧基羰基。

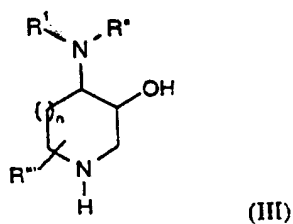
在此缩写某些试剂。DDC 指二环己基碳二亚胺。DMAP 是 2,6-二甲基氨基吡啶，EDC 或 EDCI 指 N-乙基-N'-(二甲基氨基丙基)-碳二
15 亚胺。HOBT 或 HOBt 指 1-羟基苯并三唑。DMF 指二甲基甲酰胺。BOP 指苯并三唑-1-基氧代-三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐。DMAP 是二甲基氨基吡啶。DIEA 指二-异丙基乙胺。Lawesson 氏试剂是 2,4-双(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫-2,4-diphosphetane-2,4-二硫化物。NMM 是 N-甲基吗啉。TFA 指三氟乙酸。TFAA 三氟乙酸酐。KHMDs 指六甲
20 基二硅叠氮化钾和 THF 指四氢呋喃。Jones 试剂是本领域熟知的三氧化铬、水和硫酸的溶液。

式 I 化合物通常用下列方法制备：

(A) 对于其中 A 为 CH(OH)的化合物而言：

(i) 使式(III)化合物或其盐：

25



5

其中 R^1 、 R'' 、 R''' 和 n 均如式(I)中所定义, 带有任何被保护的活性官能基, 与下列化合物反应:

(a) $R^5C(O)Cl$, 其中 R^5 如式(I)中所定义; 或

10 (b) $R^5C(O)OH$, 其中 R^5 如式(I)中所定义; 在 EDC 和 HOBT 的存在下; 或

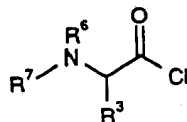
(c) $R^5C(O)H$, 其中 R^5 如式(I)中所定义, 随后进行还原反应; 或

(d) $R^5OC(O)Cl$, 其中 R^5 如式(I)中所定义, 在碱的存在下; 或

(e) R^5SO_2Cl , 其中 R^5 如式(I)中所定义, 在碱存在下; 或

(f)

15

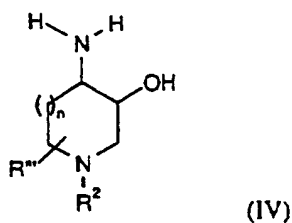


其中 R^3 、 R^6 和 R^7 如式(I)中所定义; 或

20

(g) 金刚烷基- $C(O)Cl$;

(ii) 使式(IV)化合物:

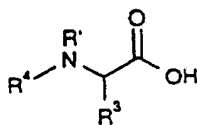


25

其中 R^2 、 R''' 和 n 如式(I)中所定义, 带有任何被保护的活性官能基, 与下列化合物反应:

(a)

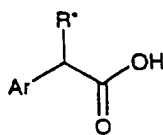
5



其中 R^3 、 R^4 和 R' 如式(I)中所定义, 在 EDC 和 HOBT 存在下; 或

(b)

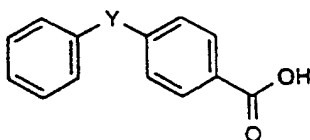
10



其中 R^* 如式(I)中所定义, 在 EDC 和 HOBT 的存在下; 或

15

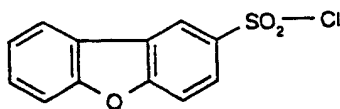
(c)



20

其中 Y 如式(I)中所定义的, 在 EDC 和 HOBT 的存在下; 或

(d)

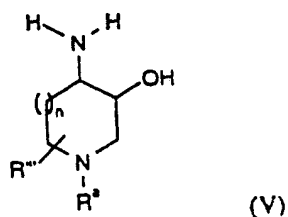


25

;

(iii) 使式(V)化合物:

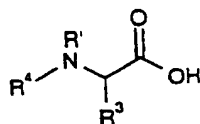
5



其中 R''' 和 n 如式(I)中所定义, 带有任何被保护的活性官能基和 R^a 是 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基、 $Ar-C_{0-6}$ 烷基或杂环- C_{0-6} 烷基, 与下列化合物反应:

10

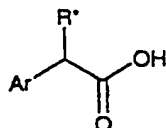
(a)



其中 R^3 、 R^4 和 R^1 如式(I)中所定义, 在 EDC 和 HOBT 存在下; 或

15

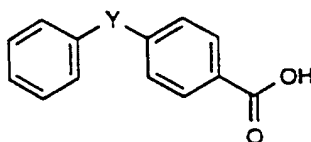
(b)



20

其中 R^* 如式(I)中所定义, 在 EDC 和 HOBT 的存在下; 或

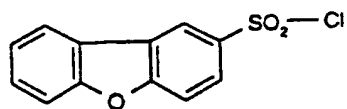
(c)



25

其中 Y 如式(I)中所定义的, 在 EDC 和 HOBT 的存在下; 或

(d)

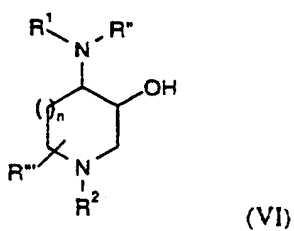


;

(B) 对其中 A 是 C(O) 的化合物而言:

5

(i) 使式(VI)化合物:



(VI)

10

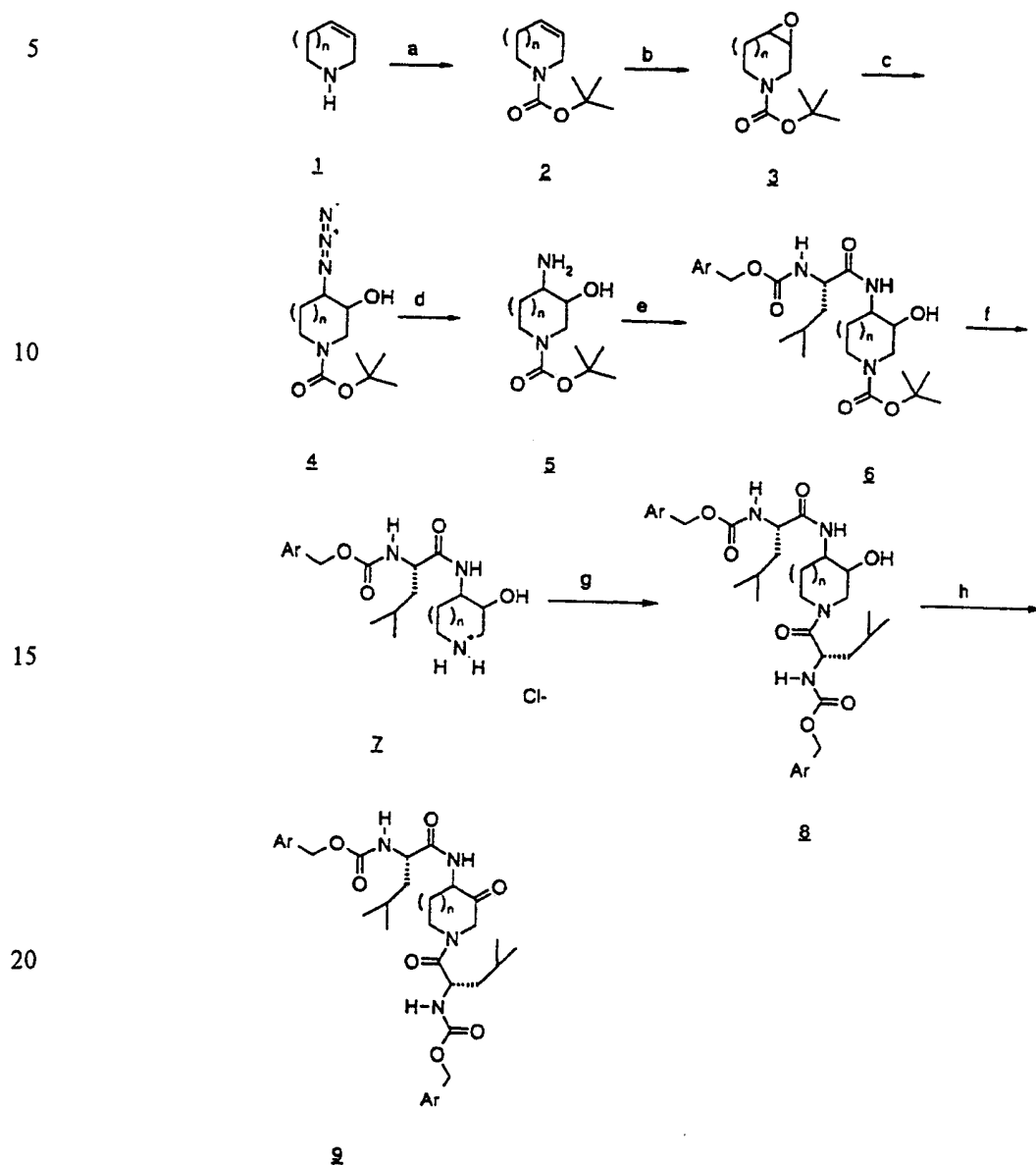
其中 R^1 、 R^2 、 R'' 、 R''' 和 n 如式(I)中所定义, 带有任何被保护的活性官能基, 与氧化剂反应;

并随后除去任何保护基并任选形成药学上可接受的盐。

15

通过类似于流程 1-5 所介绍的方法制备式(I)化合物.

流程 1

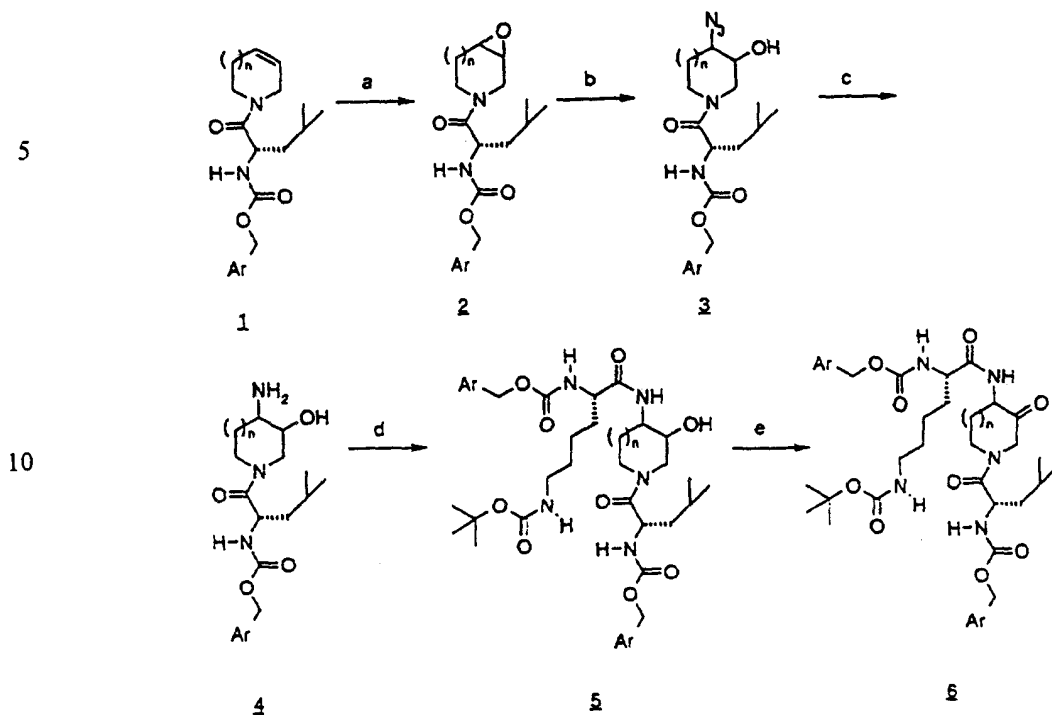


- (a) 二碳酸二叔丁酯, CH_2Cl_2 ; (b) 间-氯过苯甲酸, CH_2Cl_2 ; (c) NaN_3 , NH_4Cl , $\text{CH}_3\text{OH}:\text{H}_2\text{O}$ (8:1); (d) 10% Pd/C , CH_3OH , H_2 ; (e) RCO_2H , EDC, HOBT, CH_2Cl_2 ; (f) HCl/EtOAc 或 TFA , CH_2Cl_2 ; (g) RCO_2H , EDC, HOBT, CH_2Cl_2 或 RCOCl , TEA, CH_2Cl_2 , TEA; (h) CrO_3 , HOAc 或 DMSO ,

(COCl)₂, CH₂Cl₂, TEA, -78 °C 至室温或 DMSO, 三氧化硫吡啶复合物, TEA.

按流程 I 所示制备通式(I)化合物, 其中 n 是 0 或 1, R¹ 和 R² 为酰胺和 R'' 为氢。在本领域熟知的用于氮保护的条件下如二碳酸二叔丁酯, 处理市售的 3-吡咯啉(1-流程-1; n = 0)或 1,2,3,6-四氢吡啶(1-流程-1; n = 1), 得到 2-流程-1(n=0, 1)。经标准条件如间-氯过苯甲酸环氧化 2-流程-1 得到 3-流程 1(n=0, 1)环氧化物。在升温中用叠氮化钠在质子溶剂如甲醇和水中可使 3-流程-1 环氧化物开环, 得到 4-流程-1 叠氮醇。通过本领域常用方法如钨碳为催化剂, 在质子溶剂如甲醇或乙醇中氢化还原 4-流程-1 叠氮化物得 5-流程-1 胺化合物。在标准条件下, 用 EDC、HOBt 和羧酸在非质子传递溶剂如二氯甲烷或 DMF 中, 将 5-流程-1 胺化合物酰化成 6-流程-1。在有机碱如三乙胺或 N-甲基吗啉的存在下, 在非质子传递溶剂如二氯甲烷中用酰氯也可以酰化 5-流程-1 胺, 得到 6-流程-1 酰胺衍生物。在有机碱如 N-甲基吗啉的存在下, 于非质子传递溶剂如二氯甲烷中, 经本领域熟知的方法如用磺酰氯处理, 也可以将 5-流程-1 胺化合物磺酰化, 得到磺酰胺。在无水非质子传递溶剂如乙酸乙酯或二氯甲烷中, 用强酸如无水盐酸或三氟乙酸处理, 可以进行除去 6-流程-1 的保护基, 得到 7-流程-1。在标准条件下如 EDC、HOBt 和羧酸或用酰氯酰化 7-流程-1 胺或胺盐, 得到 8-流程-1 酰胺衍生物(n=0,1)。也可以在非质子传递溶剂如二氯甲烷中用醛处理, 烷基化 7-流程-1 胺化合物, 随后用氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠还原。或者, 在碱如三乙胺或吡啶的存在下, 用氯甲酸酯处理可以将 7-流程-1 胺转化成氨基甲酸酯。也可在碱存在下, 用磺酰氯处理, 将 7-流程-1 胺转化成磺酰胺。在标准条件下, 如乙酸中三氧化铬于丙酮溶剂中, 将醇衍生物 8-流程-1 氧化成 9-流程-1 酮。在-78 °C, 于非质子传递溶剂如二氯甲烷中, 用二甲亚砷和草酰氯氧化这些醇, 随后用有机碱如三乙胺处理并温热至室温。或者, 也可以用吡啶三氧化硫复合物, 于二甲亚砷中与有机碱如三乙胺氧化所述的醇。

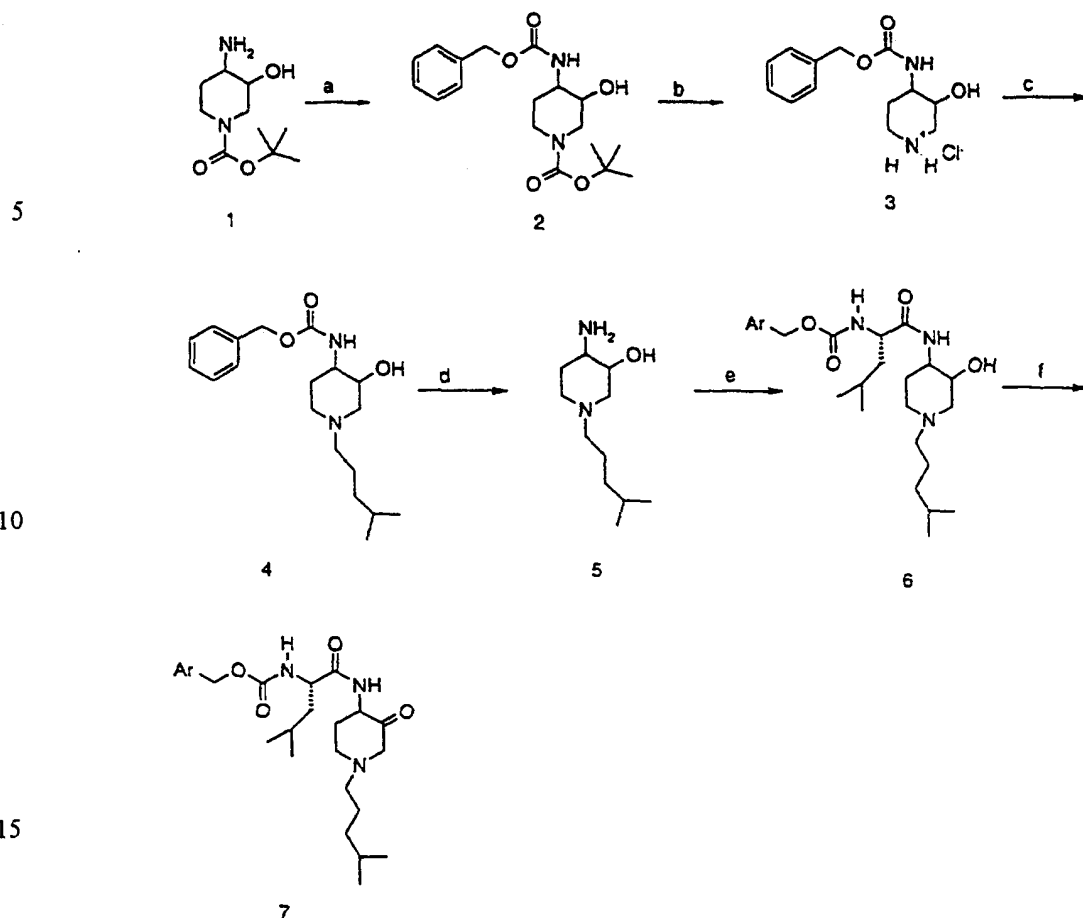
流程 2



(a) 间-氯过苯甲酸, CH_2Cl_2 ; (b) NaN_3 , NH_4Cl , $\text{CH}_3\text{OH}:\text{H}_2\text{O}$ (8:1); (c) 1,3-丙二硫醇, TEA, CH_3OH ; (d) RCO_2H , EDC, HOBT, CH_2Cl_2 ; (e) 吡啶三氧化硫复合物, DMSO, TEA.

按流程 2 所示也可以制备式(I)化合物, 其中 n 是 1, R^1 和 R^2 是酰胺和 R'' 是氢。在 EDC 和 HOBT 存在下, 使 1,2,3,6-四氢吡啶与羧酸或与酰氯偶合得到 1-流程-2 酰胺。用间-氯过苯甲酸环氧化 1 流程-2 得到 2-流程-2 环氧化物, 在氯化铵存在下用叠氮化钠使其开环, 得到 3-流程-2 叠氮醇。然后, 在本领域熟知的标准条件下, 如 1,3-丙二硫醇和三乙胺, 于质子溶剂如甲醇中还原该叠氮化物, 得到 4-流程-2 氨基醇。在 EDC 和 HOBT 存在下, 使 4-流程-2 胺与羧酸偶合得到 5-流程-2, 并用本领域熟知的方法, 如 DMSO、草酰氯和三乙胺在低温下将其氧化得到 6-流程-2 酮。

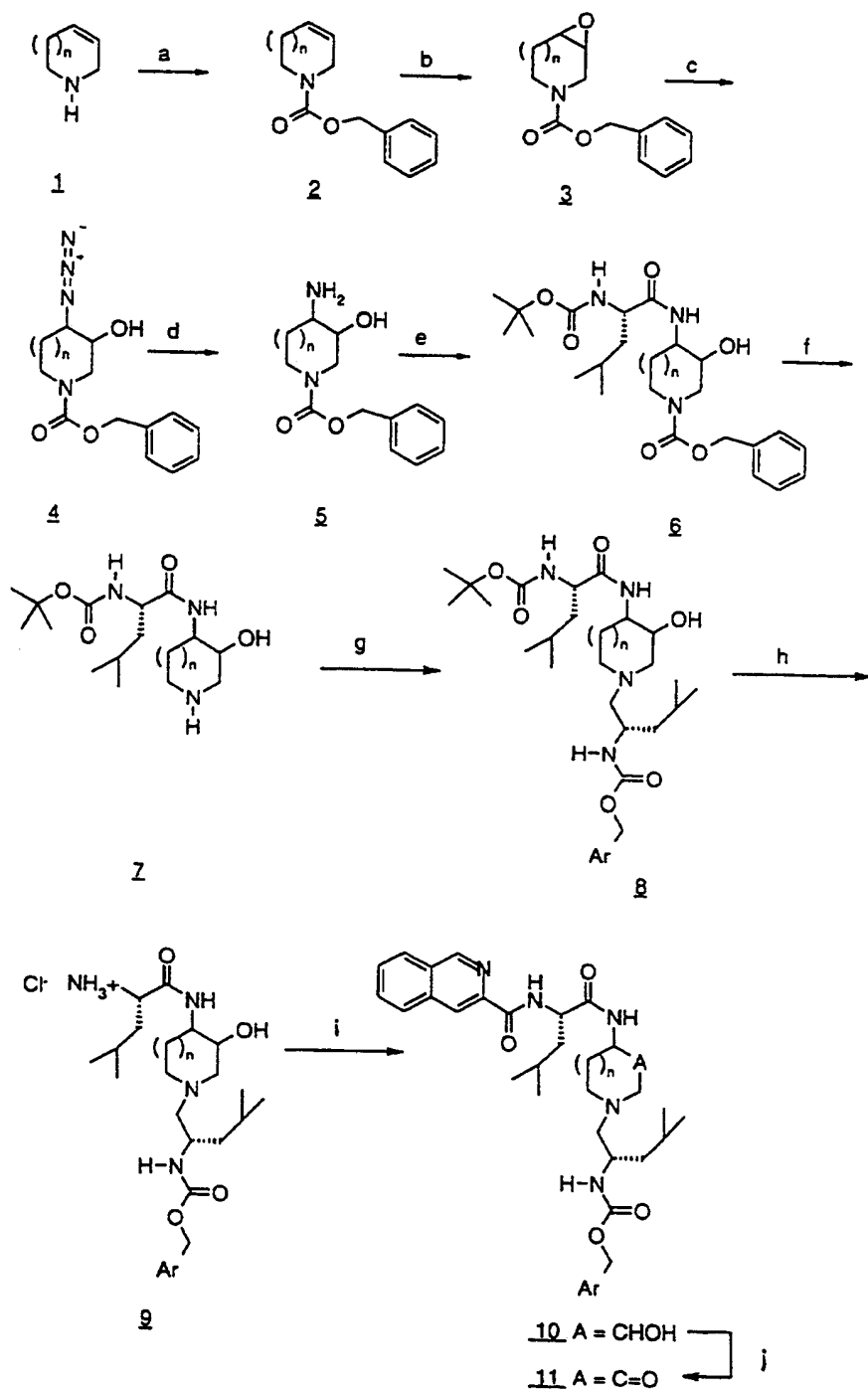
流程 3



a) BnOC(O)Cl , 吡啶或 TEA, CH_2Cl_2 ; b) HCl , EtOAc ; c) RCHO , TEA, CH_2Cl_2 , 三乙酰氧基硼氢化钠; d) H_2 , 甲酸铵, 钯黑; e) RCO_2H , EDC, HOBT, DMF; f) 吡啶三氧化硫复合物, DMSO, TEA.

按流程 3 详述可以合成式(I)化合物, 其中 n 是 1, R^1 是酰胺, R'' 是氢和 R^2 是烷基。在吡啶或三乙胺存在下, 于非质子传递溶剂如二氯甲烷中, 用氯甲酸酯如氯甲酸苄酯酰化 1-流程-3 的氨基醇, 得到 2-流程-3。用本领域熟知的方法从二级氮原子上除去氮保护基得到 3-流程-2 胺。通过用醛处理可以烷基化所述胺, 随后用还原剂如氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠处理得到 4-流程-3。经本领域熟知方法除去苄氧羰基保护基, 得到 5-流程-3 胺化合物。在 EDC 和 HOBT 的存在下, 使所述的胺与酸偶合, 得到 5-流程-4 胺。经本领域熟知方法如吡啶三氧化硫复合物, 氧化 5-流程-4, 得到 7-流程-3 酮。

流程 4



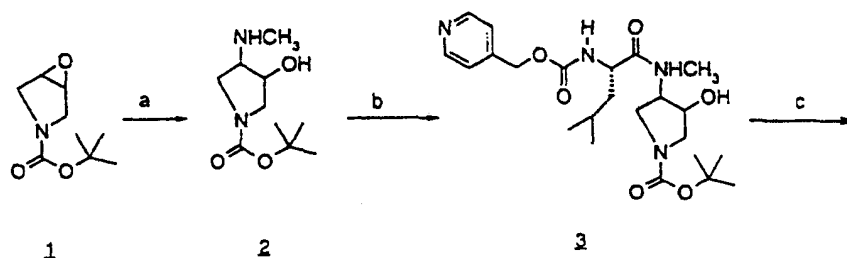
- a) BnOC(O)Cl , 吡啶或 TEA, CH_2Cl_2 ; b) 间-氯过苯甲酸, CH_2Cl_2 ; c) NaN_3 , NH_4Cl , $\text{CH}_3\text{OH}:\text{H}_2\text{O}$ (8:1); d) 1,3-丙二硫醇, TEA, CH_3OH ; e) RCO_2H , EDC, HOBT, CH_2Cl_2 ; f) HCl/EtOAc ; g) RCHO , CH_2Cl_2 , 三乙酰氧基硼氢化钠; h) HCl , EtOAc , 甲醇; i) RCO_2H , EDC, HOBT, CH_2Cl_2 ; j) DMSO, 吡啶三氯化硫复合物, TEA.

按流程4所示可以制备式(I)化合物, 其中 n 是 0 或 1, R^1 是酰胺, R'' 是氢和 R^2 是烷基。在有机碱如吡啶或三乙胺的存在下, 用氯甲酸苄酯保护 1-流程-4 胺得到 2-流程-4。用标准条件如间-氯过苯甲酸环氧化 2-流程-4, 得到 3-流程-4 环氧化物($n=0, 1$)。在升温下, 于质子溶剂如甲醇和水中, 用叠氮化钠使 3-流程-4 环氧化物开环得到 4-流程-4 叠氮醇。用本领域常用的方法如 1,3-丙二硫醇和三乙胺, 于质子溶剂如甲醇中将 4-流程-4 叠氮化物还原成 5-流程-4 胺。在标准条件下, 用 EDC、HOBT 和羧酸, 于非质子传递溶剂如二氯甲烷或 DMF 中酰化 5-流程-4 胺, 得到 6-流程-4。也可以在有机碱如三乙胺或 N -甲基吗啉存在下, 于非质子传递溶剂如二氯甲烷中, 用酰氯酰化 5-流程-4 胺, 得到 6-流程-4 酰胺衍生物。用本领域已知方法如氢气下用 10 % 钯炭处理, 除去 6-流程-4 的保护基得到 7-流程-4 化合物。在非质子传递溶剂如二氯甲烷中用醛处理, 烷基化 7-流程-4 胺, 随后用氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠还原。或者, 在标准条件下如 EDC、HOBT 和羧酸或用酰氯如上所述酰化 7-流程-4 胺, 得到 8-流程-4 酰胺衍生物($n=0, 1$)。用本领域已知方法如非质子传递溶剂如二氯甲烷或乙酸乙酯中, 用氯化氢或三氟乙酸处理, 可以除去 8-流程-4 的叔-丁氧基羰基保护基。使胺盐与酸或酰氯偶合得到如 10-流程-4 酰胺。或者, 在碱如三乙胺存在下, 用氯甲酸酯处理, 可以将 9-流程-4 的胺盐转化成氨基甲酸酯。也可以在碱如三乙胺或 N -甲基吗啉存在下, 于非质子传递溶剂如二氯甲烷中用磺酰氯处理, 将 9-流程-4 转化成磺酰胺。也可以用本领域常用的方法如在碱如三乙胺存在下, 于非质子传递溶剂如二氯甲烷中用异氰酸酯处理, 将 9-流程-4 转化成脲。用本领域常用的方法如在 DMSO

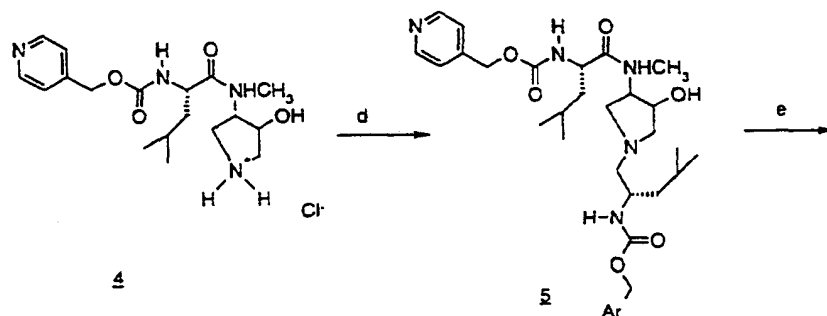
中的吡啶三氧化硫复合物和三乙胺或在非质子传递溶剂如二氯甲烷中,于低温下的二甲亚砜和草酰氯氧化10-流程-4醇,随后用有机碱如三乙胺处理并温热。

流程 5

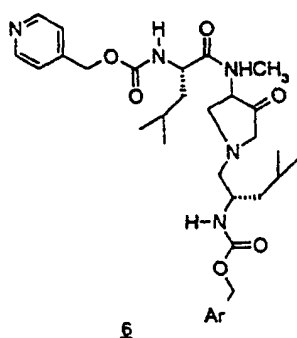
5



10



15



20

a) 甲胺; b) RCO_2H , EDC, HOBT, CH_2Cl_2 ; c) HCl , EtOAc ; d) RCHO , TEA, CH_2Cl_2 , 三乙酰氧基硼氢化钠; e) 吡啶三氧化硫复合物, DMSO, TEA.

25

按流程 5 所示制备式 I 化合物, 其中 n 是 0, R^1 是酰胺、 R'' 是甲基和 R^2 是烷基。用甲胺使 1-流程-5 环氧化物开环得 2-流程-5。用本领域熟知的方法如在 EDC 和 HOBT 存在下与羧酸偶合, 酰化 2-流程-5 得到 3-流程-5 酰胺。通过用强酸如三氟乙酸或氯化氢于非质子传递溶剂

如二氯甲烷或乙酸乙酯中处理 3-流程-5 来除去保护基, 得到 4-流程-5 胺盐。用醛处理该盐, 使其烷基化, 随后用还原剂如氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠还原, 得到 5-流程-5。用本领域常用的方法如吡啶三氧化硫复合物氧化 5-流程-5 醇。

- 5 在此所用的原料均为市售氨基酸或用本领域一般技术人员熟知的和标准参考书中的常规方法来制备, 所述的参考书如 COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol. I-VI (Wiley-Interscience 出版)。

- 10 在此形成酰胺键的偶合方法是本领域内一般熟知的方法。肽合成方法一般由下列文献提供: Bcdansky 等的 THE PRACTICE OF PEPTIDE SYNTHESIS (Springer-Verlag, Berlin, 1984); E. Gross 和 J. Meienhofer 的 THE PEPTIDES [Vol. 1, 1-284, (1979)]和 J. M. Stewart 和 J. D. Young 的 SOLID PHASE PEPTIDE SYNTHESIS (2d Ed, Pierce Chemical Co., Rockford. III, 1984), 在此结合到本发明中作参考。

- 15 制备本发明化合物的合成方法常常使用保护基掩蔽活性官能团即尽量减少不需要的副反应。这类保护基一般在 Green, T. W.的 PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS (John Wiley & Sons, New York (1981)中被介绍。术语“氨基保护基”一般指本领域已知的 Boc、乙酰基、苯甲酰基、Fmoc 和 Cbz 基团和其衍生物。众所周知保护和去保护的方法以及用另一部分置换氨基保护基的方法。
- 20

- 25 用标准方法, 在适当溶剂中从母体化合物和过量的酸制备式(I)化合物的酸加成盐, 所用的酸有如盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、马来酸、丁二酸或甲磺酸。某些化合物形成可接受的内盐或两性离子化合物。用过量的含有适当阳离子的碱试剂如氢氧化物、碳酸盐或醇盐, 或用适当的有机胺处理母体化合物可制备含阳离子的盐。阳离子如 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{++} 、 Mg^{++} 和 NH_4^+ 是存在于药学上可接受的盐中具体阳离子的实例。卤离子、硫酸根、磷酸盐、链烷酸根(如乙酸根和三氟乙酸根)、苯甲酸根和磺酸根(如甲磺酸根)为存

在于药学上可接受盐中阴离子的实例。

本发明也提供药用组合物，它含有根据式(I)的化合物和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。因此，式(I)化合物可用于制备药物。如下文所述制备的式(I)化合物的药用组合物可以制备成供胃肠外给药的溶液制剂或冻干粉剂。使用前，加入适当稀释剂或其它药学上可接受的载体再复制粉剂。液体制剂可以是缓冲、等渗、水溶液。适当稀释剂实例是等渗生理盐水、标准5%葡萄糖水液或乙酸钠或乙酸铵缓冲溶液。这样的制剂尤其适合于胃肠外给药，但也可以用于口服给药或装于计量剂量的吸入器或用于吸入的喷雾器中。根据需要可加入赋形剂如聚乙烯吡咯烷酮、明胶、羟基纤维素、阿拉伯胶、聚乙二醇、甘露醇、氯化钠或柠檬酸钠。

另外，这些化合物可以制成供口服的胶囊、片剂、乳剂或糖浆剂。可以加入药学上可接受的固体或液体载体增强或稳定所述组合物或便于组合物的制备。固体载体包括淀粉、乳糖、硫酸钙二水化物、石膏粉、硬脂酸镁或硬脂酸、滑石粉、果胶、阿拉伯胶、琼脂或明胶。液体载体包括糖浆、花生油、橄榄油、生理盐水和水。载体也包括持续释放物质如单硬脂酸甘油酯或双硬脂酸甘油酯，可单独或与蜡混用。固体载体的用量是变化的，但优选每剂量单位为约20mg-约1g。按下列常规药剂技术制备药用制剂，作为片剂必要的话包括粉碎、混合、制粒以及压成片剂，或作为硬明胶胶囊包括粉碎、混合及填充。当使用液体载体时，可以是糖浆剂、酏剂、乳剂或含水或不含水悬浮剂的制剂。这类液体剂型可以直接口服给药或填充成软明胶胶囊。

对直肠给药而言，也可将本发明化合物与赋形剂如可可脂、甘油、明胶或聚乙二醇混合并模制成栓剂。

式(I)化合物用作蛋白酶抑制剂，尤其作为半胱氨酸和丝氨酸蛋白酶抑制剂，更具体地说作为半胱氨酸蛋白酶抑制剂，更加具体地说作为木瓜蛋白酶超家族的半胱氨酸蛋白酶抑制剂，更具体地说作为组织蛋白酶家族的半胱氨酸蛋白酶抑制剂，最具体地说作为组织蛋白酶K

的抑制剂。本发明也提供所述化合物的有用的组合物和制型，包括所述化合物的药用组合物和制剂。

5 本发明化合物用于治疗与半胱氨酸蛋白酶有关的疾病，包含卡氏肺囊虫、克氏锥虫、布氏锥虫和短膜虫属(*Crithidia fusiculata*)感染以及血吸虫病、疟疾、肿瘤转移、异染性脑白质病变、肌肉营养不良、肌萎缩和尤其与组织蛋白酶K有关的疾病，最具体地说是过度骨或软骨丢失疾病，包括骨质疏松，牙龈病包括龈炎和齿根骨膜炎，关节炎，更准确地说是骨关节炎和类风湿性关节炎，paget氏病，恶性高血钙和骨代谢疾病。

10 转移赘生性细胞一般也能表达高水平蛋白水解酶，其降解周围基质，用本发明化合物可以有效地治疗某些肿瘤和转移肿瘤。

15 本发明也提供治疗由病理水平的蛋白酶引起的疾病的方法，所述蛋白酶尤其是半胱氨酸和丝氨酸蛋白酶，更具体地说是半胱氨酸蛋白酶，更加具体地说作为木瓜蛋白酶超家族的半胱氨酸蛋白酶抑制剂，更具体地说是组织蛋白酶家族的半胱氨酸蛋白酶，该方法包括给予需要此治疗的动物，特别是哺乳动物，尤其人类本发明的化合物。本发明特别提供治疗由病理水平的组织蛋白酶K引起的疾病的方法，该方法包括给予需要此治疗的动物，特别是哺乳动物，尤其人类组织蛋白酶K的抑制剂，包括本发明化合物。特别是本发明提供治疗与半胱氨酸蛋白酶有关疾病的方法，所述疾病包括卡氏肺囊虫、克氏锥虫、布氏锥虫和短膜虫属(*Crithidia fusiculata*)感染以及血吸虫病、疟疾、肿瘤转移、异染性脑白质病变、肌肉营养不良、肌萎缩和特别与组织蛋白酶K有关的疾病，尤其是骨或软骨过度丢失疾病，包括骨质疏松，牙龈病包括龈炎和齿根骨膜炎，关节炎尤其是骨关节炎和类风湿性关节炎，paget氏病，恶性高血钙和骨代谢疾病。

25 本发明还提供治疗骨质疏松或抑制骨丢失的方法，它包括给患者单独内服有效量的式(I)化合物或与其它骨吸收抑制剂联合服用，如双膦酸酯类[即阿仑膦酸钠(allendronate)]、激素替代疗法、抗雌激素或降

钙素。另外，用本发明化合物和合成代谢剂如骨形成蛋白异丙黄酮 (iproflavone) 治疗可以用于防止骨丢失或增加骨质。

对急性治疗而言，优选式(I)化合物的胃肠外给药。尽管肌肉大量注射也有效，但所述化合物的 5 % 葡萄糖水或生理盐水或用适当赋形剂的类似制剂的静脉滴注是最有效的。一般地讲，胃肠外剂量应是约 0.01-约 100mg/kg，优选在 0.1-20mg/kg，以保持血药浓度在有效抑制组织蛋白酶 K 的浓度。该化合物每日给药 1-4 次，达到的每日总剂量为约 0.4-约 400mg/kg/天。

本领域的一名普通技术人员通过将血药浓度与起治疗作用所需的浓度对比很容易决定本发明化合物产生有效作用的准确用量以及最佳给药途径。

以保证足以抑制骨吸收或达到在此公开的任何其它治疗指标的药物浓度的方式，将本发明化合物经口服给予患者。一般地讲，口服给予含有所述化合物的药用组合物，其剂量结合患者状况在约 0.1-约 50mg/kg。优选口服剂量为约 0.5-约 20mg/kg。

当根据本发明给予本发明的化合物时，期望没有不可接受的毒理作用。

以几种生物测试方法之一检验本发明化合物，测定具有一定的药理作用所需的化合物浓度。

20

测定组织蛋白酶 K 蛋白水解催化活性

对组织蛋白酶 K 的所有测试均用人重组酶进行。测定动力学常数的标准测试条件使用荧光肽底物，一般为 Cbz-Phe-Arg-AMC，并在含有 20mM 半胱氨酸和 5mM EDTA 的 pH 5.5 的 100mM 乙酸钠中测定。制备在 DMSO 中浓度为 10 或 20mM 的贮备底物溶液及在测试中为 20 μ M 的最终底物浓度。所有测试物均含有 10 % DMSO。独立实验表明该 DMSO 水平不影响酶活性或动力学常数。所有测试均在室温下进行。用 Perceptive Biosystems Cytofluor II 荧光板读数器监测产物荧光

(在 360nm 激发, 在 460nm 发射). 在形成 AMC 产物后 20-30 分钟产生产物进度曲线(progress curves).

抑制作用研究

- 5 使用进度曲线方法评价潜在的抑制剂。在不同的试验化合物浓度下进行测试。将酶加到抑制剂和底物的缓冲溶液中诱发反应。在抑制剂存在下, 根据进度曲线的形状, 按照两方法之一进行数据分析。对于进度曲线为线性的那些化合物而言, 根据方程 1 (Brandt et al., Biochemistry, 1989, 28, 140) 计算表观抑制常数($K_{i,app}$):

10

$$V=V_m A/[K_a(1+I/K_{i,app})+A] \quad (1)$$

其中 V 是具有最大速度 V_m 的反应速度, A 是具有 Michaelis 常数 K_a 的底物浓度和 I 是抑制剂浓度。

- 15 对于进度曲线显示时间依赖性抑制的向下曲线特征的那些化合物, 根据方程 2 分析各组试验数据, 得到 K_{obs} :

$$[AMC]=V_{sst}+(V_0-V_{ss})[1-\exp(-K_{obs}t)]/K_{obs}$$

- 20 其中 $[AMC]$ 是经时间 t 形成产物的浓度, V_0 是起始反应速度和 V_{ss} 是最后稳定态速率。然后作为抑制剂浓度的线性函数分析 K_{obs} 值, 产生描述时间依赖性抑制作用的表观二级速率常数(K_{obs} /抑制剂浓度或 $K_{obs}/[I]$)。已全面介绍该动力学处理的整个讨论内容(Morrison et al., Adv. Enzymol. Relat, Areas Mol, Biol., 1988, 61, 201)。

- 25 本领域技术人员应考虑任何具有 K_i 小于 50 微摩尔的化合物为有潜力的先导化合物。本发明方法中所使用的化合物优选具有的 K_i 值小于 1 微摩尔。最优选所述的化合物具有小于 100 毫纳摩尔(nanomolar) 的 K_i 值。式(I)化合物 4-(R,S)-氨基-N-[(8-喹啉磺酰基)-S-亮氨酸]-3-四

氢呋喃-3-酮的 K_i 值大于 10 微摩尔。

人破骨细胞吸收作用测试

5 从液氮贮存状态下取出等份的来自破骨细胞瘤的细胞悬浮液，在 37 °C 迅速温热，于 RPMI-1640 介质中经离心(1000 rpm, 5 分钟，于 4 °C)洗涤一次。抽出介质并用鼠抗-HLA-DR 抗体置换，用 RPMI-1640 介质以 1:3 稀释，在冰上孵育 30 分钟。要经常混合该细胞悬浮液。

10 用冷的 RPMI-1640 经离心(1000 rpm, 5 分钟，于 4 °C)洗涤细胞两次，然后转移至无菌 15ml 离心管中。用改进的 Neubauer 计数室计数单核细胞数量。

从贮藏瓶中移出用山羊抗鼠 IgG 包被的足量的磁珠(5/单核细胞)并置入 5ml 的新介质中(洗去毒性的叠氮化物保护剂)。通过将该磁珠固定在磁体上除去介质并置换成新的介质。

15 将该磁珠与所述细胞混合并在冰上孵育该悬浮液 30 分钟，要经常混合悬浮液。将包被磁珠的细胞固定在磁体上并将剩余的细胞(富集破骨细胞部分)倾入无菌的 50ml 离心管中。将新介质加到包被磁珠的细胞中，以取出捕获的任何破骨细胞。反复进行这样的洗涤过程十次。弃去包被磁珠的细胞。

20 使用大内径一次性塑料巴氏吸管将破骨细胞装入计数室中，在计数室中计数破骨细胞。通过离心沉淀细胞，在 EMEM 介质中将破骨细胞密度调成 $1.5 \times 10^4/\text{ml}$ ，补加 10 % 胎牛血清和 1.7g/L 碳酸氢钠。将 3ml 等份的细胞悬浮液(每次处理量)倾入 15ml 离心管中。经离心沉淀这些细胞。向每支管中加入 3ml 的适当处理液(在 EMEM 介质中稀释至 50 μM)。也包括适当的溶媒对照、阳性对照(稀释 87 MEMI 至 25 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$)和同型对照(稀释 IgG2a 至 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$)。在 37 °C 孵育所述试管 30 分钟。

将 0.5ml 等份细胞接种到 48 孔平板中的无菌齿质切片上并在 37 °C 孵育 2 小时。以一式四份筛选每次处理物。以更换 6 次温热的 PBS(在

6 孔平板中每孔 10ml)洗涤该切片,然后置入新的处理物或对照物中并在 37 °C 孵育 48 小时。然后在磷酸盐缓冲液中洗涤切片并在 2 % 戊二醛(在 0.2M 二甲胂酸钠中)中固定 5 分钟,随后用水洗涤并于缓冲液中,于 37 °C 孵育 5 分钟。然后用冷水洗涤切片并在冷乙酸盐缓冲液/固红石榴红中,于 4 °C 孵育 5 分钟。抽去多余的缓冲液,在空气中干燥切片,随后在水中洗涤。

通过明视场显微镜计数 TRAP 阳性破骨细胞,然后通过超声处理从齿质表面除去。使用 Nikon/Lasertec ILM21W 聚焦显微镜测定窝体积。

10

实施例

分别使用 Bruker AM 250 或 Bruker AC 400 光谱仪,在 250 或 400MHz 记录核磁共振谱。CDCl₃是氘代氯仿, DMSO-d₆是六氘代二甲亚砜和 CD₃OD 是四氘代甲醇。从内标四甲硅烷起至低场以百万分之一记录化学位移。NMR 数据缩写如下: S = 单峰、d = 二重峰、t = 三重峰、q = 四重峰、m = 多重峰、dd = 双二重峰、dt = 双三重峰、app = 明显、br = 宽峰。J 表示在 Hertz 中测定的 NMR 偶合常数。在 Perkin-Elmer 683 红外光谱仪上记录连续波红外(IR)图谱和在 Nicolet Impact 400D 红外光谱仪上记录 Fourier 转换红外(FTIR)图谱。以透射方式记录 IR 和 FTIR 图谱并以波数倒数报告吸收带位置。用 VGTOFE、PESyxAPI III 或 VG ZAB HF 仪器,使用快速原子轰击(FAB)或电子射流(ES)离子化技术记录质谱。使用 Perkin-Elmer 240C 元素分析仪得到元素分析。在 Thomas-Hoover 熔点仪上记录熔点但未校正。以摄氏度记录所有温度。

薄层层析使用 Analtech 硅胶 GF 和 E. Merck 硅胶 60F-254 薄层板。用 E. Merck Kieselgel 60 (230-400 目)硅胶进行快速和重力层析。

除标明外,某些原料均购于 Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin, Chemical Dynamics Corp., South Plainfield, New Jersey 和

Advanced Chemtech. Louisville. Kentucky.

在下列合成实施例中，温度是摄氏度(°C)。除另有说明外，所有原料均为市售获得。不需进一步详述，可确信本领域技术人员利用上述说明能最大程度地利用本发明。所给的这些实施例仅为说明本发明，而不对其范围构成限制。参考下文属于本发明者权利的权利要求书。

实施例 1

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基-1-[(2S)-4-甲基]-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

a) 1-叔-丁氧基羰基-3-吡咯烷

在室温下，向 3-吡咯啉(5.0g, 72.35mmol)的 CH₂Cl₂ (25ml)溶液中加入二碳酸二-叔-丁酯(16.58g, 75.97mmol)的 CH₂Cl₂ (50ml)溶液。搅拌反应混合物约 1 小时，随后真空浓缩得到 BOC 保护的 3-吡咯啉，它不需纯化可直接用于下列步骤中：¹H NMR (200 MHz, CD₃OD) 5.12 (m, 2H), 3.92 (m, 4H), 1.38 (s, 9H)。

b) 1-叔-丁氧基羰基-3,4-环氧吡咯烷

向实施例 1(a)的化合物(5.0g, 29.5mmol)的 CH₂Cl₂ (200ml)溶液中加入 NaHCO₃ (9.03g, 118.2mmol)和 m-CPBA (15.29g, 88.6mmol)。在室温下搅拌反应物过夜，随后浓缩并与石油醚一起过滤。用饱和 K₂CO₃(二次)、水、盐水洗涤石油醚层，干燥(MgSO₄)并浓缩得到澄清无色油状物。柱层析纯化油状物(4:1 己烷:乙酸乙酯)得到标题化合物，可直接用于下列步骤：¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) 3.85-3.20 (m, 6H), 1.43 (s, 9H)。

c) 1-叔-丁氧基羰基-反式-3-叠氨基-4-羟基吡咯烷

向实施例 1(b)化合物(2.03g, 10.96mmol)的甲醇:水(18ml 的 8:1 溶

液)的溶液中加入氯化铵(2.5g, 10.96mmol)和叠氮化钠(3.56g, 54.8mmol)。在 60 °C 加热该反应物过夜, 随后用石油醚稀释, 用 pH = 4 缓冲液、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并浓缩得到 2.12g 叠氮醇, 不需进一步纯化而用于下一步反应: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.21 (brs, 1H), 3.92 (brs, 1H), 3.71-3.30 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

d) 1-叔-丁氧基羰基-反式-3-氨基-4-羟基吡咯烷

向实施例 1(c)化合物(210mg, 0.92mmol)的甲醇(10ml)溶液中加入 10 % 钨碳。在氢气环境下搅拌混合物, 直至 TLC 分析表明原料完全消失为止。用 CH₂Cl₂ 经硅藻土层过滤反应液并浓缩得到 202mg 的标题化合物, 可直接用于下面反应中。

e) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-叔-丁氧基羰基-3-吡咯烷醇

向实施例 1(d)化合物(202mg, 1.14mmol)的 CH₂Cl₂(5ml)溶液中加入 CBZ-亮氨酸(302.9mg, 1.14mmol)、HOBT (154mg, 1.14mmol)和 EDC(262.2mg, 1.37mmol)。搅拌反应混合物至 TLC 分析反应完全为止, 随后用 EtOAc 稀释并依次用 pH 4 缓冲液、饱和 K₂CO₃、水和盐水洗涤。干燥(MgSO₄)有机层, 过滤并浓缩。柱层析纯化残留物(3:1 EtOAc:己烷)得到 325mg 的标题化合物: MS(ES+) 450.3 (MH⁺), 472.2 (M+Na).

f) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇盐酸盐

向实施例 1(e)化合物(310mg, 0.69mmol)的干燥 EtOAc (5.0ml)溶液中通入 HCl 气体约 5 分钟。搅拌反应物至 TLC 分析表明原料完全消耗为止。然后真空浓缩反应液得到 249mg 的标题化合物: MS(ES+) 350.3 (MH⁺).

g) (3RS, 4RS)-4-[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷醇

向实施例 1(f)化合物(249mg, 0.64mmol)的 CH₂Cl₂(10ml)溶液中加入 CBZ-亮氨酸(170.4mg, 0.64mmol)、HOBT (86.5mg, 0.64mmol)、NMM (300μL)和 EDC(147.2mg, 0.77mmol)。在室温下搅拌反应物 2 小时, 随后用乙酸乙酯稀释并如上述进行后处理。柱层析纯化残留物(3:1 EtOAc:己烷)得到 104mg 的标题化合物: MS (ES+) 597.1 (MH⁺), 619.1 (M+Na).

h) 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[苄氧基羰基]]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

向实施例 1(g)化合物(100mg, 0.17mmol)的丙酮(5.0ml)的 0 °C 溶液中滴加 Jones 试剂直至棕色不褪为止。将反应物温热至室温并搅拌约 48 小时, 随后用异丙醇骤冷, 用 EtOAc 稀释和依次用饱和 K₂CO₃、水和盐水洗涤。干燥(MgSO₄)有机层, 过滤并浓缩。柱层析纯化残留物(3:1 EtOAc:己烷)得到 31mg 的标题化合物: MS (ES+) 595.1 (MH⁺), 617.0 (M+Na).

实施例 2

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[4-(苄氧基苯甲酰胺)]-3-吡咯烷酮

除了用 4-苄氧基苯甲酸代替步骤 1(g)中 CBZ-亮氨酸外, 按照实施例 1(g)-1(h)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 544.3 (MH⁺), 566.2 (M+Na).

实施例 3

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[4-(联苯基乙酰基)]-3-吡

咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[4-(联苯基乙酰基)]-3-吡咯烷酮

除了用 4-联苯基乙酸代替 CBZ-亮氨酸外, 按照实施例 1(g) 步骤制备标题化合物: MS (ES+) 544.3 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[4-(联苯基乙酰基)]-3-吡咯烷酮

向草酰氯(0.026ml, 0.29mmol)的 CH₂Cl₂ 的-78 °C 溶液中滴加 DMSO(0.042ml, 0.59mmol). 在-78 °C 下保持反应液约 20 分钟, 随后滴加实施例 3(a) 化合物(65mg, 0.12mmol)的 CH₂Cl₂ 溶液. 在-78 °C 保持反应液 30 分钟, 随后加入三乙胺(0.16ml, 1.19mmol). 温热反应物至室温. 用 EtOAc 稀释并依次用 pH 4 缓冲液、水和盐水洗涤. 干燥(MgSO₄) 有机层, 过滤并浓缩. 柱层析纯化残留物(3:1 EtOAc:己烷)得到 35mg (54%)的标题化合物: MS (ES+) 542.3, 564.3 (M+Na).

实施例 4

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基甲基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基甲基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

除了用 N-甲基-CBZ-亮氨酸代替 CBZ-亮氨酸外, 按照实施例 1(g) 的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 611.3 (MH⁺), 633.3 (MH⁺+Na).

b) 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基甲基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 4(a) 化合物代替外, 按照实施例 3(b) 的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 609.3 (MH⁺).

实施例 5

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[叔-丁氧氧基羰基]氨基甲基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

- 5 a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[叔-丁氧氧基羰基]氨基甲基]戊酰基]-3-吡咯烷醇

除了用 N-甲基-N-BOC-亮氨酸代替 CBZ-亮氨酸外, 按照实施例 1(g)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 477.4 (MH⁺-CO₂-t-Bu), 577.4 (MH⁺), 599.4 (M+Na).

10

- b) 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[叔-丁氧氧基羰基]氨基甲基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 5(a)化合物代替外, 按照实施例 3(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 475.4 (MH⁺-CO₂-t-Bu), 575.3 (MH⁺), 597.4 (M+Na).

15

实施例 6

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-(氨基甲基)戊酰基]-3-吡咯烷酮盐酸盐

- 20 向实施例 5(b)的干燥的乙酸乙酯的溶液中通入 HCl(g)2 分钟。搅拌反应物至经 TLC 分析确定反应完全为止。浓缩反应液并与干燥甲苯 (3 × 5ml)一起共沸干燥残留物得到标题化合物: MS (ES+) 475.4 (MH⁺).

25

实施例 7

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-叔-丁氧基羰基-3-吡咯烷酮

除了用实施例 1(e)化合物代替外, 按照实施例 3(b)的方法, 制备

标题化合物: MS (ES+) 448.3 (MH⁺), 470.3 (M+Na).

实施例 8

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮盐酸盐

5 除了用实施例 7 化合物代替外, 按照实施例 6 的方法, 制备标题化合物: MS (ES) 348.4 (MH⁺).

实施例 9

10 制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(N-叔-丁氧基羰基)乙酰基]氨基甲基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

向实施例 6 化合物(50mg, 0.098mmol)的 CH₂Cl₂(5.0ml)溶液中加入 N-甲基吗啉(0.054ml, 0.49mmol)、EDC(22.5mg, 0.12mmol)、HOBT (13.3mg, 0.098mmol)和 N-BOC-甘氨酸(17.3mg, 0.098mmol)。在室温下, 搅拌反应液至 TLC 分析反应完全为止。后处理并层析(3:1 乙酸乙酯:己烷)得到 24mg 的标题化合物: MS (ES+) 632.4 (MH⁺), 654.3 (M+Na).

15

实施例 10

20 制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(乙酰基)氨基甲基]戊酰基]-3-吡咯烷酮盐酸盐

除了用实施例 9 化合物代替外, 按照实施例 6 的方法, 制备标题化合物: MS (ES) 532.4 (MH⁺).

实施例 11

25 制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(叔-丁氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[叔-丁氧基羰基]]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷醇

除了用 BOC-亮氨酸代替 CBZ-亮氨酸外, 按照实施例 1(g)的方法, 制备标题化合物。将原料进行氧化反应。

5 b) 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(叔-丁氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 11(a)化合物代替外, 按照实施例 3(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 561.3 (MH⁺), 583.3 (MH⁺+Na).

实施例 12

10 制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-[(2R)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-[(2R)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷醇

15 除了用 CBZ-D-亮氨酸代替 CBZ-亮氨酸外, 按照实施例 1(g)的方法, 制备标题化合物: 该化合物直接用于下列步骤。

b) 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-[(2R)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

20 除了用实施例 12(a)化合物代替外, 按照实施例 3(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 595.5 (MH⁺), 633.6 (M+Na).

实施例 13

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-[2-[(苄氧基羰基)氨基]乙酰基]-3-吡咯烷酮

25 a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-[2-[(苄氧基羰基)氨基]乙酰基]-3-吡咯烷醇(pyrrolidinonol)

除了用 CBZ-甘氨酸代替 CBZ-亮氨酸外, 按照实施例 1(g)的方法, 制备标题化合物: 该物质直接用于下列步骤。

b) 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[(苄氧基羰基)氨基]乙酰基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 13(a)化合物代替外, 按照实施例 3(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES⁺) 539.3 (MH⁺), 561.3 (M+Na).

实施例 14

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-3-叔-丁氧基-[[苄氧基羰基]氨基]丙酰基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-3-叔-丁氧基-[[苄氧基羰基]氨基]丙酰基]-3-吡咯烷醇

除了用 CBZ-Ser(t-Bu)-OH 代替 CBZ-亮氨酸外, 按照实施例 1(g)的方法, 制备标题化合物: 该化合物直接用于下列步骤。

b) 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-3-叔-丁氧基-[[苄氧基羰基]氨基]丙酰基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 14(a)化合物代替外, 按照实施例 3(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES⁺) 625.4 (MH⁺), 647.3 (M+Na).

实施例 15

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-2-[[苄氧基羰基]氨基]丙酰基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-2-[[苄氧基羰基]氨基]丙酰基]-3-吡咯烷醇

除了用 CBZ-丙氨酸代替 CBZ-亮氨酸外, 按照实施例 1(g)的方法, 制备标题化合物。该化合物直接用于下列步骤。

b) 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-2-[[苄氧基羰基]氨基]

基]丙酰基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 15(a)化合物代替外, 按照实施例 3(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 553.3 (MH⁺), 575.3 (M+Na).

5

实施例 16

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[环己烷丙酰基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[环己烷丙酰基]-3-吡咯烷醇

10

除了用环己烷丙酸代替 CBZ-亮氨酸外, 按照实施例 1(g)的方法, 制备标题化合物: 该化合物直接用于下列步骤.

b) 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[环己烷丙酰基]-3-吡咯烷酮

15

除了用实施例 16(a)化合物代替外, 按照实施例 3(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 486.4 (MH⁺), 508.3 (M+Na).

实施例 17

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(4-吡啶基甲氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

20

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(4-吡啶基甲氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷醇

除了用 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 CBZ-亮氨酸外, 按照实施例 1(g)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 598.2 (MH⁺).

25

b) 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(4-吡啶基甲氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

向实施例 17(a)醇(200mg, 0.34mmol)的 DMSO(3ml)溶液中加入

TEA (0.30ml)和吡啶三氧化硫复合物(162mg)。在室温下搅拌反应物 2 小时,随后在乙酸乙酯和水之间分配。用水(二次)、盐水洗涤有机层,干燥(MgSO_4),浓缩并层析纯化残留物(5% CH_3OH : CH_2Cl_2)得到 67.3mg 的标题化合物: MS (ES+) 596 (MH^+)。

5

实施例 18

制备 4-[[N^α -(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[2-吡啶基甲氧基羰基]]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

10 a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α -(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[2-吡啶基氧基羰基]]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷醇

除了用 N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 CBZ-亮氨酸外,按照实施例 1(g)的方法,制备标题化合物: MS (ES+) 598 (MH^+)。

15 b) 4-[[N^α -(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[2-吡啶基甲氧基羰基]]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 18(a)化合物代替外,按照实施例 17(b)的方法,制备标题化合物: MS (ES+) 596 (MH^+)。

实施例 19

20 制备 4-[[N^α -(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[3-吡啶基甲氧基羰基]]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α -(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[3-吡啶基甲氧基羰基]]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷醇

25 除了用 N-(3-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 CBZ-亮氨酸外,按照实施例 1(g)的方法,制备标题化合物: MS (ES+) 598 (MH^+)。

b) 4-[[N^α -(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[3-吡啶基甲氧基羰基]]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 19(a)化合物代替外, 按照实施例 17(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 596 (MH⁺).

实施例 20

5 制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-(2-吡啶基羰基)-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-(2-吡啶基羰基)-3-吡咯烷醇

10 除了用吡啶甲酸代替 CBZ-亮氨酸和三乙胺代替 N-甲基吗啉外, 按照实施例 1(g)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 469 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-(2-吡啶基羰基)-3-吡咯烷酮

15 除了用实施例 20(a)化合物代替外, 按照实施例 17(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 467 (MH⁺).

实施例 21

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[苄氧基羰基]氨基]戊酰基]-3-哌啶酮

20 a) 1-叔-丁氧基羰基-1,2,3,6-四氢吡啶

在室温, 向 1,2,3,6-四氢吡啶(5.0g, 60.0mmol)的 CH₂Cl₂(25ml)溶液中加入二碳酸二-叔-丁酯(13.75g, 63.0mmol)的 CH₂Cl₂(50ml)溶液. 搅拌反应物约 1 小时, 随后真空浓缩得到 11.1g 的 BOC 保护的胺: ¹H NMR (CDCl₃) 5.8 (m, 1H), 5.6 (m, 1H), 6.88 (brs, 2H), 3.45 (m, 2H), 1.46 (s, 25 9H).

b) 1-叔-丁氧基羰基-3,4-环氧-哌啶

向实施例 21(a)化合物(5.0g, 27.3mmol)的 CH₂Cl₂(250ml)溶液中分

次加入 m-CPBA (18.83g, 109.5mmol)。在室温下, 搅拌反应物过夜, 随后浓缩并稀释, 与石油醚一起过滤。用饱和 K_2CO_3 (二次)、pH=4 缓冲液、水、盐水洗涤石油醚层, 干燥($MgSO_4$)并浓缩得到澄清、无色油状物。柱层析纯化油状物(4:1 己烷:乙酸乙酯)得到 3.70g 环氧化物, 可直接用于下列步骤。

c) 1-叔-丁氧基羰基-3-羟基-4-叠氮基-哌啶

向实施例 21(b)化合物(3.70g, 18.57mmol)的甲醇:水(8:1 的 18ml 溶液)溶液中加入氯化铵(2.08g, 38.95mmol)和叠氮化钠(6.03g, 92.85mmol)。加热反应物至回流过夜, 随后用乙酸乙酯稀释, 用 1N HCl、水、盐水洗涤, 干燥($MgSO_4$)并浓缩得到 3.25g 的叠氮醇, 可直接用于下列步骤。

d) 1-叔-丁氧基羰基-3-羟基-4-氨基-哌啶

向实施例 21(c)化合物(3.25g)的 CH_3OH (25ml)溶液中加入 10 % 钨碳(1g)。在氢气环境下, 搅拌该混合物至 TLC 分析表明原料完全消失为止。用 CH_2Cl_2 通过硅藻土层过滤反应液并浓缩得到氨基醇。

e) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-叔-丁氧基羰基-3-哌啶醇

向实施例 21(d)化合物(1.0g, 4.62mmol)的溶液中加入 CBZ-亮氨酸(1.22g, 4.62mmol)、EDC(1.07g, 5.58mmol)和 HOBT (624mg, 4.62mmol)。搅拌反应物至 TLC 分析表明反应完全为止。后处理并柱层析纯化(1:1 己烷:EtOAc)得 883mg 的标题化合物: MS (ES+) 464.4 (MH^+), 486.2 ($M+Na$)。

f) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-3-哌啶醇盐酸盐

向实施例 21(e)的化合物(883mg, 1.96mmol)的干燥 EtOAc (10ml)

溶液中通入 HCl 气体约 5 分钟. 搅拌反应物至 TLC 分析表明原料完全消耗为止. 然后真空浓缩反应液得到 742mg 的标题化合物: MS (ES+) 364.3 (MH⁺).

5 g) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]氨基]戊酰基]-3-哌啶醇

使实施例 21(f)化合物(150mg, 0.43mmol)与 CBZ-亮氨酸(113.8mg, 0.43mmol)、EDC(98.7mg, 0.52mmol)、HOBT (57.9mg, 0.43mmol)和 NMM(0.14ml, 1.28mmol)偶合. 后处理并柱层析纯化(2:1 EtOAc:己烷)
10 得到 225mg 的标题化合物: MS (ES+) 611.2 (MH⁺), 633.2 (M+Na).

h) 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]氨基]戊酰基]-3-哌啶酮

除了用实施例 21(g)化合物代替外, 按照实施例 3(b)的方法, 制备
15 标题化合物: MS (ES+) 609.3 (MH⁺) 631.2 (M+Na).

实施例 22

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-[4-(联苯基)乙酰基]-3-哌啶酮

20 a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-[4-(联苯基)乙酰基]-3-哌啶醇

除了用 4-联苯基乙酸代替 CBZ-亮氨酸外, 按照实施例 21(g)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 558.2 (MH⁺), 580 (M+Na).

25 b) 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-[4-(联苯基)乙酰基]-3-哌啶酮

除了用实施例 22(a)化合物代替外, 按照实施例 21(h)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 556.3 (MH⁺), 578.2 (M+Na).

实施例 23

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基甲基]戊酰基]-3-哌啶酮

5 a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基甲基]戊酰基]-3-哌啶醇

除了用 N-甲基-CBZ-亮氨酸代替 CBZ-亮氨酸外, 按照实施例 21(g) 的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 625.4 (MH⁺), 647.3 (M+Na).

10 b) 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基甲基]戊酰基]-3-哌啶酮

除了用实施例 23(a)化合物代替外, 按照实施例 21(h)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 623.3 (MH⁺), 643.4 (M+Na).

实施例 24

15 制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-叔-丁氧基羰基-3-哌啶酮

除了用实施例 21(e)化合物代替外, 按照实施例 21(h)方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 462.4 (MH⁺), 484.4 (M+Na).

20

实施例 25

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[[[(苄氧基羰基)]异-丁氨基]乙酰基]-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[[[(苄氧基羰基)]异-丁氨基]乙酰基]-3-哌啶醇

25 除了用 N-异-丁基-N-CBZ-甘氨酸代替 CBZ-亮氨酸外, 按照实施例 21(g)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 611.4 (MH⁺), 633.5(M+Na).

b) 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[[苄氧基羰基]]异-丁氨基]乙酰基]-3-哌啶酮

除了和实施例 25(a)化合物代替外, 按照实施例 21(h)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 609.3 (MH⁺), 631.4 (M+Na).

5

实施例 26

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[(叔-丁氧基羰基)氨基]乙酰基]-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[(叔-丁氧基羰基)氨基]乙酰基]-3-哌啶醇

除了用 N-BOC-甘氨酸代替 CBZ-亮氨酸外, 按照实施例 21(g)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 543.4 (M+Na).

b) 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[(叔-丁氧基羰基)氨基]乙酰基]-3-哌啶酮

除了用实施例 26(a)化合物代替外, 按照实施例 21(h)方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 519.5 (MH⁺), 541.3 (M+Na).

实施例 27

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-(氨基)乙酰基]-3-哌啶酮盐酸盐

除了用实施例 26(c)化合物代替外, 按照实施例 21(f)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 419.4 (MH⁺).

25

实施例 28

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊酰基)-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊酰基)

基)-3-哌啶醇

向 4-甲基戊酸(0.08ml, 0.64ml)的苯(3ml)溶液中加入草酰氯
(0.056ml, 0.64mmol), 随后加入 2 滴 DMF。再搅拌反应物 20 分钟,
随后真空浓缩得到油状物。将油状物溶解于 CH_2Cl_2 (1.0ml)中并加入自
5 实施例 21(f)的化合物(212mg)在含有 DIEA(0.27ml)的 CH_2Cl_2 的 0 °C 溶
液中。将反应液温热至室温并搅拌 90 分钟。用 CHCl_3 稀释反应液并用
1N HCl、 H_2O 、盐水洗涤并干燥得到 142mg 的标题化合物的油状物:
MS (ES+) 462.5 (MH^+), 484.5 ($\text{M}+\text{Na}$).

10 b) 4-[[N^α -(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊酰基)-3-哌啶酮

除了用实施例 28(a)化合物代替外, 按照实施例 21(h)的方法, 制
备标题化合物: MS (ES+) 460.5 (MH^+), 482.5 ($\text{M}+\text{Na}$).

实施例 29

15 制备 4-[[N^α -(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苯甲酰基)-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α -(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苯甲酰基)-3-
哌啶醇

向实施例 21(f)化合物(161.1mg, 0.40mmol)的 CH_2Cl_2 (50ml)溶液
中加入 DIEA(0.21ml)和苯甲酰氯(0.056ml, 0.48mmol)。在室温下, 搅拌
20 反应物 2.5 小时, 浓缩并层析纯化残留物(5:95 $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CHCl}_3$)得到
155mg 的标题化合物: MS (ES+) 490.3 ($\text{M}+\text{Na}$).

b) 4-[[N^α -(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苯甲酰基)-3-哌啶酮

除了用实施例 29(a)化合物代替外, 按照实施例 21(h)的方法, 制
25 备标题化合物: MS (ES) 466.4 (MH^+), 488.3 ($\text{M}+\text{Na}$).

实施例 30

制备 4-[[N^α -(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(乙酰基)-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(乙酰基)-3-哌啶醇

除了用乙酰氯代替苯甲酰氯外, 按照实施例 29(a)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 428.5 (M+Na).

5

b) 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(乙酰基)-3-哌啶酮

除了用实施例 30(a)化合物代替外, 按照实施例 21(h)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 404.4 (MH⁺).

10

实施例 31

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(2-吡啶氧基乙酰基)-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(2-吡啶氧基乙酰基)-3-哌啶醇

15

除了用 2-吡啶氧基乙酸代替 CBZ-亮氨酸和用 DIEA 代替 N-甲基吗啉外, 按照实施例 21(g)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 499.1(MH⁺).

20

b) 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(2-吡啶氧基乙酰基)-3-哌啶酮

除了用实施例 31(a)化合物代替外, 按照实施例 17(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 497.3(MH⁺).

实施例 32

25

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[(苄氧基羰基)甲基氨基]乙酰基]-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[(苄氧基羰基)甲基氨基]乙酰基]-3-哌啶醇

除了用 CBZ-肌氨酸代替 CBZ-亮氨酸和 DIEA 代替 N-甲基吗啉外, 按照实施例 21(g)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 591.3 (MH⁺).

5 b) 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-[2-[(苄氧基羰基)甲基氨基]乙酰基]-3-哌啶酮

除了用实施例 32(a)化合物代替外, 按照实施例 17(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 567.6 (MH⁺), 589.4 (M+Na).

10

实施例 33

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基]-3-哌啶酮

a) 3-三氟甲磺酰氧基苯乙酸甲酯

15

在氩气环境下, 向含有氢氧化钠(2.54g, 60%分散于矿物油中, 63.5mmol)的烘干烧瓶中加入无水戊烷(20ml)。搅拌浆 5 分钟, 使其沉淀, 除去大部分戊烷并加入无水 THF(40ml)。向该悬浮液中加入 3-羟基苯乙酸甲酯(9.99g, 60.1mmol)的无水 THF(20ml)溶液并在室温搅拌反应物 20 分钟。向该混合物中加入 N-苯基三氟甲磺酰亚胺(22.53g, 63.1mmol)的无水 THF(40ml)溶液并在室温下搅拌反应物至 TLC 分析表明原料完全消耗为止(1.5 小时)。通过加入 H₂O (10ml)骤冷反应液, 浓缩至原体积的一半, 然后用 CHCl₃(200ml)稀释并用水洗涤。用新的 CHCl₃ (50ml)洗涤含水层, 用 10 % Na₂CO₃、H₂O 和盐水洗涤合并的有机层, 然后干燥(MgSO₄), 过滤和浓缩。柱层析纯化残留物(硅胶, 5:95 EtOAc:己烷, 然后为 10:9 EtOAc:己烷)得到 17.47g 的标题化合物:

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.42 (m, 1H), 7.31-7.19 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (s, 2H).

25

b) 3-(2-吡啶基)苯乙酸甲酯

向实施例 33(a)化合物(6.86g, 23.0mmol)的无水二噁烷(100ml)的溶液中加入 2-吡啶基锡烷(8.89g, 24.1mmol)、LiCl (2.94g, 69.3mmol)、2,6-二-叔-丁基-4-甲基苯酚(少量结晶)和 Pd (PPh₃)₄ (632.1mg, 0.55mmol)。用薄片使反应液避光并加热回流过夜。将反应液冷却至室温并浓缩。柱层析纯化残留物(硅胶, 1:3 EtOAc:己烷, 然后 1:2 EtOAc:己烷)得到 3.85g 标题化合物:MS (ES+) 228.1 (MH⁺)。5

c) 3-(2-吡啶基)苯乙酸

向实施例 33(b)化合物(3.8g, 16.7mmol)的 THF (50ml)溶液中加入 LiOH·H₂O(780.2mg, 18.6mmol)的 H₂O(10ml)溶液。在室温搅拌反应物至 TLC 分析表明原料耗尽为止(2 小时)。浓缩反应混合物以除去 THF, 然后通过加入 1N HCl 中和至 pH=7, 用盐水(50ml)稀释并用 CHCl₃ (100ml)洗涤。通过加入 1N NaOH 回调水层至 pH 7 并用新的 CHCl₃ (100ml)洗涤。再重复该步骤一次后, 合并有机层, 干燥, 过滤(MgSO₄)并浓缩得到 3.79g 的标题化合物: MS (ES+) 214.3 (MH⁺)。10 15

d) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基)]-3-哌啶醇

向实施例 21(f)化合物(1.21g, 3.0mmol)的 DMF(10ml)搅拌悬浮液中加入 DIEA(523μL, 3.0mmol)、HOBt (446.8mg, 3.3mmol)、3-(2-吡啶基)苯乙酸(709.7mg, 3.3mmol)和 EDC (634.9mg, 3.3mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜, 随后将其加入 EtOAc、10 % Na₂CO₃ 和盐水(各 100ml)的迅速搅拌的混合物中并搅拌 1 小时。分离各层, 用新的 EtOAc (100ml)洗涤水层。用 10 % Na₂CO₃ 和盐水洗涤合并的有机层, 干燥, 过滤(MgSO₄)并浓缩。柱层析纯化(硅胶 EtOAc, 然后 5:95 MeOH:EtOAc)得到 1.12g 的标题化合物: MS (ES+) 559.3 (MH⁺)。20 25

e) 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基]-3-

哌啶酮

除了用实施例 33(d)化合物代替外, 按照实施例 17(b)方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 557.2 (MH⁺), 589.3 (M+Na).

5

实施例 34

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[(苄氧基羰基)甲氨基]乙酰基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[(苄氧基羰基)甲氨基]乙酰基]-3-吡咯烷醇

10

除了用 CBZ-肌氨酸代替 CBZ-亮氨酸外, 按照实施例 1(g)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 554.2 (MH⁺), 577.2 (M+Na).

b) 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[(苄氧基羰基)甲氨基]乙酰基]-3-吡咯烷酮

15

除了用实施例 34(a)化合物代替外, 按照实施例 3(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 553.2 (MH⁺), 575.2 (M+Na).

实施例 35

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-(苄氧基)乙酰基]-3-吡咯烷酮

20

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-(苄氧基)乙酰基]-3-吡咯烷醇

除了用苄氧基乙酸代替 CBZ-亮氨酸外, 按照实施例 1(g)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 484.3 (MH⁺), 506.2 (MH⁺+Na).

25

b) 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-(苄氧基)乙酰基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 35(a)化合物代替外, 按照实施例 3(b)的方法, 制备

标题化合物: MS (ES+) 482.3 (MH⁺), 504.3 (MH⁺+Na).

实施例 36

制备 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2-苯基)乙酰基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2-苯基)乙酰基]-3-吡咯烷醇

除了用 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替步骤 1(e)的 CBZ-亮氨酸和用苯乙酸代替步骤 1(g)的 CBZ-亮氨酸外, 按照实施例 1(e)-1(g)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 469 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2-苯基)乙酰基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 36(a)化合物代替外, 按照实施例 17(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 467 (MH⁺).

实施例 37

制备 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-乙酰基-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-乙酰基-3-吡咯烷醇

除了用 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替步骤 1(e)的 CBZ-亮氨酸和用乙酸代替步骤 1(g)的 CBZ-亮氨酸外, 按照实施例 1(e)-1(g)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 415 (M+Na).

b) 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-乙酰基-3-吡咯烷酮

除了用实施例 37(a)化合物代替外, 按照实施例 17(b)的方法, 制

备标题化合物: MS (ES+) 391 (MH⁺).

实施例 38

5 制备 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-(4-氟基苯甲酰基)-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-(4-氟基苯甲酰基)-3-吡咯烷醇

10 除了用 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替步骤 1(e)的 CBZ-亮氨酸和用 4-氟基苯甲酸代替步骤 1(g)的 CBZ-亮氨酸外, 按照实施例 1(e)-1(g)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 480 (MH⁺), 502 (M+Na).

15 b) 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-[4-氟基苯甲酰基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 38(a)化合物代替外, 按照实施例 17(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 478 (MH⁺).

实施例 39

20 制备 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-叔-丁氧基羰基-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-叔-丁氧基羰基-3-吡咯烷醇

25 除了用 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 CBZ-亮氨酸外, 按照实施例 1(e)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 451 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-叔-丁氧基羰基-3-吡咯烷酮

除了用实施例 39(a)化合物代替外, 按照实施例 17(b)的方法, 制

备标题化合物: MS (ES+) 449 (MH⁺).

实施例 40

制备 4-[[N^α-(3-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-叔-丁氧基羰基-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(3-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-叔-丁氧基羰基-3-吡咯烷醇

除了用 N-(3-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 CBZ-亮氨酸外, 按照实施例 1(e)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 451 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(3-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-叔-丁氧基羰基-3-吡咯烷酮.

除了用实施例 40(a)化合物代替外, 按照实施例 17(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 449 (MH⁺).

实施例 41

制备 4-[[N^α-(3-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮二盐酸盐

向实施例 40(b)化合物的乙酸乙酯溶液中加入 4M HCl/二氧六环 (20 滴). 在室温下搅拌反应混合物过夜, 随后浓缩得到标题化合物: MS (ES+) 349 (MH⁺).

实施例 42

制备 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮二盐酸盐

除了用实施例 39(b)化合物代替外, 按照实施例 41 的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 349 (MH⁺).

实施例 43

制备 4-[[N^α-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[苄氧基羰基]]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

5 a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-
4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

除了用 N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替步骤 1(e)的 CBZ-
亮氨酸和用 N-甲基-CBZ-亮氨酸代替步骤 1(g)的 CBZ-亮氨酸外, 按照
实施例 1(e)-1(g)的方法, 制备标题化合物: MS(ES+) 612 (MH⁺).

10 b) 4-[[N^α-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[苄氧基羰基]]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 43(a)化合物代替外, 按照实施例 17(b)的方法, 制
备标题化合物: MS (ES+) 610 (MH⁺).

15

实施例 44

制备 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[吡啶基甲氧基羰基]]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-
4-甲基-2-[[[4-吡啶基甲氧基羰基]]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷醇

20 除了用 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替步骤 1(e)和 1(g)的
CBZ-亮氨酸外, 按照实施例 1(e)-1(g)的方法, 制备标题化合物: MS(ES+)
599(MH⁺).

25 b) 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[4-吡啶基甲氧基羰基]]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 44(a)化合物代替外, 按照实施例 17(b)的方法, 制
备标题化合物: MS (ES+) 597 (MH⁺).

实施例 45

制备 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

- 5 a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷醇

除了用 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替步骤 1(e)的 CBZ-亮氨酸和用 N-甲基-CBZ-亮氨酸代替步骤 1(g)的 CBZ-亮氨酸外, 按照实施例 1(e)-1(g)的方法, 制备标题化合物: MS(ES⁺) 612(MH⁺).

- 10 b) 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 45(a)化合物代替外, 按照实施例 17(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES⁺) 610 (MH⁺).

15

实施例 46

制备 4-[[N^α-(3-异喹啉羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

- a) 1-苄氧基羰基-3-吡咯烷

20

在 0 °C, 向 3-吡咯啉(25g, 361.8mmol)的 CH₂Cl₂ (300ml)溶液中加入吡啶(33ml, 416mmol), 随后加入氯甲酸苄酯(57ml, 380mmol)的 CH₂Cl₂(100ml)溶液。在 0 °C, 搅拌反应物 1 小时并在室温下搅拌 1 小时。用 CH₂Cl₂ 稀释反应液, 用 1N HCl、水、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并浓缩。层析纯化残留物(50:50 CH₂Cl₂:己烷)得到 70g 的标题化合物: MS (ES⁺) 266 (M+Na).

25

- b) 1-苄氧基羰基-3,4-环氧-吡咯烷

向实施例 46(a)化合物(60g, 295mmol)的 CH₂Cl₂(1000ml)溶液中加入 m-CPBA (153g, 886mmol)。在室温下, 搅拌反应物过夜, 随后浓缩,

用石油醚过滤并用饱和 K_2CO_3 (3 次)、水、盐水洗涤有机层, 干燥($MgSO_4$)并浓缩得澄清、无色油状物, 可直接用于下列步骤中: MS (ES+) 242(M+Na).

5 c) 1-苄氧基羰基-反式-3-叠氮基-4-羟基吡咯烷

向实施例 46(b) 化合物(60g, 273mmol)的甲醇:水(8:1 的 800ml 溶液)溶液中加入氯化铵(29g, 547mmol)和叠氮化钠(35.6g, 547mmol)。在 50 °C, 加热反应物 3 小时, 随后浓缩, 用乙酸乙酯稀释并依次用 pH 4 缓冲液、饱和 $NaHCO_3$ 、水和盐水洗涤。干燥($MgSO_4$)有机层, 过滤并浓
10 缩得到标题化合物: ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 7.35 (m, 5H), 5.1 (s, 2H), 4.2 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.3-3.7 (m, 5H).

d) 1-苄氧基羰基-反式-3-氨基-4-羟基吡咯烷

向实施例 46(c) 化合物(53g, 201mmol)的 CH_3OH (1200ml)溶液中加入三乙胺(56ml, 402mmol), 随后加入 1,3-丙二硫醇(40.3ml, 402mmol).
15 在室温下, 搅拌反应物过夜, 随后浓缩并经柱层析纯化(20:80 甲醇:乙酸乙酯)得到 38g 的标题化合物: MS (ES) 237 (MH^+).

20 e) (3RS, 4RS)-4-[[N^{α} -(叔-丁氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-苄氧基羰基-3-吡咯烷醇

向实施例 46(d) 化合物(20g, 84.6mmol)的 CH_2Cl_2 (500ml)溶液中加入 BOC-L-亮氨酸(22g, 88.8mmol)、HOBT (12g, 88.8mmol)和 EDC (20.28g, 105.8mmol)。在室温下, 搅拌反应物过夜, 随后用 CH_2Cl_2 稀
25 释, 用 0.5N HCl、饱和 $NaHCO_3$ 、水和盐水洗涤。干燥($MgSO_4$)有机层, 过滤和浓缩。柱层析纯化残留物(5:95 MeOH: CH_2Cl_2)得到 34g 的标题化合物: MS (ES+) 450 (MH^+).

(f) (3RS, 4RS)-4-[[N^{α} -(叔-丁氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-3-吡咯烷醇

向实施例 46(e)化合物(24g, 53.4mmol)的甲醇:乙酸乙酯(1:2 的 300ml 溶液)溶液中加入 10 % 钯碳。在 Parr 氢化器中振摇混合物 2 小时。随后用 CH_2Cl_2 通过硅藻土层过滤并浓缩得到 18g 的标题化合物: MS (ES+) 316 (MH^+).

5

(g) CBZ-亮氨酸(leucinal)

向 CBZ-Leu-OH (2g, 7.54mmol)的 CH_2Cl_2 (100ml)溶液中加入 EDC(1.73g, 9.05mmol)、HOBT (1.22g, 9.05mmol)和 N,O-二甲基羟胺 (0.93g, 15.08mmol)。在室温下, 搅拌反应物过夜, 随后用 CH_2Cl_2 稀释和用 1N HCl、饱和 NaHCO_3 、水和盐水洗涤。干燥有机层(MgSO_4), 过滤并浓缩。柱层析纯化残留物(40:60 乙酸乙酯:己烷)得到 2.3g 的 CBZ-亮氨酸 Weinreb 酰胺: MS (ES+) 309 (MH^+), 331 ($\text{MH}^+ + \text{Na}$).

10

在 0 °C, 向 CBZ-亮氨酸-N,O-二甲基酰胺(1.2g, 4mmol)的 THF(10ml)溶液中滴加氢化铝锂(10ml 的 1.0M 的 THF 溶液, 10mmol)。在 0 °C, 搅拌反应物 1 小时, 随后用硫酸氢钾(953mg, 7mmol)骤冷。用乙酸乙酯稀释混合物, 用 1N HCl、饱和 NaHCO_3 、水和盐水洗涤。干燥(MgSO_4)有机层, 过滤并浓缩得到 1.01g 的标题化合物: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.5 (s, 1H), 7.35 (m, 5H), 5.1 (s, 2H), 4.3 (m, 1H), 1.6-1.8 (m, 2H), 1.5 (m, 1H), 1.0 (m, 6H).

15

20

h) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(叔-丁氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇

25

向实施例 46(f)化合物(950mg, 3.01mmol)的 CH_2Cl_2 (10ml)溶液中加入 CBZ-亮氨酸(900mg, 3.6mmol)。在室温下, 搅拌反应物 0.5 小时, 随后加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.27g, 6mmol)。在室温下, 搅拌反应物 2 小时, 随后用乙酸乙酯稀释并用饱和 NaHCO_3 、盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并浓缩。柱层析纯化残留物(5:95 甲醇: CH_2Cl_2)得到 1.3g 的标题化合物: MS (ES+) 549 (MH^+).

i) (3RS, 4RS)-4-[(L-亮氨酸基)氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(苄氧基羰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷醇盐酸盐

5 向实施例 46(h)化合物(1.1g, 2mmol)的甲醇(10ml)溶液中加入 4M HCl 的二氧六环液(10ml)溶液。在室温下, 搅拌反应物过夜, 随后浓缩得到标题化合物: MS (ES) 449 (MH⁺).

j) (3RS, 4RS)-4-[N^α-(3-异喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇

10 向上述实施例 46(i)化合物(250mg, 0.48mmol)的 CH₂Cl₂(10ml)溶液中加入 TEA (0.17ml, 1.2mmol), 随后加入 3-异喹啉羧酸(96mg, 0.5mmol)、EDC (115mg, 0.6mmol)和 HOBT(68mg, 0.5mmol)。搅拌反应物至 TLC 分析完全反应为止。后处理并柱层析纯化(5% CH₃OH/CH₂Cl₂)得到 180mg 的标题化合物: MS (ES⁺) 604 (MH⁺).

15 k) 4-[N^α-(3-异喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(苄氧基羰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

向实施例 46(j)化合物(180mg, 0.3mmol)的 DMSO(2.5ml)溶液中加入 TEA(0.25ml, 1.8mmol)和吡啶三氧化硫复合物(143mg, 0.9mmol)。在
20 室温下, 搅拌反应物 1 小时, 随后在乙酸乙酯和饱和的 NaHCO₃ 间分配。用盐水洗涤有机层, 干燥(Na₂SO₄), 过滤, 浓缩和层析纯化残留物(5% CH₃OH/ CH₂Cl₂)得到 110mg 的标题化合物: MS(ES) 602 (MH⁺).

25

实施例 47

制备 4-[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[1-(金刚烷基)羧基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-叔-丁

氧基羰基-3-吡咯烷醇

向实施例 1(d)化合物(1.0g, 5.25mmol)的 CH_2Cl_2 溶液中加入 EDC(1.0g, 5.25mmol)、HOBT(0.71g, 5.25mmol)和 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸(1.4g, 5.25mmol)。在室温下, 搅拌反应物过夜。随后用乙酸乙酯稀释反应液并用水、盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并浓缩。柱层析纯化残留物(5% CH_3OH : CH_2Cl_2)得到标题化合物: MS (ES+) 451 (MH^+)。

b) (3RS, 4RS)-4-[[N^α -(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-3-吡咯烷醇二盐酸盐

除了用实施例 47(a)化合物代替外, 按照实施例 1(f)的方法, 制得标题化合物: MS (ES+) 351 (MH^+)。

c) (3RS, 4RS)-4-[[N^α -(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-[1-(金刚烷基)羰基]-3-吡咯烷醇

向实施例 47(b)化合物(300mg, 0.71mmol)的 CH_2Cl_2 溶液中加入 TEA(0.34ml, 2.48mmol), 随后加入 1-金刚烷基酰氯(149mg, 0.75mmol)。搅拌反应液至 TLC 分析表明反应完全为止。后处理, 然后柱层析(5% CH_3OH : CH_2Cl_2)得到标题化合物: MS (ES+) 513 (MH^+)。

d) 4-[[N^α -(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-[1-(金刚烷基)羰基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 47(c)化合物代替外, 按照实施例 17(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 511 (MH^+)。

实施例 48

制备 4-[[N^α -(苄氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-(4-甲基戊酰基)-3-吡咯

烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊酰基)-3-吡咯烷醇

除了用 4-甲基戊酸代替 CBZ-亮氨酸外, 按照实施例 1(g)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 448.6 (MH⁺), 470.4 (M+Na).

b) 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊酰基)-3-吡咯烷酮

除了用实施例 48(a)化合物代替外, 按照实施例 3(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 446.3 (MH⁺), 468.4 (M+Na).

实施例 49

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-D-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊酰基]-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-D-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊酰基]-3-哌啶醇

向 CBZ-亮氨酸(7.97g, 30mmol)的 CH₂Cl₂(100ml)溶液中加入 1,2,3,6-四氢吡啶(2.5g, 30mmol)、EDC(6.9g)和 HOBT(4.06g)。搅拌反应物至 TLC 分析表明反应完全为止。用乙酸乙酯稀释反应液, 用 2N HCl、饱和 K₂CO₃、水、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩得到 9.39g 的酰胺。

向该酰胺(9.39g)的 CH₂Cl₂(250ml)溶液中加入 m-CPBA(19.61g), 搅拌反应液过夜, 随后浓缩, 用乙醚稀释并依次用饱和 K₂CO₃(5 次)、水、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并浓缩得到 8.49g 的澄清油状物的环氧化物。

向该环氧化物(8.49g)的 CH₃OH:H₂O (8:1 的 180ml 溶液)溶液中加入氯化铵(2.75g), 随后加入叠氮化钠(7.96g)。将混合物加热至 60 °C 约 6 小时。如实施例 1(c)进行后处理, 柱层析(2:1 己烷:乙酸乙酯)纯化残

留物得到 5.2g 叠氮化物。

向 SnCl_2 二水化物(432mg)的甲醇(10ml)溶液中加入叠氮醇(500mg)。在室温下，搅拌反应物过夜，随后浓缩，用乙酸乙酯稀释并用 4N NaOH 洗涤。用乙酸乙酯洗涤水层。用水、盐水洗涤合并的有机层，干燥(MgSO_4)，过滤并浓缩得到 235mg 的氨基醇。

向上述氨基醇(150mg, 0.41mmol)溶液中加入 CBZ-D-亮氨酸(109mg)、EDC(95mg)和 HOBT(56mg)。搅拌反应物至 TLC 分析表明反应完全为止。后处理得到 239.5mg 标题化合物：MS (ES+) 633.5 (M+Na)。

b) 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-D-亮氨酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[苄氧基羰基]氨基]戊酰基]-3-哌啶酮

除了用实施例 49(a)化合物代替外，按照实施例 3(b)的方法，制备标题化合物：MS (ES+) 609.1 (MH^+), 631.1 (M+Na)。

实施例 50

制备 4-[[N^α-(叔-丁氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[苄氧基羰基]氨基]戊酰基]-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(叔-丁氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[苄氧基羰基]氨基]戊酰基]-3-哌啶醇

除了用 BOC-亮氨酸代替 CBZ-亮氨酸外，按照实施例 49(a)的方法，制备标题化合物，该物质直接用于下列步骤。

b) 4-[[N^α-(叔-丁氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[苄氧基羰基]氨基]戊酰基]-3-哌啶酮

除了用实施例 50(a)化合物代替外，按照实施例 3(b)的方法，制备标题化合物：MS (ES+) 475.5 ($\text{MH}^+ - \text{CO}_2 - \text{t-Bu}$), 575.4 (MH^+), 597.5 (M+Na)。

实施例 51

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-N^ε-(叔-丁氧基羰基)-L-赖氨酸]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(苄氧基羰基)氨基]戊酰基]-3-哌啶酮

5 a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-N^ε-(叔-丁氧基羰基)-L-赖氨酸]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[苄氧基羰基]氨基]戊酰基]-3-哌啶醇

除了用 CBZ-Lys(Boc)-OH 代替 CBZ-D-亮氨酸外, 按照实施例 49(a) 的方法, 制备标题化合物: MS (ES⁺) 748.5 (M+Na).

10 b) 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-N^ε-(叔-丁氧基羰基)-L-赖氨酸]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[苄氧基羰基]氨基]戊酰基]-3-哌啶酮

除了用实施例 51(a) 化合物代替外, 按照实施例 3(b) 的方法, 制备标题化合物: MS (ES) 724.7 (MH⁺), 746.5 (M+Na).

实施例 52

15 制备 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-叔-丁氧基羰基-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-叔-丁氧基羰基-3-哌啶醇

20 向实施例 21(d) 化合物(1.77g, 8.18mmol)的 DMF(50ml)溶液中加入 DIEA(2.9ml, 16.6mmol)、HOBT(1.35g, 9.99mmol)、N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸(2.62g, 9.84mmol)和 EDC(1.89g, 9.87mmol)。搅拌反应物 16 小时, 随后浓缩并将其加入乙酸乙酯(100ml)、10% Na₂CO₃(100ml)和盐水(100ml)的迅速搅拌的混合物中。搅拌该混合物 1 小时, 并分离出有机层, 用 50 % 盐水、盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并浓缩。柱层析纯化残留物(5:95 CH₃OH:CHCl₃)得到 2.43g 的标题化合物: MS (ES⁺) 465.5 (MH⁺), 365.4 (MH⁺-Boc).

25

b) 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-叔-丁氧基羰基-3-

哌啶酮

除了用实施例 52(a)化合物代替外, 按照实施例 3(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 463.5 (MH⁺).

5

实施例 53

制备 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊酰基)-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-哌啶醇二盐酸盐

10

将实施例 52(a)化合物(2.16g, 4.5mmol)溶解于 4N HCl/二氧六环并在室温下搅拌 1 小时. 浓缩混合物并与甲苯共沸得到标题化合物: MS (ES+) 365.4 (MH⁺).

15

b) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊酰基)-3-哌啶醇

20

向实施例 53(a)化合物(220mg, 0.50mmol)的 DMF(2.0ml)溶液中加入 DIEA(0.35ml, 2.0mmol)、HOBT(82.9mg, 0.61mmol)、4-甲基戊酸(0.08ml, 0.60mmol)和 EDC(116.6mg, 0.61mmol). 搅拌反应物 18 小时, 随后将其加入乙酸乙酯(50ml)、5% Na₂CO₃(50ml)和盐水(50ml)的迅速搅拌的混合物中. 搅拌该混合物 1 小时并用乙酸乙酯洗涤水层. 用 10% Na₂CO₃、盐水洗涤合并的有机层, 干燥(Na₂SO₄), 过滤和浓缩. 柱层析纯化残留物(5:95 CH₃OH:CHCl₃)得到 138mg 的标题化合物: MS (ES+) 463.5 (MH⁺).

25

c) 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊酰基)-3-哌啶酮

除了用实施例 53(a)化合物代替外, 按照实施 17(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES) 461.4 (MH⁺), 493.5 (M+Na).

从该反应物中分离出具有相同分子量的第二流份物质: MS (ES+) 461.4 (MH⁺).

实施例 54

制备 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-(苄氧基羰基)]异-丁氨基]乙酰基]-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-(苄氧基羰基)]异-丁氨基]乙酰基]-3-哌啶醇

除了用 N-异-丁基-CBZ-甘氨酸代替 4-甲基戊酸外, 按照实施例 53(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 612.4 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-(苄氧基羰基)]异-丁氨基]乙酰基]-3-哌啶酮

除了用实施例 54(a)化合物代替外, 按照实施例 17(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 610.5 (MH⁺).

实施例 55

制备 4-[[N-2-(苄氧基羰基)异-丁氨基]乙酰基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊酰基]-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N-2-(苄氧基羰基)异-丁氨基]乙酰基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊酰基]-3-哌啶醇

除了用 N-异-丁基-N-CBZ-甘氨酸代替 CBZ-D-亮氨酸外, 按照实施例 49(a)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 611.5 (MH⁺), 633.5 (M+Na).

b) 4-[[N-2-(苄氧基羰基)]异-丁氨基]乙酰基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊酰基]-3-哌啶酮

除了用实施例 55(a)化合物代替外, 按照实施例 17(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 609.5 (MH⁺), 631.3 (M+Na).

实施例 56

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(甲磺酰基)-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(甲磺酰基)-3-哌啶醇

- 5 将实施例 21(e)化合物(368mg, 0.79mmol)溶解于 4N HCl/二氧六环(10ml)中。在室温下, 搅拌反应物约 30 分钟, 随后浓缩并与甲苯共沸干燥(2 次)并置于真空下 1 小时。将该白色固体溶解于 CH₂Cl₂(5.0ml)中并加入 DIEA(0.41ml, 2.4mmol)。将反应液冷却至 0 °C。然后加入甲磺酰氯(0.073ml, 0.94mmol)并在 0 °C 搅拌反应物 30 分钟, 温热至室温
- 10 达 1.5 小时。浓缩反应液, 然后溶于 CHCl₃(50ml)中, 用 1N HCl (2 x 25ml)、水、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩得到 335mg 的白色固体: MS (ES+) 464.3 (M+Na)。

b) 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(甲磺酰基)-3-哌啶酮

- 15 除了用实施例 56(a)化合物代替外, 按照实施例 3(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 440.3 (MH⁺), 462.4 (M+Na)。

实施例 57

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苯磺酰基)-3-哌啶酮

- 20 a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苯磺酰基)-3-哌啶醇

- 将实施例 21(f)化合物(161.2mg, 0.40mmol)的 CH₂Cl₂(5.0ml) 0 °C 溶液中加入 DIEA(0.21ml, 1.21mmol), 随后加入苯基磺酰氯(0.06ml, 0.48mmol)。在 0 °C 下, 搅拌反应物 30 分钟, 然后温热至室温达 2.5
- 25 小时。浓缩反应液并层析(2.5:97.5 CH₃OH:CHCl₃)得到 146mg 的标题化合物: MS (ES+) 504.4 (MH⁺), 526.4 (M+Na)。

b) 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苯磺酰基)-3-哌啶酮

除了用实施例 57(a)化合物代替外, 按照实施例 3(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 502.3 (MH⁺), 524.3 (M+Na).

实施例 58

5 制备 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(8-喹啉磺酰基)-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(8-喹啉磺酰基)-3-吡咯烷醇

10 向实施例 47(b)化合物(500mg, 1.18mmol)的 CH₂Cl₂ 溶液中加入 TEA(0.5ml, 3.54mmol)和 8-喹啉磺酰氯(282mg, 1.24mmol)。在室温下, 搅拌反应物至 TLC 分析表明反应完全为止。用乙酸乙酯稀释反应液并用水、盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 浓缩。柱层析(100%乙酸乙酯)纯化残留物得到 560mg 标题化合物: MS (ES+) 542 (MH⁺).

15 b) 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(8-喹啉磺酰基)-3-吡咯烷酮

除了用实施例 58(c)化合物代替外, 按照实施例 17(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 540 (MH⁺).

20

实施例 59

制备 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(2-吡啶基磺酰基)-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(2-吡啶基磺酰基)-3-吡咯烷酮

25 除了用 2-吡啶基磺酰氯代替 8-喹啉磺酰氯外, 按照实施例 58(a)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 492 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(2-吡啶基磺酰基)-3-吡咯烷酮

基)-3-吡咯烷酮

除了用实施例 59(a)化合物代替外, 按照实施例 17(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 490 (MH⁺).

5

实施例 60

制备 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2-丙氧基)羰基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2-丙氧基)羰基]-3-吡咯烷醇

10

向实施例 47(b)化合物(383mg, 0.91mmol)的 CH₂Cl₂ 溶液中加入 TEA (0.44ml, 3.2mmol), 随后加入氯甲酸异丙酯(0.96ml 的 1.0 摩尔的 THF 溶液, 0.96mmol). 搅拌反应物至 TLC 分析表明反应完全为止. 后处理和层析得 180mg 的标题化合物: MS (ES+) 437 (MH⁺).

15

b) 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2-丙氧基)羰基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 60(a)化合物代替外, 按照实施例 17(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 435 (MH⁺).

20

实施例 61

制备 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(3-甲基-1-丙氧基)羰基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(3-甲基-1-丙氧基)羰基]-3-吡咯烷醇

25

除了用氯甲酸异丁酯代替氯甲酸异丙酯外, 按照实施例 60(a)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 451 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(3-甲基-1-丙氧基)羰基]-3-吡咯烷酮

基)羰基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 61(a)化合物代替外, 按照实施例 17(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 449 (MH⁺).

5

实施例 62

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(4-苄氧基)苯磺酰基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(4-苄氧基)苯磺酰基]-3-吡咯烷醇

10 向实施例 1(f)化合物(200mg, 0.51mmol)的 CH₂Cl₂(10ml)溶液中加入 N-甲基吗啉(0.22ml, 2.04mmol)和 4-苄氧基苯磺酰氯(201mg, 0.76mmol)。在室温下, 搅拌反应物至 TLC 分析表明反应完全为止。用乙酸乙酯稀释反应液并用水、盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄)并浓缩。柱层析纯化残留物(1:1 己烷:乙酸乙酯)得到 186mg 的标题化合物: MS
15 (ES+) 582.1 (MH⁺), 604.1 (M+Na).

b) 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(4-苄氧基)苯磺酰基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 62(a)化合物代替外, 按照实施例 3(b)的方法, 制备
20 标题化合物: MS (ES+) 580.2 (MH⁺), 602.3 (M+Na).

实施例 63

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(4-苄氧基)苯磺酰基]-3-哌啶酮

25 a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(4-苄氧基)苯磺酰基]-3-哌啶醇

向实施例 21(f)化合物(150mg, 0.38mmol)的 CH₂Cl₂(10ml)溶液中加入 N-甲基吗啉(0.21ml, 1.94mmol)和 4-苄氧基苯磺酰氯(135mg,

0.50mmol)。在室温下, 搅拌反应物至 TLC 分析表明反应完全为止。用乙酸乙酯稀释反应液并用水、盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4)并浓缩。柱层析纯化残留物(1:2 己烷:乙酸乙酯)得到 198mg 的标题化合物: MS (ES+) 596.1 (MH^+), 618.2 ($\text{M}+\text{Na}$)。

5

b) 4-[[N^α -(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(4-苯氧基)苯磺酰基]-3-吡啶酮

除了用实施例 63(a)化合物代替外, 按照实施例 3(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 594.2 (MH^+), 616.2 ($\text{M}+\text{Na}$)。

10

实施例 64

制备 4-[[N^α -(3,4-二氯苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α -(3,4-二氯苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇

15

除了用 3,4-二氯苯甲酸代替 3-异喹啉羧酸外, 按照实施例 46(j)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 622 (MH^+)。

b) 4-[[N^α -(3,4-二氯苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

20

除了用实施例 64(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 619 (MH^+)。

实施例 65

制备 4-[[N^α -(6-喹啉羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

25

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α -(6-喹啉羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇

除了用 6-喹啉羧酸代替 3-异喹啉羧酸外，按照实施例 46(j)的方法，制备标题化合物：MS (ES+) 604 (MH⁺)。

5 b) 4-[[N^α-(6-喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 65(a)化合物代替外，按照实施例 46(k)的方法，制备标题化合物：MS (ES+) 602 (MH⁺)。

实施例 66

10 制备 4-[(2-二苯并呋喃磺酰基)氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[(2-二苯并呋喃磺酰基)氨基]-1-叔-丁氧基羰基-3-吡咯烷醇

15 向实施例 1(d)化合物(200mg)的 DMF(5.0ml)溶液中加入 N-甲基吗啉(0.11ml)和 2-二苯并呋喃磺酰氯(264mg)。搅拌反应混合物 5 小时，随后用乙酸乙酯稀释并用水、盐水洗涤，干燥(Na₂SO₄)并浓缩。柱层析纯化残留物(5% CH₃OH:CHCl₃)得到 490mg 的标题化合物：MS (ES+) 433 (MH⁺)。

20 b) (3RS, 4RS)-4-[(2-二苯并呋喃磺酰基)氨基]-3-吡咯烷醇盐酸盐

将实施例 66(a)化合物(490mg)溶解于乙酸乙酯(20ml)中并冷至 0 °C。向混合物中通入 HCl(g)约 10 分钟。在 0 °C，搅拌反应物 1 小时并温热至室温 10 分钟。蒸发溶剂得到标题化合物，不需要进一步纯化可直接用于下列步骤：MS (ES+) 333(MH⁺)。

25

c) (3RS, 4RS)-4-[(2-二苯并呋喃磺酰基)氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷醇

向实施例 66(b)化合物(210mg, 0.57mmol)的 CH₂Cl₂(50ml)溶液中

加入 TEA(0.1ml, 0.68mmol)、EDC(131mg, 0.68mmol)、HOBt (92mg, 0.68mmol)和 CBZ-亮氨酸(131mg, 0.57mmol)。在室温下, 搅拌反应物 4 小时, 随后用乙酸乙酯稀释并用 1N HCl、饱和 NaHCO₃、水、盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤和浓缩。柱层析纯化残留物(5% CH₃OH: CH₂Cl₂)得到 76mg 的标题化合物: MS (ES+) 580 (MH⁺).

d) 4-[(2-二苯并呋喃磺酰基)氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 66(c)化合物代替外, 按照实施例 1(h)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 578 (MH⁺).

实施例 67

制备 4-[(2-二苯并呋喃磺酰基)氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]甲基氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[(2-二苯并呋喃磺酰基)氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]甲基氨基]戊酰基]-3-吡咯烷醇

除了用 N-甲基-CBZ-亮氨酸代替 CBZ-亮氨酸外, 按照实施例 66(c)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 594 (M+Na).

b) 4-[(2-二苯并呋喃磺酰基)氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]甲基氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 67(a)化合物代替外, 按照实施例 1(h)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 329 (M-(N-CH₃-CBZ-亮氨酸)).

25

实施例 68

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶醇

向实施例 21(f)化合物的 CH_2Cl_2 (10ml)溶液中加入 TEA (0.43ml), 随后加入 4-甲基丁醛。在室温下, 搅拌反应物 2 小时, 随后真空浓缩并在高真空下干燥 1 小时。将残留物溶解于 CH_2Cl_2 (10ml)中并加入三乙氧基硼氢化钠(1.22g, 5.75mmol)。在室温搅拌反应物 17 小时, 随后用 CHCl_3 稀释并用水、盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4)和浓缩。柱层析纯化残留物(5% $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CHCl}_3$)得到 0.69g 的标题化合物: MS (ES+) 448.4 (MH^+)。

b) 4-[[N^α -(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮

除了用实施例 68(a)化合物代替外, 按照实施例 17(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 446.4 (MH^+)。

实施例 69

制备 4-[[N^α -(2-吡啶基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[(L-亮氨酸基)氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶醇

向实施例 68(a)化合物的 5 % 甲酸:甲醇(10ml)的溶液中加入钨黑(638mg)。在室温下, 搅拌反应物 4 小时, 随后通过硅藻土层过滤, 除去结晶。用甲醇冲洗硅藻土层几次。浓缩甲醇得到油状物, 将其溶解于乙酸乙酯中并用 10 % Na_2CO_3 、盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并浓缩得到 163mg 油状物, 不需纯化可直接用于下列步骤中: MS (ES+)314.4 (MH^+)。

b) (3RS, 4RS)-4-[[N^α -(2-吡啶基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶醇

向实施例 69(a)化合物(159.3mg, 0.51mmol)的 DMF(2.0ml)溶液中加入吡啶甲酸(75.2mg, 0.61mmol)、EDC(117mg, 0.61mmol)和 HOBT(82.6mg, 0.61mmol)。在室温下, 搅拌反应物 48 小时, 随后用乙

酸乙酯稀释并用 10 % Na_2CO_3 、盐水洗涤, 干燥(MgSO_4), 过滤并浓缩。柱层析纯化残留物(97:3-95:5 CHCl_3 : CH_3OH)得到 149mg 的标题化合物: MS (ES+) 419.3 (MH^+).

5 c) 4-[[N^α -(2-吡啶基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮

除了用实施例 69(b)化合物代替外, 按照实施例 17(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 417.3 (MH^+).

实施例 70

10 制备 4-[[N^α -(3-氯苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α -(3-氯苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶醇

15 除了用 3-氯苯甲酸代替吡啶甲酸外, 按照实施例 69(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 452.3 (MH^+).

b) 4-[[N^α -(3-氯苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮

除了用实施例 70(a)化合物代替外, 按照实施例 17(b)的方法, 制得标题化合物: MS (ES) 450.3 (MH^+).

20

实施例 71

制备 4-[[N^α -(2-喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α -(2-喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶醇

25 除了用 2-喹啉羧酸代替吡啶甲酸外, 按照实施例 69(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 469.4 (MH^+).

b) 4-[[N^α -(2-喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮

除了用实施例 71(a)化合物代替外, 按照实施例 17(b)的方法, 制得标题化合物: MS (ES) 467.3 (MH⁺).

实施例 72

5 制备 4-[[N^α-(3,4-二氯苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(3,4-二氯苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶醇

10 除了用 2,3-二氯苯甲酸代替吡啶甲酸外, 按照实施例 69(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES⁺) 486.3 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(3,4-二氯苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮

15 除了用实施例 72(a)化合物代替外, 按照实施例 17(b)的方法, 制得标题化合物: MS (ES) 484.1 (MH⁺).

实施例 73

制备 4-[[N^α-(8-喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮

20 a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(8-喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶醇

除了用 8-喹啉羧酸代替吡啶甲酸外, 按照实施例 69(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES⁺) 469.4 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(8-喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮

25 除了用实施例 73(a)化合物代替外, 按照实施例 17(b)的方法, 制得标题化合物: MS (ES) 467.3 (MH⁺), 499.4 (M+Na).

实施例 74

制备 4-[[N^α-(3-异喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(3-异喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶醇

5 除了用 3-异喹啉羧酸代替吡啶甲酸外, 按照实施例 69(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES⁺) 469.4 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(3-异喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮

10 除了用实施例 74(a)化合物代替外, 按照实施例 17(b)的方法, 制得标题化合物: MS (ES⁺) 467.3 (MH⁺).

实施例 75

制备 4-[[N^α-(2-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮

15 a) 4-(苄氧基羧基)氨基-1-叔-丁氧基羧基-3-哌啶醇

向实施例 21(d)氨基醇化合物(5.43g, 25.1mmol)的 CH₂Cl₂(75ml)溶液中加入 DIEA(6.5ml, 37.3mmol), 随后加入氯甲酸苄酯(4.0ml, 28.0mmol). 搅拌反应物过夜, 随后浓缩并将残留物溶解于 CHCl₃ 中, 用 5% NaHCO₃、水、1N HCl、盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤和浓缩。柱层析纯化残留物(40:60 乙酸乙酯:己烷)得到 2.30g 的标题化合物: MS (ES⁺) 351.3 (MH⁺), 373.3 (M+Na).

b) 4-(苄氧基羧基)氨基-3-哌啶醇盐酸盐

25 将实施例 75(a)化合物(2.2g, 6.3mmol)溶解于 4N HCl/二氧六环中并搅拌 45 分钟. 然后浓缩反应液并与甲苯共沸(3 次)得到 1.78g 的标题化合物, 为透明黄色固体: MS (ES) 251.2 (MH⁺).

c) (3RS, 4RS)-4-[(苄氧基羧基)氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶醇

向实施例 75(b)化合物(288.3mg, 1.01mmol)的 CH_2Cl_2 (2.0ml)溶液中加入 TEA(0.17ml, 1.22mmol)和 4-甲基丁醛(241.5mg, 1.21mmol, 该物质纯度为约 50 %). 搅拌反应物 1.5 小时, 随后浓缩并置于高真空下 1 小时。将残留物溶解于 CH_2Cl_2 (3.0ml)中并加入三乙酰氧基硼氢化钠(467.4mg, 2.21mmol)。在室温下, 搅拌反应物过夜, 随后用 CHCl_3 稀释并用 50 % 盐水、盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤和浓缩。柱层析纯化残留物(2.5:97.5 $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CHCl}_3$)得到 128.7mg 的标题化合物: MS (ES+) 335.3 (MH^+).

d) (3RS, 4RS)-4-氨基-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶醇

向实施例 75(c)化合物(1.0g, 2.99mmol)的甲醇(50ml)的 0 °C 溶液中加入钯黑(1.20g)。在通入氢气下, 搅拌混合物 2.5 小时, 随后经硅藻土层用甲醇过滤。浓缩滤液得到 0.59g 的标题化合物, 为黄色油状物: MS (ES+) 201.2 (MH^+).

e) (3RS, 4RS)-4-[[N^α -(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶醇

向来自实施例 75(d)的化合物(178mg, 0.90mmol)的 DMF(3.0ml)溶液中加入 EDC(207.2mg, 1.08mmol)、HOBT(147.5mg, 1.09mmol)和 N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸(290.0mg, 1.09mmol)。搅拌反应物过夜, 随后迅速倾入乙酸乙酯(50ml)、10% Na_2CO_3 和盐水的搅拌的混合物中。搅拌该混合物 1 小时并分离出有机层。用乙酸乙酯(50ml)洗涤水层, 用盐水洗涤合并的有机层, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并浓缩。柱层析纯化残留物(5:95 $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CHCl}_3$)得到 199.7mg 的标题化合物: MS (ES+) 449.3 (MH^+).

f) 4-[[N^α -(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮

除了用实施例 75(e)化合物代替外, 按照实施例 17(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES) 447.4 (MH⁺).

实施例 76

- 5 制备 4-[[N^α-(乙酰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮
a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(叔-丁氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶醇

向实施例 75(d)的化合物(314mg, 1.57mmol)的 DMF(7.0ml)溶液中加入 HOBT(256.7mg, 1.90mmol)、BOC-亮氨酸(473.2mg, 1.90mmol)和
10 EDC(364.8mg, 1.90mmol)。在室温下, 搅拌反应物过夜, 随后将其倾入乙酸乙酯(50ml)、10% Na₂CO₃(50ml)和盐水(50ml)的迅速搅拌的混合物中。搅拌该混合物 30 分钟, 随后分离出水层并用乙酸乙酯(50ml)洗涤。用盐水洗涤合并的有机层, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并浓缩。柱层析纯化残留物(3:97 CH₃OH:CHCl₃)得到 434mg 的标题化合物: MS
15 (ES⁺) 414.5 (MH⁺).

- b) (3RS, 4RS)-4-[(L-亮氨酰基)氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶醇盐酸盐

将实施例 76(a)的化合物(434mg, 1.05mmol)溶解于 4N HCl/二噁烷
(10ml)中并在室温下搅拌约 30 分钟。浓缩反应液并用甲苯共沸干燥。
20 然后将胺盐(127.6mg, 0.70mmol)溶解于 CH₂Cl₂(4.0ml)中并加入 DIEA(0.27ml, 1.54mmol)。然后将该溶液一分为二, 并可直接用于下列过程中: MS (ES⁺) 314.4 (MH⁺).

- c) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(乙酰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶醇
25

向实施例 76(b)化合物(0.35mmol)的 0 °C 的溶液中加入乙酸酐(0.04ml)。在 0 °C, 搅拌反应物 1.5 小时, 随后用 CHCl₃ (50ml)稀释之并用 5% NaHCO₃、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤和浓缩。柱层析纯

化残留物(5: 95 CH₃OH:CHCl₃)得到 51.3mg 的标题化合物: MS (ES+) 356.5 (MH⁺).

d) 4-[[N^α-(乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮

5 除了用实施例 76(c)化合物代替外, 按照实施例 17(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 354.4 (MH⁺).

实施例 77

10 制备 4-[[N^α-(对-三氟甲基苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(对-三氟甲基苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶醇

15 向实施例 76(b)化合物(0.35mmol)的 CH₂Cl₂ 的 0 °C 溶液中加入对-三氟甲基苯磺酰氯(105.8mg, 0.43mmol). 搅拌反应物约 1.5 小时, 随后用 CHCl₃ (50ml)稀释之并用 5% NaHCO₃、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤和浓缩. 柱层析纯化残留物(5:95 CH₃OH:CHCl₃)得到 94.2mg 的标题化合物: MS (ES+) 522.3 (MH⁺).

20 b) 4-[[N^α-(对-三氟甲基苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮

除了用实施例 77(a)化合物代替外, 按照实施例 17(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 520.2 (MH⁺).

实施例 78

25 制备 4-[[N^α-(6-喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(6-喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶醇

向实施例 76(b)化合物(0.35mmol)的 DMF(2.0ml)溶液中加入

DIEA(0.13ml)、HOBT(58.2mg)、6-喹啉羧酸(73.2mg)和 EDC(85.2mg)。在室温下, 搅拌反应物 48 小时, 随后将其倾入乙酸乙酯(50ml)、10% Na_2CO_3 (50ml)和盐水(50ml)的迅速搅拌的混合物中。搅拌该混合物 30 分钟, 随后分离出水层并用乙酸乙酯(50ml)洗涤。用 10% Na_2CO_3 、盐水洗涤合并的有机层, 干燥(MgSO_4), 过滤并浓缩。柱层析纯化残留物(5:95 $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CHCl}_3$)得到 91.8mg 的标题化合物: MS (ES+) 469.4 (MH^+)。5

b) 4-[[N^α -(6-喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮

10 除了用实施例 78(a)化合物代替外, 按照实施例 17(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 467.4 (MH^+)。

实施例 79

15 制备 4-[[2-(RS)-(3-联苯基)-4-甲基]氨基]戊酰基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[2-(RS)-(3-联苯基)-4-甲基]氨基]戊酰基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶醇

向实施例 75(d)化合物(101.0mg, 0.50mmol)的 DMF(2.0ml)溶液中加入 HOBT(82.5mg, 0.61mmol)、2-(3-联苯基)-4-甲基戊酸(161.8mg, 0.60mmol)和 EDC(116.6mg, 0.61mmol)。在室温搅拌反应物 17 小时, 随后将其倾入乙酸乙酯(50ml)、5% NaHCO_3 (50ml)和盐水(50ml)的迅速搅拌的混合物中。搅拌该混合物 30 分钟, 随后分离出水层并用乙酸乙酯(50ml)洗涤。用盐水洗涤合并的有机层, 干燥(MgSO_4), 过滤并浓缩。柱层析纯化残留物(2:98 $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CHCl}_3$)得到 72.9mg 的标题化合物: MS (ES+) 451.3 (MH^+)。25

b) 4-[[2-(RS)-[(3-联苯基)-4-甲基]氨基]戊酰基]-1-(4-甲基戊基)-3-哌啶酮

除了用实施例 79(a)化合物代替外, 按照实施例 17(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES⁺) 449.4 (MH⁺).

实施例 80

5 制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[(苄氧基羰基)甲氨基]乙基]-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[(苄氧基羰基)甲氨基]乙基]-3-哌啶醇

在室温, 向实施例 21(f)的胺盐酸盐(2.04g, 5.09mmol)的
10 CH₂Cl₂(10ml)搅拌悬浮液中加入三乙胺(836μl, 6.0mmol). 将 N-[(苄氧基)羰基]-N-甲氨基乙醛(1.25g, 6.0mmol)的 CH₂Cl₂ 溶液加到反应混合物中, 并搅拌 2 小时, 然后浓缩并置于高真空下 2 小时. 将残留物溶解于 CH₂Cl₂(15ml)中并加入三乙酰氧基硼氢化钠(2.33g, 11.0mmol), 搅拌混合物过夜, 随后用 CHCl₃ 稀释并用 H₂O 和盐水洗涤. 柱层析(硅胶, 3:97 MeOH:CHCl₃, 然后 5:95 MeOH:CHCl₃)得到标题化合物:
15 MS (ES⁺)555.2 (MH⁺), 可直接用于下一步骤.

b) 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[(苄氧基羰基)甲氨基]乙基]-3-哌啶酮

20 在氩气下, 向实施例 80(a)醇(305.9mg, 0.55mmol)的无水 DMSO(2ml)溶液中加入三乙胺(460μl, 3.3mmol)和 SO₃•吡啶复合物(266.1mg, 1.7mmol). 在室温下, 搅拌反应物至 TLC 分析表明原料完全耗尽为止(1 小时), 随后用 CHCl₃(100ml)稀释混合物并用 1:1 盐水:5% NaHCO₃ 洗涤. 用新的 CHCl₃ 洗涤水层并用 5% NaHCO₃ 和盐水洗涤合并的有机层, 然后干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩. 柱层析纯化残留物(硅胶, CHCl₃, 然后 2:98 MeOH:CHCl₃)得到 131.4mg 的标题化合物:
25 MS (ES⁺) 553.2 (MH⁺).

实施例 81

制备 4-[[N^α-(α-甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基]]-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基]]-3-哌啶醇

在氩气环境下, 向实施例 33(d)化合物的 MeOH(30ml)的 0 °C 溶液中加入 10%钨碳(1.50g)。在氢气压下, 搅拌混合物, 同时温热至室温, 至 TLC 分析表明原料完全消耗为止(30 分钟)。经硅藻土层过滤反应液, 用 MeOH 洗涤并浓缩滤液得到 389mg 的标题化合物: MS (ES+) 425.2 (MH⁺)。

b) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(α-甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基]]-3-哌啶醇

在 0 °C, 向实施例 81(a)胺(0.23mmol)的 CH₂Cl₂(2ml)溶液中加入 N-甲基吗啉(30μl, 0.28mmol)和α-甲苯磺酰氯(56.0mg, 0.29mmol)。搅拌反应混合物 2 小时, 随后用 CHCl₃(50ml)稀释, 用 10% Na₂CO₃ 和盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩得到 129.3mg 的标题化合物: MS (ES+) 579.3 (MH⁺), 可直接用于下列步骤并不需纯化。

c) N-[[N^α-(α-甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基]]-3-哌啶酮

除了用实施例 81(b)化合物代替外, 按照实施例 80(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 577.4 (MH⁺)。

实施例 82

制备 4-[[N^α-(2-萘基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基]]-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(2-萘基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯

乙酰基)]-3-哌啶酮

除了用 2-萘酰氯代替 α -甲苯磺酰氯外, 按照实施例 81(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 579.3 (MH⁺).

5 b) 4-[[N ^{α} -(2-萘基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基)]-3-哌啶酮

除了用实施例 82(a)化合物代替外, 按照实施例 80(b)的方法, 制备标题化合物并经柱层析分离出具有较高 R_f的成分: MS (ES+) 577.3 (MH⁺). 经柱层析也可以分离出较低 R_f的非对映体成分: MS (ES+) 10 (MH⁺) 577.2.

实施例 83

制备 4-[[N ^{α} -(苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基)]-3-哌啶酮

15 a) (3RS, 4RS)-4-[[N ^{α} -(苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基)]-3-哌啶醇

除了用苯磺酰氯代替 α -甲苯磺酰氯外, 按照实施例 81(a)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 565.3 (MH⁺).

20 b) 4-[[N ^{α} -(苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基)]-3-哌啶酮

除了用实施例 83(a)化合物代替外, 按照实施例 80(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 563.4 (MH⁺).

25 实施例 84

制备 4-[[N ^{α} -(3-异喹啉羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基)]-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N ^{α} -(3-异喹啉羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)

苯乙酰基]-3-哌啶醇

向 81(a) 化合物(0.23mmol)的 CH_2Cl_2 (2ml)的溶液中加入 HOBT(37.6mg, 0.28mmol)、3-异喹啉羧酸(48.7mg, 0.28mmol)和 EDC(53.5mg, 0.28mmol)。在室温下, 搅拌反应混合物过夜, 随后将其
5 倾入 EtOAc、10 % Na_2CO_3 和盐水(各 50ml)的迅速搅拌的混合物中并搅拌 30 分钟。分离各层, 用新的 EtOAc(50ml)洗涤水层, 用 10 % Na_2CO_3 和盐水洗涤合并的有机层, 干燥(MgSO_4), 过滤和浓缩。柱层析(硅胶, 5:95 MeOH:EtOAc)得到 40.7mg 的标题化合物: MS (ES+) 580.3 (MH^+)。

10

b) 4-[[N^α -(3-异喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基]-3-哌啶酮

除了用实施例 84(a) 化合物代替外, 按照实施例 80(b) 的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 578.1 (MH^+)。

15

实施例 85

制备 4-[3-[(2-吡啶基)苯乙酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[3-[(2-吡啶基)苯乙酰基]氨基]-1-(叔-丁氧基羰基)-3-哌啶酮
20

20

向实施例 21(d) 氨基醇(434.1mg, 2.0mmol)的 DMF(5ml)溶液中加入 HOBT(299.1mg, 2.2mmol)、得自实施例 33(c)的 3-(2-吡啶基)苯乙酸(471.4mg, 2.2mmol)和 EDC(422.5mg, 2.2mmol)。在室温下, 搅拌反应物过夜, 随后将其倾入 EtOAc、10% Na_2CO_3 和盐水(各 100ml)迅速搅
25 拌的混合物中并搅拌 30 分钟。分离各层, 用新的 EtOAc(100ml)洗涤水层, 用 10% Na_2CO_3 和盐水洗涤合并的有机层, 干燥(MgSO_4), 过滤和浓缩。柱层析(硅胶、EtOAc)得到 388mg 的标题化合物: MS (ES+) 412.3 (MH^+)。

25

b) (3RS, 4RS)-4-[3-[(2-吡啶基)苯乙酰基]氨基]-3-哌啶醇二盐酸盐

将实施例 85(a)化合物的溶液溶于 4N HCl/二氧六环(30ml)中并在室温下搅拌 1.5 小时, 同时用矿物油打泡器监控气体释放量。浓缩反应液并共沸干燥残留物得到标题化合物: MS (ES+) 312.3 (MH⁺), 可直接用于下列步骤。

c) (3RS, 4RS)-4-[3-[(2-吡啶基)苯乙酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-哌啶醇

向 CBZ-亮氨酸(144.6mg, 0.55mmol)的 DMF(4ml)溶液中加入实施例 85(b)化合物(0.45mmol)、DIEA(173μl, 0.99mmol)、HOBT(73.1mg, 0.54mmol)和 EDC(106.1mg, 0.55mmol)。在室温下, 搅拌反应物过夜, 随后将其倾入 EtOAc、10% Na₂CO₃ 和盐水(各 50ml)的迅速搅拌的混合物中并搅拌 1 小时。分离各层并用新的 EtOAc(50ml)洗涤水相。用 10% Na₂CO₃ 和盐水洗涤合并的有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩得到标题化合物: MS (ES+) 559.3 (MH⁺), 不需纯化可直接用于下列步骤。

d) 4-[3-[(2-吡啶基)苯乙酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-哌啶酮

除了用实施例 85(c)化合物代替外, 按照实施例 80(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 557.3 (MH⁺)。

实施例 86

制备 4-[3-[(2-吡啶基)苯乙酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[2-(吡啶基甲氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[3-[(2-吡啶基)苯乙酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[2-(吡啶基甲氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-哌啶醇

除了用 N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 CBZ-亮氨酸外，按照实施例 85(c)的方法，制备标题化合物：MS (ES+) 560.3 (MH⁺)。

5 b) 4-[3-[(2-吡啶基)苯乙酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[2-(吡啶基甲氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-哌啶酮

除了用实施例 86(a)化合物代替外，按照实施例 80(b)的方法，制备标题化合物：MS (ES+) 558.2 (MH⁺)。

实施例 87

10 制备 4-[[N^α-(2-苯乙酰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(2-苯乙酰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇

15 除了用苯乙酸代替 3-异噻啉羧酸外，按照实施例 46(j)的方法，得到标题化合物：MS (ES+) 567 (MH⁺)。

b) 4-[[N^α-(2-苯乙酰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

20 除了用实施例 87(a)化合物代替外，按照实施例 46(k)的方法，制备标题化合物：MS (ES+) 565 (MH⁺)。

实施例 88

制备 4-[[N^α-(叔-丁氧氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

25 除了用实施例 46(h)化合物代替外，按照实施例 46(k)的方法，制备标题化合物：MS (ES+) 547 (MH⁺)。

实施例 89

制备 4-[(L-亮氨酸基)氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮盐酸盐

除了用实施例 88 原料代替外, 按照实施例 46(i)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 447 (MH⁺).

5

实施例 90

制备 4-[[N^α-(2-喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羧基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

10 a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(2-喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羧基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇

除了用喹哪啶酸代替 3-异喹啉羧酸外, 按照实施例 46(j)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 604 (MH⁺).

15 b) 4-[[N^α-(2-喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羧基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 90(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 602 (MH⁺).

实施例 91

20 制备 4-[[N^α-(胡椒基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羧基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(胡椒基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羧基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇

25 除了用胡椒基酸代替 3-异喹啉羧酸外, 按照实施例 46(j)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 597 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(胡椒基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羧基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 91(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 595 (MH⁺).

实施例 92

5 制备 4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇

10 除了用 4-氟苯甲酸代替 3-异噻啉羧酸外, 按照实施例 46(j)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 571 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

15 除了用实施例 92(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 569 (MH⁺).

实施例 93

制备 4-[[N^α-(2-吡啶基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

20 a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(2-吡啶基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇

除了用吡啶甲酸代替 3-异噻啉羧酸外, 按照实施例 46(j)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 554 (MH⁺).

25 b) 4-[[N^α-(2-吡啶基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 93(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 552 (MH⁺).

实施例 94

制备 4-[[N^α-(2-硝基- α -甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

5 a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(2-硝基- α -甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇

向实施例 46(i)(250mg, 0.48mmol)的 CH₂Cl₂(10ml)溶液中加入 TEA(0.23ml, 1.68mmol), 随后加入 2-硝基- α -甲苯磺酰氯(119mg, 0.5mmol), 搅拌反应物至 TLC 分析反应完全为止。后处理和柱层析 (10% CH₃OH/CH₂Cl₂)得到 95mg 的标题化合物: MS (ES+) 648 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(2-硝基- α -甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 94(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 646 (MH⁺).

实施例 95

制备 4-[[N^α-(2-喹啉磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

20 a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(8-喹啉磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇

向实施例 46(i)化合物(274mg, 0.53mmol)的 CH₂Cl₂(10ml)溶液中加入 TEA(0.26ml, 1.84mmol), 随后加入 8-喹啉磺酰氯(125mg, 0.55mmol), 搅拌反应物至 TLC 分析反应完全为止。后处理并柱层析纯化(10% CH₃OH/CH₂Cl₂)得到 95mg 的标题化合物: MS (ES+) 640(MH⁺).

b) 4-[[N^α-(8-喹啉磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基

羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 95(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 638 (MH⁺).

5

实施例 96

制备 4-[[N^α-(2-萘基羰基)-L-亮氨酸基]氨基甲基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(2-萘基羰基)-L-亮氨酸基]氨基甲基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇

10

除了用 N-CH₃-N-BOC-L-亮氨酸代替 BOC-L-亮氨酸和用萘甲酸代替 3-异喹啉羧酸外, 按照实施例 46(e-j)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 617 (MH⁺).

15

b) 4-[[N^α-(2-萘基羰基)-L-亮氨酸基]氨基甲基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 96(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 615 (MH⁺).

实施例 97

20

制备 4-[[N^α-(2-喹啉基羰基)-L-亮氨酸基]氨基甲基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(2-喹啉基羰基)-L-亮氨酸基]氨基甲基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇

25

除了用 N-CH₃-N-BOC-L-亮氨酸代替 N-BOC-L-亮氨酸和用喹哪啶酸代替 3-异喹啉羧酸外, 按照实施例 46(e-j)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 616 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(2-喹啉基羰基)-L-亮氨酸基]氨基甲基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧

基羧基]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 97(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 614 (MH⁺).

5

实施例 98

制备 4-[[N^α-(苄乙酰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羧基]氨基]戊基]-3-哌啶酮

a) 1-苄氧基羧基-1,2,3,6-四氢吡啶

在 0 °C, 向 1,2,3,6-四氢吡啶(5.4g, 65mmol)的 CH₂Cl₂(200ml)溶液
10 中加入 TEA(10ml, 71.5mmol), 随后滴加氯甲酸苄酯(9.8ml, 68.3mmol)
的 CH₂Cl₂(50ml)溶液。在 0 °C, 搅拌反应物 1 小时, 于室温搅拌 1 小
时, 随后用 CH₂Cl₂稀释, 用 1N HCl、水、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)
并浓缩。层析纯化残留物(40:60 CH₂Cl₂:己烷)得到 8.0g 的标题化合物:
MS (ES+) 218 (MH⁺).

15

b) 1-苄氧基羧基-3,4-环氧-哌啶

向实施例 98(a)化合物(8g, 36.9mmol)的 CH₂Cl₂(200ml)溶液中加入
m-CPBA(19g, 111mmol)。在室温下搅拌反应物过夜, 随后浓缩并与石
油醚一起过滤。用饱和 K₂CO₃(3 次)、水、盐水洗涤有机层, 干燥(MgSO₄)
20 并浓缩得到澄清无色油状物: MS (ES+) 256 (M+Na), 可直接用于下一
步骤。

c) 1-苄氧基羧基-3-羟基-4-叠氮基-哌啶

向实施例 98(b)化合物(8.6g, 36.9mmol)的甲醇: 水(8:1 的 200ml
25 溶液)的溶液中加入氯化铵(4.0g, 73.8mmol)和叠氮化钠(4.8g,
73.8mmol)。在 50 °C, 加热反应物 3 小时, 随后浓缩, 用乙酸乙酯稀
释并依次用 pH 4 缓冲液、饱和 NaHCO₃、水和盐水洗涤。干燥(MgSO₄)
有机层, 过滤并浓缩得到标题化合物: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.35

(m, 5H), 5.1 (s, 2H), 4.2 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 2.3-2.9 (m, 6H).

d) 1-苄氧基羰基-3-羟基-4-氨基-哌啶

向实施例 98(c)化合物(10g, 36.9mmol)的 CH_3OH (200ml)溶液中加入
5 三乙胺(15.4ml, 110.7mmol), 随后加入 1,3-丙二硫醇(11.0ml,
10.7mmol). 在室温下, 搅拌反应物过夜, 随后浓缩, 用柱层析纯化(20:80
甲醇:乙酸乙酯)得到 3g 的标题化合物: MS (ES+) 251 (MH^+).

e) (3RS, 4RS)-4-[[N^α -(叔-丁氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-苄氧基羰基
10 -3-哌啶醇

向实施例 98(d)化合物(3.0g, 12mmol)的 CH_2Cl_2 (300ml)溶液中加入
BOC-L-亮氨酸(3.1g, 12.6mmol)、HOBT(1.7g, 12.6mmol)和 EDC(2.8g,
15mmol). 在室温搅拌反应物过夜, 随后用 CH_2Cl_2 稀释并用 0.5 N
HCl、饱和 NaHCO_3 、水和盐水洗涤。干燥(MgSO_4)有机层, 过滤并浓
15 缩。柱层析纯化残留物(5:95 MeOH: CH_2Cl_2)得到 4.8g 的标题化合物:
MS (ES+) 464 (MH^+).

f) (3RS, 4RS)-4-[[N^α -(叔-丁氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-3-哌啶醇

向实施例 98(e)化合物(3g, 6.47mmol)的甲醇:乙酸乙酯(1:2 的
20 100ml 溶液)溶液中加入 10% pd/C。用 Parr 氢化器在约 45 psi 振摇混
合物 2 小时。用 CH_2Cl_2 经硅藻土层过滤反应液并浓缩得 2g 的标题化
合物: MS (ES+) 330 (MH^+).

h) (3RS, 4RS)-4-[[N^α -(叔-丁氧基羰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-[(2S)-
25 4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]氨基]戊基]-3-哌啶醇

向实施例 98(f)化合物(1.6g, 4.86mmol)的 CH_2Cl_2 (200ml)溶液中加入
CBZ-亮氨酸(1.8g, 7.29mmol). 在室温下, 搅拌反应物 0.5 小时, 随
后加入三乙酰氧基硼氢化钠(2.1g, 9.72mmol). 在室温下, 搅拌反应物 2

小时, 随后用乙酸乙酯稀释, 用饱和 NaHCO_3 、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩。柱层析纯化残留物(5:95 甲醇: CH_2Cl_2)得到 2g 的标题化合物: MS (ES+) 563 (MH^+)。

- 5 i) (3RS, 4RS)-4-[(L-亮氨酸基)氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶醇盐酸盐

向实施例 98(h)化合物(2g, 3.6mmol)的甲醇(50ml)溶液中加入 4M HCl 的二噁烷(50ml)溶液。在室温下, 搅拌反应物过夜, 随后浓缩得到 2.2g 的标题化合物: MS (ES+) 463 (MH^+)。

10

- j) (3RS, 4RS)-4-[[N^α -(苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶醇

向实施例 98(i)化合物(337mg, 0.63mmol)的 CH_2Cl_2 (10ml)溶液中加入 TEA(0.22ml, 1.58mmol), 随后加入苯乙酸(90mg, 0.66mmol)、

- 15 EDC(151mg, 0.78mmol)和 HOBT(89mg, 0.66mmol)。搅拌反应物至 TLC 分析反应完全为止。后处理并柱层析(5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)得到 273mg 的标题化合物: MS (ES+) 581 (MH^+)。

20

- k) 4-[[N^α -(苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶酮

向实施例 98(j)化合物(270mg, 0.46mmol)的 DMSO(2.5ml)溶液中加入 TEA(0.39ml, 2.8mmol)和吡啶三氧化硫复合物(223mg, 1.4mmol)。在室温下, 搅拌反应物 1 小时, 随后在乙酸乙酯和饱和 NaHCO_3 间分配。用盐水洗涤有机层, 干燥(Na_2SO_4), 浓缩并层析(5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)
25 纯化残留物得到 220mg 的标题化合物: MS (ES+) 579 (MH^+)。

实施例 99

制备 4-[[N^α -(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-

[[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-叔-丁氧基羰基-3-哌啶醇

5 向实施例 21(d)氨基醇(320mg, 1.48mmol)的 CH₂Cl₂(20ml)溶液中加入 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸(415mg, 1.85mmol)、HOBT(210mg, 1.55mmol)和 EDC(355mg, 1.85mmol)。在室温, 搅拌反应物过夜, 随后用 CH₂Cl₂ 稀释, 用 0.5N HCl、饱和 NaHCO₃、水和盐水洗涤。干燥(MgSO₄)有机层, 过滤并浓缩。柱层析纯化残留物(10:90 MeOH: CH₂Cl₂)得到 573mg 的标题化合物: MS (ES+) 465 (MH⁺)。

10

b) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-3-哌啶醇二盐酸盐

向实施例 99(a)化合物(570mg, 1.22mmol)的甲醇(10ml)溶液中加入 4M HCl 的二氧六环(10ml)溶液。在室温下, 搅拌反应物, 随后浓缩得到 536mg 的标题化合物: MS (ES+) 365 (MH⁺)。

15

c) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-哌啶醇

除了用实施例 99(b)化合物替换外, 按照实施例 46(h)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 598 (MH⁺)。

20

d) 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-哌啶酮

除了用实施例 99(c)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 596 (MH⁺)。

25

实施例 100

制备 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-[(2R)-4-甲基-

2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2R)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶酮

除了用 CBZ-D-亮氨酸代替 CBZ-L-亮氨酸外, 按照实施例 99(c) 的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 598 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2R)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶酮

除了用实施例 100(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 596 (MH⁺).

实施例 101

制备 4-[[N^α-(苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2R)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2R)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶酮

除了用 CBZ-D-亮氨酸代替 CBZ-L-亮氨酸外, 按照实施例 98(h-j) 的方法, 制备标题化合物: MS(ES+) 581 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2R)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶酮

除了用实施例 101(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 579 (MH⁺).

实施例 102

制备 4-[[N^α-(4-咪唑乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2R)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-咪唑乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2R)-4-甲基-

2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶醇

除了用 CBZ-D-亮氨酸代替 CBZ-L-亮氨酸和用 4-咪唑乙酸代替苯乙酸外, 按照实施例 98(h-j)的方法, 制备标题化合物: MS(ES+) 571 (MH⁺).

5

b) 4-[[N^α-(4-咪唑乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2R)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶酮

除了用实施例 102(a)化合物代替外, 按照实施例 98(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 570 (MH⁺).

10

实施例 103

制备 4-[[N^α-(4-咪唑乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶酮

15

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-咪唑乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶醇

除了用 4-咪唑乙酸代替苯乙酸外, 按照实施例 98(h-j)的方法, 制备标题化合物: MS(ES+) 571 (MH⁺).

20

b) 4-[[N^α-(4-咪唑乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶酮

除了用实施例 103(a)化合物代替外, 按照实施例 98(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 570 (MH⁺).

实施例 104

25

制备 4-[[N^α-(4-吡啶基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶醇

除了用异烟酸代替苯乙酸外, 按照实施例 98(h-j)的方法, 制备标题化合物: MS(ES+) 568 (MH⁺).

5 b) 4-[[N^α-(4-吡啶基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-哌啶酮

除了用实施例 104(a)化合物代替外, 按照实施例 98(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 566 (MH⁺).

实施例 105

10 制备 4-[[N^α-(叔-丁氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苄氧基羰基)-3-哌啶酮

除了用实施例 98(e)物质代替外, 按照实施例 98(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 462 (MH⁺).

15 实施例 106

制备 4-[[N^α-(8-喹啉磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苄氧基羰基)-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-4-[(L-亮氨酸基)氨基]-1-(苄氧基羰基)-3-哌啶醇盐酸盐

20 向实施例 98(e)的物质(1.5g, 3.2mmol)的甲醇(10ml)溶液中加入 4M HCl 的二噁烷(10ml)溶液。在室温下, 搅拌反应物过夜, 随后浓缩得到 1g 的标题化合物: MS (ES+) 364 (MH⁺).

b) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(8-喹啉磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苄氧基羰基)-3-哌啶醇

25 向实施例 106(a)化合物(250mg, 0.63mmol)的 CH₂Cl₂(10ml)溶液中加入 TEA(0.22ml, 1.58mmol), 随后加入 8-喹啉磺酰氯(150mg, 0.66mmol)。搅拌反应物至 TLC 分析反应完全为止。后处理并柱层析(5% CH₃OH/ CH₂Cl₂)得到 250mg 的标题化合物: MS(ES+) 555

(MH⁺).

c) 4-[[N^α-(8-喹啉磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苄氧基羰基)-3-哌啶酮

除了用实施例 106(b)化合物代替外, 按照实施例 98(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES⁺) 553 (MH⁺).

实施例 107

制备 4-[[N^α-(4-吡啶基乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苄氧基羰基)-3-哌啶酮

10 a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶基乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苄氧基羰基)-3-哌啶醇

向实施例 106(a)物质(250mg, 0.63mmol)的 CH₂Cl₂(10ml)溶液中加入 TEA(0.31ml, 2.2mmol), 随后加入 4-吡啶乙酸盐酸盐(89mg, 0.66mmol)、EDC(151mg, 0.78mmol)和 HOBT(89mg, 0.66mmol)。搅拌反应物至 TLC 分析反应完全为止。后处理和柱层析(10% CH₃OH/CH₂Cl₂)得到 213mg 的标题化合物: MS (ES⁺) 483 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(4-吡啶基乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苄氧基羰基)-3-哌啶酮

20 除了用实施例 107(a)物质代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES⁺) 481 (MH⁺).

实施例 108

制备 4-[[N^α-(4-咪唑乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苄氧基羰基)-3-哌啶酮

25 a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-咪唑乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苄氧基羰基)-3-哌啶醇

向实施例 106(a)物质(250mg, 0.63mmol)的 CH₂Cl₂(10ml)溶液中加入

入 TEA(0.22ml, 1.58mmol), 随后加入 4-咪唑乙酸(107mg, 0.66mmol)、EDC(151mg, 0.78mmol)和 HOBT (89mg, 0.66mmol). 搅拌反应物至 TLC 分析反应完全为止. 后处理并柱层析(10% CH₃OH/ CH₂Cl₂)得到 213mg 的标题化合物: MS (ES+) 472 (MH⁺).

5

b) 4-[[N^α-(4-咪唑乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苄氧基羰基)-3-哌啶酮

除了用实施例 108(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 470 (MH⁺).

10

实施例 109

制备 4-[[N^α-(4-吡啶基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苄氧基羰基)-3-哌啶酮

a) (3RS,4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苄氧基羰基)-3-哌啶醇

15

向实施例 106(a)物质(100mg, 0.25mmol)的 CH₂Cl₂(10ml)溶液中加入 TEA(0.05ml, 0.38mmol), 随后加入异烟酸(33mg, 0.26mmol)、EDC(60mg, 0.31mmol)和 HOBT(35mg, 0.26mmol). 搅拌反应物至 TLC 分析反应完全为止. 后处理和柱层析(10% CH₃OH/ CH₂Cl₂)得到 100mg 的标题化合物: MS (ES+) 469 (MH⁺).

20

b) 4-[[N^α-(4-吡啶基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-(苄氧基羰基)-3-哌啶酮

除了用实施例 109(a)物质代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 467 (MH⁺).

25

实施例 110

制备 1-苄基-4-[[N^α-(3-异喹啉基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(叔-丁氧氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

向实施例 46(f)化合物(2g, 6.34mmol)的 CH_2Cl_2 (100ml)溶液中加入苯甲醛(benzylaldehyde) (0.82ml, 7.6mmol)。在室温下, 搅拌反应物 0.5 小时, 随后加入三乙酰氧基硼氢化钠(3.36g, 15.9mmol)。在室温下, 搅拌反应物 2 小时, 随后用乙酸乙酯稀释和用饱和 NaHCO_3 、盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并浓缩。柱层析纯化残留物(5:95 甲醇: CH_2Cl_2)得到 2g 的标题化合物: MS (ES+) 406 (MH^+)。

b) (3RS, 4RS)-1-苄基-4-[(L-亮氨酸基)氨基]-3-吡咯烷醇二盐酸盐

向实施例 110(a)化合物(2g, 4.9mmol)的甲醇(20ml)溶液中加入 4M HCl 的二噁烷(20ml)溶液。在室温下, 搅拌反应物过夜, 随后浓缩得到 1.4g 的标题化合物: MS (ES+) 306 (MH^+)。

c) (3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α -(3-异喹啉基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

向实施例 110(b)化合物(250mg, 0.66mmol)的 CH_2Cl_2 (10ml)溶液中加入 TEA(0.23ml, 1.65mmol), 随后加入 3-异喹啉羧酸(132mg, 0.69mmol)、EDC(158mg, 0.82mmol)和 HOBT(94mg, 0.69mmol)。搅拌反应物至 TLC 分析反应完全为止。后处理和柱层析(5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)得到 180mg 的标题化合物: MS (ES+) 461 (MH^+)。

d) 1-苄基-4-[[N^α -(3-异喹啉基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 110(c)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 459 (MH^+)。

实施例 111

制备 1-苄基-4-[[N^α -(3,4-二氯苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS,4RS)-1-苄基-4-[[N^α -(3,4-二氯苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

除了用 3,4-二氯苯甲酸代替 3-异喹啉羧酸外, 按照实施例 110(c) 的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 478 (MH⁺).

b) 1-苄基-4-[[N^α-(3,4-二氯苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

5 除了用实施例 111(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 476 (MH⁺).

实施例 112

制备 1-苄基-4-[[N^α-(2-萘基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

10 a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(叔-丁氧氧基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

除了用 N-CH₃-BOC-L-亮氨酸代替 BOC-L-亮氨酸外, 按照实施例 46(e)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 464 (MH⁺).

15 b) (3RS,4RS)-1-苄基-4-[(L-亮氨酸基)氨基]-3-吡咯烷醇

除了用实施例 112(a)化合物代替外, 按照实施例 46(f)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 330 (MH⁺).

20 c) (3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(2-萘基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

除了用实施例 112(b)的化合物代替和用 2-萘甲酸代替 3-异喹啉羧酸外, 按照实施例 110(a-c)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 474 (MH⁺).

25 d) 1-苄基-4-[[N^α-(2-萘基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 112(c)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 472 (MH⁺).

实施例 113

制备 1-苄基-4-[[N^α-(2-喹啉基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(2-喹啉基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

5 除了用喹哪啶酸代替苯甲酸外, 按照实施例 112(c)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 475 (MH⁺).

b) 1-苄基-4-[[N^α-(2-喹啉基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

10 除了用实施例 113(b)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 473 (MH⁺).

实施例 114

制备 1-苄基-4-[[N^α-(2-喹啉基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

15 a) (3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(2-喹啉基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

除了用喹哪啶酸代替 3-异喹啉羧酸外, 按照实施例 110(c)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 461 (MH⁺).

b) 1-苄基-4-[[N^α-(2-喹啉基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

20 除了用实施例 114(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 459 (MH⁺).

实施例 115

制备 1-苄基-4-[[N^α-(胡椒基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

25 a) (3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(胡椒基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

除了用胡椒基酸代替 3-异喹啉羧酸外, 按照实施例 110(c)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 454 (MH⁺).

b) 1-苄基-4-[[N^α-(胡椒基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 115(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 452 (MH⁺).

5

实施例 116

制备 1-苄基-4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

10 除了用 4-氟苯甲酸代替 3-异喹啉羧酸外, 按照实施例 110(c)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 428 (MH⁺).

b) 1-苄基-4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

15 除了用实施例 116(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 426 (MH⁺).

实施例 117

制备 1-苄基-4-[[N^α-(6-羟基-2-萘基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(6-羟基-2-萘基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

20

除了用 6-羟基-2-萘甲酸代替 3-异喹啉羧酸外, 按照实施例 110(c)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 476 (MH⁺).

b) 1-苄基-4-[[N^α-(6-羟基-2-萘基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

25 除了用实施例 117(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 474 (MH⁺).

实施例 118

制备 1-苄基-4-[[N^α-(2-萘基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(2-萘基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

除了用 2-萘甲酸代替 3-异喹啉羧酸外, 按照实施例 110(c)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 460 (MH⁺).

b) 1-苄基-4-[[N^α-(2-萘基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 118(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 458 (MH⁺).

10

实施例 119

制备 1-苄基-4-[[N^α-(6-喹啉基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(6-喹啉基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

除了用 6-喹啉羧酸代替 3-异喹啉羧酸外, 按照实施例 110(c)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 461 (MH⁺).

b) 1-苄基-4-[[N^α-(6-喹啉基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 119(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 459 (MH⁺).

20

实施例 120

制备 1-苄基-4-[[N^α-(4-咪唑乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(4-咪唑乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

25

除了用 4-咪唑乙酸盐酸盐代替 3-异喹啉羧酸外, 按照实施例 110(c)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 414 (MH⁺).

b) 1-苄基-4-[[N^α-(4-咪唑乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 120(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES) 412 (MH⁺).

5

实施例 121

制备 1-苄基-4-[[N^α-(4-吡啶基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(4-吡啶基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

除了用异烟酸代替 3-异噻啉羧酸外, 按照实施例 110(c)的方法, 制备标题化合物: MS (ES⁺) 411 (MH⁺).

10

b) 1-苄基-4-[[N^α-(4-吡啶基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 121(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES) 409 (MH⁺).

15

实施例 122

制备 4-[[N^α-(叔-丁氧基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-苄氧基羧基-3-吡咯烷酮

除了用实施例 46(e)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES) 448 (MH⁺).

20

实施例 123

制备 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羧基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基)羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2R)-4-甲基-2-[[[苄氧基羧基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇

25

除了用实施例 47(b)化合物代替和也用 CBZ-D-亮氨酸代替 CBZ-亮氨酸外, 按照实施例 46(h)的方法, 制得标题化合物: MS (ES) 584

(MH⁺).

b) 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基)羧基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2R)-4-甲基-2-
[[[(苄氧基羧基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

5 除了用实施例 123(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES⁺) 582 (MH⁺).

实施例 124

10 制备 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基)羧基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
2-[[[(叔-丁氧基羧基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基)羧基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-
4-甲基-2-[[[(叔-丁氧基羧基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇

除了用 BOC-L-亮氨酸代替 CBZ-D-亮氨酸外, 按照实施例 123(a)的方法, 制得标题化合物: MS (ES) 550 (MH⁺).

15

b) 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基)羧基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[(叔-丁氧基羧基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 124(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES⁺) 548 (MH⁺).

20

实施例 125

制备 4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基)羧基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-
2-(氨基)戊基]-3-吡咯烷酮二盐酸盐

25 除了用实施例 124(b)的物质代替外, 按照实施例 46(i)的方法, 制备标题化合物: MS (ES⁺) 448 (MH⁺).

实施例 126

制备 4-[[N^α-(2-甲基丙氧基)羧基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-

[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(2-甲基丙氧基)羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇

5 向实施例 46(i)化合物(274mg, 0.53mmol)的 CH₂Cl₂(10ml)的溶液中加入 TEA(0.26ml, 1.84mmol), 随后加入氯甲酸异丁酯(0.075ml, 0.55mmol)。搅拌反应物至 TLC 分析反应完全为止。后处理并柱层析纯化(10 % CH₃OH/ CH₂Cl₂)得到 78mg 的标题化合物: MS (ES+) 549 (MH⁺),

10 b) 4-[[N^α-(2-甲基丙氧基)羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 126(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 547 (MH⁺),

15 实施例 127

制备 4-[[N^α-(甲氨基)硫代羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(甲氨基)硫代羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇

20 向实施例 46(i)化合物(250mg, 0.48mmol)的 CH₂Cl₂溶液中加入 TEA(0.14ml, 1 mmol), 随后加入异硫氰酸甲酯(0.03ml, 0.5mmol)。搅拌反应物至 TLC 分析反应完全为止。后处理并柱层析纯化(10 % CH₃OH/ CH₂Cl₂)得到 59mg 的标题化合物: MS (ES+) 522 (MH⁺),

25 b) 4-[[N^α-(甲氨基)硫代羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 127(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 520(MH⁺),

实施例 128

制备 4-[[N^α-(苯甲氨基)羧基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羧基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

5 a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苯甲氨基)羧基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羧基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇

向实施例 46(i)化合物(250mg, 0.48mmol)的 CH₂Cl₂(10ml)的溶液中加入 TEA(0.14ml, 1 mmol), 随后加入异氰酸苄酯(0.06ml, 0.5mmol), 搅拌反应物至 TLC 分析反应完全为止。后处理并柱层析纯化(10 % CH₃OH/ CH₂Cl₂)得到 59mg 的标题化合物: MS (ES+) 582 (MH⁺).

10

b) 4-[[N^α-(苯甲氨基)羧基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羧基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 128(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 580 (MH⁺).

15

实施例 129

制备 4-[[N^α-(3,4-二氯苯氨基)羧基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羧基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

20 a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(3,4-二氯苯氨基)羧基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羧基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇

向实施例 46(i)化合物(250mg, 0.48mmol)的 CH₂Cl₂(10ml)的溶液中加入 TEA(0.14ml, 1 mmol), 随后加入 3,4-二氯苯基异氰酸酯(95mg, 0.5mmol)。搅拌反应物至 TLC 分析反应完全为止。后处理并柱层析纯化(10 % CH₃OH/ CH₂Cl₂)得到 240mg 的标题化合物: MS (ES+) 636 (MH⁺).

25

b) 4-[[N^α-(3,4-二氯苯氨基)羧基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羧基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 129(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 634 (MH⁺).

实施例 130

- 5 制备 1-苄基-4-[[N^α-(3,4-二氯苯氨基)-L-亮氨酰基]氨基]-3-吡咯烷酮
a) (3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(3,4-二氯苯氨基)-L-亮氨酰基]氨基]-3-吡咯烷酮

10 向实施例 110(b)化合物(250mg, 0.66mmol)的 CH₂Cl₂(10ml)的溶液中加入 TEA(0.19ml, 1.3 mmol), 随后加入 3,4-二氯苯基异氰酸酯(130mg, 0.69mmol). 搅拌反应物至 TLC 分析反应完全为止. 后处理并柱层析纯化(10 % CH₃OH/ CH₂Cl₂)得到 240mg 的标题化合物: MS (ES+) 493 (MH⁺).

- b) 1-苄基-4-[[N^α-(3,4-二氯苯氨基)-L-亮氨酰基]氨基]-3-吡咯烷酮

15 除了用实施例 130(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 491 (MH⁺).

实施例 131

- 20 制备 4-[[N^α-(1,2,3,4-四氢-6-喹啉羧基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(对-甲苯磺酰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

- a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(1,2,3,4-四氢-6-喹啉羧基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-氨基戊基]-3-吡咯烷酮

25 向实施例 65(a)化合物(2.2g, 3.6mmol)的甲醇:乙酸乙酯(1:2 的 200ml 溶液)溶液中加入 10 % 钨碳. 在约 40 psi 下, 于 Parr 氢化器上振摇混合物 2 小时. 用 CH₂Cl₂ 经硅藻土层过滤反应液并浓缩得到 1.73g 标题化合物: MS (ES+) 474 (MH⁺).

- b) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(1,2,3,4-四氢-6-喹啉羧基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-

[(2S)-4-甲基-2-[(对-甲苯磺酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷醇

向实施例 131(a)物质(300mg, 0.63mmol)的 CH_2Cl_2 (20ml)溶液中加入 TEA(0.1ml, 0.69mmol), 随后加入对-甲苯磺酰氯(127mg, 0.66mmol), 搅拌反应物至 TLC 分析反应完全为止。后处理并柱层析纯化(5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)得到 260mg 的标题化合物: MS (ES+) 628 (MH^+).

c) 4-[[N^α -(1,2,3,4-四氢-6-喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(对-甲苯磺酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 131(b)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 626 (MH^+).

实施例 132

制备 4-[[N^α -(1,2,3,4-四氢-6-喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(乙酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α -(1,2,3,4-四氢-6-喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(乙酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷醇

除了用乙酰氯代替对-甲苯磺酰氯外, 按照实施例 131(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 516(MH^+).

b) 4-[[N^α -(1,2,3,4-四氢-6-喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(乙酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 132(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法制备标题化合物: MS (ES+) 514 (MH^+).

实施例 133

制备 4-[[N^α -(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(乙酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-氨基戊基]-3-吡咯烷醇

向实施例 92(a)化合物(1.9g, 3.3mmol)的甲醇:乙酸乙酯(1:2 的
200ml 溶液)溶液中加入 10%钨碳。在约 45psi 下, 于 Parr 氢化器上振
5 摇混合物 2 小时。用 CH₂Cl₂ 经硅藻土层过滤反应液并浓缩得到 1.2g
的标题化合物: MS (ES+) 437(MH⁺)。

b) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(乙酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷醇

10 向实施例 133(a)物质(250mg, 0.57mmol)的 CH₂Cl₂(20ml)的溶液中加入 TEA(0.1ml, 0.63mmol), 随后加入乙酰氯(0.04ml, 0.6mmol)。搅拌反应物至 TLC 分析反应完全为止。后处理并柱层析纯化(10% CH₃OH/CH₂Cl₂)得到 190mg 的标题化合物: MS (ES+) 479 (MH⁺)。

15 c) 4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(乙酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 133(b)物质外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 477(MH⁺)。

实施例 134

20 制备 4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(对-甲苯磺酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(对-甲苯磺酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷醇

25 除了用对-甲苯磺酰氯代替乙酰氯外, 按照实施例 133(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 591(MH⁺)。

b) 4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(对-甲苯磺酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 134(a)物质代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 589 (MH⁺).

实施例 135

5 制备 4-[[N^α-(4-氟代苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(甲磺酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-氟代苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(甲磺酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

10 除了用甲磺酰氯代替乙酰氯外, 按照实施例 133(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 515 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-(4-氟代苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(甲磺酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

15 除了用实施例 135(a)物质代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 513 (MH⁺).

实施例 136

制备 4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(α-甲苯磺酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

20 a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(α-甲苯磺酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

除了用α-甲苯磺酰氯代替乙酰氯外, 按照实施例 133(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 591(MH⁺).

25 b) 4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(α-甲苯磺酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

除了用得自实施例 135(a)的物质代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 589 (MH⁺).

实施例 137

制备 1-(2-苯乙基)-4-[[N^α-(4-氟代苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

- 5 a) (3RS, 4RS)-1-(2-苯乙基)-4-[[N^α-(叔-丁氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

除了用苯乙醛代替苯甲醛外, 按照实施例 110(a)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 420 (MH⁺).

- 10 b) (3RS, 4RS)-1-(2-苯乙基)-4-[(L-亮氨酸基)氨基]-3-吡咯烷醇盐酸盐

除了用实施例 137(a)的化合物代替外, 按照实施例 110(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 320 (MH⁺).

- 15 c) (3RS, 4RS)-1-(2-苯乙基)-4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

除了用 4-氟苯甲酸代替 3-异噻啉羧酸外, 按照实施例 110(c)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 442 (MH⁺).

- 20 d) 1-(2-苯乙基)-4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 137(c)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 440 (MH⁺).

实施例 138

25 制备 1-(2-苯乙基)-4-[[N^α-(2-噻啉基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

- a) (3RS, 4RS)-1-(2-苯乙基)-4-[[N^α-(2-噻啉基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

除了用噻哪啶酸代替 4-氟苯甲酸外, 按照实施例 137(c)的方法,

制备标题化合物: MS (ES+) 475 (MH⁺).

b) 1-(2-苯乙基)-4-[[N^α-(2-喹啉基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 138(a)物质代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备
5 标题化合物: MS (ES+) 473 (MH⁺).

实施例 139

制备 1-(2-苯乙基)-4-[[N^α-(2-萘基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-1-(2-苯乙基)-4-[[N^α-(2-萘基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡
10 咯烷醇

除了用 2-萘甲酸代替 4-氟苯甲酸外, 按照实施例 137(c)的方法,
制备标题化合物: MS (ES+) 474 (MH⁺).

b) 1-(2-苯乙基)-4-[[N^α-(2-萘基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 139(a)的物质代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制
15 备标题化合物: MS (ES+) 472 (MH⁺).

实施例 140

制备 1-(2-苯乙基)-4-[[N^α-(α-甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷
20 酮

a) (3RS, 4RS)-1-(2-苯乙基)-4-[[N^α-(α-甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-
3-吡咯烷醇

除了用实施例 137(b)化合物和用α-甲苯磺酰氯代替对-甲苯磺酰
氯外, 按照实施例 131(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 474
25 (MH⁺).

b) 1-(2-苯乙基)-4-[[N^α-(α-甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 140(a)的物质代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制

备标题化合物: MS (ES+) 472 (MH⁺).

实施例 141

制备 1-(2-苯乙基)-4-[[N^α(2-硝基-α-甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-1-(2-苯乙基)-4-[[N^α(2-硝基-α-甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

除了用 2-硝基-α-甲苯磺酰氯代替 α-甲苯磺酰氯外, 按照实施例 140(a)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 519 (MH⁺).

b) 1-(2-苯乙基)-4-[[N^α(2-硝基-α-甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 141(a)物质代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 517 (MH⁺).

实施例 142

制备 4-[[N^α(2-苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[4-吡啶基羧基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α(2-苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-(氨基)戊基]-3-吡咯烷醇

向实施例 87(a)化合物(1g, 1.76mmol)的甲醇:乙酸乙酯(1:2 的 200ml 溶液)溶液中加入 10%钯碳. 在约 45 psi 下, 将所述混合物置于 Parr 氢化器中 2 小时, 用 CH₂Cl₂ 经硅藻土层过滤反应液并浓缩得到 740mg 的标题化合物: MS (ES+) 433 (MH⁺).

b) (3RS, 4RS)-4-[[N^α(2-苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[4-吡啶基羧基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇

向实施例 142(a)化合物(247mg, 0.57mmol)的 CH₂Cl₂(10ml)溶液中

加入异烟酸(74mg, 0.6mmol), 随后加入 EDC(137mg, 0.7mmol)和 HOBT(81mg, 0.6mmol)。搅拌反应物至 TLC 分析反应完全为止。后处理和柱层析纯化(5% CH₃OH/ CH₂Cl₂)得到 180mg 的标题化合物: MS (ES+) 538 (MH⁺).

5

c) 4-[[N^α(2-苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[4-吡啶基羧基]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 142(b)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 536 (MH⁺).

10

实施例 143

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α(2-苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[对-甲苯磺酰基]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇

向实施例 142(a)化合物(247mg, 0.57mmol)的 CH₂Cl₂(10ml)溶液中加入 TEA(0.1ml, 0.7mmol), 随后加入对-甲苯磺酰氯(114mg, 0.6mmol)。搅拌反应物至 TLC 分析反应完全为止。后处理和柱层析纯化(5% CH₃OH/ CH₂Cl₂)得到 300mg 的标题化合物: MS (ES+) 587 (MH⁺).

15

b) 4-[[N^α(2-苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[对-甲苯磺酰基]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 143(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 585 (MH⁺).

20

实施例 144

制备 4-[[N^α(2-苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[4-咪唑乙酰基]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α(2-苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-

[[(4-咪唑乙酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷醇

除了用 4-咪唑乙酸代替异烟酸外, 按照实施例的 142(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 541 (MH⁺).

5 b) 4-[[N^α(2-苯乙酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[4-咪唑乙酰基]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 144(a)化合物代替外,按照实施例 46(k)的方法,制备标题化合物: MS (ES+) 539 (MH⁺).

10 实施例 145

制备 4-[(4-苯氧基苯甲酰基)氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苯氧基羰基]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[(4-苯氧基苯甲酰基)氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(苄氧基羰基)氨基]戊酰基]-3-吡咯烷醇

15 除了用 4-苯氧基苯甲酸代替步骤 1(e)的 CBZ-亮氨酸外,按照实施
例 1(e-q)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 546.3 (MH⁺), 568.2
(M+Na).

b) 4-[(4-苯氧基苯甲酰基)氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 145(a)化合物代替外, 按照实施例 1(h)的方法, 制备标题化合物: MS (ES⁺) 544.2 (MH⁺).

实施例 146

25 制备 1-苄基-4-[[N^α-[(4-吡啶基甲氧基)羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-[(4-吡啶基甲氧基)羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

向实施例 47(b)化合物(383mg, 0.91mmol)的 CH_2Cl_2 (20ml)溶液中加入 TEA(0.25ml, 1.81mmol), 随后加入苯甲醛(0.11ml, 1.1mmol)。在室温下, 搅拌反应物 0.5 小时, 随后加入三乙酰氧基硼氢化钠(423g, 2mmol)。在室温下, 搅拌反应物 2 小时, 随后用乙酸乙酯稀释并用饱和 NaHCO_3 、盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并浓缩。柱层析纯化残留物(5:95 甲醇: CH_2Cl_2)得到 210mg 的标题化合物: MS (ES+) 441 (MH^+)。

b) 1-苄基-4-[[N^α -[(4-吡啶基甲氧基)羰基]-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 146(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 439 (MH^+)。

实施例 147

制备 1-(2-萘基甲基)-4-[[N^α -(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-1-(2-萘基甲基)-4-[[N^α -(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

除了用 2-萘甲醛代替苯甲醛外, 按照实施例 146(a)方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 491 (MH^+)。

b) 1-(2-萘基甲基)-4-[[N^α -(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 147(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 489 (MH^+)。

实施例 148

制备 1-(3-氟基苄基)-4-[[N^α -(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-

3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-1-(3-氟基苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

除了用 3-氟基苯甲醛代替苯甲醛外, 按照实施例 146(a)的方法,
5 制备标题化合物: MS (ES+) 466 (MH⁺).

b) 1-(3-氟基苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 148(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制
10 备标题化合物: MS (ES+) 464 (MH⁺).

实施例 149

制备 1-(3-酰氨基苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-
3-吡咯烷酮

15 a) (3RS, 4RS)-1-(3-酰氨基苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

向实施例 148(a)化合物(160mg, 0.34mmol)的 DMSO(4ml)溶液中加入 H₂O₂(0.5ml), 随后加入 29mg 的 K₂CO₃. 在室温下, 搅拌反应物 1 小时, 随后用乙酸乙酯稀释, 并用水、盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄)并浓
20 缩得到标题化合物: MS (ES+) 484 (MH⁺).

b) 1-(3-酰氨基苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-
3-吡咯烷酮

除了用实施例 149(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制
25 备标题化合物: MS (ES+) 482 (MH⁺).

实施例 150

制备 1-(3-硝基苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-

3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-1-(3-硝基苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

除了用 3-硝基苯甲醛代替苯甲醛外, 按照实施例 146(a)方法, 制备标题化合物: MS (ES⁺) 486 (MH⁺).

b) 1-(3-硝基苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 150(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES) 484 (MH⁺).

实施例 151

制备 1-(2-硝基苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-1-(2-硝基苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

除了用 2-硝基苯甲醛代替苯甲醛外, 按照实施例 146(a)的方法, 制备标题化合物: MS (ES⁺) 486 (MH⁺).

b) 1-(2-硝基苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 151(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES⁺) 484 (MH⁺).

实施例 152

制备 1-(4-氟基苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-1-(4-氟基苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸

基]氨基]-3-吡咯烷醇

除了用 4-氟基苯甲醛代替苯甲醛外, 按照实施例 146(a)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 466 (MH⁺).

5 b) 1-(4-氟基苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 152(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 464 (MH⁺).

10

实施例 153

制备 1-(4-溴苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-1-(4-溴苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

15

除了用 4-溴苯甲醛代替苯甲醛外, 按照实施例 146(a)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 520 (MH⁺).

b) 1-(4-溴苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

20

除了用实施例 153(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 518 (MH⁺).

实施例 154

制备 1-苯乙基-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

25

a) (3RS, 4RS)-1-苯乙基-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

除了用苯乙醛代替苯甲醛外, 按照实施例 146(a)的方法, 制备标

题化合物: MS (ES+) 455 (MH⁺).

b) 1-苯乙基-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

5 除了用实施例 154(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 453 (MH⁺).

实施例 155

10 制备 1-(3-氨基苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

向实施例 150(b)化合物(20mg, 0.04mmol)的乙醇(2ml)溶液中加入 SnCl₂(20mg, 0.1mmol), 随后加入 Na₂CO₃(8mg, 0.08mmol). 在室温下, 搅拌反应物过夜, 随后用乙酸乙酯稀释并用饱和 NaHCO₃、水、盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄)和浓缩得到标题化合物: MS (ES+) 454 (MH⁺).

15

实施例 156

制备 1-(3-苄氧基苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

20 a) (3RS, 4RS)-1-(3-苄氧基苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

除了用 3-苄氧基苯甲醛代替苯甲醛外, 按照实施例 146(a)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 547 (MH⁺).

25 b) 1-(3-苄氧基苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 156(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES) 545 (MH⁺).

实施例 157

制备 1-(3-羟基苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

5 a) (3RS, 4RS)-1-(3-羟基苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

除了用 3-羟基苯甲醛代替苯甲醛外, 按照实施例 146(a)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 457 (MH⁺).

10 b) 1-(3-羟基苄基)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 157(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES) 455 (MH⁺).

实施例 158

15 制备 1-乙基-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-1-乙基-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

20 向实施例 47(b)化合物(300mg, 0.71mmol)的 DMF(10ml)溶液中加入溴甲烷(0.06ml, 0.85mmol)、Na₂CO₃(393mg, 2.84mmol)和催化量的 KI。在室温下, 搅拌反应物过夜, 随后用乙酸乙酯稀释, 用饱和 NaHCO₃、盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 浓缩并层析纯化(20% CH₃OH: CH₂Cl₂)得到 120mg 的标题化合物: MS (ES+) 379 (MH⁺).

25 b) 1-乙基-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 158(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 377 (MH⁺).

实施例 159

制备 1-环丙基甲基-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

5 a) (3RS, 4RS)-1-环丙基甲基-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

向实施例 47(b)化合物(300mg, 0.71mmol)的 DMF(10ml)溶液中加入溴甲基环丙烷(0.08ml, 0.85mmol)、Na₂CO₃(393mg, 2.84mmol)和催化量的 KI。在室温下, 搅拌反应物过夜, 随后用乙酸乙酯稀释, 用饱和 NaHCO₃、盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 浓缩并层析纯化(20% CH₃OH: CH₂Cl₂)得到 120mg 的标题化合物: MS (ES+) 405 (MH⁺).

b) 1-环丙基甲基-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 159(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 403 (MH⁺).

实施例 160

制备 1-(2-N,N-二甲氨基乙基)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

20 a) (3RS, 4RS)-1-(2-N,N-二甲氨基乙基)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

向实施例 47(b)化合物(383mg, 0.91mmol)的乙醇(10ml)溶液中加入 2-二甲氨基乙基氯盐酸盐(158mg, 1.1mmol)、Na₂CO₃(250mg, 1.81mmol)和催化量的 KI。回流反应液 6 小时, 随后用乙酸乙酯稀释, 用饱和 NaHCO₃、盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 浓缩并层析纯化(25% CH₃OH: CH₂Cl₂)得到 150mg 的标题化合物: MS (ES+) 422 (MH⁺).

b) 1-(2-N,N-二甲氨基乙基)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]

氨基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 160(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 420 (MH⁺).

5

实施例 161

制备 1-(2-吗啉代乙基)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-1-(2-吗啉代乙基)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-3-吡咯烷醇(pyrrolidinonol)

10

向实施例 47(b)化合物(400mg, 0.95mmol)的乙醇(10ml)溶液中加入 N-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐(194mg, 1.1mmol)、Na₂CO₃(525mg, 3.8mmol)和催化量的 KI。回流反应液 6 小时, 随后用乙酸乙酯稀释, 用饱和 NaHCO₃、盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 浓缩并层析纯化(10% CH₃OH: CH₂Cl₂)得到 80mg 的标题化合物: MS (ES+) 464 (MH⁺).

15

b) 1-(2-吗啉代乙基)-4-[[N^α-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 161(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 462 (MH⁺).

20

实施例 162

制备 1-(2-溴代苄基)-4-[[N^α-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-3-吡咯烷酮(pyrrolidinonone)

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-3-吡咯烷醇二盐酸盐

25

除了用 N-(2-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 N-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸外, 按照实施例 47(a-b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 351 (MH⁺).

b) (3RS, 4RS)-1-(2-溴苄基)-4-[[N^α-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇(pyrrolidinonol)

向实施例 162(b)化合物(200mg, 0.47mmol)的 CH₂Cl₂(20ml)溶液中加入 TEA(0.08ml, 0.57mmol), 随后加入 3-溴苯甲醛(0.07ml, 0.57mmol)。在室温下, 搅拌反应物 0.5 小时, 随后加入三乙酰氧基硼氢化钠(120mg, 0.57mmol)。在室温下, 搅拌反应液 2 小时, 随后用乙酸乙酯稀释并用饱和 NaHCO₃、盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并浓缩。柱层析纯化残留物(5:95 甲醇: CH₂Cl₂)得到 210mg 的标题化合物: MS (ES+) 521 (MH⁺)。 10

c) 1-(2-溴代苄基)-4-[[N^α-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮(pyrrolidinonone)

除了用实施例 162(c)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 519 (MH⁺)。 15

实施例 163

制备 4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基)羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基)羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇 20

除了用 CBZ-亮氨酸代替苯甲醛外, 按照实施例 146(a)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 584 (MH⁺)。 25

b) 4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基)羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 163(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 582 (MH⁺)。 30

实施例 164

制备 4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基)羧基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[苄氧基羧基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

5 a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基)羧基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-
甲基-2-[[[苄氧基羧基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇

除了用 N-甲基-CBZ-亮氨酸代替苯甲醛外, 按照实施例 146(a)的
方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 598 (MH⁺).

10 b) 4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基)羧基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[苄氧基羧基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 164(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制
备标题化合物: MS (ES+) 596 (MH⁺).

实施例 165

15 制备 4-[[N^α-[(2-吡啶甲氧基)羧基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[苄氧基羧基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-[(2-吡啶甲氧基)羧基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-
4-甲基-2-[[[苄氧基羧基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇

20 除了用实施例 162(a)化合物代替外, 按照实施例 46(h)的方法, 制
备标题化合物: MS (ES+) 584 (MH⁺).

b) 4-[[N^α-[(2-吡啶甲氧基)羧基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[[[苄氧基羧基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

25 除了用实施例 165(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制
备标题化合物: MS (ES+) 582 (MH⁺).

实施例 166

制备 4-[[N^α-[(3-吡啶甲氧基)羧基]-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-

[[[苄氧基羰基]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(3-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-3-吡咯烷醇二盐酸盐

5 除了用 N-(3-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 N-(2-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸外, 按照实施例 162(a)的方法, 制备标题化合物: MS (ES⁺) 351 (MH⁺).

b) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-[(3-吡啶甲氧基)羰基]-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇

10 除了用实施例 166(a)化合物代替外, 按照实施例 165(a)的方法, 制备标题化合物: MS (ES⁺) 584 (MH⁺).

c) 4-[[N^α-[(3-吡啶甲氧基)羰基]-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

15 除了用实施例 166(b)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES⁺) 582 (MH⁺).

实施例 167

制备 4-[[N^α-(苄氧羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

20

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇

除了用实施例 1(f)化合物代替外, 按照实施例 46(h)的方法, 制备标题化合物: MS (ES⁺) 583 (MH⁺).

25

b) 4-[[N^α-(苄氧羰基)-L-亮氨酸酰基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[苄氧基羰基]]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 167(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制

备标题化合物: MS (ES+) 581 (MH⁺).

实施例 168

5 制备 4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基甲基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

a) 1-叔-丁氧羰基-反式-3-氨基-4-羟基吡咯烷

在室温下, 将实施例 1(b)化合物(2.3g, 12.4mmol)的甲胺(10ml)溶液搅拌 48 小时, 随后浓缩, 用乙酸乙酯稀释, 并用饱和 NaHCO₃、水和盐水洗涤。干燥(MgSO₄)有机层, 过滤和浓缩。柱层析纯化残留物
10 (20% CH₃OH/乙酸乙酯)得到 424mg 的标题化合物: MS (ES+) 116 (MH⁺·Boc).

b) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基甲基]-1-叔-丁氧羰基-3-吡咯烷醇

15 向实施例 170(a)化合物(420mg, 1.94mmol)的 CH₂Cl₂(20ml)溶液中加入 N-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸(545mg, 2.04mmol)、HOBT(276mg, 2.04mmol)和 EDC(446mg, 2.33mmol)。在室温下, 搅拌反应物过夜, 随后用 CH₂Cl₂ 稀释并用 0.5N HCl、饱和 NaHCO₃、水和盐水洗涤。干燥(MgSO₄)有机层, 过滤并浓缩。柱层析纯化残留物
20 (5:95 MeOH: CH₂Cl₂)得到 600mg 的标题化合物: MS (ES+) 465 (MH⁺).

c) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基甲基]-3-吡咯烷醇二盐酸盐

向实施例 170(b)化合物(600mg, 1.3mmol)的甲醇(10ml)溶液中加入
25 4M HCl 的二噁烷(10ml)溶液。在室温下, 搅拌反应物过夜, 随后浓缩得到 608mg 的标题化合物: MS (ES+) 365 (MH⁺).

d) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基甲基]-1-

[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷醇

向实施例 170(c)化合物(325mg, 0.74mmol)的 CH_2Cl_2 (10ml)溶液中加入 TEA(0.21ml, 1.49mmol), 随后加入 CBZ-亮氨酸(405mg, 1.63mmol)。在室温下, 搅拌反应物 0.5 小时, 随后加入三乙酰氧基硼氢化钠(392mg, 1.85mmol)。在室温下, 搅拌反应物 2 小时, 随后用乙酸乙酯稀释并用饱和 NaHCO_3 、盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并浓缩。柱层析纯化残留物(5:95 甲醇: CH_2Cl_2)得到 120mg 的标题化合物: MS (ES+) 598 (MH^+)。

10 e) 4-[[N^α -(4-吡啶甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基甲基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 170(d)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 596 (MH^+)。

15 实施例 169

制备 1-苄基-4-[[N^α -(2-硝基- α -甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α -(2-硝基- α -甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

20 向实施例 110(b)化合物(500mg, 1.32mmol)的 CH_2Cl_2 (20ml)溶液中加入 TEA(0.64ml, 4.62mmol), 随后加入 2-硝基- α -甲苯磺酰氯(327mg, 1.38mmol)。搅拌反应物至 TLC 分析反应完全为止。后处理并柱层析纯化(10% CH_3OH / CH_2Cl_2)得到 100mg 的标题化合物: MS (ES+) 505(MH^+)。

25 b) 1-苄基-4-[[N^α -(2-硝基- α -甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 171(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 503 (MH^+)。

实施例 170

制备 1-苄基-4-[[N^α-(苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷醇

除了用苯磺酰氯代替 2-硝基- α -甲苯磺酰氯外, 按照实施例 169(a) 5 的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 446 (MH⁺).

b) 1-苄基-4-[[N^α-(苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 172(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制 备标题化合物: MS (ES+) 444 (MH⁺).

10

实施例 171

制备 1-苄基-4-[[N^α-(α -甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(α -甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯 烷醇

除了用 α -甲苯磺酰氯代替 2-硝基- α -甲苯磺酰氯外, 按照实施例 169(a)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 460 (MH⁺).

15

b) 1-苄基-4-[[N^α-(α -甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 173(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制 备标题化合物: MS (ES+) 458 (MH⁺).

20

实施例 172

制备 1-苄基-4-[[N^α-(2-萘磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(2-萘磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷 醇

25

除了用 2-萘磺酰氯代替 2-硝基- α -甲苯磺酰氯外, 按照实施例 169(a)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 496 (MH⁺).

b) 1-苄基-4-[[N^α-(2-萘磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 174(a)化合物代替外, 按照实施例 46(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 494 (MH⁺).

5

实施例 173

制备 1-苄基-4-[[N^α-(2-萘基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(L-亮氨酸基)氨基]-3-哌啶醇盐酸盐

除了用苯甲醛代替 CBZ-亮氨酸外, 按照实施例 98(h-i)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 320.3 (MH⁺).

10

b) (3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(2-萘基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-哌啶醇

除了用 2-萘甲酸代替苯乙酸外, 按照实施例 98(j)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 474.1 (MH⁺).

15

c) 1-苄基-4-[[N^α-(2-萘基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-哌啶酮

除了用实施例 176(c)化合物代替外, 按照实施例 98(k)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 472.3 (MH⁺).

20

实施例 174

制备 1-苄基-4-[[N^α-(2-喹啉基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-哌啶酮

a) (3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(2-喹啉基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-哌啶醇

除了用喹哪啶酸代替 2-萘甲酸外, 按照实施例 173(b)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 475.3 (MH⁺).

25

b) 1-苄基-4-[[N^α-(2-喹啉基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-哌啶酮

除了用实施例 177(a)化合物代替外, 按照实施例 98(k)的方法, 制

备标题化合物: MS (ES+) 473.3 (MH⁺).

实施例 175

制备 1-苄基-4-[[N^α-(2-萘磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-哌啶酮

5 a) (3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(2-萘磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-哌啶醇

除了用实施例 173(a)的化合物代替外, 按照实施例 172(a)的方法,
制备标题化合物: MS (ES+) 510.3 (MH⁺).

b) 1-苄基-4-[[N^α-(2-萘磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-哌啶酮

10 除了用实施例 178(a)化合物代替外, 按照实施例 98(k)的方法, 制
备标题化合物: 508 MS (ES+) (MH⁺).

实施例 176

制备 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基甲基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄
15 氧基羰基)]氨基甲基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

a) (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基甲基]-1-[(2S)-4-甲
基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基甲基]戊酰基]-3-吡咯烷醇

除了用 N-甲基-CBZ-亮氨酸代替步骤 1(e)和 1(g)的 CBZ-亮氨酸
外, 按照实施例 1(e-q)的方法, 制备标题化合物: MS (ES+) 625.3
20 (M+H), 647.3 (M+Na).

b) 4-[[N^α-(苄氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基甲基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄
基羰基)]氨基甲基]戊酰基]-3-吡咯烷酮

除了用实施例 176(a)化合物代替外, 按照实施例 3(b)的方法, 制
25 备标题化合物: MS (ES+) 623.4 (M+H), 645.4 (M+Na).

实施例 177-198

使用实施例 1-176 详述的类似方法, 制备下列化合物.

- | 实施例 | 名称 |
|-----|---|
| 177 | (3RS, 4RS)-4-[(2S)-4-甲基-2-[(苄氧基羰基)氨基]戊基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[苄氧基羰基]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮
4-[(2S)-4-甲基-2-[(苄氧基羰基)氨基]戊基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[苄氧基羰基]氨基]戊酰基]-3-吡咯烷酮 |
| 178 | (3RS, 4RS)-4-[N ^α -(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[(α-甲苯磺酰基)氨基]乙基]-3-吡咯烷醇
4-[N ^α -(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[(α-甲苯磺酰基)氨基]乙基]-3-吡咯烷酮 |
| 179 | (3RS, 4RS)-4-[N ^α -(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-苯甲酰基-3-吡咯烷醇
4-[N ^α -(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-苯甲酰基-3-吡咯烷酮 |
| 180 | (3RS, 4RS)-4-[N ^α -(胡椒基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-苯甲酰基-3-吡咯烷醇
4-[N ^α -(胡椒基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-苯甲酰基-3-吡咯烷酮 |
| 181 | (3RS, 4RS)-4-[N ^α -(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[(4-氟代苯甲酰基)氨基]乙基]-3-吡咯烷醇
4-[N ^α -(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[2-[(4-氟代苯甲酰基)氨基]乙基]-3-吡咯烷酮 |
| 182 | (3RS, 4RS)-4-[N ^α -(叔-丁氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-苯甲酰基-3-吡咯烷醇
4-[N ^α -(叔-丁氧基羰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-苯甲酰基-3-吡咯烷酮 |
| 183 | (3RS, 4RS)-4-[N ^α -(4-氟代苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[(4-氟代苯甲酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷醇 |

- 4-[[N^α-(4-氟苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-2-
[(4-氟代苯甲酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷酮
- 184 4-[[N^α-(4-羧基苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-甲基-
2-[(4-氟苯甲酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷酮锂盐
- 185 1-苄基-4-[[N^α-(4-羧基苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-吡咯烷
酮锂盐
- 186 (3RS, 4RS)-1-苄基-4-[[N^α-(4-羧基甲基)苯甲酰基)-L-亮氨酸
基]氨基]-3-吡咯烷醇
- 1-苄基-4-[[N^α-(4-羧基甲基)苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-3-
吡咯烷酮
- 187 (3RS, 4RS)-4-[[N^α-[(4-羧基甲基)苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨
基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[4-氟苯甲酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷
醇
- 4-[[N^α-[(4-羧基甲基)苯甲酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[(2S)-4-
甲基-2-[[4-氟苯甲酰基)氨基]戊基]-3-吡咯烷酮
- 188 (3RS, 4RS)-1-苄乙基-4-[[N^α-(2-氨基-α-甲苯磺酰基)-L-亮氨
酰基]氨基]-3-吡咯烷醇
- 1-苄乙基-4-[[N^α-(2-氨基-α-甲苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-
3-吡咯烷酮
- 189 (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(2-萘基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-苯甲酰
基-3-哌啶醇
- 4-[[N^α-(2-萘基羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-苯甲酰基-3-哌啶酮
- 190 (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(2-喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-苯甲酰
基-3-哌啶醇
- 4-[[N^α-(2-喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-苯甲酰基-3-哌啶酮
- 191 (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(3-异喹啉羧基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-苯甲
酰基-3-哌啶醇

- 4-[[N^α-(3-异噻唑基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-苯甲酰基-3-哌啶酮
- 192 (3RS, 4RS)-4-[[[(2S)-4-甲基-2-(苄基)氧基]戊酰基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-哌啶醇
4-[[[(2S)-4-甲基-2-(苄基)氧基]戊酰基]-1-[(2S)-4-甲基-2-[[[(苄氧基羰基)]氨基]戊酰基]-3-哌啶酮
- 193 (3RS, 4RS)-4-[[[3-(2-吡啶基)苯乙酰基]]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基]-3-哌啶醇
4-[[[3-(2-吡啶基)苯乙酰基]]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基]-3-哌啶酮
- 194 (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(对-三氟甲基苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基]-3-哌啶醇
4-[[N^α-(对-三氟甲基苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基]-3-哌啶酮
- 195 (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(2-萘基磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基]-3-哌啶醇
4-[[N^α-(2-萘基磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基]-3-哌啶酮
- 196 (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(3,4-二氯苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基]-3-哌啶醇
4-[[N^α-(3,4-二氯苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基]-3-哌啶酮
- 197 (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(甲磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基]-3-哌啶醇
4-[[N^α-(甲磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯乙酰基]-3-哌啶酮
- 198 (3RS, 4RS)-4-[[N^α-(4-氯苯磺酰基)-L-亮氨酸基]氨基]-1-[3-(2-

吡啶基)苯乙酰基)]-3-哌啶醇

4-[[N^α-(4-氟苯磺酰基)-L-亮氨酰基]氨基]-1-[3-(2-吡啶基)苯
乙酰基)]-3-哌啶酮。

上述说明及实施例全面公开了如何制备和利用本发明的化合物。然而，本发明不限于上述描述的特定实施例，而包括下列的权利要求书范围内的全部的修改内容。在此引用的杂志、专利和其它出版物的各种参考文献包括了本领域现状，全部结合到本发明中作为参考。

5