



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106432014 A

(43)申请公布日 2017. 02. 22

(21)申请号 201610802313.8

A61P 35/00(2006.01)

(22)申请日 2016.09.05

A61P 39/00(2006.01)

A61P 17/16(2006.01)

(71)申请人 中国医学科学院放射医学研究所

地址 300192 天津市南开区白堤路238号

(72)发明人 田红旗 程瑛 张倩如 朱知梅

王月英

(74)专利代理机构 北京布瑞知识产权代理有限公司

公司 11505

代理人 孟潭

(51)Int.Cl.

C07C 319/06(2006.01)

C07C 321/04(2006.01)

C07C 319/12(2006.01)

A61K 31/16(2006.01)

A61K 31/145(2006.01)

权利要求书5页 说明书30页 附图6页

(54)发明名称

胺基硫醇类化合物及其制备方法和其在辐射防护中的应用

(57)摘要

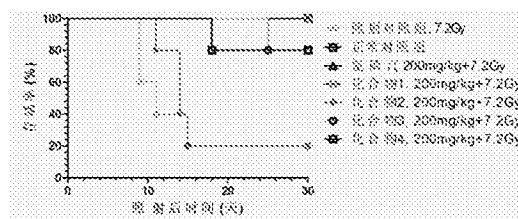
本发明公开了胺基硫醇类化合物及其制备方法和其在辐射防护中的应用,所述的化合物具

有式I的结构: $\begin{array}{c} \text{HS} \\ | \\ \text{R}_2\text{N}-\text{R}_3-\text{A}_1-\text{R}_4-\text{A}_2-\text{N}-\text{R}_5 \\ | \\ \text{SH} \end{array}$ 其中, A_1 选

(I)

自: $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^8-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^8-$ 、 $-\text{R}^7-\text{NR}^8-$, A_2 选自: 羰基、磺酰基、亚磺酰基、取代或未取代的 C_1-6 烷基, R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 可相同或不同, 选自: 氢、取代或未取代的 C_1-5 烷基或杂烷基, n 为0-20000的整数, R^3 、 R^4 独立地选自: 氢、X、取代或未取代的 C_1-6 烷基, X选自: F、Cl、Br、I, R^7 选自: 取代或未取代的 C_1-6 烷基, R^8 选自: 氢、取代或未取代的 C_1-6 烷基。所述化合物具有降低电离辐射引起的生物损伤的作用, 同时还具有延长被辐射

的动物生存期和存活率的作用。

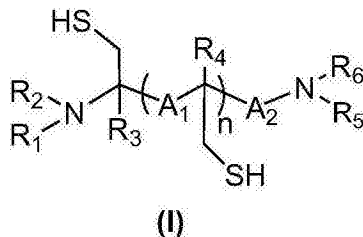


A:



B:

1. 一种式I的化合物:



其中, A₁选自: -C(O)NR⁸-, -S(O)₂NR⁸-, -S(O)NR⁸-, -R⁷-NR⁸-,

A₂选自: 羰基、磺酰基、亚磺酰基、取代或未取代的C₁₋₆烷基,

R¹、R²、R⁵、R⁶可相同或不同, 选自: 氢、取代或未取代的C₁₋₅烷基或杂烷基,

n为0-20000的整数,

R³、R⁴独立地选自: 氢、X、取代或未取代的C₁₋₆烷基,

X选自: F、Cl、Br、I,

R⁷选自: 取代或未取代的C₁₋₆烷基, R⁸选自: 氢、取代或未取代的C₁₋₆烷基;

及其立体异构体或其药学上可接受的盐、前药和溶剂化物。

2. 如权利要求1所述的化合物, 其特征在于, 所述的A₂选自: 羰基、磺酰基、亚磺酰基、取代或未取代的C₁₋₃烷基; 和/或,

R¹、R²、R⁵、R⁶可相同或不同, 选自: 氢、C₁₋₃烷基、羟基或氨基取代的C₁₋₃烷基或杂烷基; 和/或,

n为0-2000的整数; 和/或,

R³、R⁴独立地选自: 氢、X、取代或未取代的C₁₋₃烷基; 和/或,

X选自: F、Cl; 和/或,

R⁷选自: 取代或未取代的C₁₋₃烷基; 和/或,

R⁸选自: 氢、取代或未取代的C₁₋₃烷基; 和/或,

所述化合物中, 与R³、R⁴直接相连的手性碳为R构型或S构型。

3. 如权利要求1或2所述的化合物, 其特征在于, 所述的A₂选自: 羰基、磺酰基、亚磺酰基、亚甲基; 和/或,

R¹、R²、R⁵、R⁶可相同或不同, 选自: 氢、甲基、乙基; 和/或,

n为1-200的整数; 和/或,

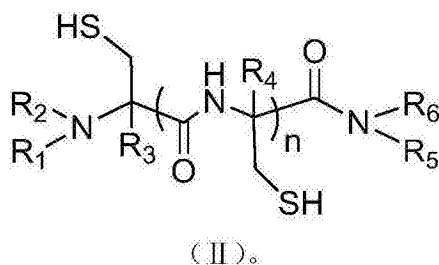
R³、R⁴独立地选自: 氢、X、甲基; 和/或,

X为F; 和/或,

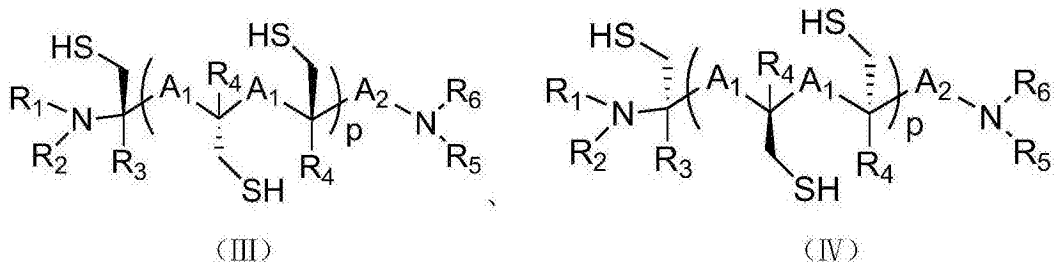
R⁷为亚甲基; 和/或,

R⁸选自: 氢、甲基、乙基。

4. 如权利要求1所述的化合物, 其特征在于, 所述的化合物具有如下通式:

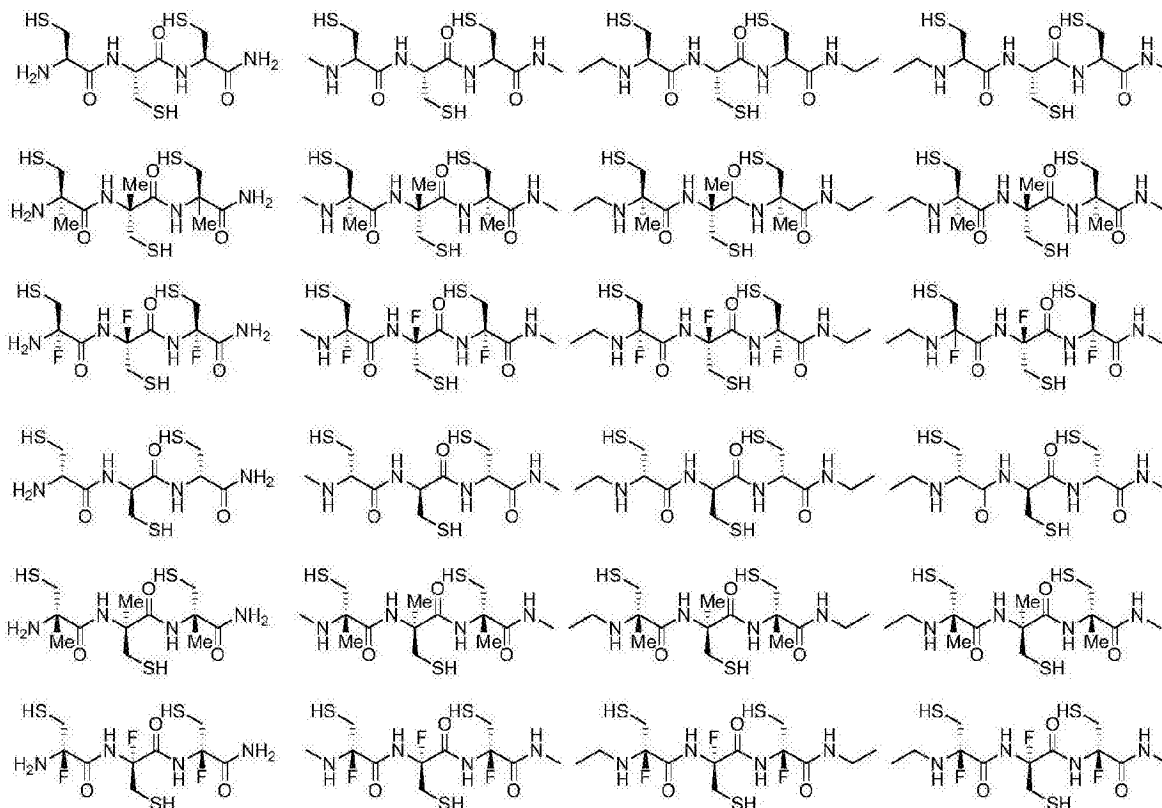


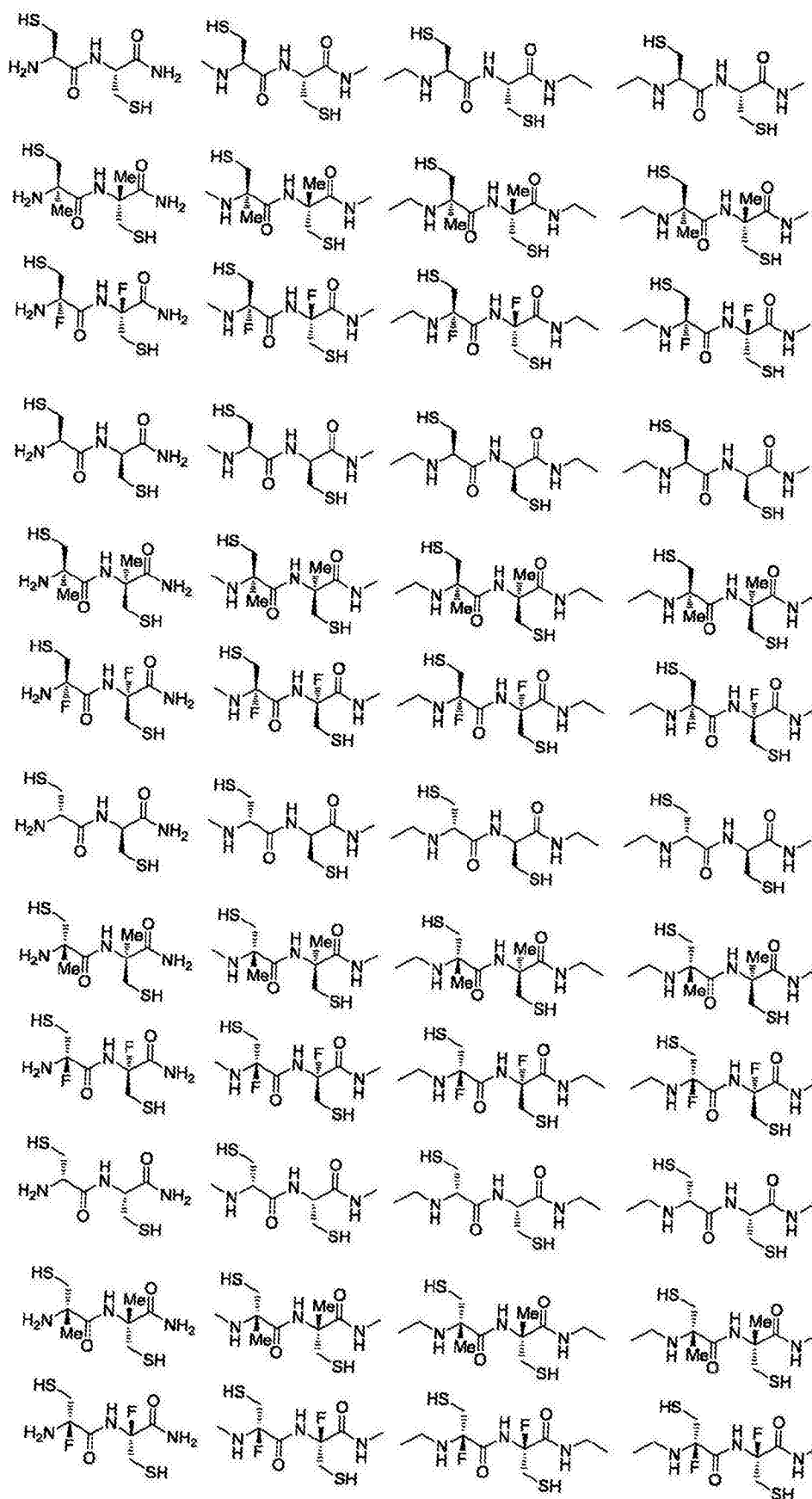
5. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于,所述的化合物具有如下通式:

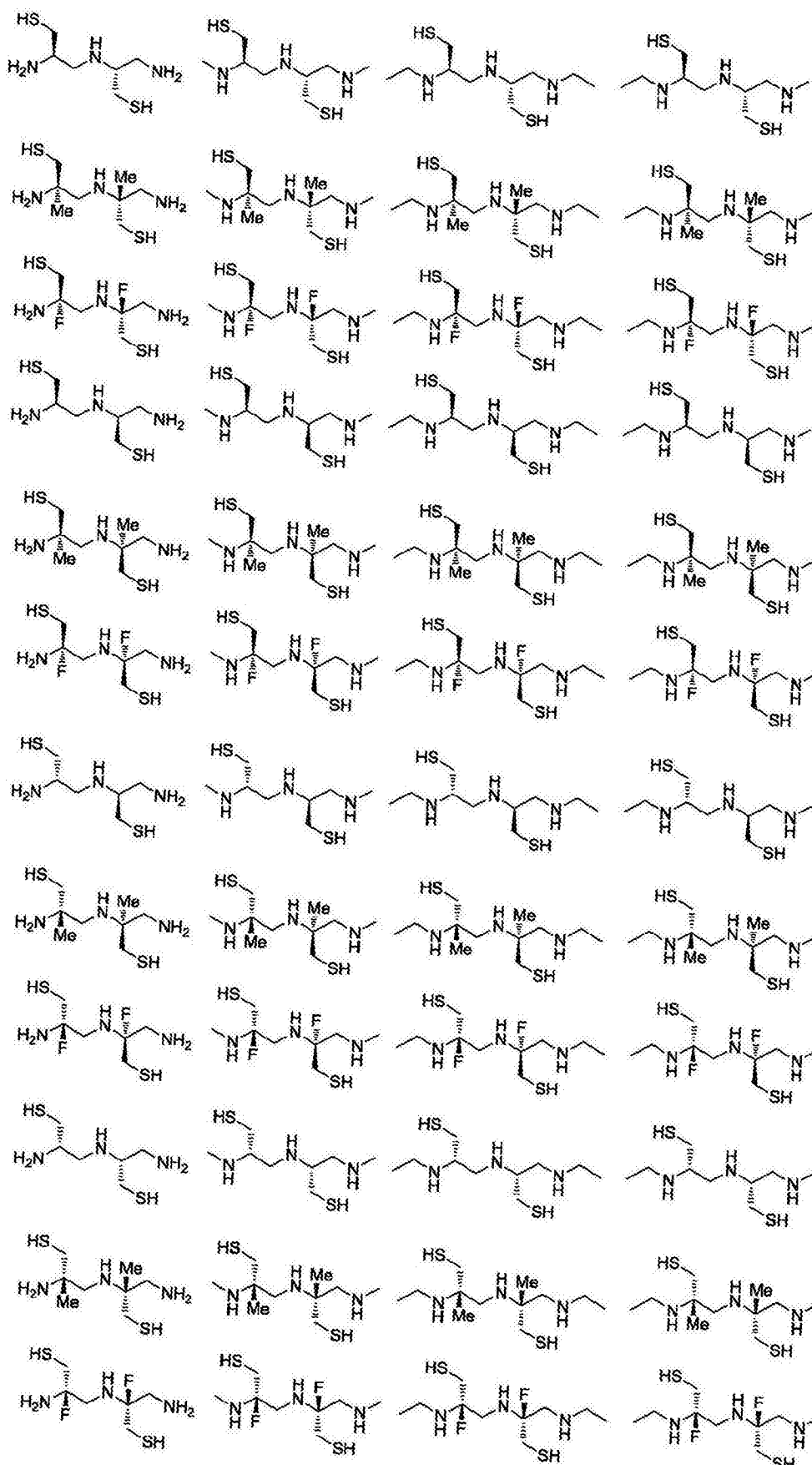


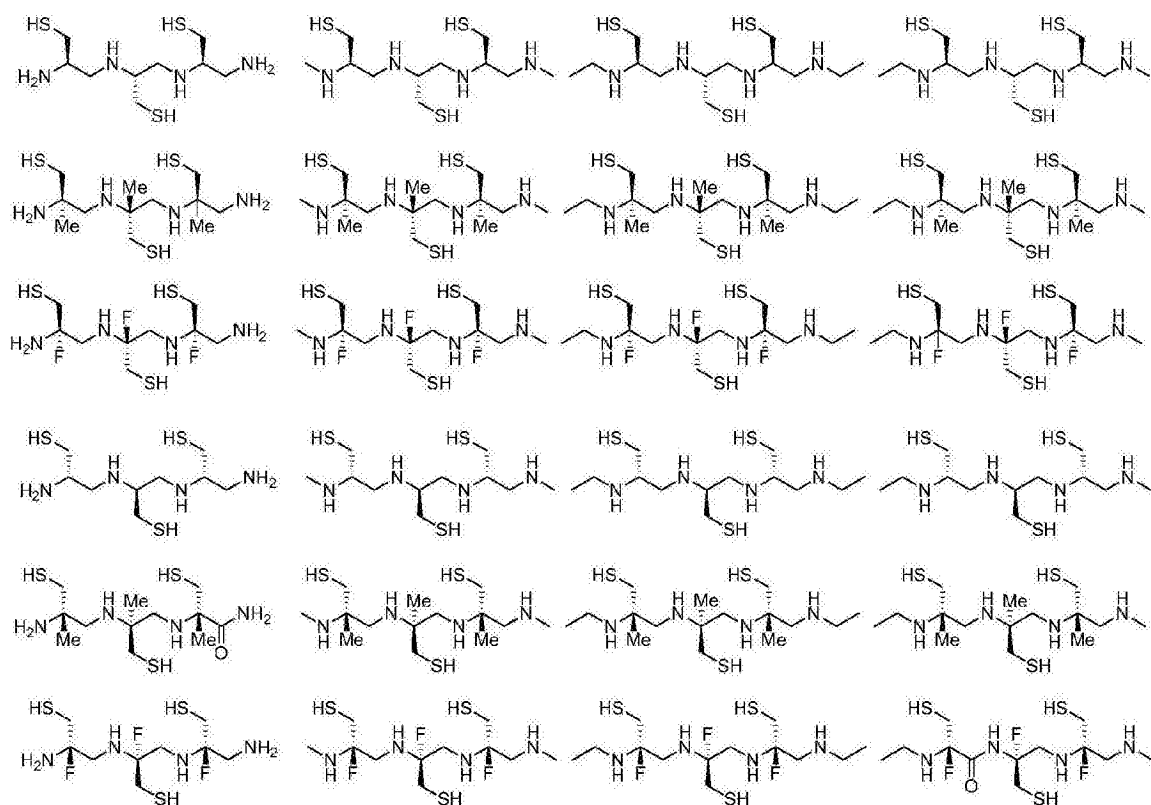
其中,p为1-10000的整数。

6. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于,所述的化合物选自:









7. 一种包含权利要求1-6任一项所述的化合物的药物组合物。

8. 如权利要求7所述的药物组合物,其特征在于,所述的药物组合物中还包括一种或多种药剂学上可接受的媒介载体、辅剂、助剂或稀释剂。

9. 如权利要求7所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物的剂型包括:注射剂、乳剂、微乳剂、亚微乳剂、纳米颗粒、片剂、胶囊、丸剂、吸入剂、含片、凝胶剂、粉剂、栓剂、悬乳液、乳膏剂、胶冻剂、喷雾剂。

10. 一种如权利要求1-6任一项所述的化合物和如权利要求7-9任一项所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防辐射损伤、化疗药损伤的药物和/或化妆品中的应用。

11. 如权利要求10所述的应用,其特征在于,所述的辐射包括电离辐射、非电离辐射或多种类型辐射共同发生的情况;和/或,

电离辐射包括: α 射线, β 射线, γ 射线,X射线,中子辐射;和/或,

所述的辐射损伤包括辐射引起的直接损伤和间接损伤;和/或,

所述化疗药物指作用于DNA、RNA、微管蛋白的抗肿瘤药物;和/或,

所述的化合物或药物组合物单独或与辐射防护剂联合用于制备治疗和/或预防辐射损伤和化疗药损伤的药物和/或化妆品。

12. 如权利要求10所述的应用,其特征在于,所述的应用为如权利要求1-6任一项所述的化合物和如权利要求7-9任一项所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防晒伤损伤的药物、化妆品中的应用。

13. 一种如权利要求1-6任一项所述的化合物和如权利要求7-9任一项所述的药物组合物在制备抗肿瘤药物中的应用。

胺基硫醇类化合物及其制备方法和其在辐射防护中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及医药领域,特别是涉及电离辐射损伤防护方面,具体在于,一类具有辐射防护作用的新化合物。本发明还涉及该化合物的制备方法。本发明还涉及该化合物在用于预防和治疗电离辐射造成的相关损伤救治和疾病治疗方面的应用。

背景技术

[0002] 随着全球核事业的蓬勃发展,核技术已在核电站、航天事业、国防和生物医药等各个领域广泛应用,人类接触电离辐射并导致损伤的机会增加,同时随着世界核安全形势紧张带来的核战争和核恐怖事件隐忧,电离辐射造成的机体损伤(简称为辐射损伤)的防护与救治正在受到越来越多的重视。

[0003] 另一方面,恶性肿瘤的发病率和患者数量近年来一直呈持续上升的趋势,放射治疗作为主要治疗手段之一,起着不可或缺的作用,但是高剂量辐射照射难免会导致的肿瘤周边正常组织和器官乃至全身的急性辐射损伤,辐射损伤带来的副反应严重地限制了放射治疗在肿瘤治疗中的广泛应用,也明显影响了肿瘤患者放射治疗疗效和治疗后的生活质量。

[0004] 目前已有的辐射损伤救治相关药物主要有:含硫化合物、激素类、细胞因子类以及中草药等,它们分别存在各自的固有缺陷:比如,含硫化合物普遍副作用较大,氨磷汀(又名 amifostine)作为此类化合物的代表是目前公认的防护效果最好的化合物,是国际管理机构通过的第一个有选择性的广谱细胞保护剂,但是半衰期极短(7分钟)和价格昂贵(国内医疗市场价格在400-500元/支)限制了它的应用;而激素类药物对辐射损伤的防治主要是对骨髓有核细胞、造血干细胞和祖细胞,此类药物对性器官和生殖系统的影响限制了它的广泛使用;细胞因子类药物例如白介素类、集落刺激因子类药物能够缓解和救治辐射导致的骨髓造血功能系统损伤,但是其辐射防护作用与给药时间密切相关(在用于预防和救治的医疗实践中,此类药物对医护检测水平和关注程度要求高),存在明显的致炎作用,且价格昂贵,难以常温保存;中草药类抗辐射成分主要有酚类、多糖类、天然黄酮类,具有活性成分不明确、低毒等特点,经多年研究,至今无上市或待上市的同类药物。

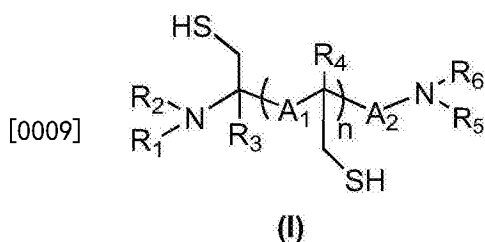
发明内容

[0005] 本发明的一个目的是要提供一类具有辐射防护作用的新的化合物。它具有延长亚致死剂量照射后动物的生存期和降低死亡率的作用,可以单独作为辐射损伤防护和救治药物,也可以与放疗联合应用,对放疗引起的不良反应有缓解和防治作用。

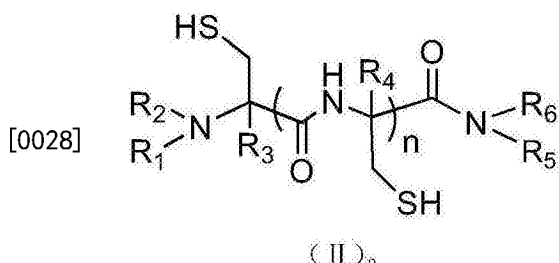
[0006] 本发明的另一目的在于提供制备该化合物的方法。

[0007] 本发明的再一目的在于提供该化合物在制备用于预防和/或治疗电离辐射造成的相关损伤和疾病的药物的应用。

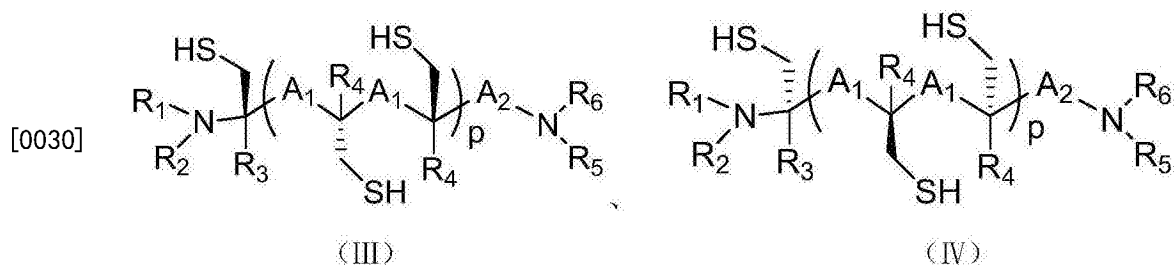
[0008] 根据本发明的一方面,提供具有下列化学结构式的化合物:



- [0010] 其中, A_1 选自: $-C(O)NR^8-$ 、 $-S(O)_2-NR^8-$ 、 $-S(O)NR^8-$ 、 $-R^7-NR^8-$;
- [0011] A_2 选自: 羰基、磺酰基、亚磺酰基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基;
- [0012] R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 可相同或不同, 选自: 氢、取代或未取代的 C_{1-5} 烷基或杂烷基;
- [0013] n 为0-20000的整数;
- [0014] R^3 、 R^4 独立地选自: 氢、X、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基;
- [0015] X选自: F、Cl、Br、I;
- [0016] R^7 选自: 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基, R^8 选自: 氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基;
- [0017] 及其立体异构体或其药学上可接受的盐、前药和溶剂化物。
- [0018] 优选的, A_1 选自: $-C(O)NR^8-$ 、 $-R^7-NR^8-$; 更优选的, A_1 选自: $-C(O)NR^8-$ 、 $-CH_2-NR^8-$;
- [0019] 优选的, A_2 选自: 羰基、磺酰基、亚磺酰基、取代或未取代的 C_{1-3} 烷基; 更优选的, A_2 选自: 羰基、磺酰基、亚磺酰基、亚甲基; 进一步优选的, A_2 选自: 羰基、亚甲基;
- [0020] 优选的, R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 可相同或不同, 选自: 氢、 C_{1-3} 烷基、羟基或氨基取代的 C_{1-3} 烷基或杂烷基; 更优选的, R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 可相同或不同, 选自: 氢、甲基、乙基;
- [0021] 优选的, n 为0-2000的整数; 更优选的, n 为1-200的整数; 进一步优选的, n 为1-200的整数; 再进一步优选的, n 为1-50的整数; 更优选为1-10的整数(包括1、2、3、4、5、6、7、8、9、10);
- [0022] 优选的, R^3 、 R^4 独立地选自: 氢、X、取代或未取代的 C_{1-3} 烷基; 更优选的, R^3 、 R^4 独立地选自: 氢、X、甲基;
- [0023] 优选的, X选自: F、Cl; 更优选的, X为F;
- [0024] 优选的, R^7 选自: 取代或未取代的 C_{1-3} 烷基; 更优选的, R^7 为亚甲基;
- [0025] 优选的, R^8 选自: 氢、取代或未取代的 C_{1-3} 烷基; 更优选的, R^8 选自: 氢、甲基、乙基; 进一步优选的, R^8 为氢;
- [0026] 所述化合物中, 与 R^3 、 R^4 直接相连的手性碳为R构型或S构型。
- [0027] 在本发明的一个优选实施方式中, 所述的化合物具有如下通式:



- [0029] 在本发明的另一个优选实施方式中, 所述的化合物具有如下通式:

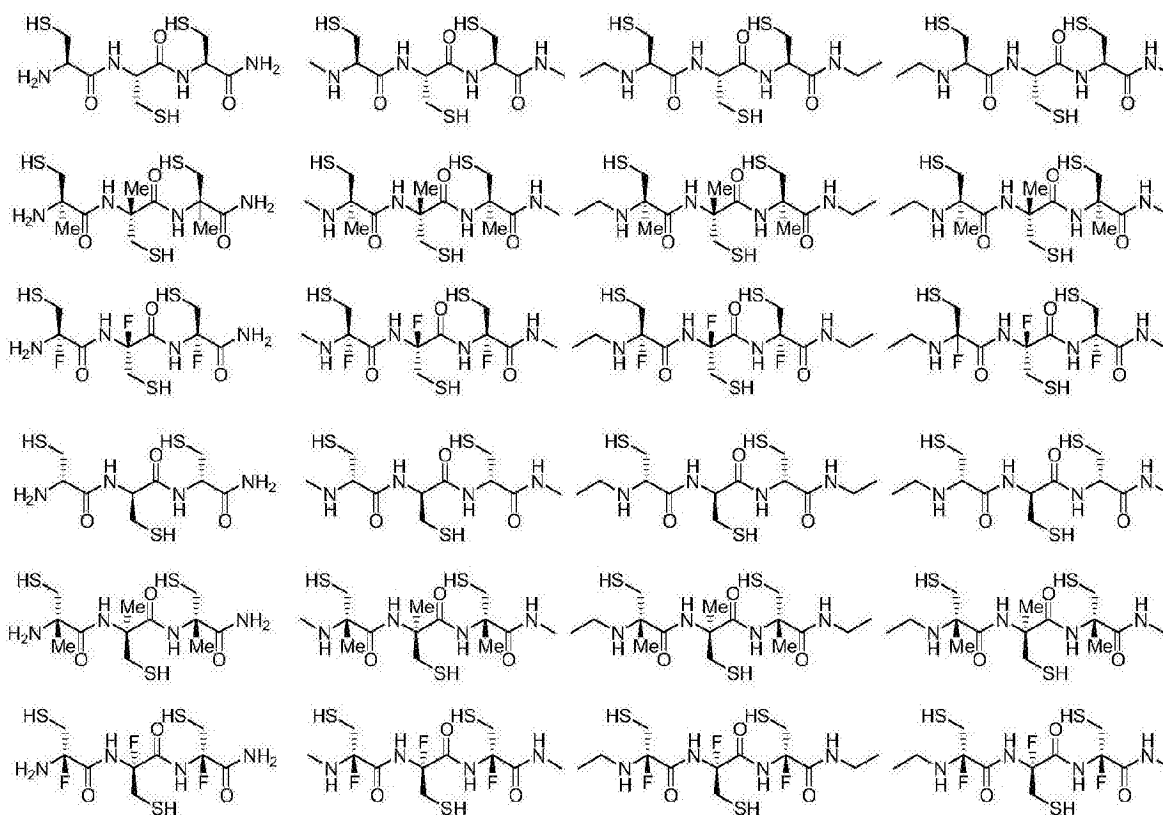


[0031] 其中, p 为 1-10000 的整数, 优选为 1-1000 的整数, 更优选为 1-100 的整数, 进一步优选为 1-10 的整数; 更优选为 1-5 的整数 (包括 1、2、3、4、5);

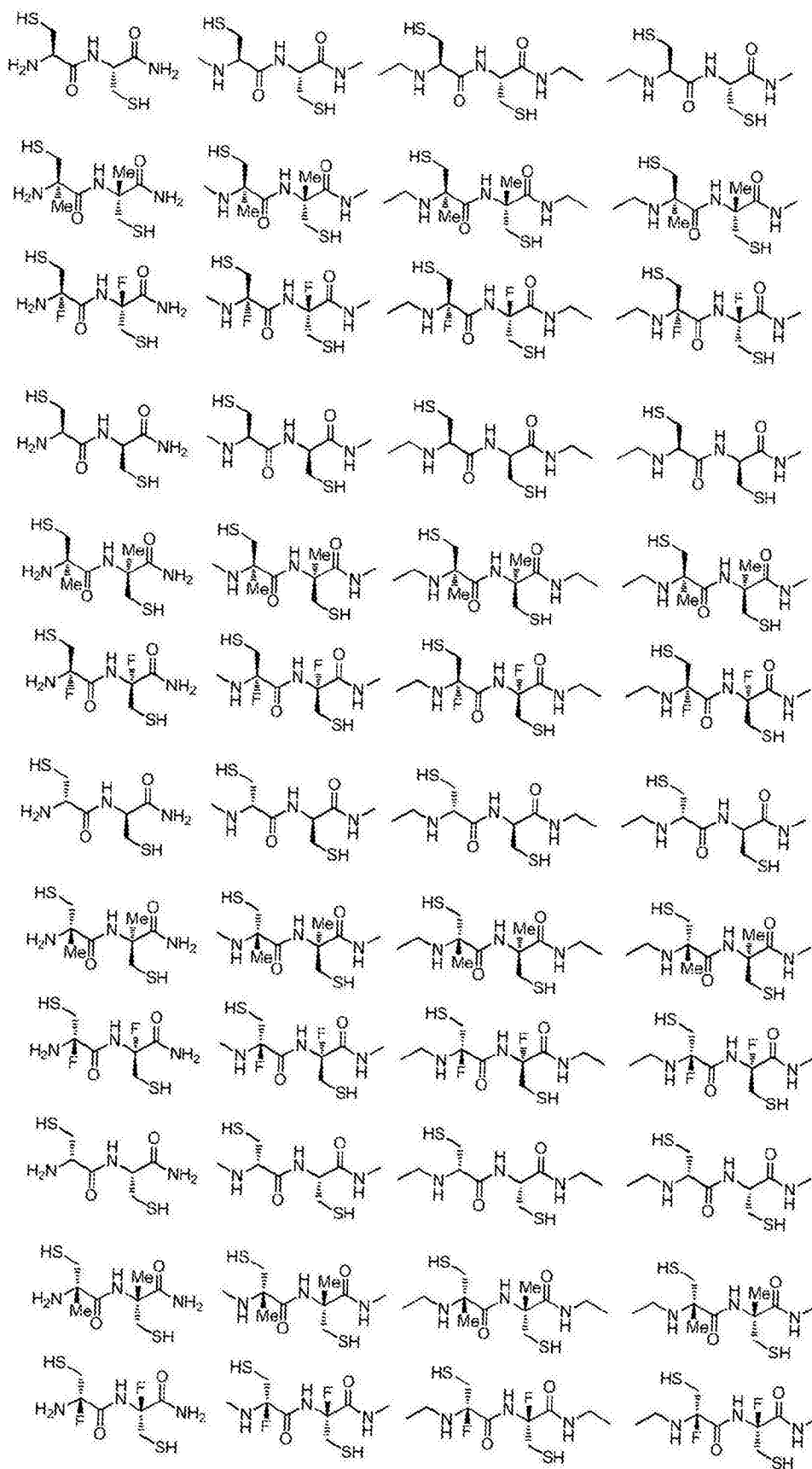
[0032] 在本发明的一个优选实施例中, 所述的 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^8 均为氢;

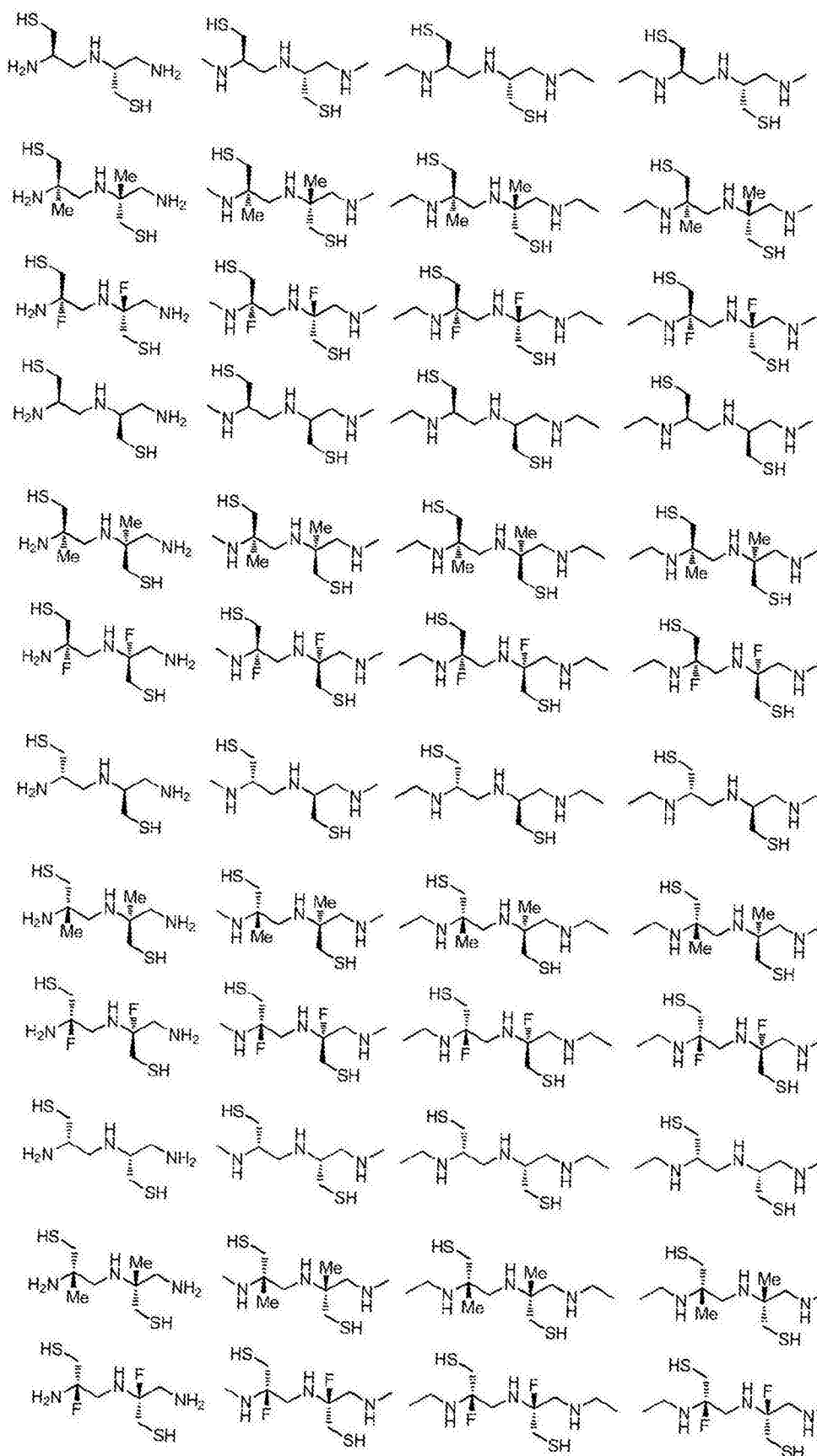
[0033] 在本发明的另一个优选实施例中, 所述的 R^1 、 R^5 为氢, R^2 、 R^6 选自: 甲基、乙基; 在本发明的优选实施例中, 上述的化合物可以优选以下化合物, 但不限于以下化合物:

[0034]

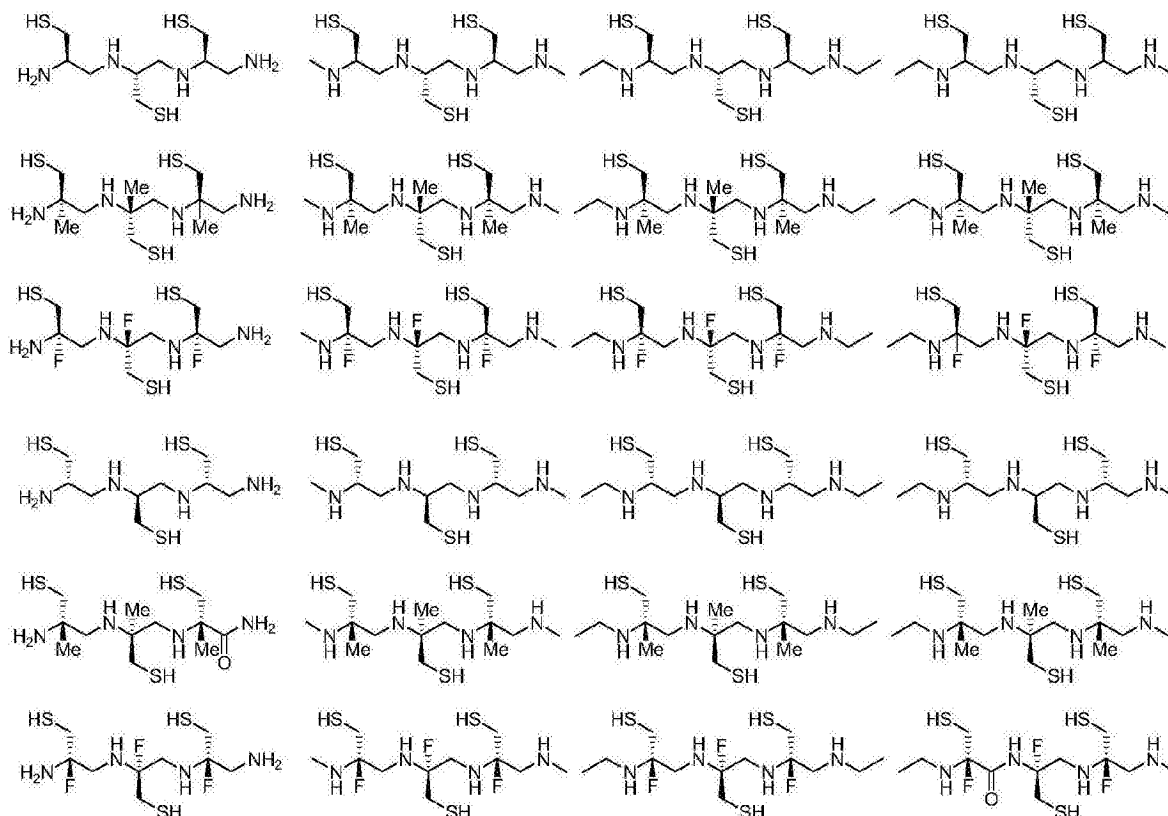


[0035]



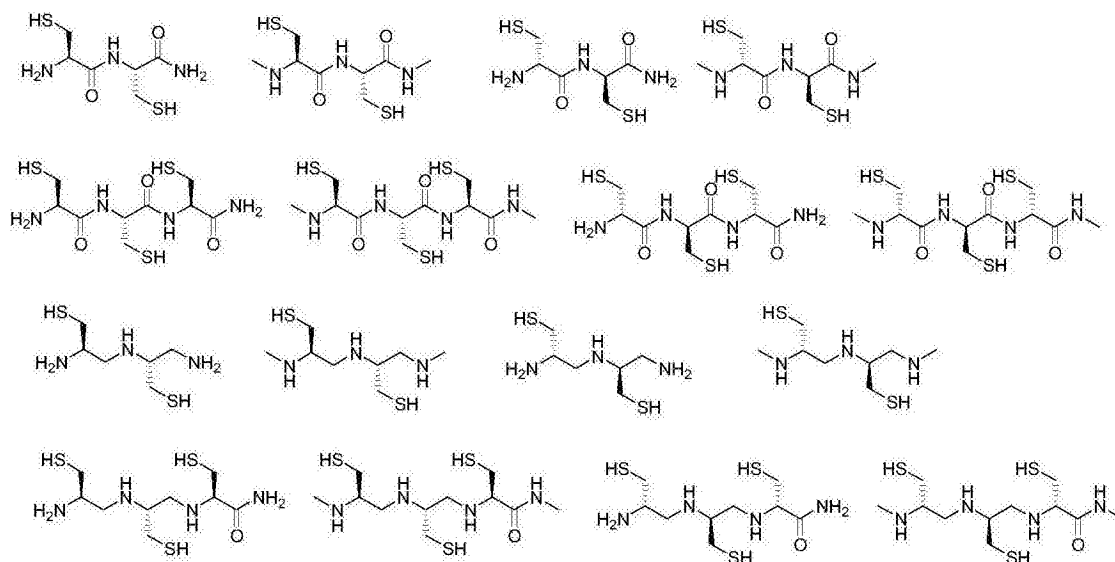


[0037]



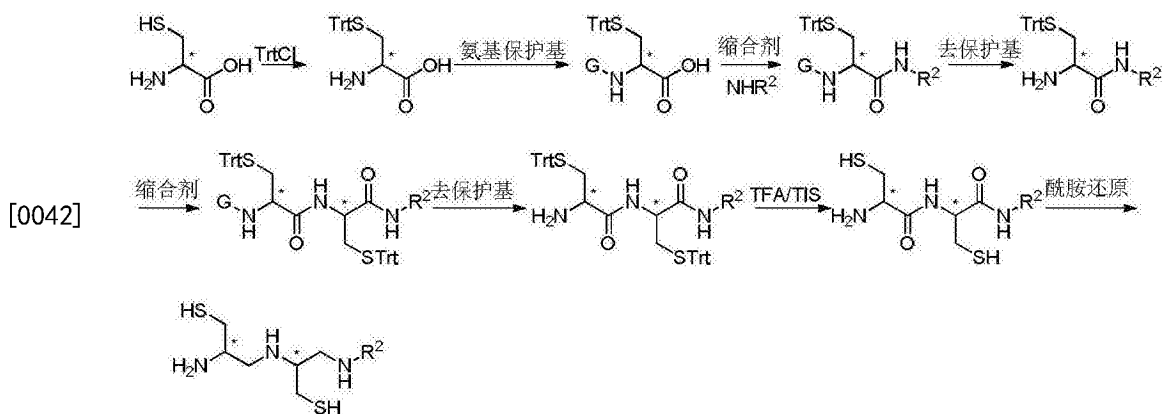
[0038] 在本发明的优选实施例中,上述的化合物可以优选以下化合物,但不仅限于以下化合物:

[0039]

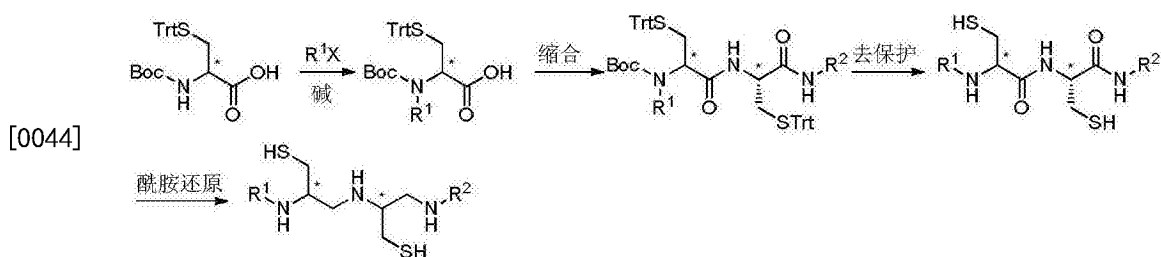


[0040] 根据本发明的另一方面,提供本发明化合物的制备方法:

[0041] 优选的,如路线1:



[0043] 如路线2:



[0045] 其中, R^1 和 R^2 可相同或不同, 选自: 氢、取代或未取代的 C_1 - C_5 烷基或杂烷基;

[0046] 优选的, 氨基保护基 G 选自: 叔丁基氧羰基、苄氧羰基 (Fmoc)、苄氧羰基、苄基等;

[0047] 优选的, 缩合剂选自: 羰基二咪唑 (CDI)、1-羟基苯并三氮唑 (HOBt)、2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (HATU)、N,N'-二环己基碳二亚胺 (DCC)、BOP、PyBOP、HBTU、TBTU、EDCI 等;

[0048] 可以用酸法如甲酸、盐酸、三氟乙酸或碱法如哌啶、氨水、三乙胺等脱去氨基的相应的保护基, 也可以用氢化脱去相应的氨基保护基;

[0049] 酰胺的还原可以用硼烷、 $NaBH_4$ 、 $NaBH_4$ -Lewis acid、氢化锂铝等方法还原成胺。

[0050] 根据本发明的再一方面, 提供含有本发明化合物的药物组合物及其衍生物;

[0051] 优选的, 上述药物组合物中还包括一种或多种药剂学上可接受的媒介载体、辅剂、助剂或稀释剂;

[0052] 优选的, 所述药物组合物的剂型包括但不限于: 注射剂、乳剂、微乳剂、亚微乳剂、纳米颗粒、片剂、胶囊、丸剂、吸入剂、含片、凝胶剂、粉剂、栓剂、悬乳液、乳膏剂、胶冻剂、喷雾剂等;

[0053] 优选的, 所述药物组合物可采取的给药方式包括但不限于: 皮下注射、肌肉注射、静脉注射、口服、直肠给药、阴道给药、鼻腔给药、透皮给药、结膜下给药、眼球内给药、眼眶给药、眼球后给药、视网膜给药、脉络膜给药、鞘内注射等。

[0054] 根据本发明的再一方面, 提供本发明所述的化合物及其药物组合物在制备用于治疗 and/或预防辐射损伤和化疗药损伤的药物和/或化妆品中的应用。

[0055] 所述的辐射包括电离辐射、非电离辐射或多种类型辐射共同发生的情况;

[0056] 电离辐射包括但不限于 α 射线, β 射线, γ 射线, X 射线和中子辐射;

[0057] 所述的辐射损伤包括辐射引起的直接损伤和间接损伤; 优选的, 所述辐射损伤包括辐射引起的哺乳动物外周血白细胞、血小板和红细胞减少;

[0058] 所述化疗药物指作用于DNA、RNA和微管蛋白等与细胞生死攸关的抗肿瘤药物；

[0059] 优选的，所述的应用包括上述化合物及其药物组合物在制备用于治疗 and/或预防晒伤损伤的药物和/或化妆品中的应用；更优选的，所述的应用包括上述化合物及其药物组合物在制备用于治疗 and/或预防晒伤损伤的化妆品中的应用。

[0060] 本发明的化合物或其药物组合物可单独作为辐射损伤防护和救治药物，也可与已知辐射防护剂联用，也可与放射治疗或者化疗联合应用来治疗肿瘤，从而降低放疗对周边组织和器官乃至全身引起的不良反应，对放疗引起的不良反应有缓解和防治作用。

[0061] 本发明还提供一种上述化合物或其药物组合物在制备抗肿瘤药物中的应用。

[0062] 本发明提供了一种新的稳定的化合物，其具有降低电离辐射引起的生物损伤的作用，同时该化合物还具有延长被辐射的动物生存期和存活率的作用，对放疗副作用具有明显的缓解作用，且该化合物毒性较低。本发明开辟了电离辐射损伤防护与救治的新途径，其中辐射损伤包括辐射引起的直接损伤和间接损伤；包括辐射引起的哺乳动物外周血白细胞、血小板和红细胞减少。化疗药物指作用于DNA、RNA和微管蛋白等与细胞生死攸关的抗肿瘤药物。本发明提供的化合物及其衍生物也可以与已知辐射防护剂联用。

附图说明

[0063] 图1所示为化合物1对6.8Gy γ 线照射小鼠的影响；A-化合物1对6.8Gy γ 线照射小鼠30天存活率的影响，B-化合物1对6.8Gy γ 线照射小鼠的体重的影响。

[0064] 图2所示为化合物1对6.8Gy γ 线照射小鼠30天脏器及白细胞的影响；A-化合物1对6.8Gy γ 线照射小鼠30天心脏的影响，B-化合物1对6.8Gy γ 线照射小鼠30天肝脏的影响，C-化合物1对6.8Gy γ 线照射小鼠30天脾脏的影响，D-化合物1对6.8Gy γ 线照射小鼠30天肺脏的影响，E-化合物1对6.8Gy γ 线照射小鼠30天肾脏的影响，F-化合物1对6.8Gy γ 线照射小鼠30天胸腺的影响，G-化合物1对6.8Gy γ 线照射小鼠30天睾丸的影响，H-化合物1对6.8Gy γ 线照射小鼠30天脾结节的影响，I-化合物1对6.8Gy γ 线照射小鼠30天单侧股骨骨髓白细胞的影响，J-化合物1对6.8Gy γ 线照射小鼠30天血液白细胞的影响。

[0065] 图3所示为化合物1-4对7.2Gy γ 线照射小鼠30天存活率和体重的影响；A-化合物1-4对7.2Gy γ 线照射小鼠30天存活率的影响，B-化合物1-4对7.2Gy γ 线照射小鼠的体重的影响。

[0066] 图4所示为化合物1-4对7.2Gy γ 线照射小鼠30天脏器及白细胞的影响；A-化合物1-4对7.2Gy γ 线照射小鼠30天心脏的影响，B-化合物1-4对7.2Gy γ 线照射小鼠30天肝脏的影响，C-化合物1-4对7.2Gy γ 线照射小鼠30天脾脏的影响，D-化合物1-4对7.2Gy γ 线照射小鼠30天肺脏的影响，E-化合物1-4对7.2Gy γ 线照射小鼠30天肾脏的影响，F-化合物1-4对7.2Gy γ 线照射小鼠30天胸腺的影响，G-化合物1-4对7.2Gy γ 线照射小鼠30天睾丸的影响，H-化合物1-4对7.2Gy γ 线照射小鼠30天脾结节的影响，I-化合物1-4对7.2Gy γ 线照射小鼠30天单侧股骨骨髓白细胞的影响，J-化合物1-4对7.2Gy γ 线照射小鼠30天血液白细胞的影响。

[0067] 图5所示为化合物1对7.5Gy γ 线照射小鼠30天存活率和体重的影响；A-化合物1对7.5Gy γ 线照射小鼠30天存活率的影响，B-化合物1对7.5Gy γ 线照射小鼠的体重的影响。

[0068] 图6所示为化合物1对7.5Gy γ 线照射小鼠30天脏器及-白细胞的影响；A-化合物1

对7.5Gy γ 线照射小鼠30天心脏的影响,B-化合物1对7.5Gy γ 线照射小鼠30天肝脏的影响,C-化合物1对7.5Gy γ 线照射小鼠30天脾脏的影响,D-化合物1对7.5Gy γ 线照射小鼠30天肺脏的影响,E-化合物1对7.5Gy γ 线照射小鼠30天肾脏的影响,F-化合物1对7.5Gy γ 线照射小鼠30天胸腺的影响,G-化合物1对7.5Gy γ 线照射小鼠30天睾丸的影响,H-化合物1对7.5Gy γ 线照射小鼠30天脾结节的影响,I-化合物1对7.5Gy γ 线照射小鼠30天单侧股骨骨髓白细胞的影响,J-化合物1对7.5Gy γ 线照射小鼠30天血液白细胞的影响。

具体实施方式

[0069] 根据本发明,本发明中所述用语“辐射损伤”是指电磁波谱中各种射线造成的损害,如微波、红外线、可见光、紫外线、X射线、 β 射线、 γ 射线等。中子或质子束照射也能引起这类损伤。

[0070] 术语“药学上可接受的盐”,是指当以恰当的方式用于治疗、应用或者用于特别是人体和/或哺乳动物时生理学相容的任意盐(通常是指无毒的),除非另有说明,包括可存在于本发明化合物中的酸性基团的盐(例如,但不限于,钾盐、钠盐、镁盐、钙盐等)或碱性基团的盐(例如,但不限于,硫酸盐、盐酸盐、磷酸盐、硝酸盐、碳酸盐等)。

[0071] 术语“溶剂化物”是指在溶液中,溶质分子或离子通过库伦力、范德瓦尔斯力、电荷传递力、氢键等分子间力吸引相邻的溶剂分子形成的复合分子化合物。在一个实施方案中,溶剂为水,即本发明化合物形成水合物。

[0072] 依据取代基的不同,式(I)化合物可以旋光异构体或不同组成的异构体混合物形式存在,所述混合物如果合适可通过常规方式分离。本发明提供了纯异构体和异构体混合物,及其制备方法和用途,以及包括它们的组合物。为简便起见,下文中将其称为式(I)化合物,其既指纯的旋光异构体,如果合适也指不同比例的异构体混合物。

[0073] 根据下文结合附图对本发明具体实施例的详细描述,本领域技术人员将会更加明了本发明的上述以及其他目的、优点和特征。根据下文结合附图对本发明具体实施例的详细描述,本领域技术人员将会更加明了本发明的上述以及其他目的、优点和特征。

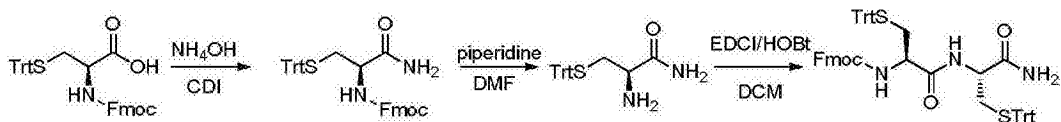
[0074] 合成

[0075] 有机反应中常用的合适溶剂均可在以下本发明制备方法的各步反应中使用,例如,但不限于脂肪族和芳香族的、任选烃或者卤化的烃(例如戊烷、己烷、庚烷、环己烷、石油醚、汽油、挥发油、苯、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳、氯苯和邻二氯苯),脂肪族和芳香族的、任选的醇类(例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、叔丁醇、乙二醇等)、醚(例如乙醚和二丁醚,乙二醇二甲醚和二甘醇二甲醚、四氢呋喃和二噁烷等)、酯(例如乙酸甲酯或乙酸乙酯等)、腈(例如乙腈或丙腈等)、酮(例如丙酮、丁酮等)、酰胺(例如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺和N-甲基吡咯烷酮等),以及二甲基亚砆、四亚甲基砆和六甲基磷酰三胺和N,N-二甲基丙撑脘(DMPU)等。

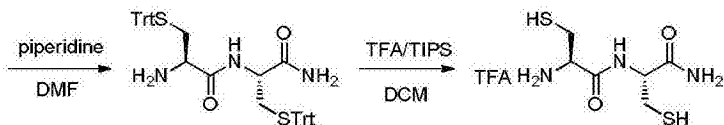
[0076] 合成实施例:

[0077] 本发明可以通过下例实施例得到进一步说明,但这些实施例不意味着对本发明的任何限制。

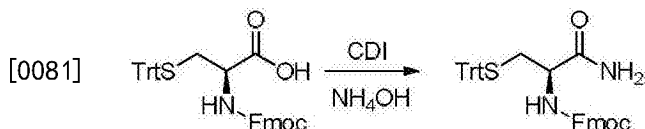
[0078] 实施例1:(R)-2-氨基-N-((R)-1-氨基-3-巯基-1-氧代丙-2-基)-3-巯基丙酰胺三氟乙酸盐的合成:



[0079]

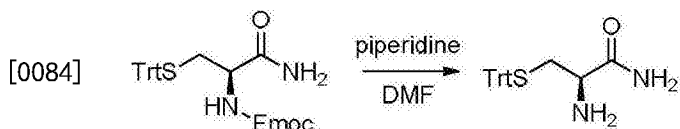


[0080] 步骤1: (R)-(9H-芴-9-基)甲基(1-氨基-1-氧代-3-(三苯甲基硫基)丙-2-基)氨基甲酸的合成:



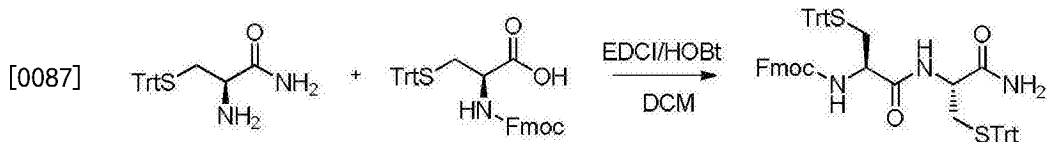
[0082] 将化合物(R)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-3-(三苯甲基硫代)丙酸(10g, 17.07mmol)溶于四氢呋喃(50ml)中,在0-5℃下加入N'-N'-羰基二咪唑(5.59g, 34.48mmol),于氮气保护下搅拌2小时后加入氨水(5ml, 68.28mmol),0-5℃反应30分钟,TLC检测反应完毕,加入2M盐酸(60ml)淬灭,反应混合物用乙酸乙酯萃取,有机相用饱和食盐水洗,然后用硫酸钠干燥,浓缩,得到粗产物,加入无水甲醇(20ml)室温搅拌过夜,有白色固体析出,过滤,滤饼为产物,甲醇相浓缩,柱层析分离(甲醇:二氯甲烷1%-5%),得到目标产物为白色固体(9.3g,产率:93.19%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.89(d, 2H), 7.74(d, 2H), 7.58(d, 1H), 7.3(m, 18H), 7.11(s, 1H), 4.24(m, 3H), 4.01(m, 1H), 2.39(m, 2H)。

[0083] 步骤2: (R)-2-氨基-3-(三苯甲基硫醇)丙酰胺的合成:



[0085] 将化合物(R)-(9H-茚-9-基)甲基(1-氨基-1-氧代-3-(三苯甲基硫基)丙-2-基)氨基甲酸(4g,6.84mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(20ml),加入哌啶(0.14ml,1.368mmol),室温下反应4小时,TLC检测反应完毕,反应混合物用饱和食盐水洗,用二氯甲烷萃取,有机相用硫酸钠干燥,浓缩,柱层析分离(甲醇:二氯甲烷=1%-5%),得到目标产物为黄色油状物(2.3g,产率:92%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.29(m,17H),3.08(d,1H),2.33(d,1H),2.18(s,1H),1.85(s,2H)。

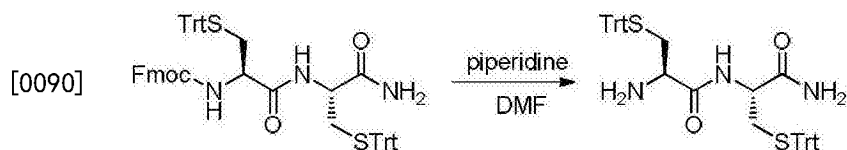
[0086] 步骤3: (9H-芴-9-基) 甲基 ((R)-1-((R)-1-氨基-1-氧代-3-(三苯甲基硫基) 丙-2-基) 氨基)-1-氧代-3-(三苯甲基硫基) 丙-2-基) 氨基甲酸的合成:



[0088] 将化合物(R)-2-(((9H-苈-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-3-(三苯甲基硫代)丙酸(1.29g, 2.21mmol)溶于二氯甲烷(15ml), 加入1-羟基苯并三唑(448mg, 3.315mmol)、EDCI(635mg, 3.315mmol), 室温搅拌5分钟, 加入(R)-(9H-苈-9-基)甲基(1-氨基-1-氧代-3-(三苯甲基硫基)丙-2-基)氨基甲酸(960mg, 2.65mmol), 室温反应30分钟, TLC检测反应完毕, 混合物用饱和食盐水洗, 用二氯甲烷萃取, 有机相用硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析分离(甲醇:二

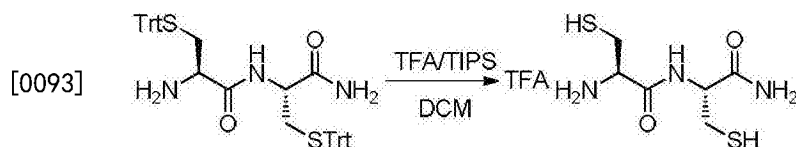
氯甲烷1%-5%),得到产物为白色固体(2.05g,产率:99.76%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.89(m,3H),7.7(m,3H),7.4(m,2H),7.24(m,34H),4.21(m,4H),4.10(m,1H),2.33(m,4H)。

[0089] 步骤4:(R)-2-氨基-N-((R)-1-氨基-1-氧代-3-(三苯甲基硫基)丙-2-基)-3-(三苯甲基硫基)丙酰胺的合成:



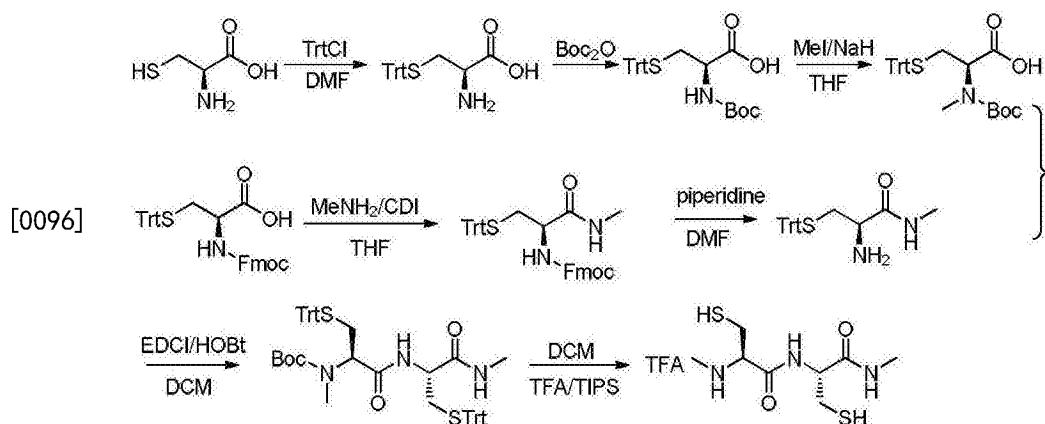
[0091] 将化合物(9H-芴-9-基)甲基((R)-1-((R)-1-氨基-1-氧代-3-(三苯甲基硫基)丙-2-基)氨基)-1-氧代-3-(三苯甲基硫基)丙-2-基)氨基甲酸(2.05g,2.2mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(20ml),加入哌啶(0.04ml,0.44mmol),室温下搅拌4小时,TLC检测反应完毕,反应混合物用饱和食盐水洗,用二氯甲烷萃取,有机相用硫酸钠干燥,浓缩,柱层析分离(甲醇:二氯甲烷1%-5%),产物为白色固体(600mg,产率:38.54%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.1(s,1H),7.37-7.14(m,32H),4.23(m,1H),3.17(m,1H),2.39(dd,1H),2.33(d,2H),2.19(m,1H)。

[0092] 步骤5:(R)-2-氨基-N-((R)-1-氨基-3-巯基-1-氧代丙-2-基)-3-巯基丙酰胺三氟乙酸盐的合成:

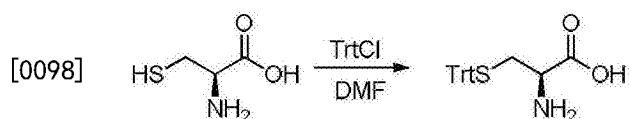


[0094] 将化合物(R)-2-氨基-N-((R)-1-氨基-1-氧代-3-(三苯甲基硫基)丙-2-基)-3-(三苯甲基硫基)丙酰胺(150mg,0.21mmol)溶于二氯甲烷(5ml),在0℃,氮气环境下加入三异丙基硅烷(0.11ml,0.525mmol)、三氟乙酸(1ml),冰浴搅拌2小时,TLC检测反应完毕,浓缩,加入乙醚,于冰浴下搅拌,有白色固体析出,过滤,干燥,即得产品(60mg,产率:84.7%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.72(d,1H),8.23(s,3H),7.56(s,1H),7.32(s,1H),4.43(m,1H),4.09(m,1H),2.99(d,2H),2.89(m,1H),2.74(m,1H);HESI:224.05[M+H]⁺。

[0095] 实施例2:(R)-3-巯基-N-((R)-3-巯基-1-(甲基氨基)-1-苯基丙-2-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺三氟乙酸盐的合成:

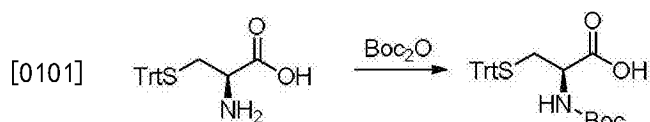


[0097] 步骤1:S-三苯甲基-L-半胱氨酸的合成:



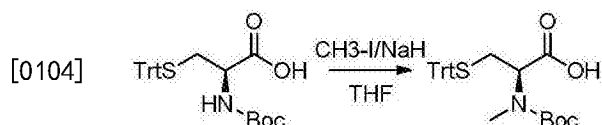
[0099] 将化合物L-半胱氨酸盐酸盐(10g, 63.45mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(120ml), 加入三苯基氯甲烷(19.46g, 69.795mmol), 加热到60-65℃, 反应8小时, TLC检测反应完毕, 冷却到室温, 加入10%醋酸钠溶液(300ml), 析出白色固体, 过滤, 滤渣用纯水(300ml)洗, 然后用丙酮(200ml)洗, 干燥, 产物为白色固体(17.56g, 产率: 76.15%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.28 (m, 18H), 2.92 (dd, 1H), 2.59 (dd, 1H), 2.41 (dd, 1H)。

[0100] 步骤2: N-(叔丁氧羰基)-S-三苯甲基-L-半胱氨酸的合成:



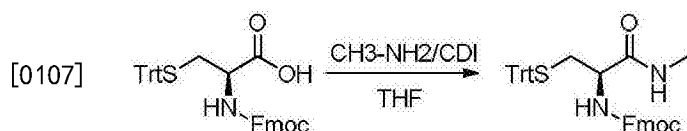
[0102] 将化合物S-三苯甲基-L-半胱氨酸(5g, 13.76mmol)溶于二氧六环(40ml)、水(20ml)、1M氢氧化钠溶液(14ml)的混合溶液, 于冰浴下搅拌, 加入Boc-酸酐(3.5ml, 15.14mmol), 反应自然升至室温, 搅拌8小时, TLC检测反应完毕, 将反应混合物浓缩至20-25ml, 加入乙酸乙酯, 在冰浴下边搅拌边滴加硫酸氢钠溶液, 调pH至2-3后, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水洗, 然后用硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析分离(甲醇: 二氯甲烷1%-5%), 产物为白色固体(5.5g, 产率: 86.21%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.26 (m, 16H), 3.78 (d, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.36 (dd, 1H), 1.4 (d, 9H)。

[0103] 步骤3: N-(叔丁氧羰基)-N-甲基-S-三苯甲基-L-半胱氨酸的合成:



[0105] 将化合物N-(叔丁氧羰基)-S-三苯甲基-L-半胱氨酸(2.1g, 4.53mmol)溶于无水四氢呋喃(6ml), 将氢化钠(436mg, 10.9mmol)溶于无水四氢呋喃(14ml), 将氨基酸的四氢呋喃溶液在冰浴条件下滴加到氢化钠的四氢呋喃溶液中, 然后缓慢滴加碘甲烷(0.93ml, 14.95mmol), 搅拌过夜, TLC检测反应完毕, 加入pH=7的磷酸盐缓冲液淬灭, 用饱和氯化铵溶液调pH至6-7, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水洗, 然后用硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析分离(甲醇: 二氯甲烷1%-5%), 得到产物为白色固体(1.3g, 产率: 60.19%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.3 (m, 15H), 3.75 (s, 1H), 2.8 (s, 1H), 2.66 (d, 4H), 1.4 (d, 9H)。

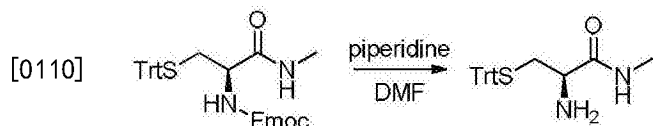
[0106] 步骤4: (9H-芴-9-基)甲基(R)-(1-(甲基氨基)-1-氧代-3-(三苯甲基硫醇)丙-2-基)氨基甲酸的合成:



[0108] 将化合物(R)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-3-(三苯甲基硫代)丙酸(10g, 17.07mmol)溶解在四氢呋喃(50ml)中, 在0-5℃下加入N'-N-羰基二咪唑(5.59g, 34.48mmol), 氮气条件下搅拌2小时后加入甲胺(3.03ml, 68.28mmol), 0-5℃反应2小时, 待反应物消耗完后, 加入2M盐酸(60ml)淬灭, 反应混合物用二氯甲烷萃取, 有机层用饱和食盐

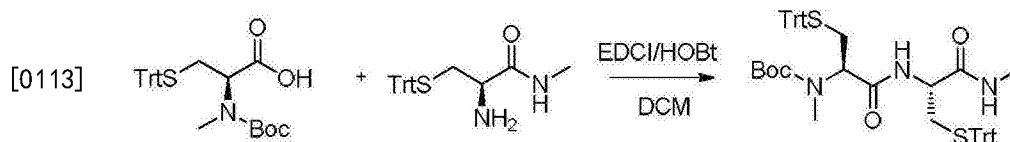
水洗,然后用硫酸钠干燥,浓缩,得到粗产物,加入甲醇(20ml)室温搅拌过夜,有白色固体析出,过滤,滤渣为产物,甲醇相浓缩,柱层析分离(甲醇:二氯甲烷1%-5%),得到白色固体(9.44g,产率:92.37%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 7.89(d,2H),7.81(d,1H),7.74(d,2H),7.66(d,1H),7.41(t,2H),7.29(m,17H),4.31(d,1H),4.22(t,2H),4.00(d,1H),2.53(d,3H),2.39(d,2H)。

[0109] 步骤5: (R)-2-氨基-N-甲基-3-(三苯甲基硫醇)丙酰胺的合成



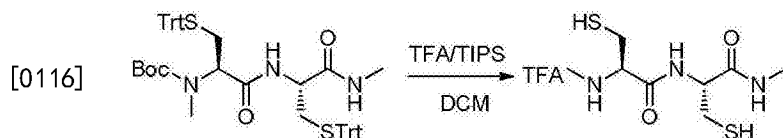
[0111] 将化合物(9H-芴-9-基)甲基(R)-(1-(甲基氨基)-1-氧代-3-(三苯甲基硫醇)丙-2-基)氨基甲酸(2g,3.34mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(20ml),加入哌啶(0.07ml,0.668mmol),室温下反应4小时,TLC检测反应完毕,反应混合物用饱和食盐水洗,用二氯甲烷萃取,有机相用硫酸钠干燥,然后浓缩,柱层析分离(甲醇:二氯甲烷1%-5%),产物为黄白色固体(879mg,产率:69.76%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.77(d,1H),7.29(m,15H),3.08(m,1H),2.55(d,3H),2.37(dd,1H),2.19(dd,1H),1.80(s,2H)。

[0112] 步骤6:叔丁基甲基((R)-1-((R)-1-(甲基氨基)-1-氧代-3-(三苯甲基硫基)丙-2-基)氨基)-1-氧代-3-(三苯甲基硫基)丙-2-基)氨基甲酸的合成:



[0114] 将化合物N-(叔丁氧羰基)-N-甲基-S-三苯甲基-L-半胱氨酸(150g,0.314mmol)溶于二氯甲烷(5ml),加入1-羟基苯并三唑(63.7mg,0.471mmol),EDCI(90.3mg,0.471mmol),室温搅拌5分钟,加入(R)-2-氨基-N-甲基-3-(三苯甲基硫醇)丙酰胺(141.9mg,0.377mmol),室温搅拌30分钟,TLC检测反应完毕,混合物用饱和食盐水洗,用二氯甲烷萃取,有机相用硫酸钠干燥,然后浓缩,TLC(二氯甲烷:甲醇15:1)纯化,产物为白色固体(260mg,产率:99.2%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.39(m,12H),7.22(m,20H),4.1(d,1H),3.95(s,1H),2.61(dd,10H),1.39(s,9H)。

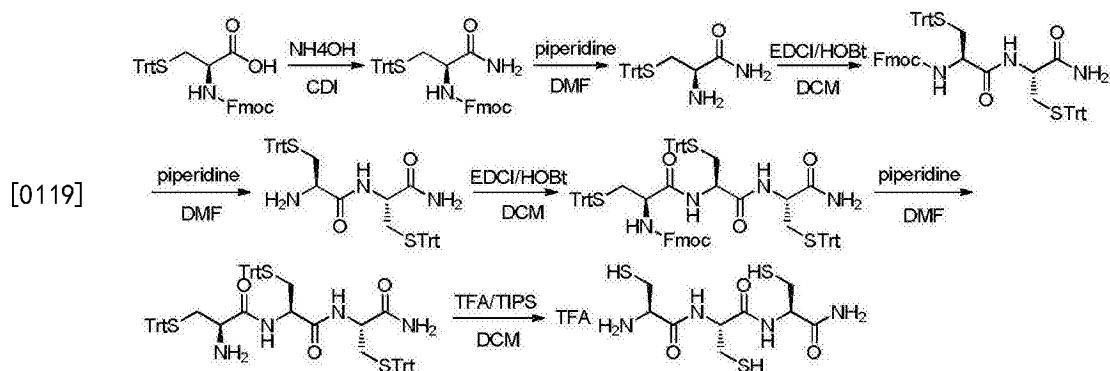
[0115] 步骤7: (R)-3-巯基-N-((R)-3-巯基-1-(甲基氨基)-1-苯基丙-2-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺三氟乙酸盐的合成:



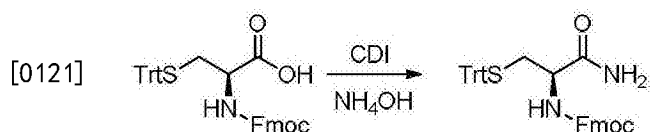
[0117] 将化合物叔丁基甲基((R)-1-((R)-1-(甲基氨基)-1-氧代-3-(三苯甲基硫基)丙-2-基)氨基)-1-氧代-3-(三苯甲基硫基)丙-2-基)氨基甲酸(1.1g,1.32mmol)溶于二氯甲烷:三氟乙酸:三异丙基硅烷(体积比50:47:3)(25ml),室温下搅拌5min,TLC检测反应完毕,浓缩,加入乙醚,于冰浴下搅拌,有白色固体析出,过滤,干燥得到产品(400mg,产率:86.9%)。¹H NMR(400MHz,MeOD) δ 4.5(m,1H),4.07(t,1H),3.18-2.96(m,3H),2.82(m,1H),2.78(s,3H),2.74(s,3H);HESI:252.08[M+H]⁺。

[0118] 实施例3: (R)-2-氨基-N-((R)-1-((R)-1-氨基-3-巯基-1-氧代丙-2-基)氨基)-

3-巯基-1-氧代丙-2-基)-3-巯基丙酰胺三氟乙酸盐的合成:

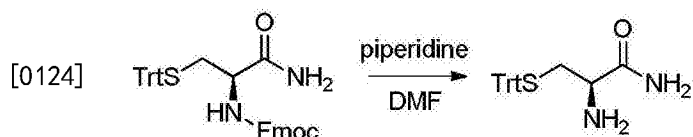


[0120] 步骤1: (R)-(9H-芴-9-基)甲基(1-氨基-1-氧代-3-(三苯甲基硫基)丙-2-基)氨基甲酸的合成:



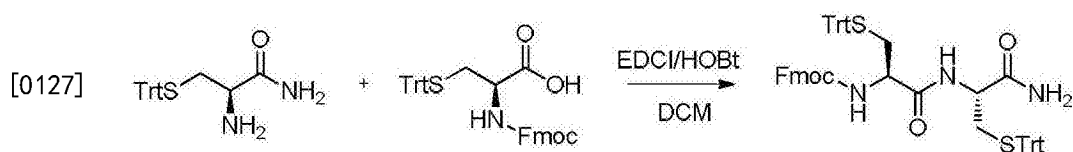
[0122] 将化合物(R)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-3-(三苯甲基硫代)丙酸(10g, 17.07mmol)溶解在四氢呋喃(50ml)中,在0-5℃下加入N'-N-羰基二咪唑(5.59g, 34.48mmol),氮气环境下搅拌2小时后加入氨水(5ml, 68.28mmol),0-5℃反应30分钟,待反应物消耗完后,加入2M盐酸(60ml)淬灭,反应混合物用乙酸乙酯萃取,有机层用饱和食盐水洗,然后用硫酸钠干燥,减压蒸发去除溶剂,得到粗产物,加入无水甲醇(20ml)室温搅拌过夜,有白色固体析出,过滤,滤渣为产物,甲醇相浓缩,柱层析分离(甲醇:二氯甲烷1%-5%),得到白色固体(产物共9.3g,产率:93.19%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.89(d, 2H), 7.74(d, 2H), 7.58(d, 1H), 7.3(m, 18H), 7.11(s, 1H), 4.24(m, 3H), 4.01(m, 1H), 2.39(m, 2H)。

[0123] 步骤2: (R)-2-氨基-3-(三苯甲基硫醇)丙酰胺的合成:



[0125] 将化合物(R)-(9H-芴-9-基)甲基(1-氨基-1-氧代-3-(三苯甲基硫基)丙-2-基)氨基甲酸(4g, 6.84mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(20ml),加入哌啶(0.14ml, 1.368mmol),室温下反应4小时,TLC检测反应完毕,反应混合物用饱和食盐水洗,用二氯甲烷萃取,有机相用硫酸钠干燥,然后浓缩,柱层析分离(甲醇:二氯甲烷1%-5%),产物为黄色油状物(2.3g, 产率:92%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.29(m, 17H), 3.08(d, 1H), 2.33(d, 1H), 2.18(s, 1H), 1.85(s, 2H)。

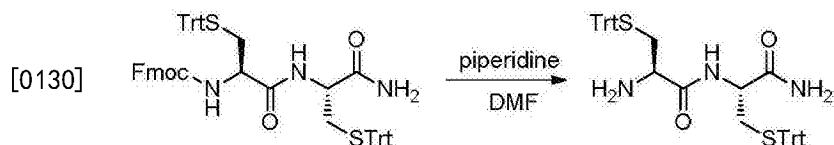
[0126] 步骤3: (9H-芴-9-基)甲基((R)-1-(((R)-1-氨基-1-氧代-3-(三苯甲基硫基)丙-2-基)氨基)-1-氧代-3-(三苯甲基硫基)丙-2-基)氨基甲酸的合成:



[0128] 将化合物(R)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-3-(三苯甲基硫代)丙酸

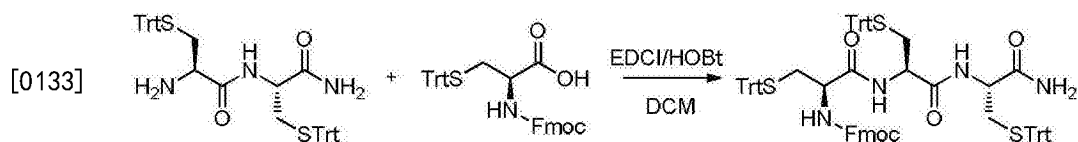
(1.29g, 2.21mmol) 溶于二氯甲烷 (15ml), 加入1-羟基苯并三唑 (448mg, 3.315mmol)、EDCI (635mg, 3.315mmol), 室温搅拌5分钟, 加入(R)-(9H-苈-9-基)甲基(1-氨基-1-氧代-3-(三苯甲基硫基)丙-2-基)氨基甲酸(960mg, 2.65mmol), 室温反应30分钟, TLC检测反应完毕, 混合物用饱和食盐水洗, 用二氯甲烷萃取, 有机相用硫酸钠干燥, 然后浓缩, 柱层析分离(甲醇:二氯甲烷1%-5%), 得到产物为白色固体(2.05g, 产率:99.76%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.89 (m, 3H), 7.7 (m, 3H), 7.4 (m, 2H), 7.24 (m, 34H), 4.21 (m, 4H), 4.10 (m, 1H), 2.33 (m, 4H)。

[0129] 步骤4: (R)-2-氨基-N-((R)-1-氨基-1-氧代-3-(三苯甲基硫基)丙-2-基)-3-(三苯甲基硫基)丙酰胺的合成:



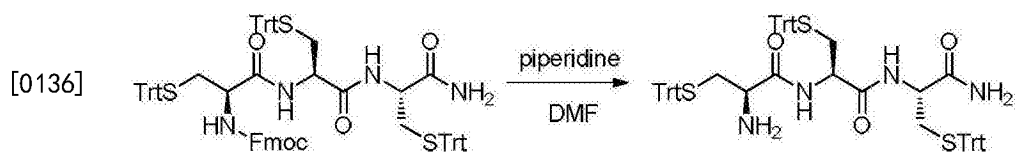
[0131] 把化合物(9H-苈-9-基)甲基((R)-1-(((R)-1-氨基-1-氧代-3-(三苯甲基硫基)丙-2-基)氨基)-1-氧代-3-(三苯甲基硫基)丙-2-基)氨基甲酸(2.05g, 2.2mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(20ml), 加入哌啶(0.04ml, 0.44mmol), 室温下搅拌4小时, TLC检测反应完毕, 反应混合物用饱和食盐水洗, 用二氯甲烷萃取, 有机相用硫酸钠干燥, 然后浓缩, 柱层析分离(甲醇:二氯甲烷1%-5%), 得到白色固体(600mg, 产率:38.54%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.1 (s, 1H), 7.37-7.14 (m, 32H), 4.23 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.39 (dd, 1H), 2.33 (d, 2H), 2.19 (m, 1H)。

[0132] 步骤5: (9H-苈-9-基)甲基((4R, 7R, 10R)-4-氨基甲酰基-6, 9-二氧代1, 1, 1, 13, 13, 13-六苯基-7-((三苯甲基硫醇)甲基)-2, 12-二硫杂-5, 8-二氮杂十三烷-10-基)氨基甲酸的合成:



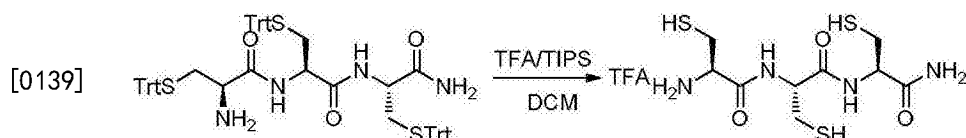
[0134] 将化合物(R)-2-(((9H-苈-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-3-(三苯甲基硫代)丙酸(688.21mg, 1.175mmol)溶于二氯甲烷(5ml), 加入1-羟基苯并三唑(237.95mg, 1.76mmol)、EDCI(337.39mg, 1.76mmol), 室温搅拌5分钟, 加入(R)-2-氨基-N-((R)-1-氨基-1-氧代-3-(三苯甲基硫基)丙-2-基)-3-(三苯甲基硫基)丙酰胺(1g, 1.41mmol), 室温反应30分钟, TLC检测反应完毕, 混合物用饱和食盐水洗, 用二氯甲烷萃取, 有机相用硫酸钠干燥, 然后浓缩, 柱层析分离(甲醇:二氯甲烷1%-5%), 产物为白色固体(1.4g, 产率:93.33%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ8.03 (s, 3H), 7.87 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.38-7.26 (m, 49H), 4.81-4.70 (m, 5H), 4.46 (m, 1H), 3.28-2.81 (m, 6H)。

[0135] 步骤6: (R)-2-氨基-N-((R)-1-(((R)-1-氨基-1-氧代-3-(三苯甲基硫基)丙-2-基)氨基)-1-氧代-3-(三苯甲基硫基)丙-2-基)-3-(三苯甲基硫基)丙酰胺的合成:



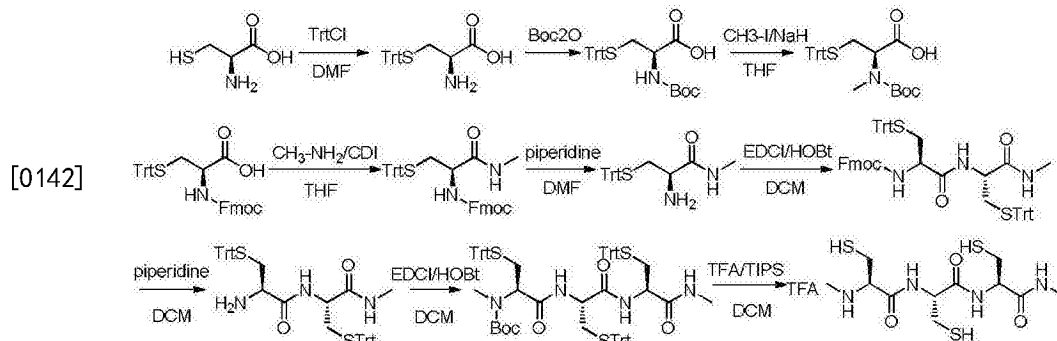
[0137] 将化合物(9H-芴-9-基)甲基((4R,7R,10R)-4-氨基甲酰基-6,9-二氧代1,1,1,13,13,13-六苯基-7-((三苯甲基硫醇)甲基)-2,12-二硫杂-5,8-二氮杂十三烷-10-基)氨基甲酸(1.4g,1.1mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(10ml),加入哌啶(0.02ml,0.22mmol),室温下搅拌4小时,TLC检测反应完毕,反应混合物用饱和食盐水洗,用二氯甲烷萃取,有机相用硫酸钠干燥,然后浓缩,柱层析分离(甲醇:二氯甲烷1%-5%),得到白色固体(748mg,产率:64.48%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.03(s,2H),7.33-7.16(m,45H),4.81(m,2H),3.84(m,1H),3.26-2.78(m,6H)。

[0138] 步骤7:(R)-2-氨基-N-((R)-1-(((R)-1-氨基-3-巯基-1-氧代丙-2-基)氨基)-3-巯基-1-氧代丙-2-基)-3-巯基丙酰胺三氟乙酸盐的合成:

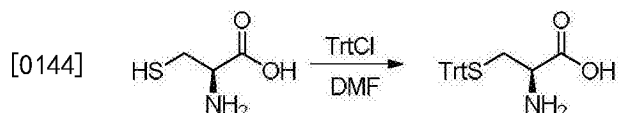


[0140] 将化合物(R)-2-氨基-N-((R)-1-(((R)-1-氨基-1-氧代-3-(三苯甲基巯基)丙-2-基)氨基)-1-氧代-3-(三苯甲基巯基)丙-2-基)-3-(三苯甲)丙酰胺(1.2g,1.1mmol)溶于二氯甲烷(10ml),在0℃,氮气环境下加入三异丙基硅烷(0.56ml,2.75mmol),三氟乙酸(2ml),冰浴搅拌2小时,TLC检测反应完毕,浓缩,加入乙醚,于冰浴下搅拌,有白色固体析出,过滤,干燥,得到产品(62mg,产率:17.27%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.49-8.14(m,2H),7.50-7.16(m,3H),4.63-4.05(m,3H),2.85-2.63(m,5H),2.32-2.23(m,1H).HESI:327.06[M+H]⁺。

[0141] 实施例4:(R)-3-巯基-N-((R)-3-巯基-1-(((R)-3-巯基-1-(甲基氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺三氟乙酸盐的合成:

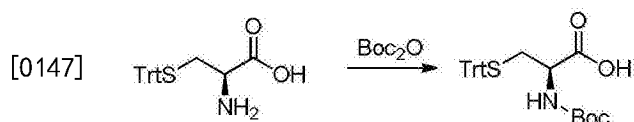


[0143] 步骤1:S-三苯甲基-L-半胱氨酸的合成:



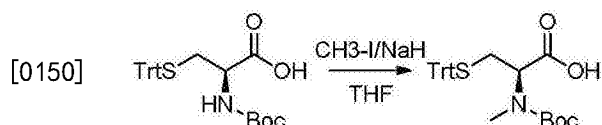
[0145] 将化合物L-半胱氨酸盐酸盐(10g,63.45mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(120ml),加入三苯基氯甲烷(19.46g,69.795mmol),加热到60-65℃,反应8小时,TLC检测反应完毕,冷却到室温,加入10%醋酸钠溶液(300ml),析出白色固体,过滤,滤渣用纯水(300ml)洗,然后用丙酮(200ml)洗,干燥,产物为白色固体(17.56g,产率:76.15%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 7.28(m,18H),2.92(dd,1H),2.59(dd,1H),2.41(dd,1H)。

[0146] 步骤2:N-(叔丁氧羰基)-S-三苯甲基-L-半胱氨酸的合成:



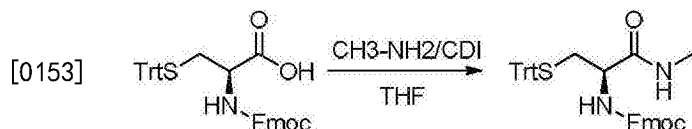
[0148] 将化合物S-三苯甲基-L-半胱氨酸(5g, 13.76mmol)溶于二氧六环(40ml), 水(20ml)、1M氢氧化钠溶液(14ml)的混合溶液, 于冰浴下搅拌, 加入Boc-酸酐(3.5ml, 15.14mmol), 反应自然升至室温, 搅拌8小时, TLC检测反应完毕, 将反应混合物浓缩至20-25ml, 加入乙酸乙酯, 在冰浴下边搅拌边滴加硫酸氢钠溶液, 调pH至2-3后, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水洗, 然后用硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析分离(甲醇: 二氯甲烷1%-5%), 产物为白色固体(5.5g, 产率: 86.21%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.26 (m, 16H), 3.78 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.36 (dd, 1H), 1.4 (s, 9H)。

[0149] 步骤3: N-(叔丁氧羰基)-N-甲基-S-三苯甲基-L-半胱氨酸的合成:



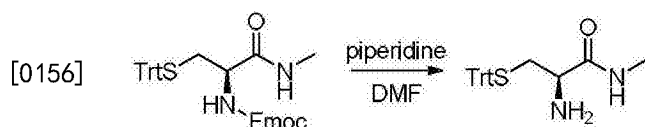
[0151] 将化合物N-(叔丁氧羰基)-S-三苯甲基-L-半胱氨酸(2.1g, 4.53mmol)溶于无水四氢呋喃(6ml), 将氢化钠(436mg, 10.9mmol)溶于无水四氢呋喃(14ml), 将氨基酸的四氢呋喃溶液在冰浴条件下滴加到氢化钠的四氢呋喃溶液中, 然后缓慢滴加碘甲烷(0.93ml, 14.95mmol), 搅拌过夜, TLC检测反应完毕, 加入pH7的磷酸盐缓冲液淬灭, 用饱和氯化铵溶液调pH至6-7, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水洗, 然后用硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析分离(甲醇: 二氯甲烷1%-5%), 产物为白色固体(1.3g, 产率: 60.19%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.3 (m, 15H), 3.75 (s, 1H), 2.8 (s, 1H), 2.66 (d, 4H), 1.4 (d, 9H)。

[0152] 步骤4: (9H-芴-9-基)甲基(R)-(1-(甲基氨基)-1-氧代-3-(三苯甲基硫基)丙-2-基)氨基甲酸的合成:

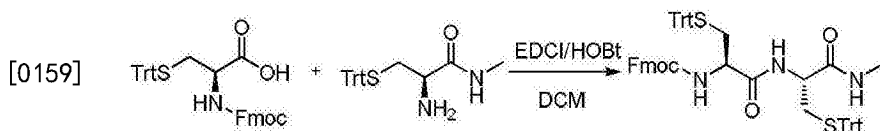


[0154] 将化合物(R)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-3-(三苯甲基硫代)丙酸(10g, 17.07mmol)溶解在四氢呋喃(50ml)中, 在0-5℃下加入N'-N'-羰基二咪唑(5.59g, 34.48mmol), 氮气条件下搅拌2小时后加入甲胺(3.03ml, 68.28mmol), 0-5℃反应2小时, 待反应物消耗完后, 加入2M盐酸(60ml)淬灭, 反应混合物用二氯甲烷萃取, 有机层用饱和食盐水洗, 然后用硫酸钠干燥, 然后浓缩, 得到粗产物, 加入甲醇(20ml)室温搅拌过夜, 有白色固体析出, 过滤, 滤渣为产物, 甲醇相浓缩, 柱层析分离(甲醇: 二氯甲烷1%-5%), 得到白色固体(9.44g, 产率: 92.37%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (d, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.29 (m, 17H), 4.31 (d, 1H), 4.22 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 2.53 (d, 3H), 2.39 (d, 2H)。

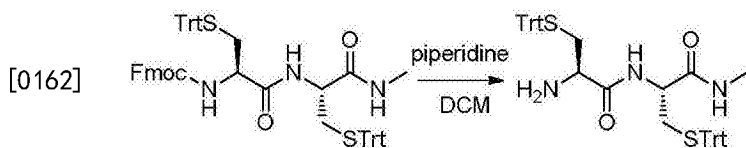
[0155] 步骤5: (R)-2-氨基-N-甲基-3-(三苯甲基硫醇)丙酰胺的合成:



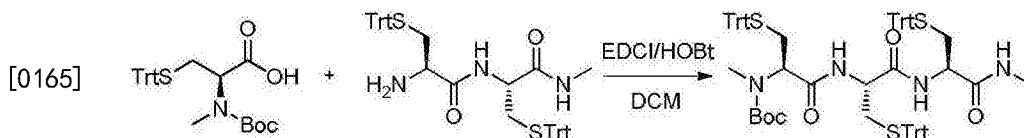
[0157] 将化合物(9H-芴-9-基)甲基(R)-(1-(甲基氨基)-1-氧代-3-(三苯甲基硫基)丙-2-基)氨基甲酸(2g, 3.34mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(20ml), 加入哌啶(0.07ml, 0.668mmol), 室温下反应4小时, TLC检测反应完毕, 反应混合物用饱和食盐水洗, 用二氯甲烷萃取, 有机相用硫酸钠干燥, 然后浓缩, 柱层析分离(甲醇:二氯甲烷1%-5%), 产物为黄色固体(879mg, 产率:69.76%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.77 (d, 1H), 7.29 (m, 15H), 3.08 (m, 1H), 2.55 (d, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.80 (s, 2H)。



[0160] 将化合物(R)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-3-(三苯甲基硫代)丙酸(100mg, 0.17mmol)溶于二氯甲烷(5ml), 加入1-羟基苯并三唑(34.5mg, 0.255mmol)、EDCI(48.9mg, 0.255mmol), 室温搅拌5分钟, 加入(R)-2-氨基-N-甲基-3-(三苯甲基硫醇)丙酰胺(76.8mg, 0.204mmol), 室温反应30分钟, TLC检测反应完毕, 混合物用饱和食盐水洗, 用二氯甲烷萃取, 有机相用硫酸钠干燥, 然后浓缩, 柱层析分离(甲醇:二氯甲烷1%-5%)得到产物为白色固体(160mg, 产率:99.68%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.89 (d, 2H), 7.71 (m, 4H), 7.40 (m, 2H), 7.38-7.25 (m, 30H), 4.25 (m, 4H), 4.01 (m, 1H), 2.50-2.33 (m, 7H)。



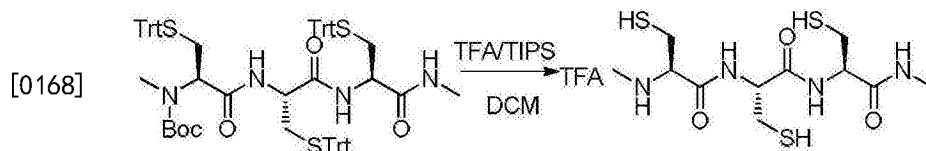
[0163] 将化合物(9H-芴-9-基)甲基((R)-1-(((R)-1-(甲氨基)-1-氧代-3-(三苯甲基硫基)丙-2-基)氨基)-1-氧代-3-(三苯甲基硫基)丙-2-基)氨基甲酸(3.6g, 3.8mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(15ml), 加入哌啶(0.07ml, 0.76mmol), 室温下反应4小时, TLC检测反应完毕, 反应混合物用饱和食盐水洗, 用二氯甲烷萃取, 有机相用硫酸钠干燥, 然后浓缩, 柱层析分离(甲醇:二氯甲烷1%-5%), 产物为白色固体(1.3g, 产率:47.44%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.12(s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.27(m, 30H), 4.25(s, 1H), 3.29(m, 2H), 3.20(s, 1H), 2.65-2.23(m, 5H)。



[0166] 将化合物N-(叔丁氧羰基)-N-甲基-S-三苯甲基-L-半胱氨酸(509mg, 1.07mmol)溶于二氯甲烷(10ml), 加入1-羟基苯并三唑(218mg, 1.61mmol), EDCI(309mg, 1.61mmol), 室温搅拌5分钟, 加入(R)-2-氨基-N-((R)-1-(甲氨基)-1-氧代-3-(三苯甲基硫基)丙-2-基)-3-(三苯甲基硫基)丙酰胺(924mg, 1.28mmol), 室温反应30分钟, TLC检测反应完毕, 混合物用

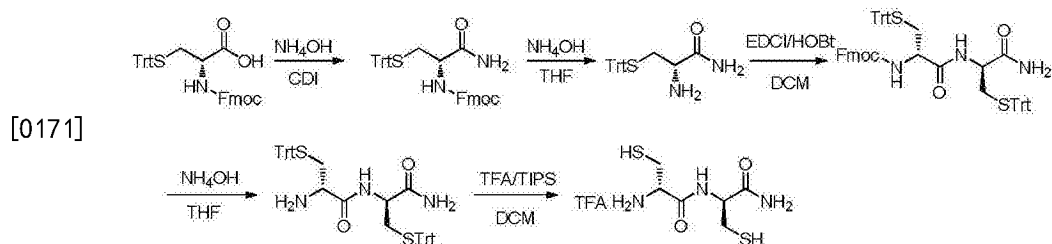
饱和食盐水洗,用二氯甲烷萃取,有机相用硫酸钠干燥,浓缩,柱层析分离(甲醇:二氯甲烷 1%-5%)得到产物为白色固体(985mg,产率:77.93%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.32-7.21 (m, 45H), 4.25 (m, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.49 (m, 6H), 2.47-2.23 (m, 5H), 1.35-1.21 (d, 9H)。

[0167] 步骤9: (R)-3-巯基-N-((R)-3-巯基-1-(((R)-3-巯基-1-(甲基氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺三氟乙酸盐的合成:

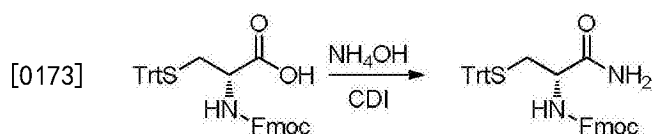


[0169] 将化合物叔-丁基甲基((4R,7R,10R)-3,6,9-三氧-13,13,13-三苯基-4,7-二((三苯基硫基)甲基)-12-硫-2,5,8-三氮杂十三烷-10-基)氨基甲酸酯(1.5g, 1.27mmol)溶于二氯甲烷:三氟乙酸:三异丙基硅烷(体积比50:47:3)(40ml),室温下搅拌5min,TLC检测反应完毕,浓缩,加入乙醚,于冰浴下搅拌,有白色固体析出,过滤,干燥得到产品(446mg,产率:77.77%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 4.54 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.05 (t, J=5.2Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.70 (s, 3H)。MS: C₁₁H₂₂N₄O₃S₃, calculated 354.51, found 355.1, [M+H]⁺。

[0170] 实施例5: (S)-2-氨基-N-((S)-1-氨基-3-巯基-1-氧丙-2-基)-3-巯基丙酰胺三氟乙酸盐的合成:

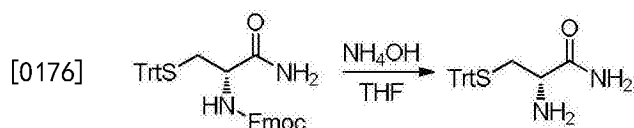


[0172] 步骤1: (9H-芴-9-基)甲基(S)-(1-氨基-1-氧-3-(三苯基硫基)丙-2-基)氨基甲酸酯的合成:



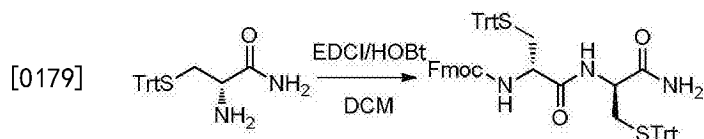
[0174] 将CDI(1.64g, 10.1mmol)溶于DCM(50ml)的双口瓶中,N₂保护条件下室温搅拌2h,把化合物N-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-S-三苯甲基-D-半胱氨酸(2.93g, 5mmol)加入反应瓶中搅拌15min.反应结束后,加入饱和食盐水洗(20ml×3),无水NaSO₄干燥有机相,减压蒸馏浓缩反应液,加入无水甲醇(50ml)搅拌约1h使产物析出,过滤,重复2次洗涤滤饼,得到白色结晶性粉末(2.2g,产率:75.30%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.73 (m, 2H), 7.54 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.37 (m, 8H), 5.69 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.93 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.17 (t, J=6.4Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 2.64 (m, 2H)。

[0175] 步骤2: (S)-2-氨基-3-(三苯基硫基)丙酰胺的合成:



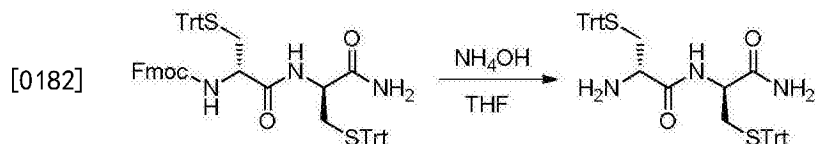
[0177] 将化合物(9H-芴-9-基)甲基(S)-1-((S)-1-氨基-1-氧-3-(三苯甲硫基)丙-2-基)氨基甲酸酯(2.2g, 3.76mmol)溶于THF(50ml)的单口瓶中,加入NH₄OH(25%, 11.6ml),室温条件下搅拌过夜。反应结束,用饱和食盐水(30×3ml)洗,EA(30ml)萃取,合并有机相,用无水Na₂SO₄干燥,减压蒸馏浓缩后,粗产品经硅胶柱分离纯化,得到无色油状产物(1.20g, 产率: 88.24%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.44(m, 6H), 7.24(m, 9H), 6.80(s, 1H), 5.46(s, 1H), 2.98(m, 1H), 2.70(m, 1H), 2.55(m, 1H)。

[0178] 步骤3: (9H-芴-9-基)甲基((S)-1-((S)-1-氨基-1-氧-3-(三苯甲硫基)丙-2-基)氨基)-1-氧-3-(三苯甲硫基)丙-2-基)氨基甲酸酯的合成:



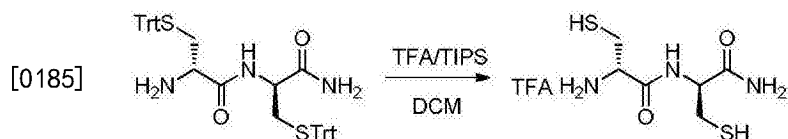
[0180] 将化合物N-((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-S-三苯甲基-D-半胱氨酸(10.33g, 17.64mmol)溶于DCM(200ml)的单口瓶中,加入EDCI(5.10g, 26.46mmol)和HOBt(3.58g, 26.46mmol),加入化合物(S)-2-氨基-3-(三苯甲硫基)丙酰胺(7.0g, 19.40mmol),室温条件下搅拌20min。反应结束,加入饱和食盐水(100ml×3ml)洗涤,DCM(20ml)萃取,无水Na₂SO₄干燥有机相,减压蒸馏浓缩,粗品经硅胶柱色谱层析纯化,得到无色油状物(15.0g, 产率: 91.46%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.88(m, 3H), 7.70(m, 3H), 7.40(m, 2H), 7.24(m, 30H), 4.25(m, 3H), 2.35(m, 3H)。

[0181] 步骤4: (S)-2-氨基-N-((S)-1-氨基-1-氧-3-(三苯甲硫基)丙-2-基)-3-(三苯甲硫基)丙酰胺的合成



[0183] 将化合物(9H-芴-9-基)甲基((S)-1-((S)-1-氨基-1-氧-3-(三苯甲硫基)丙-2-基)氨基)-1-氧-3-(三苯甲硫基)丙-2-基)氨基甲酸酯(3.5g, 3.76mmol)溶于THF(30ml)的单口瓶中,加入NH₄OH(25%, 11.60ml),室温条件下搅拌过夜。反应结束,用饱和食盐水(30×3ml)洗,EA(30ml)萃取,合并有机相,用无水Na₂SO₄干燥,减压蒸馏浓缩后,粗产品经硅胶柱分离纯化,得到无色油状产物(1.64g, 产率: 61.65%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.90(m, 12H), 7.23(m, 18H), 6.07(s, 1H), 5.15(s, 1H), 3.92(m, 1H), 2.66(m, 2H), 2.94(m, 2H)。

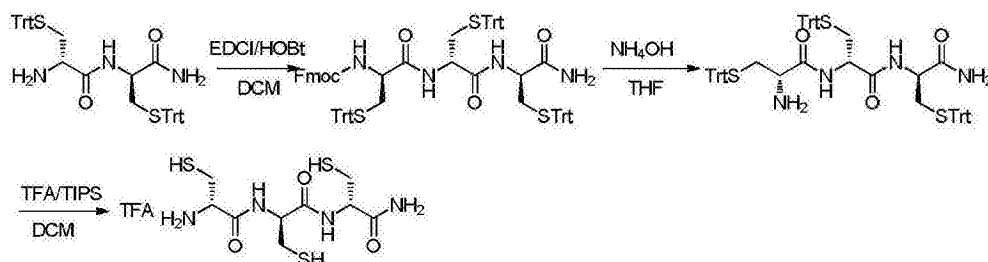
[0184] 步骤5: (S)-2-氨基-N-((S)-1-氨基-3-巯基-1-氧丙-2-基)-3-巯基丙酰胺的合成:



[0186] 将化合物(S)-2-氨基-N-((S)-1-氨基-1-氧-3-(三苯甲硫基)丙-2-基)-3-(三苯

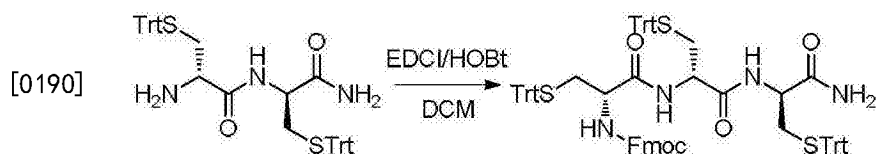
甲巯基)丙酰胺(2.8g,3.96mmol)溶解于DCM(30ml)的单口瓶中,加入TFA(18g,158.4mmol)、三乙基硅烷(2.76g,23.8mmol),室温条件下搅拌约30min。反应结束,减压蒸馏浓缩反应液出现白色固体,加入无水乙醚(50ml×3)搅拌洗涤,过滤,得到类白色固体(710mg,产率:80%)。¹HNMR(400MHz,MeOD) δ4.50(m,1H),4.10(t,J=5.6Hz,1H),3.28(m,2H),2.85(m,2H)。MS:C₆H₁₃N₃O₂S₂,calculated 223.04,found 244.1,[M+H]⁺。

[0187] 实施例6:(S)-2-氨基-N-((S)-1-(((S)-1-氨基-3-巯基-1-氧丙-2-基)氨基)-3-巯基-1-氧丙-2-基)-3-巯基丙酰胺的合成:



[0188]

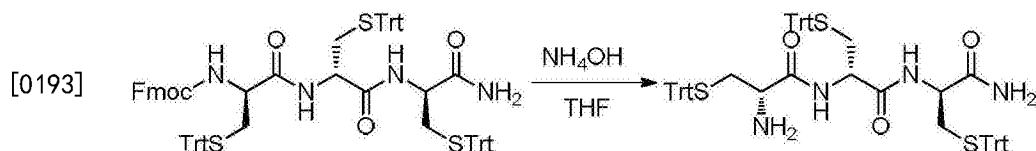
[0189] 步骤1:(9H-芴-9-基)甲基((4S,7S,10S)-4-氨基甲酰-6,9-二氧-1,1,1,13,13,13-六苯基-7-((三苯甲巯基)甲基)-2,12-二硫-5,8-二氮杂十三烷-10-基)氨基甲酸酯的合成:



[0190]

[0191] 将化合物N-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-S-三苯甲基-D-半胱氨酸(1.24g,2.12mmol)溶于DCM(50ml)的单口瓶中,加入EDCI(609.6mg,3.18mmol)和HOBt(429.94mg,3.18mmol),加入化合物(S)-2-氨基-N-((S)-1-氨基-1-氧-3-(三苯甲巯基)丙-2-基)-3-(三苯甲巯基)丙酰胺(1.65g,2.33mmol),室温条件下搅拌20min,加入DCM(20ml)萃取,饱和食盐水洗(20ml×3),无水NaSO₄干燥有机相,浓缩,粗品经硅胶柱色谱层析纯化,得到无色油状物(2.57g,产率:92.5%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.78(t,J=8.6Hz,2H),7.48(m,2H),7.37(m,20H),7.16(m,29H),6.52(d,J=8Hz,1H),6.36(s,1H),6.22(d,J=5.6Hz,1H),4.98(s,1H),4.82(d,J=5.2Hz,1H),4.43(m,1H),4.22(m,1H),4.10(m,2H),3.91(m,2H),3.52(m,1H),2.61(m,5H)。

[0192] 步骤2:(S)-2-氨基-N-((S)-1-(((S)-1-氨基-1-氧-3-(三苯甲巯基)丙-2-基)氨基)-1-氧-3-(三苯甲巯基)丙-2-基)-3-(三苯甲巯基)丙酰胺的合成:

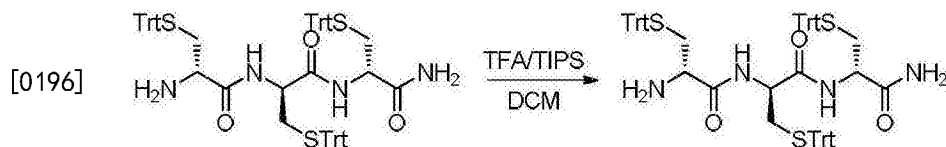


[0193]

[0194] 将化合物(9H-芴-9-基)甲基((4S,7S,10S)-4-氨基甲酰-6,9-二氧-1,1,1,13,13,13-六苯基-7-((三苯甲巯基)甲基)-2,12-二硫-5,8-二氮杂十三烷-10-基)氨基甲酸酯(1.0g,0.78mmol)溶于THF(20ml)的单口瓶中,加入NH₄OH(25%,2.40ml),室温条件下搅拌过夜。反应结束,用饱和食盐水(10×3ml)洗,EA(20ml)萃取,合并有机相,用无水Na₂SO₄干燥,减压蒸馏浓缩后,粗产品经硅胶柱分离纯化,得到无色油状产物(583.37mg,产率:

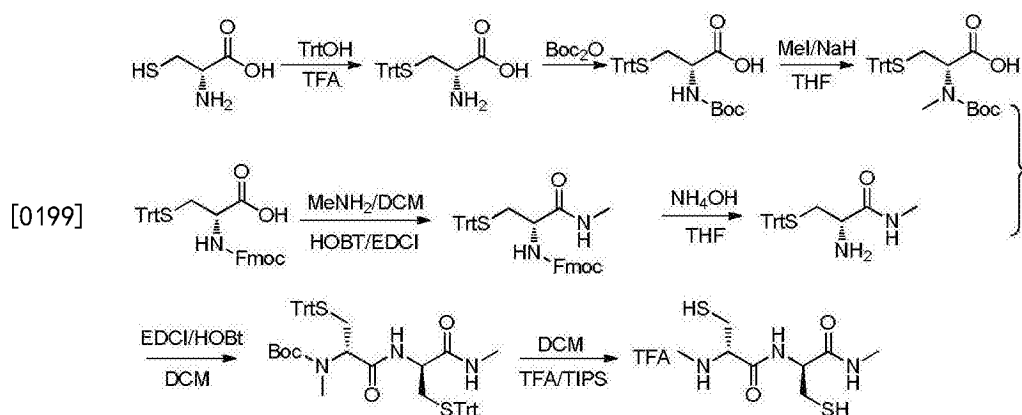
71.0%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.22 (m, 45H) 6.52 (d, J=8Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.22 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.82 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 2.60 (m, 5H)。

[0195] 步骤3: (S)-2-氨基-N-((S)-1-(((S)-1-氨基-3-巯基-1-氧丙-2-基)氨基)-3-巯基-1-氧丙-2-基)-3-巯基丙酰胺的合成:

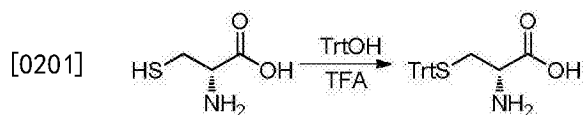


[0197] 将化合物 (S)-2-氨基-N-((S)-1-(((S)-1-氨基-1-氧-3-(三苯甲硫基)丙-2-基)氨基)-1-氧-3-(三苯甲硫基)丙-2-基)-3-(三苯甲硫基)丙酰胺 (1.20g, 1.14mmol) 溶解于 DCM (30ml) 的单口瓶中, 加入 TFA (5.20g, 45.56mmol)、三乙基硅烷 (795.36mg, 6.84mmol), 室温条件下搅拌约 30min。反应结束, 减压蒸馏浓缩反应液出现白色固体, 加入无水乙醚 (50ml) 搅拌洗涤, 过滤, 重复用无水乙醚洗涤 3 次, 得到类白色固体 (192.78mg, 产率: 51.80%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 4.54 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.05 (t, J=5.2Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.79 (m, 1H)。MS: C₉H₁₈N₄O₃S₃, calculated 326.05, found 327.1, [M+H]⁺。

[0198] 实施例7: (S)-3-巯基-N-((S)-3-巯基-1-(甲氨基)-1-氧丙-2-基)-2-(甲氨基)丙酰胺的合成:

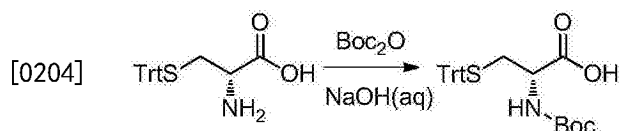


[0200] 步骤1: S-三苯甲基-D-半胱氨酸的合成:



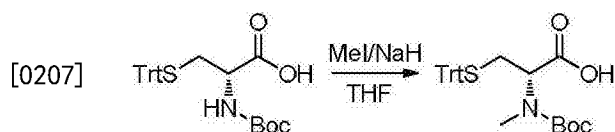
[0202] 将化合物 D-半胱氨酸 (242.30mg, 2.0mmol) 加入单口瓶中, 加入 TFA (4ml), 室温条件下搅拌, 加入三苯基甲醇 (520.68mg, 2.0mmol), 室温搅拌 2h 后, 冷却至 0℃, 加入无水乙醚 (30ml), 边搅拌边滴加 4N NaOH 水溶液至 pH 约为 4-5, 加入 10% 饱和乙酸钠水溶液至 pH 约 5-6, 过滤, 滤饼用无水乙醚洗涤 (30ml × 2), 得到白色粉末状产物 (566.4mg, 产率: 77.90%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 4.45 (m, 1H), 7.21 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.26 (t, J=10.8Hz, 1H), 1.82 (s, 1H)。

[0203] 步骤2: N-(叔-丁氧羰基)-S-三苯甲基-D-半胱氨酸的合成:



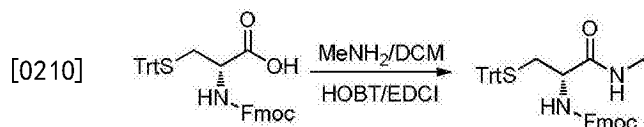
[0205] 将化合物(9) S-三苯甲基-D-半胱氨酸(3.63g, 10mmol)加入有2N NaOH(aq) (70ml)的单口瓶中,加入Boc₂O (3.43g, 15.7mmol), 室温条件下搅拌过夜,用HCl(aq)酸化至反应液pH约为2,加入DCM(20ml×3)萃取,饱和食盐水洗涤(20ml×3),合并有机相,用无水NaSO₄干燥有机相,减压蒸馏浓缩,快速柱层析纯化得到无色油状产物(4.10g, 产率:88.40%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.39(m, 6H), 7.25(m, 9H), 4.9(d, J=7.6Hz, 1H), 4.10(m, 1H), 2.65(d, J=4.4Hz, 2H), 1.42(s, 9H)。

[0206] 步骤3: N-(叔-丁氧羰基)-N-甲基-S-三苯甲基-D-半胱氨酸的合成:



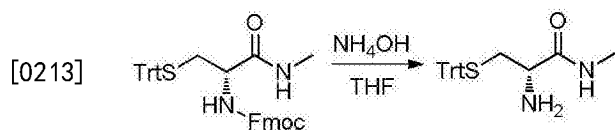
[0208] 在N₂保护条件下,将NaH(60%, 1.035g, 25.88mmol)溶解在有无水THF(20ml)中的三口瓶中,在0℃条件下滴加化合物N-(叔-丁氧羰基)-S-三苯甲基-D-半胱氨酸(4.0g, 8.63mmol)的无水THF溶液(20ml),搅拌5min,滴加碘甲烷(9.8g, 69.03mmol),于0℃条件下搅拌1h后室温条件搅拌过夜。反应结束,加入pH=7的磷酸缓冲溶液(50ml)淬灭反应,加入EA(20ml)萃取,饱和食盐水洗(20ml×3),合并有机相,用无水NaSO₄干燥,粗产品通过硅胶柱色谱分离纯化得到无色油状产物(3.52g, 产率:85.44%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.41(m, 6H), 7.25(m, 9H), 3.85(m, 0.5H), 2.63(m, 0.5H), 2.79(m, 1H), 2.65(d, J=14Hz, 4H), 1.34(d, J=10Hz, 9H)。

[0209] 步骤4: (9H-苄-9-基)甲基(S)-(1-(甲氨基)-1-氧-3-(三苯甲硫基)丙-2-基)氨基甲酸酯的合成



[0211] 将化合物N-(((9H-苄-9-基)甲氧基)羰基)-S-三苯甲基-D-半胱氨酸(11.75g, 20mmol)溶于DCM(200ml)的单口瓶中,加入EDCI(5.75g, 30mmol)、HOBT(4.05g, 30mmol),逐滴滴入加入甲胺的THF溶液(2.0mol/L, 15ml),室温条件下搅拌20min,加入DCM(50ml)萃取,饱和食盐水洗(100×3ml),用无水NaSO₄干燥,减压蒸馏浓缩后,加入无水甲醇(200ml)于室温条件下搅拌约1h,过滤,得到白色固体,用无水甲醇重复洗涤3次,得到白色固体(10.84g, 产率:90.64%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.73(t, J=6.6Hz, 2H), 7.54(d, J=6.8Hz, 2H), 7.36(m, 8H), 7.23(m, 11H), 5.73(s, 1H), 4.94(d, J=6.8Hz, 1H), 4.39(d, J=6.4Hz, 2H), 4.16(t, J=6.6Hz, 1H), 3.78(m, 1H), 2.69(d, J=4.4Hz, 3H), 2.62(m, 2H)。

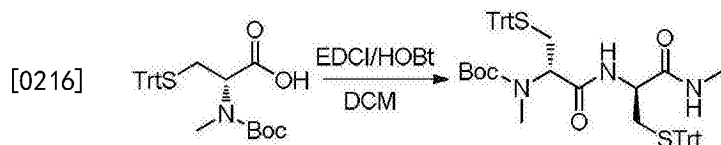
[0212] 步骤5: (S)-2-氨基-N-甲基-3-(三苯甲硫基)丙酰胺的合成:



[0214] 将化合物(9H-苄-9-基)甲基(S)-(1-(甲氨基)-1-氧-3-(三苯甲硫基)丙-2-基)氨基

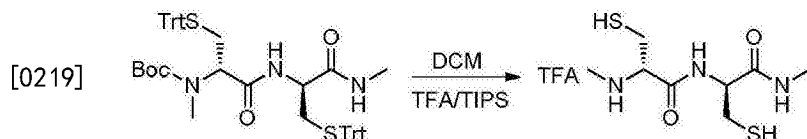
基甲酸酯(10.84g, 18.10mmol)溶于THF(100ml)的单口瓶中,加入NH₄OH(25%, 28ml),室温条件下搅拌过夜。反应结束,用饱和食盐水(30×3ml)洗,EA(30ml)萃取,合并有机相,用无水Na₂SO₄干燥,减压蒸馏浓缩后,加入PE(100ml)于室温条件下搅拌约1h,过滤,得到类白色结晶,重复用PE洗3次,得到白色固体(6.8g,产率:99.7%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.42(m, 6H), 7.23(m, 9H), 6.96(s, 1H), 3.00(m, 1H), 2.74(m, 1H), 2.70(d, J=4.8Hz, 3H), 2.50(m, 1H)。

[0215] 步骤6:叔-丁基甲基((S)-1-(((S)-1-(甲氨基)-1-氧-3-(三苯甲硫基)丙-2-基)氨基)-1-氧-3-(三苯甲硫基)丙-2-基)氨基甲酸酯的合成:



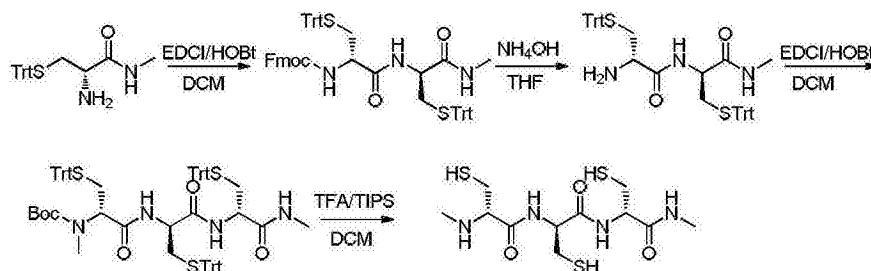
[0217] 将化合物N-(叔丁氧羰基)-N-甲基-S-三苯甲基-D-半胱氨酸(3.52g, 7.37mmol)溶于DCM(80ml)的单口瓶中,加入EDCI(2.12g, 11.1mmol)和HOBt(1.49g, 11.1mmol),加入化合物(3.05g, 8.1mmol),室温条件下搅拌20min。反应结束,用饱和食盐水洗涤(30ml×3),DCM(30ml)萃取,无水NaSO₄干燥有机相,减压蒸馏浓缩反应液,粗品经硅胶柱色谱层析纯化,得到无色油状产物(5.58g,产率:90.58%)。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ7.32(m, 30H), 6.30(s, 1H), 6.16(s, 1H), 3.94(m, 2H), 2.70(m, 1H), 2.63(s, 3H), 2.57(s, 3H), 2.50(m, 2H), 2.39(m, 1H), 1.38(s, 9H)。

[0218] 步骤7:(S)-3-巯基-N-((S)-3-巯基-1-(甲氨基)-1-氧丙-2-基)-2-(甲氨基)丙酰胺的合成:



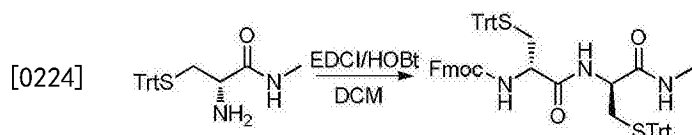
[0220] 将化合物(14)叔-丁基甲基((S)-1-(((S)-1-(甲氨基)-1-氧-3-(三苯甲硫基)丙-2-基)氨基)-1-氧-3-(三苯甲硫基)丙-2-基)氨基甲酸酯(745.7mg, 0.89mmol)溶解于DCM(10ml)的单口瓶中,加入TFA(5.10g, 44.6mmol)、三乙基硅烷(622.33mg, 5.352mmol),室温条件下搅拌约30min。反应结束,减压蒸馏浓缩反应液出现白色固体,加入无水乙醚(20ml)搅拌洗涤,过滤,重复洗涤3次,得到白色粉末状固体(215.70mg,产率:96.21%)。¹HNMR(400MHz, MeOD) δ4.45(m, 1H), 4.05(t, J=5.4Hz, 1H), 3.29(m, 2H), 3.10(m, 2H), 2.73(s, 3H), 2.70(s, 3H)。MS:C₈H₁₇N₃O₂S₂, calculated 251.08, found 252.1, [M+H]⁺。

[0221] 实施例8:(S)-3-巯基-N-((S)-3-巯基-1-(((S)-3-巯基-1-(甲氨基)-1-氧丙-2-基)氨基)-1-氧丙-2-基)-2-(甲氨基)丙酰胺的合成:



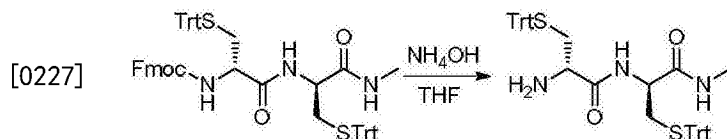
[0223] 步骤1:(9H-苻-9-基)甲基((S)-1-(((S)-1-(甲氨基)-1-氧-3-(三苯甲硫基)丙-

2-基)氨基)-1-氧-3-(三苯甲硫基)丙-2-基)氨基甲酸酯的合成:



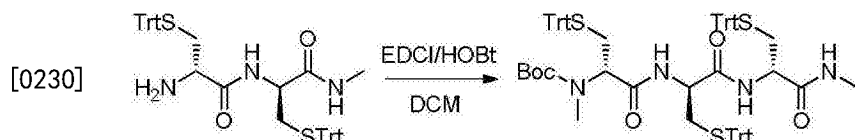
[0225] 将化合物N-(((9H-苄-9-基)甲氧基)羰基)-S-三苯甲基-D-半胱氨酸(5.63g, 9.6mmol)溶于DCM(150ml)的单口瓶中,加入EDCI(2.76g, 14.4mmol)、HOBt(1.95g, 14.4mmol),加入化合物(S)-2-氨基-N-甲基-3-(三苯甲硫基)丙酰胺(3.80mg, 10.1mmol),室温条件下搅拌20min。反应结束,加入饱和食盐水洗涤(30ml×3),DCM(30ml)萃取,无水NaSO₄干燥有机相,减压蒸馏浓缩反应液成固体,加入PE(50ml×2)于室温条件下搅拌20min过滤,滤饼用无水甲醇(50ml×3)室温搅拌20min过滤,得到白色结晶性粉末(8.42g,产率:92.8%),直接用于下一步。

[0226] 步骤2:(S)-2-氨基-N-((S)-1-(甲氨基)-1-氧-3-(三苯甲硫基)丙-2-基)-3-(三苯甲硫基)丙酰胺的合成:



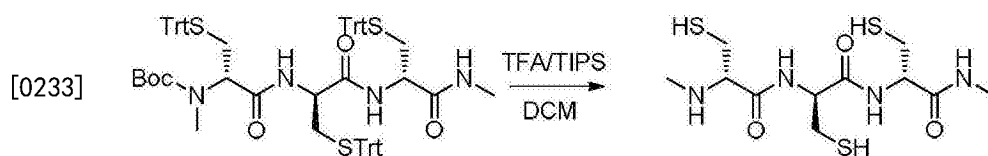
[0228] 将化合物(9H-苄-9-基)甲基((S)-1-(((S)-1-(甲氨基)-1-氧-3-(三苯甲硫基)丙-2-基)氨基)-1-氧-3-(三苯甲硫基)丙-2-基)氨基甲酸酯(8.42g, 8.92mmol)溶于THF(100ml)的单口瓶中,加入NH₄OH(25%, 27.5ml),室温条件下搅拌过夜。反应结束,用饱和食盐水(30ml×3)洗,EA(30ml)萃取,合并有机相,用无水Na₂SO₄干燥,减压蒸馏浓缩后,加入PE(50ml×2)于室温条件下搅拌约1h,过滤,得到白色固体(5.95g,产率:92.4%),直接用于下一步。

[0229] 步骤3:叔-丁基甲基((4S,7S,10S)-3,6,9-三氧-13,13,13-三苯基-4,7-二((三苯甲硫基)甲基)-12-硫-2,5,8-三氮杂十三烷-10-基)氨基甲酸酯的合成:



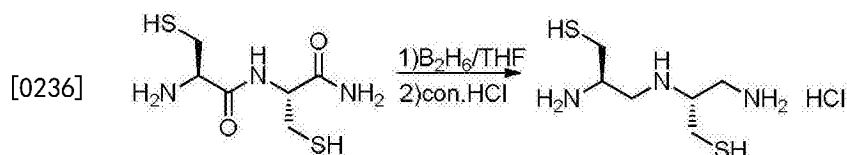
[0231] 将化合物N-(叔丁氧羰基)-N-甲基-S-三苯甲基-D-半胱氨酸(1.97g, 4.12mmol)溶于DCM(100ml)的单口瓶中,加入EDCI(1.19g, 6.19mmol)和HOBt(836.9mg, 6.19mmol),加入化合物(S)-2-氨基-N-((S)-1-(甲氨基)-1-氧-3-(三苯甲硫基)丙-2-基)-3-(三苯甲硫基)丙酰胺(3.28g, 4.54mmol),室温条件下搅拌20min。反应结束,加入饱和食盐水(30ml×3)洗涤,DCM(20ml)萃取,无水NaSO₄干燥有机相,减压蒸馏浓缩,粗产品通过硅胶柱色谱分离纯化,得到类白色油状物(2.12g,产率:43.2%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.28(m, 45H), 6.64(s, 1H), 5.75(s, 1H), 4.18(s, 2H), 3.80(m, 1H), 3.20(m, 1H), 2.79(m, 1H), 2.65(m, 1H), 2.63(m, 4H), 2.52(m, 1H), 2.36(m, 4H), 2.24(m, 1H), 1.37(s, 9H)。

[0232] 步骤4:(S)-3-巯基-N-((S)-3-巯基-1-(((S)-3-巯基-1-(甲氨基)-1-氧丙-2-基)氨基)-1-氧丙-2-基)-2-(甲氨基)丙酰胺的合成:



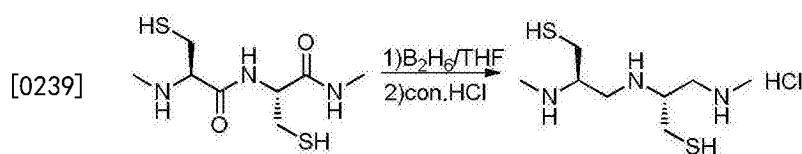
[0234] 将化合物叔-丁基甲基((4S,7S,10S)-3,6,9-三氧-13,13,13-三苯基-4,7-二((三苯基硫基)甲基)-12-硫-2,5,8-三氮杂十三烷-10-基)氨基甲酸酯(1.0g,0.85mmol)溶解于DCM(40ml)的单口瓶中,加入TFA(3.86g,33.85mmol)、三乙基硅烷(593mg,5.1mmol),室温条件下搅拌约30min。反应结束,减压蒸馏浓缩反应液出现白色固体,加入无水乙醚(50ml×3)搅拌洗涤,过滤,得到白色固体粉末(290mg,产率:96.67%)。¹H NMR(400MHz,MeOD) δ4.54(m,1H),4.42(m,1H),4.05(t,J=5.2Hz,1H),3.13(m,1H),2.99(m,2H),2.85(m,2H),2.79(m,1H),2.73(s,3H),2.70(s,3H)。MS:C₁₁H₂₂N₄O₃S₃,calculated 354.09,found 355.1,[M+H]⁺。

[0235] 实施例9:(R)-2-氨基-3-(((R)-1-氨基-3-巯基丙-2-基)氨基)丙烷-1-硫醇盐酸盐的合成:



[0237] 将化合物(R)-2-氨基-N-((R)-1-氨基-3-巯基-1-氧代丙-2-基)-3-巯基丙酰胺(0.5g,2.24mmol)(实施例1制备)加入反应瓶中,加入无水THF(20ml),用冰盐浴冷却,在氮气保护下滴加硼烷四氢呋喃溶液(1M,13.44ml,13.44mmol),滴加完毕后,室温搅拌反应1个小时,加热回流反应18个小时,TLC检测反应,反应完毕后冷却至0℃,加入甲醇(1ml)淬灭反应,搅拌30分钟后,加入浓盐酸(12N,0.95ml,11.42mmol),加热至80℃反应1小时,反应完毕后,冷却至室温,浓缩,得到的固体加入乙醚(5ml)搅拌1小时,过滤,并用乙醚洗,干燥得到目标化合物盐酸盐为白色固体(360mg,产率:52.6%)。¹H NMR(400MHz,D₂O) δ3.18(m,2H),2.91-2.52(m,8H)。MS(ES+) m/z 196.35 [M+H]⁺。

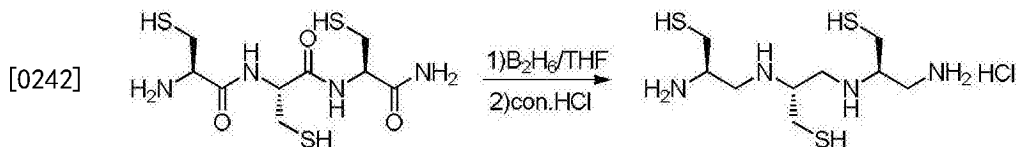
[0238] 实施例10:(R)-2-(((R)-3-巯基-2-(甲基氨基)丙基)氨基)-3-(甲基氨基)丙烷-1-硫醇盐酸盐的合成:



[0240] 将化合物(R)-3-巯基-N-((R)-3-巯基-1-(甲基氨基)-1-苯基丙-2-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(2.0g,7.96mmol)(实施例2制备)加入反应瓶中,加入无水THF(50ml),用冰盐浴冷却,在氮气保护下滴加硼烷四氢呋喃溶液(1M,47.76ml,47.76mmol),滴加完毕后,室温搅拌反应1个小时,加热回流反应18个小时,TLC检测反应,反应完毕后冷却至0℃,加入甲醇(1ml)淬灭反应,搅拌30分钟后,加入浓盐酸(12N,3.38ml,40.60mmol),加热至80℃反应1小时,反应完毕后,冷却至室温,浓缩,得到的固体加入乙醚(5ml)搅拌1小时,过滤,并用乙醚洗,干燥得到目标化合物的盐酸盐为白色固体(2.2g,产率:84.39%)。¹H NMR(400MHz,D₂O) δ3.28(s,6H),3.17(m,2H),2.77-2.75(m,4H),2.52-2.50(m,4H)。MS(ES+) m/z 224.40 [M+H]⁺。

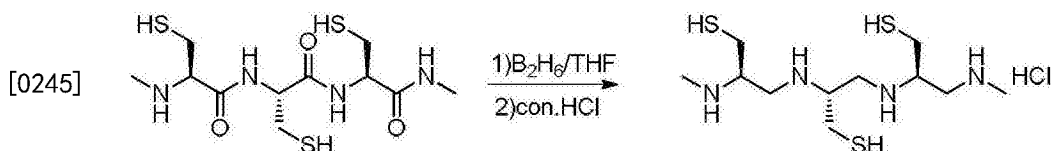
[0241] 实施例11:(R)-2-氨基-3-(((R)-1-(((R)-1-氨基-3-巯基丙-2-基)氨基)-3-巯基

丙-2-基) 氨基基) 丙烷-1-硫醇盐酸盐的合成:



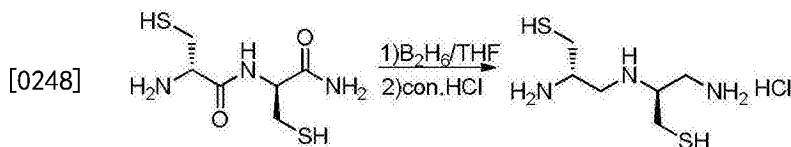
[0243] 将化合物 (R)-2-氨基-N-((R)-1-((R)-1-氨基-3-巯基-1-氧代丙-2-基氨基)-3-巯基-1-氧代丙-2-基)-3-巯基丙酰胺 (2.5g, 7.66mmol) (实施例3制备) 加入反应瓶中, 加入无水THF (50ml), 用冰盐浴冷却, 在氮气保护下滴加硼烷四氢呋喃溶液 (1M, 68.94ml, 68.94mmol), 滴加完毕后, 室温搅拌反应1个小时, 加热回流反应18个小时, TLC检测反应, 反应完毕后冷却至0℃, 加入甲醇 (3ml) 淬灭反应, 搅拌30分钟后, 加入浓盐酸 (12N, 4.7ml, 57.45mmol), 加热至80℃反应1小时, 反应完毕后, 冷却至室温, 浓缩, 得到的固体加入乙醚 (5ml) 搅拌1小时, 过滤, 并用乙醚洗, 干燥得到目标化合物的盐酸盐为白色固体 (2.42g, 产率: 73.44%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 3.17 (m, 3H), 2.92-2.52 (m, 12H)。MS (ES+) m/z 285.51 [M+H]⁺。

[0244] 实施例12: (R)-2-((R)-3-巯基-2-((R)-3-巯基-2-(甲基氨基)丙基胺)丙基氨基)-3-(甲基氨基)丙烷-1-硫醇盐酸盐的合成:



[0246] 将化合物 (R)-3-巯基-N-((R)-3-巯基-1-((R)-3-巯基-1-(甲基氨基)-1-氧代丙-2-基氨基)-1-氧代丙-2-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺 (1.5g, 4.59mmol) (实施例4制备) 加入反应瓶中, 加入无水THF (20ml), 用冰盐浴冷却, 在氮气保护下滴加硼烷四氢呋喃溶液 (1M, 41.31ml, 41.31mmol), 滴加完毕后, 室温搅拌反应1个小时, 加热回流反应18个小时, TLC检测反应, 反应完毕后冷却至0℃, 加入甲醇 (1ml) 淬灭反应, 搅拌30分钟后, 加入浓盐酸 (12N, 1.9ml, 22.8mmol), 加热至80℃反应1小时, 反应完毕后, 冷却至室温, 浓缩, 得到的固体加入乙醚 (5ml) 搅拌1小时, 过滤, 并用乙醚洗, 干燥得到目标化合物盐酸盐为白色固体 (2.1g, 产率: 69.65%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 3.26 (s, 6H), 3.17 (m, 3H), 2.77-2.75 (m, 6H), 2.52-2.50 (m, 6H)。MS (ES+) m/z 327.55 [M+H]⁺。

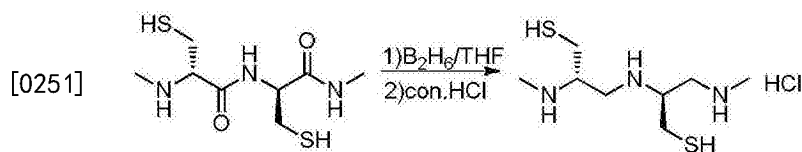
[0247] 实施例13: (S)-2-氨基-3-(((S)-1-氨基-3-巯基丙-2-基)氨基)丙烷-1-硫醇盐酸盐的合成:



[0249] 将化合物 (S)-2-氨基-N-((S)-1-氨基-3-巯基-1-氧代丙-2-基)-3-巯基丙酰胺 (1.0g, 4.48mmol) (实施例5制备) 加入反应瓶中, 加入无水THF (20ml), 用冰盐浴冷却, 在氮气保护下滴加硼烷四氢呋喃溶液 (1M, 26.88ml, 26.88mmol), 滴加完毕后, 室温搅拌反应1个小时, 加热回流反应18个小时, TLC检测反应, 反应完毕后冷却至0℃, 加入甲醇 (1ml) 淬灭反应, 搅拌30分钟后, 加入浓盐酸 (12N, 1.90ml, 22.84mmol), 加热至80℃反应1小时, 反应完毕后, 冷却至室温, 浓缩, 得到的固体加入乙醚 (10ml) 搅拌1小时, 过滤, 并用乙醚洗, 干燥得到

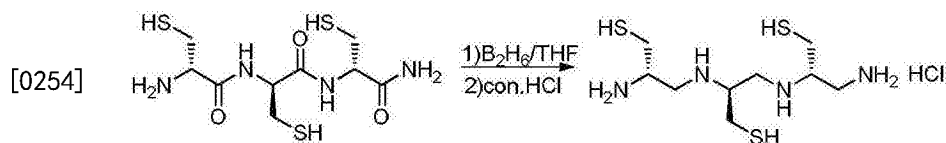
目标化合物盐酸盐为白色固体 (780mg, 产率: 57.16%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 3.18 (m, 2H), 2.91-2.52 (m, 8H). MS (ES+) m/z 196.35 [M+H]⁺。

[0250] 实施例14: (S)-2-(((S)-3-巯基-2-(甲基氨基)丙基)氨基)-3-(甲基氨基)丙烷-1-硫醇盐酸盐的合成



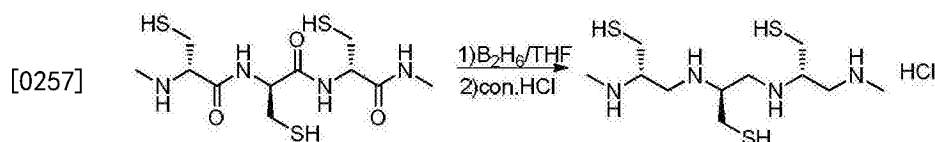
[0252] 将化合物 (S)-3-巯基-N-((S)-3-巯基-1-(甲基氨基)-1-苯基丙-2-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺 (1.0g, 3.98mmol) (实施例7制备) 加入反应瓶中, 加入无水THF (25ml), 用冰盐浴冷却, 在氮气保护下滴加硼烷四氢呋喃溶液 (1M, 23.88ml, 23.88mmol), 滴加完毕后, 室温搅拌反应1个小时, 加热回流反应18个小时, TLC检测反应, 反应完毕后冷却至0℃, 加入甲醇 (1ml) 淬灭反应, 搅拌30分钟后, 加入浓盐酸 (12N, 1.69ml, 20.30mmol), 加热至80℃反应1小时, 反应完毕后, 冷却至室温, 浓缩, 得到的固体加入乙醚 (5ml) 搅拌1小时, 过滤, 并用乙醚洗, 干燥得到目标化合物的盐酸盐为白色固体 (683mg, 产率: 56.26%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 3.28 (s, 6H), 3.17 (m, 2H), 2.77-2.75 (m, 4H), 2.52-2.50 (m, 4H). MS (ES+) m/z 224.40 [M+H]⁺。

[0253] 实施例15: (S)-2-氨基-3-(((S)-1-((R)-1-氨基-3-巯基丙-2-基)氨基)-3-巯基丙-2-基)氨基)丙烷-1-硫醇盐酸盐的合成



[0255] 将化合物 (S)-2-氨基-N-((S)-1-((R)-1-氨基-3-巯基-1-氧代丙-2-基氨基)-3-巯基-1-氧代丙-2-基)-3-巯基丙酰胺 (1.0g, 3.06mmol) (实施例6制备) 加入反应瓶中, 加入无水THF (10ml), 用冰盐浴冷却, 在氮气保护下滴加硼烷四氢呋喃溶液 (1M, 18.36ml, 18.36mmol), 滴加完毕后, 室温搅拌反应1个小时, 加热回流反应18个小时, TLC检测反应, 反应完毕后冷却至0℃, 加入甲醇 (3ml) 淬灭反应, 搅拌30分钟后, 加入浓盐酸 (12N, 1.3ml, 15.61mmol), 加热至80℃反应1小时, 反应完毕后, 冷却至室温, 浓缩, 得到的固体加入乙醚 (5ml) 搅拌1小时, 过滤, 并用乙醚洗, 干燥得到目标化合物的盐酸盐为白色固体 (760mg, 产率: 63.11%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 3.17 (m, 3H), 2.92-2.52 (m, 12H). MS (ES+) m/z 285.51 [M+H]⁺。

[0256] 实施例16: (S)-2-((S)-3-巯基-2-((S)-3-巯基-2-(甲基氨基)丙基胺)丙基氨基)-3-(甲基氨基)丙烷-1-硫醇盐酸盐的合成:



[0258] 将化合物 (S)-3-巯基-N-((S)-3-巯基-1-((S)-3-巯基-1-(甲基氨基)-1-氧代丙-2-基氨基)-1-氧代丙-2-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺 (1.0g, 2.82mmol) (实施例8制备) 加入反应瓶中, 加入无水THF (10ml), 用冰盐浴冷却, 在氮气保护下滴加硼烷四氢呋喃溶液 (1M,

16.92ml, 16.92mmol), 滴加完毕后, 室温搅拌反应1个小时, 加热回流反应18个小时, TLC检测反应, 反应完毕后冷却至0℃, 加入甲醇 (1ml) 淬灭反应, 搅拌30分钟后, 加入浓盐酸 (12N, 1.20ml, 14.38mmol), 加热至80℃反应1小时, 反应完毕后, 冷却至室温, 浓缩, 得到的固体加入乙醚 (5ml) 搅拌1小时, 过滤, 并用乙醚洗, 干燥得到目标化合物盐酸盐为白色固体 (756mg, 产率: 68.05%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 3.26 (s, 6H), 3.17 (m, 3H), 2.77–2.75 (m, 6H), 2.52–2.50 (m, 6H)。MS (ES+) m/z 327.55 [M+H]⁺。

[0259] 生物学活性实施例:

[0260] 实施例17: 化合物1、化合物2、化合物3、化合物4对小鼠照射后30天的存活率、白细胞和脏器的保护作用。

[0261] 材料: γ射线照射装置为¹³⁷Cs辐照仪, 剂量率0.7Gy/min。C57BL/6小鼠, 雄性, 体重21–22g, 购自北京华阜康生物科技股份有限公司, 合格证号SCXK (京) 2014–0004, 分组情况为: 不照射组、照射并给空白溶剂组、照射并给药组, 每组5只。化合物1、化合物2、化合物3、化合物4 (分别由实施例1、7、2、3制备得到) 结构见表1。

[0262] 表1化合物1–4的命名和结构式

[0263]

化合物编号	化合物名称	结构式
化合物 1	(R)-2-氨基-N-((R)-1-氨基-3-巯基-1-氧代丙-2-基)-3-巯基丙酰胺三氟乙酸盐	
化合物 2	(S)-3-巯基-N-((S)-3-巯基-1-(甲基氨基)-1-苯基丙-2-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺三氟乙酸盐	
化合物 3	(R)-3-巯基-N-((R)-3-巯基-1-(甲基氨基)-1-苯基丙-2-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺三氟乙酸盐	
化合物 4	(R)-2-氨基-N-((R)-1-(((R)-1-氨基-3-巯基-1-氧代丙-2-基)氨基)-3-巯基-1-氧代丙-2-基)-3-巯基丙酰胺三氟乙酸盐	

[0264] 方法: 照射及药物处理方式: ¹³⁷Cs γ射线一次全身照射, 照射剂量率为0.7Gy/min, 小鼠吸收剂量分别为6.8Gy、7.2Gy和7.5Gy; 氨磷汀、化合物1、化合物2、化合物3、化合物4溶于生理盐水, 给药时震荡均匀 (200mg/kg BW), 照射前30min腹腔注射。观察各组小鼠30天存活情况, 计算存活率, 跟踪体重情况, 比较各组小鼠30天后脏器和白细胞情况。

[0265] 结果: 在4种化合物给药剂量相同的情况下 (200mg/kg, 照前24小时和照前30分钟分别给药一次), 分别经6.8Gy、7.2Gy和7.5Gy ¹³⁷Cs γ射线一次性全身照射, 与照射并给空白溶剂组相比。分别照射6.8Gy和7.2Gy时化合物1可使小鼠30天存活率为100%。不同照射剂量对各组小鼠生存率情况和体重情况见图1、图3和图5, 正常对照组与化合物1、化合物2、化合物3和化合物4照射7.2Gy后小鼠30天脏器和白细胞的影响见图4, 正常对照组与化合物1对分别照射6.8Gy和7.5Gy后小鼠30天脏器和白细胞的影响见图2和图6。

[0266] 至此,本领域技术人员应认识到,虽然本文已详尽示出和描述了本发明的多个示例性实施例,但是,在不脱离本发明精神和范围的情况下,仍可根据本发明公开的内容直接确定或推导出符合本发明原理的许多其他变型或修改。因此,本发明的范围应被理解和认定为覆盖了所有这些其他变型或修改。

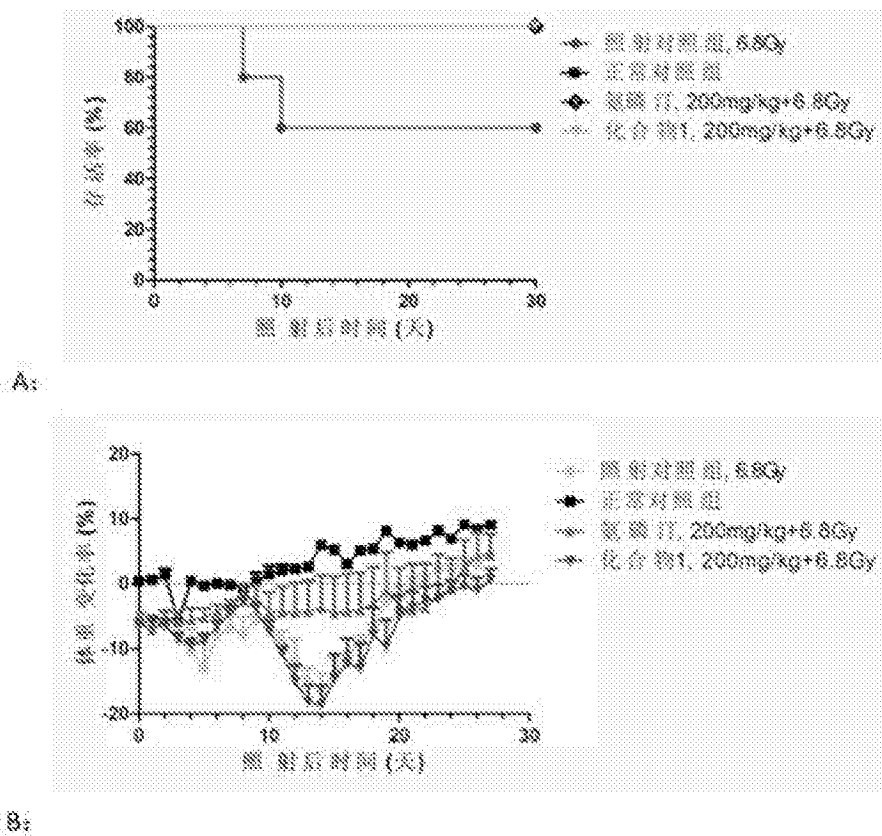


图1

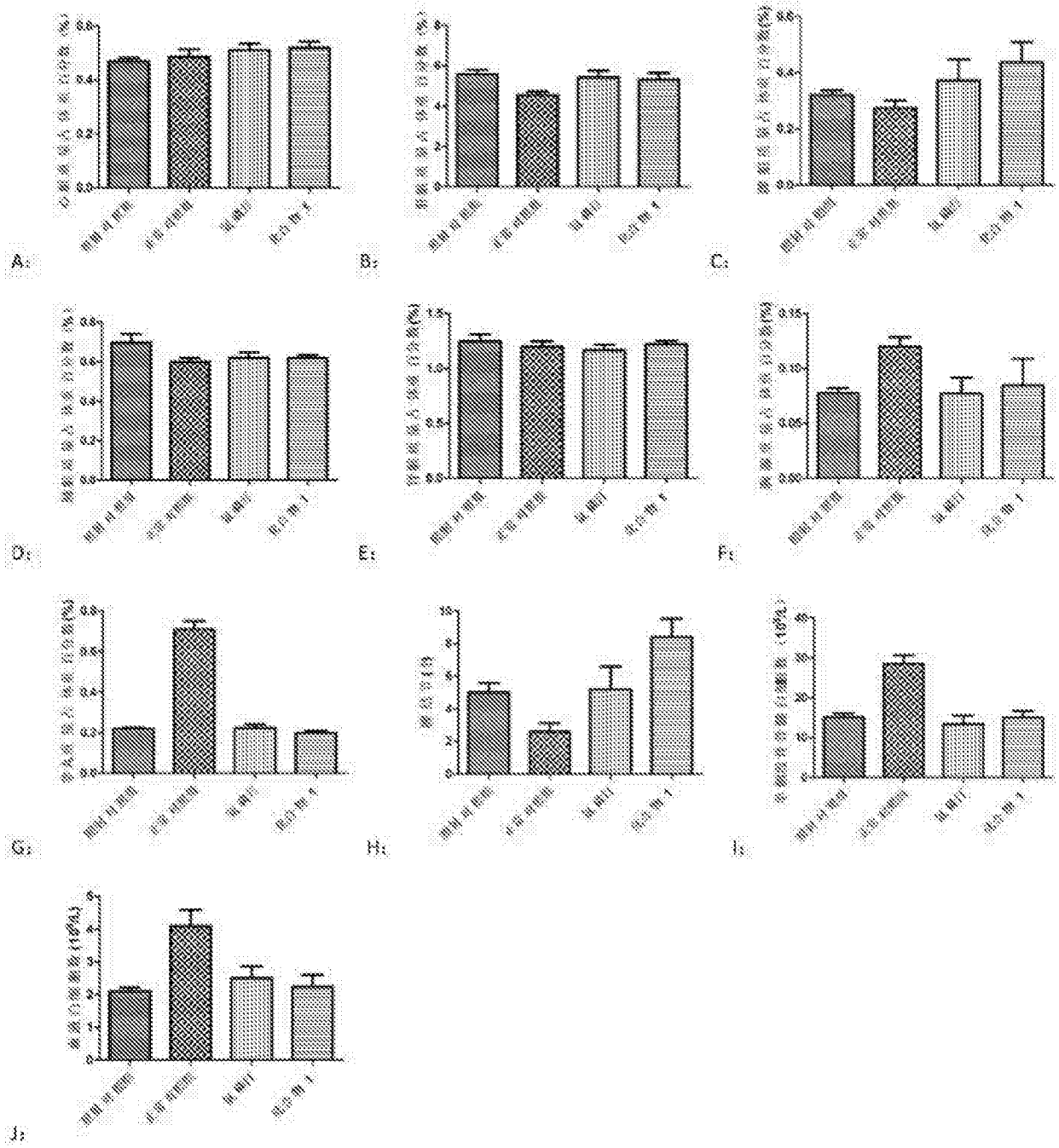


图2

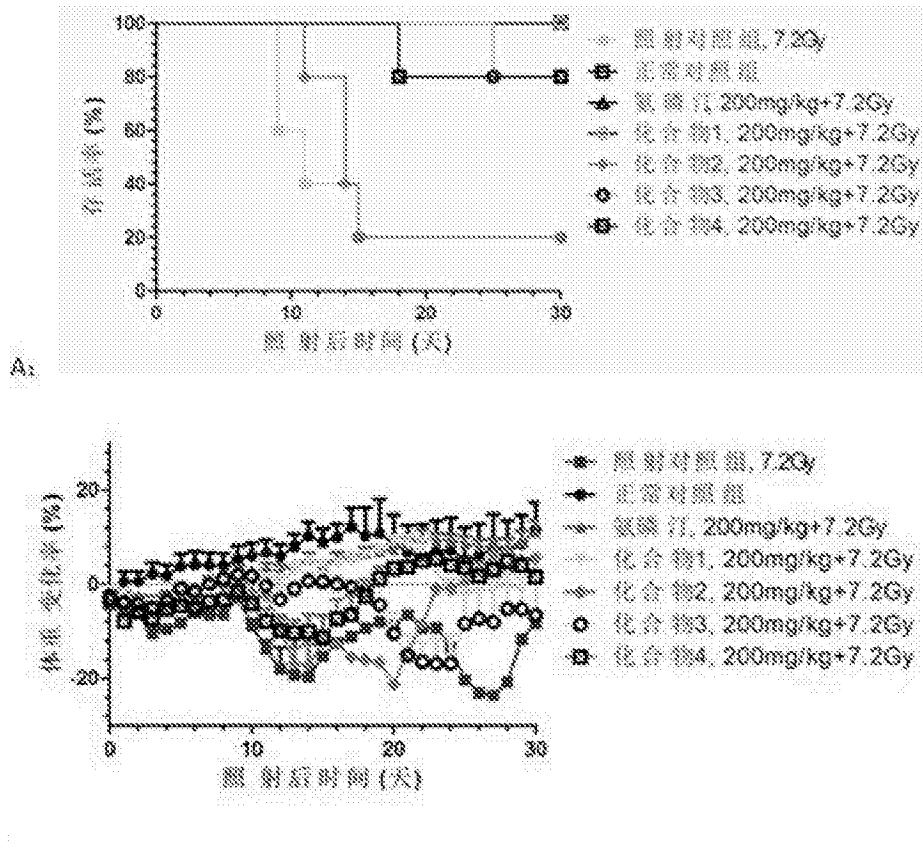


图3

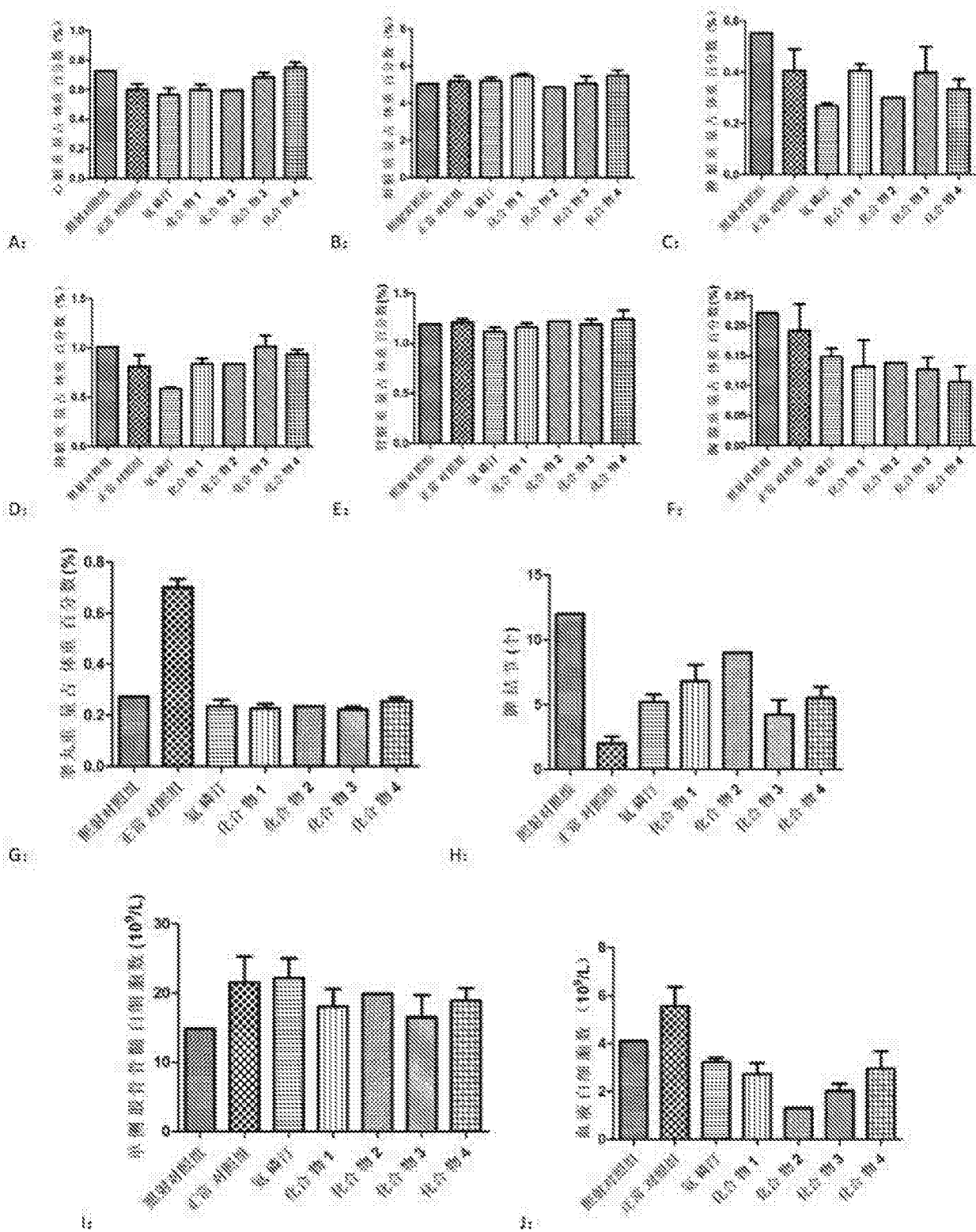


图4

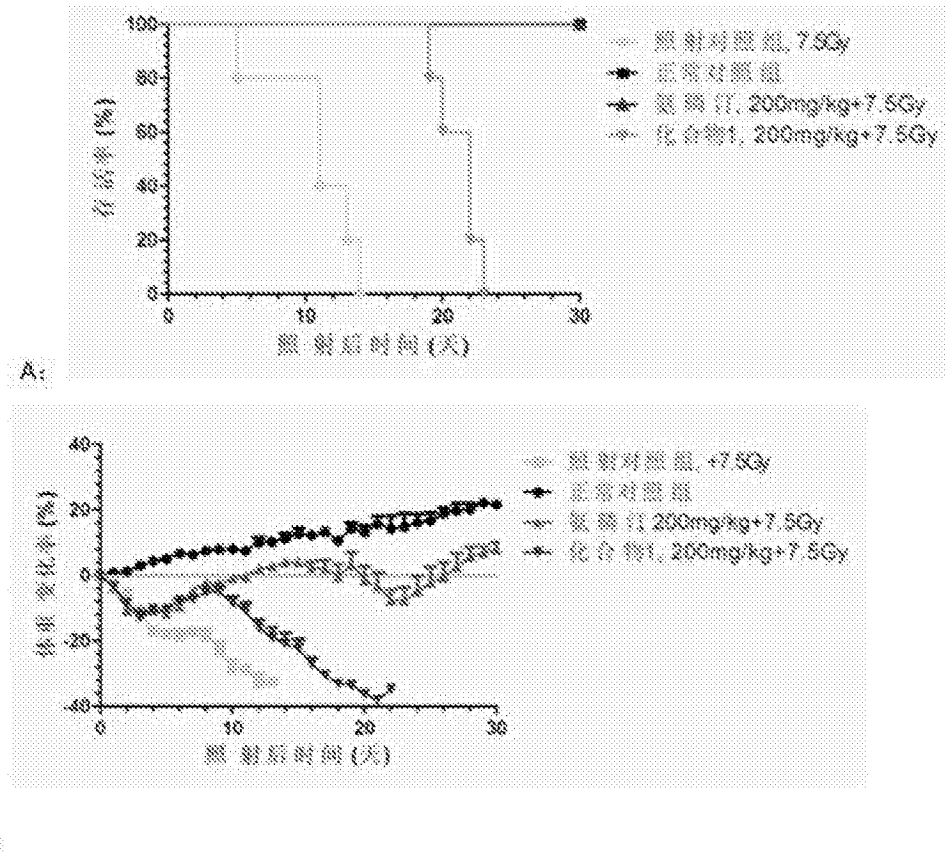


图5

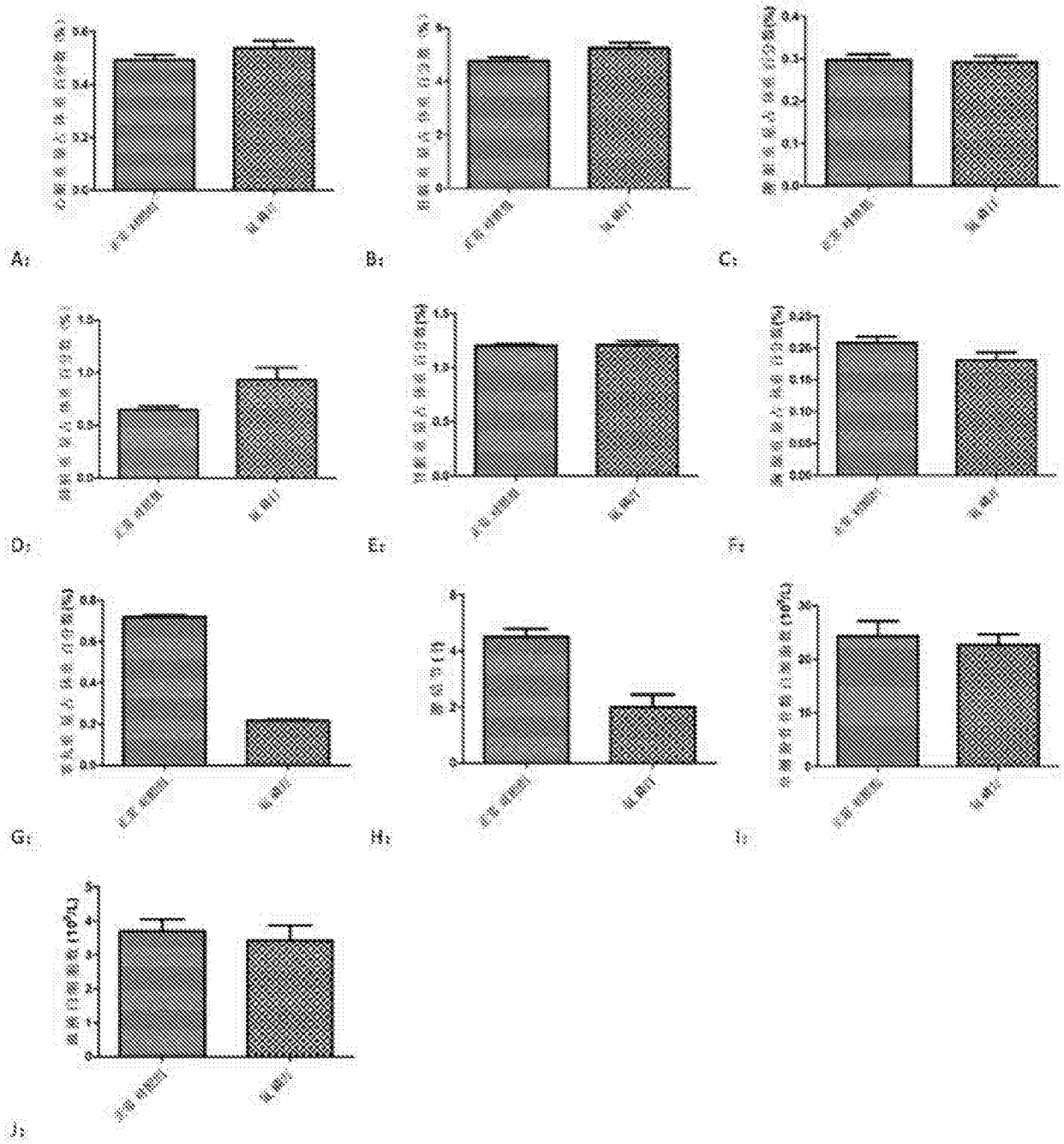


图6