

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580015232.3

[51] Int. Cl.

A61K 47/48 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

A61P 33/00 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 8 月 1 日

[11] 公开号 CN 101010103A

[22] 申请日 2005.5.4

[21] 申请号 200580015232.3

[30] 优先权

[32] 2004.5.13 [33] IT [31] RM2004A000241

[86] 国际申请 PCT/IT2005/000261 2005.5.4

[87] 国际公布 WO2005/110487 英 2005.11.24

[85] 进入国家阶段日期 2006.11.13

[71] 申请人 希格马托制药工业公司

地址 意大利罗马

共同申请人 研究和治疗肿瘤国家研究所

[72] 发明人 A·达尔波佐 S·潘克

L·莫里尼 G·加尼尼

M·O·廷蒂 C·皮萨诺

F·祖尼诺 D·阿洛阿蒂

L·维西 S·德拉瓦勒 倪明红

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商  
标事务所

代理人 陈轶兰

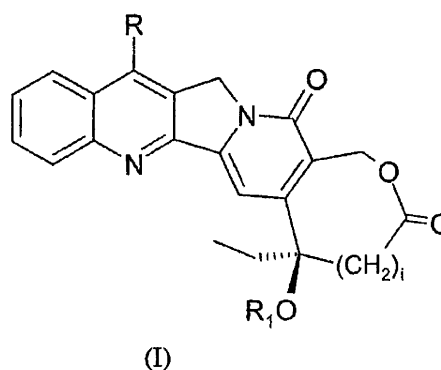
权利要求书 3 页 说明书 16 页

## [54] 发明名称

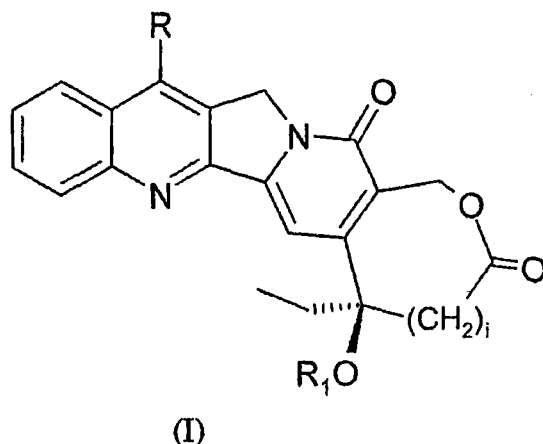
在 20 位与整联蛋白拮抗剂缀合的喜树碱衍生物

## [57] 摘要

本发明描述了通式(I)的化合物, 其中 R 和 R<sub>1</sub> 基团如说明书中所定义, 并且包括喜树碱分子在 20 位与含有 RGD 序列的环肽的缩合。所述的化合物被赋予对整联蛋白受体  $\alpha_v\beta_3$  和  $\alpha_v\beta_5$  的高亲和性和以微摩尔浓度对人肿瘤细胞系的选择性细胞毒活性。



## 1. 如下通式 (I) 的化合物:



其  $N_1$ -氧化物、外消旋混合物、其单一对映体、其单一非对映异构体、其 E 和 Z 型、其混合物、其药物上可接受的盐;

其中:

i 为 0 或 1;

R 为  $-\text{CH}=\text{N}-(\text{O})_m-\text{R}_2$  基团;

$\text{R}_1$  为  $\text{U}-\text{X}-\text{Y}$  基团;

其中 m 为 0 或 1;

$\text{R}_2$  选自下列基团组成的组: 饱和或不饱和的直链或支链  $\text{C}_1-\text{C}_7$  烷基, 条件是当 i 为 0 时,  $\text{R}_2$  不为叔丁基; 饱和或不饱和  $\text{C}_3-\text{C}_{10}$  环烷基;  $\text{C}_6-\text{C}_{14}$  芳基、含有至少一个选自 O、N、S 组成的组的杂原子的芳族或非芳族  $\text{C}_3-\text{C}_{14}$  杂环基团; 被饱和或不饱和  $\text{C}_3-\text{C}_{10}$  环烷基取代的饱和或不饱和的直链或支链  $\text{C}_1-\text{C}_7$  烷基;  $\text{C}_6-\text{C}_{14}$  芳基、含有至少一个选自 O、N、S 组成的组的杂原子的芳族或非芳族  $\text{C}_3-\text{C}_{14}$  杂环基团; 通式  $-(\text{CH}_2)_{m_1}-\text{NR}_8-(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{NR}_9-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}_9)_{p_1}-\text{H}$  的多氨基烷基, 其中  $m_1$  和  $n_1$  可以相同或不同, 为 2-6 的整数, 且  $p_1$  为 0-3 的整数, 且  $\text{R}_8$  和  $\text{R}_9$  可以相同或不同, 选自下列基团组成的组: H、直链或支链  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基、Boc、Cbz; 单糖类, 诸如 6-D-半乳糖基或 6-D-葡萄糖基; 上述基团中每一个可能被一个或多个选自以下的基团取代:  $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}-(\text{烷基}) (\text{C}_1-\text{C}_5)$ 、 $-\text{CONH}-(\text{烷基}) (\text{C}_1-\text{C}_5)$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ ;  $-\text{SO}_3-(\text{烷})$

基) ( $C_1-C_5$ ), 其中烷基为直链或支链的; 卤原子;

U 不存在或为下列基团  $-COCHR_{10}NH-$  或  $CON[(CH_2)_{n_2}NHR_7]-CH_2-$  之一, 其中  $R_{10}$  为 H 或选自下列基团组成的组: 可选地被  $C_6-C_{14}$  芳基取代的直链或支链  $C_1-C_4$  烷基或氨基-烷基  $C_1-C_4$ ;  $R_7$  为 H 或直链或支链  $C_1-C_4$  烷基;  $n_2$  为 2-6 的整数;

X 不存在或为 H 或为在下列之中选择的基团:  $-COCHR_3NH-$ 、 $-COCHR_6(CH_2)_{n_3}R_4-$ 、 $-R_4-CH_2(OCH_2CH_2)_{n_4}OCH_2R_4-$ 、 $-R_4(Q)R_4-$ 、 $-R_5[Arg-NH(CH_2)_{n_5}CO]_{n_6}R_5-$ 、 $-R_5-[N-脒基丙基-Gly]_{n_6}R_5-$ , 其中  $n_3$  为 0-5 的整数,  $n_4$  为 0-50 的整数,  $n_5$  为 2-6 的整数,  $n_6$  为 2-7 的整数;

$R_3$  为 H 或可选地被  $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$  或  $-OH$  取代的直链或支链  $C_1-C_4$  烷基;

$R_4$  选自  $-NH-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$  组成的组;

$R_5$  不存在或为基团  $-R_4(Q)R_4-$ ;

$R_6$  为 H 或  $NH_2$ ;

Q 选自下列基团组成的组: 直链或支链  $C_1-C_6$  亚烷基; 直链或支链  $C_3-C_{10}$  亚环烷基; 直链或支链  $C_2-C_6$  亚烯基; 直链或支链  $C_3-C_{10}$  亚环烯基;  $C_6-C_{14}$  亚芳基; 亚芳基 ( $C_6-C_{14}$ )-亚烷基 ( $C_1-C_6$ ); 亚烷基 ( $C_1-C_6$ )-亚芳基 ( $C_6-C_{14}$ ); 含有至少一个选自 O、N、S 组成的组的杂原子的芳族或非芳族杂环基 ( $C_3-C_{14}$ );

Y 不存在或为 H 或如下基团  $c(Arg-Gly-Asp-AA_1-AA_2)$ ,

其中:

c 指的是环;

$AA_1$  选自下列基团组成的组: (D)-Phe、(D)-Trp、(D)-Tyr、(D)-2-萘基 Ala、(D)-4-叔丁基-Phe、(D)-4,4'-联苯基-Ala、(D)-4-CF<sub>3</sub>-Phe、(D)-4-乙酰基胺-Phe;

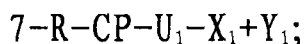
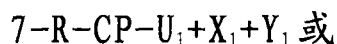
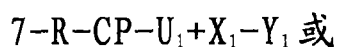
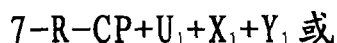
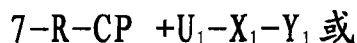
$AA_2$  选自下列基团组成的组:  $NW-CH[(CH_2)_{n_7}-CO]-CO$ 、 $NW-CH[(CH_2)_{n_7}-NH]-CO$ 、 $NW-[4-(CH_2)_{n_7}-CO]-Phe$ 、 $NW-[4-(CH_2)_{n_7}-NH]-Phe$ 、 $[NW]-Gly$ 、 $NW-Val$ , 其中 W 选自: H; 直链或支链  $C_1-C_6$  烷基;  $-(CH_2)_{n_7}-COOH$ , 其中  $n_7$  为 0-5 的整数; 4-羧苄基、4-氨基苄基;

条件是 X 和 Y 不能同时不存在。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 m 为 1。

3. 权利要求 2 的化合物, 其中  $R_2$  为饱和或不饱和的直链或支链  $C_1-C_3$  烷基。

4. 制备权利要求 1-3 中任一项的化合物的方法, 按照如下反应方案之一进行:



其中 7-R-CP 表示 7-取代的喜树碱或其类似物, 其中 R 具有与通式 I 中所定义的相同的含义,  $U_1$ 、 $X_1$  和  $Y_1$  分别表示如通式 I 中所定义的基团 U、X 和 Y, 其可选地被适当官能化和被保护。

5. 药物组合物, 含有作为活性成分的至少一种权利要求 1-2 的化合物与至少一种药物上可接受的赋形剂和/或载体的混合物。

6. 权利要求 1-2 的化合物在制备药物中的应用。

7. 权利要求 1-2 的化合物在制备被赋予拓扑异构酶 1 抑制活性的药物中的应用。

8. 权利要求 7 的应用, 用于制备具有抗癌活性的药物。

9. 权利要求 8 的应用, 其中所述的药物用于治疗非小细胞和小细胞肺癌、结肠直肠肿瘤、前列腺癌、成胶质细胞瘤和神经母细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、胃肠癌、肝癌、卡波西肉瘤、肾癌、肉瘤和骨肉瘤、睾丸癌、乳腺癌、胰腺癌、黑素瘤、膀胱癌和头颈癌。

10. 权利要求 1-2 的化合物在制备用于预防或治疗转移形式的药物中的应用。

11. 权利要求 7 的应用, 用于制备具有抗寄生虫活性的药物。

12. 权利要求 7 的应用, 用于制备具有抗病毒活性的药物。

## 在 20 位与整联蛋白拮抗剂缀合的喜树碱衍生物

### 发明领域

本发明涉及具有细胞毒活性的由含有 RGD 序列的环肽类与喜树碱衍生物缀合组成的化合物，其制备方法，其作为药物的应用和含有它们的组合物。

特别地，本发明中所述的化合物被赋予了对整联蛋白 $\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_v\beta_5$ 的高亲和性以及以微摩尔浓度对人细胞系的选择性细胞毒活性。

### 发明背景

化疗抗癌药为治疗窗最受限的药物。实际上，由于其细胞毒活性为非选择性的，所以它们可以无差别地损害它们所接触的机体的所有细胞。

目前存在使细胞毒性剂选择性定向针对肿瘤细胞的问题，以使活性剂在不损害健康周围组织细胞的情况下发挥其活性，或至少尽可能地限制所述的损害。

据文献报导，通过使用选择性环肽类，其参考化合物被认为是环五肽 c(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val) (JACS 1997, 119, 1328-35; 国际专利申请 WO 97/06791)，或通过使用单克隆抗体 (Cell, 1994, 79, 1157-64)，封阻整联蛋白 $\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_v\beta_5$ ，导致血管发生阻滞并且使肿瘤生长减少。此外，还观察到了抗转移作用 (J. Clin. Invest., 1995, 96, 1815)。Brooks 等 (Science, 1994, 264, 569-71) 报导了与正常组织休眠细胞相比肿瘤脉管系统的内皮细胞和肿瘤细胞自身优先表达整联蛋白 $\alpha_v\beta_3$ 。在处于晚期临床研发阶段的化合物中，我们可以提及 c(Arg-Gly-Asp-D-Phe-MeVal) 或 EMD121974 或西仑吉肽。

Ruoslati 和合作者 (Current Opinion in Oncology, 1998, 10, 560-5) 显示结合肿瘤内皮的 RGD 类似物一旦与细胞毒性剂多柔比星缀

合就形成比单独多柔比星更有效和毒性更低的化合物。这些作者还证实, 无容置疑, 这种作用可归因于与 RGD 缀合, 因为结合被游离肽本身所拮抗(Arap, Pasqualini 和 Ruoslati, Science, 1998, 279, 377-380)。后来, 相同的作者还进行了使促编程性细胞死亡肽序列与 RGD 类似物化学结合的其它实验, 证实新化合物对血管发生内皮细胞具有选择性毒性并且在小鼠中具有抗癌活性(Ruoslati, Nature Medicine, 1999, 5, 1032-8)。

Marcus 等在国际专利申请 WO 01/17563 中描述了通过由一个或多个氨基酸组成的间隔基与整联蛋白  $\alpha_v\beta_3$  和  $\alpha_v\beta_5$  的非肽抑制剂拮抗剂缀合的细胞毒性剂诸如喜树碱的特异性抗癌活性。

Aoki 等在 Cancer Gene Therapy, 2001, 8, 783-787 中描述了与 RGD 序列缀合的组氨酰化寡赖氨酸的特异性抗癌活性, 揭示了在小鼠中对肿瘤的寻靶作用。

已经提出了由整联蛋白介导的在细胞表面上结合的构思用于基因转运(Hart 等, J. Biol. Chem. , 1994, 269, 12468-12474)。

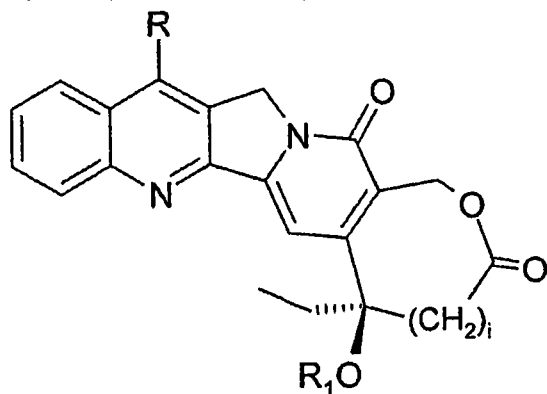
现在已经发现在 20 位与含有 RGD 序列的环肽衍生物缀合(可能通过适当的间隔基)的 7-亚氨基甲基或 7-氧甲基喜树碱衍生物被赋予了高的选择性的抗癌活性, 并可以有利地用于制备治疗肿瘤的药物。

本发明的化合物因其对肿瘤细胞的选择性细胞毒活性而产生了具有较少和严重程度较低的副作用的药物。

### 本发明的描述

本发明的目的在于与含有 RGD 序列的环肽衍生物缀合的喜树碱衍生物。所得分子保存了未改变的原始喜树碱的细胞毒性能和亲和性与对非缀合的环肽类所观察到的相当的整联蛋白结合特性。这种组合的结果有利于细胞毒性剂浓集在那些最多表达  $\alpha_v\beta_3$  和  $\alpha_v\beta_5$  型整联蛋白的细胞中(寻靶)。细胞毒性剂以缀合形式和/或通过酶或水解作用形成的游离形式发挥其胞内活性。

本发明的主要目的在于如下通式 (I) 的化合物:



其  $N_1$ -氧化物、外消旋混合物、其单一对映体、其单一非对映异构体、其 E 和 Z 型、其混合物、其药物上可接受的盐;

其中:

i 为 0 或 1;

R 为  $-\text{CH}=\text{N}-(\text{O})_m-\text{R}_2$  基团;

$\text{R}_1$  为 U-X-Y 基团;

其中 m 为 0 或 1;

$\text{R}_2$  选自下列基团组成的组: 饱和或不饱和的直链或支链  $\text{C}_1-\text{C}_7$  烷基, 条件是当 i 为 0 时,  $\text{R}_2$  不为叔丁基; 饱和或不饱和  $\text{C}_3-\text{C}_{10}$  环烷基;  $\text{C}_6-\text{C}_{14}$  芳基、含有至少一个选自 O、N、S 组成的组的杂原子的芳族或非芳族  $\text{C}_3-\text{C}_{14}$  杂环基团; 被饱和或不饱和  $\text{C}_3-\text{C}_{10}$  环烷基取代的饱和或不饱和的直链或支链  $\text{C}_1-\text{C}_7$  烷基;  $\text{C}_6-\text{C}_{14}$  芳基、含有至少一个选自 O、N、S 组成的组的杂原子的芳族或非芳族  $\text{C}_3-\text{C}_{14}$  杂环基团; 通式  $-(\text{CH}_2)_{m_1}-\text{NR}_8-(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{NR}_9-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}_9)_{p_1}-\text{H}$  的多氨基烷基, 其中  $m_1$  和  $n_1$  可以相同或不同, 为 2-6 的整数, 且  $p_1$  为 0-3 的整数, 且  $\text{R}_8$  和  $\text{R}_9$  可以相同或不同, 选自下列基团组成的组: H、直链或支链  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基、Boc、Cbz; 单糖类, 诸如 6-D-半乳糖基或 6-D-葡萄糖基; 上述基团中每一个可能被一个或多个选自以下的基团取代:  $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}-(\text{烷基}) (\text{C}_1-\text{C}_5)$ 、 $-\text{CONH}-(\text{烷基}) (\text{C}_1-\text{C}_5)$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3-(\text{烷基}) (\text{C}_1-\text{C}_5)$ , 其中烷基为直链或支链的; 卤原子;

U 不存在或为下列基团  $-\text{COCHR}_{10}\text{NH}-$  或  $\text{CON}[(\text{CH}_2)_{n_2}\text{NHR}_7]-\text{CH}_2-$  之一, 其中  $\text{R}_{10}$  为 H 或选自下列基团组成的组: 可选地被  $\text{C}_6-\text{C}_{14}$  芳基或氨基-

烷基  $C_1-C_4$  取代的直链或支链  $C_1-C_4$  烷基;  $R_7$  为 H 或直链或支链  $C_1-C_4$  烷基;  $n_2$  为 2-6 的整数;

$X$  不存在或为 H 或为在下列之中选择的基团:  $-\text{COCHR}_3\text{NH}-$ 、 $-\text{COCHR}_6(\text{CH}_2)_{n_3}\text{R}_4-$ 、 $-\text{R}_4-\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{n_4}\text{OCH}_2\text{R}_4-$ 、 $-\text{R}_4(\text{Q})\text{R}_4-$ 、 $-\text{R}_5[\text{Arg-NH}(\text{CH}_2)_{n_5}\text{CO}]_{n_6}\text{R}_5-$ 、 $-\text{R}_5-[\text{N-胍基丙基-Gly}]_{n_6}\text{R}_5-$ , 其中  $n_3$  为 0-5 的整数,  $n_4$  为 0-50 的整数,  $n_5$  为 2-6 的整数,  $n_6$  为 2-7 的整数;

$R_3$  为 H 或可选地被  $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$  或  $-\text{OH}$  取代的直链或支链  $C_1-C_4$  烷基;

$R_4$  选自  $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$  组成的组;

$R_5$  不存在或为基团  $-\text{R}_4(\text{Q})\text{R}_4-$ ;

$R_6$  为 H 或  $\text{NH}_2$ ;

$Q$  选自下列基团组成的组: 直链或支链  $C_1-C_6$  亚烷基; 直链或支链  $C_3-C_{10}$  亚环烷基; 直链或支链  $C_2-C_6$  亚烯基; 直链或支链  $C_3-C_{10}$  亚环烯基;  $C_6-C_{14}$  亚芳基; 亚芳基 ( $C_6-C_{14}$ )-亚烷基 ( $C_1-C_6$ ); 亚烷基 ( $C_1-C_6$ )-亚芳基 ( $C_6-C_{14}$ ); 含有至少一个选自 O、N、S 组成的组的杂原子的芳族或非芳族杂环基 ( $C_3-C_{14}$ );

$Y$  不存在或为 H 或如下基团  $c(\text{Arg-Gly-Asp-AA}_1\text{-AA}_2)$ ,

其中:

$c$  指的是环;

$\text{AA}_1$  选自下列基团组成的组: (D)-Phe、(D)-Trp、(D)-Tyr、(D)-2-萘基 Ala、(D)-4-叔丁基-Phe、(D)-4,4'-联苯基-Ala、(D)-4- $\text{CF}_3$ -Phe、(D)-4-乙酰基氨基-Phe;

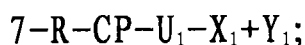
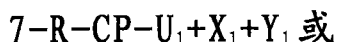
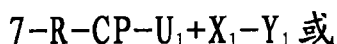
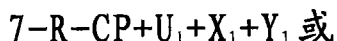
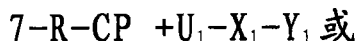
$\text{AA}_2$  选自下列基团组成的组:  $\text{NW-CH}[(\text{CH}_2)_{n_7}\text{-CO}]\text{-CO}$ 、 $\text{NW-CH}[(\text{CH}_2)_{n_7}\text{-NH}]\text{-CO}$ 、 $\text{NW-[4-(CH}_2)_{n_7}\text{-CO]Phe}$ 、 $\text{NW-[4-(CH}_2)_{n_7}\text{-NH]Phe}$ 、 $[\text{NW}]\text{-Gly}$ 、 $\text{NW-Val}$ , 其中  $W$  选自 H; 直链或支链  $C_1-C_6$  烷基;  $-(\text{CH}_2)_{n_7}\text{-COOH}$ , 其中  $n_7$  为 0-5 的整数; 4-羧苄基、4-氨基苄基;

条件是  $X$  和  $Y$  不能同时不存在。

可以使用本文下述和对本发明优选化合物例示的方法制备通式 (I) 的化合物。该方法构成了本发明的另一个目的。

基本上,作为本发明目的的通式(I)的化合物通过可能经由合适的桥(表示为" $U_1-X_1$ ")官能化的 7-取代的喜树碱或其类似物(表示为" $7-R-CP$ ")与环肽衍生物(表示为" $Y_1$ ")缩合来制备。

可以按照下列反应方案之一进行缩合反应:



其中 7-R-CP 表示 7-取代的喜树碱或类似物,其中 R 具有与通式(I)中定义的不同含义, $U_1$ 、 $X_1$ 和  $Y_1$ 分别表示如通式 I 中所定义的基团 U、X 和 Y,可能被适当官能化和被保护,以便获得通式 I 的缀合的化合物。

必须指出其中 U、X 或 Y 不存在的通式(I)的化合物还具有作为抗增殖药或细胞毒性剂的活性并且由此被视为是本发明的组成部分。

使用常规方法进行这些反应,例如 S. S. Dharap 等在 Journal of Controlled Release 2003, 91, 61-73、R. Bhatt 在 Journal of Medicinal Chem. 2003, 46, 190-3 中所述的那些方法。

可以按照以本申请人名义提交的专利 W02003/101995 中所述的操作步骤制备带有修饰的内酯环的喜树碱( $i=1$ )。

如实施例 4-6 中所述,可以按照常规肽合成技术制备环肽类  $Y_1$ 。可以在固相或在溶液中进行肽合成。

一旦获得了所需的环肽,就将其以被保护形式用于缩合反应,并且仅在获得最终化合物后除去保护基。使用公知方法例如通过使用纯三氟乙酸的酸性条件或在有氯化有机溶剂存在下进行脱保护。

使用本领域技术人员公知的方法获得喜树碱衍生物。

本发明中所述的化合物为拓扑异构酶 I 抑制剂且由此可用作药物,特别是用于治疗得益于抑制所述的拓扑异构酶的疾病。特别地,本发明的化合物表现出抗增殖活性且由此用于其治疗特性,并且具有

使其适合于药物组合物配制的理化特性。

药物组合物含有至少一种通式(I)的化合物作为活性成分,其用量以便产生显著的治疗作用。本发明涵盖的组合物是完全常规的并且使用制药工业中通常实施的方法获得。按照选择的给药途径,组合物为固体或液体形式并适合于口服、非肠道或静脉内给药。本发明的组合物含有至少一种药物上可接受的载体或赋形剂连同活性成分。特别可以使用制剂辅剂,例如增溶剂、分散剂、悬浮剂或乳化剂。

通式(I)的化合物还可以与其它活性成分联用,例如抗癌药或具有抗寄生虫或抗病毒活性的其它药物,既可以为单独分开的剂型,也可以在单一剂型中。

本发明的化合物可用作具有抗癌活性的药物,例如在非小细胞(non-microcytoma)和小细胞肺癌或在结肠直肠癌或前列腺癌、成胶质细胞瘤和神经母细胞瘤、子宫颈癌、卵巢癌、胃肠癌、肝癌、卡波西肉瘤、肾癌、肉瘤和骨肉瘤、睾丸癌、乳腺癌、胰腺癌、黑素瘤、膀胱癌和头颈癌中具有抗癌活性的药物。本发明化合物提供的优点之一在于该分子的喜树碱部分固有的抗拓扑异构酶活性与该分子的环肽部分提供的整联蛋白抑制活性的组合。结果为本发明化合物将在肿瘤学领域中被从事该领域的技术人员有利接受的可能的联合作用。实际上,含有 Arg-Gly-Asp 序列的环肽部分不仅使所述分子定向针对表达整联蛋白的肿瘤,而且一旦达到靶物就能够发挥从该分子的细胞毒性部分的内化到整联蛋白抑制活性的多种功能,从而产生优点,特别是在抑制肿瘤血管发生方面。环肽部分一旦从喜树碱部分分离,还能够在距肿瘤部位一段距离处发挥其作用,且由此本发明的化合物还可用于预防或治疗转移形式。

作为本发明目的的药物还可以用于治疗寄生虫疾病。

下列实施例进一步解释了本发明。

使用缩写如下:

Aad (氨基己二酸);

Amb (氨基苄基);

Amp (氨基苯丙氨酸) ;  
Boc (叔丁氧羰基);  
CSA (樟脑磺酸);  
CTH (催化转移氢化);  
DCC (二环己基碳二亚胺);  
DCM (二氯甲烷);  
DIEA (二异丙基乙胺) ;  
DMF (二甲基甲酰胺);  
Dy(Otf<sub>3</sub>) 三氟甲磺酸镱;  
Fmoc (9-芴甲氧羰基);  
HOBT (羟基苯并三唑);  
NMP (N-甲基-吡咯烷酮);  
PhI (邻苯二甲酰基);  
Pmc (五甲基色满-6-磺酰基);  
TBTU (四氟硼酸-0-苯并三唑-1-基-四甲基脌鎓);  
TFA (三氟乙酸)。

### 实施例

#### 实施例 1

#### c(Arg(Pmc)-Gly-Asp(OtBu)-D-Phe-Amp)

#### (被保护的 ST2581)的合成

将 1.587 mmol Fmoc-Gly-Res (Res = Sasrin Resin®, Bachem) 在搅拌下悬浮于 75 ml DMF 中 30 分钟, 此后加入 18 ml 吡啶, 再继续搅拌 30 分钟。将过滤并且用 DMF 洗涤的树脂悬浮于 50 ml NMP (N-甲基-吡咯烷酮) 中 15 分钟, 此后加入 Fmoc-Arg(Pmc)-OH、HOBT、TBTU 和 DIEA(各 3.174 mmol); 搅拌 2 小时后, 过滤该混悬液并且用 DMF 洗涤。在使用吡啶脱保护后, 依次使用其它氨基酸重复偶联, 每次如上所述进行操作, 即: Fmoc-Amp(Cbz)-OH、Fmoc-D-Phe-OH 和 Fmoc-Asp(OtBu)-OH。在 Fmoc-N-末端最终脱保护后, 使用 45 ml 1% 在 DCM 中的 TFA 使线性五肽从树脂上释放。将其溶于约 1 l 的 CH<sub>3</sub>CN,

并且加入 4.761 mmol HOBT 和 TBTU 和 10 ml DIEA; 将该溶液保持搅拌 30 分钟, 蒸发溶剂至小体积并且使用水完成产物沉淀。将过滤的粗产物溶于 27 ml MeOH 和 DMF 1:1 的混合物; 加入 5 mmol 甲酸铵 (ammonium formate) 和 0.55 g 10% Pd/C 并且在室温下搅拌 30 分钟。用 C 盐过滤该混悬液并且使其干燥。通过制备型 RP-HPLC 纯化残余物 (柱: Alltima® C-18, Alltech; 流动相 50%CH<sub>3</sub>CN 在水+0.1%TFA 中; 保留时间 (Rt) = 9.13 分钟)。得到 483 mg 白色粉末。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.3, 8.07, 8.04, 7.90, 7.80, 7.33, 7.15, 7.07, 4.62, 4.50, 4.35, 4.12, 4.01, 3.15, 3.03, 2.96-2.65, 2.58, 2.48, 2.32, 2.02, 1.75, 1.50, 1.35, 1.23。

分子量 (Maldi-Tof): 973

### 实施例 2

c (Arg (Pmc)-Gly-Asp (OtBu)-D-Phe-Aad)

(被保护的 ST2650) 的合成

正如实施例 1 中所述处理 0.69 mmol Fmoc-Gly-Res, 差别在于在此情况中以二肽 Fmoc-D-Phe-Aad (OBzl)-OH 形式加入第三和第四个氨基酸。在通过 CTH 脱保护并且使用制备型 RP-HPLC (流动相: 66%CH<sub>3</sub>CN 在水+0.1%TFA 中; Rt = 17.29 分钟) 纯化粗产物后得到 187 mg 纯肽。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.23, 4.58, 4.20-3.90, 3.28, 3.05, 2.99, 2.85, 2.74 - 2.35, 2.15, 2.05, 1.85-1.25。

分子量 (Maldi-Tof): 940

### 实施例 3

c (Arg (Pmc)-Gly-Asp (OtBu)-D-Phe-N-Me-Amp)

(被保护的 ST2700) 的合成

向达到回流的 Fmoc-Phe (4-Pht-N-CH<sub>2</sub>)-COOH 在无水甲苯中的混悬液中加入 2 eq CSA 和 20 eq 低聚甲醛, 分成 4 部分间隔 15 分钟加入。将该混合物冷却, 使用 120 ml 甲苯稀释并且用 5%NaHCO<sub>3</sub> 和水洗

涤。在蒸发溶剂后，将残余物溶于 15 ml  $\text{CHCl}_3$  + 15 ml TFA + 700  $\mu\text{l}$   $\text{Et}_3\text{SiH}$ ；将该混合物置于暗处搅拌 42 小时。在蒸发溶剂后，通过硅胶过滤纯化残余物。总产率：90%。

如实施例 1 中所述在固相中合成线性肽，插入如上所述制备的作为第三个氨基酸的 Fmoc-N-Me-Phe-(4-Pht-N- $\text{CH}_2$ )- $\text{COOH}$ 。在这种情况下，使用 30% 在 DMF 中的二异丙胺 (300 eq) 溶液进行树脂上 N-Fmoc-末端的脱保护 (因为存在邻苯二甲酰亚胺)。环化后，将 500 mg 肽趁热溶于 10 ml 无水 EtOH，向其中加入 0.9 ml  $\text{NH}_2\text{-NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$  在乙醇中的 1 M 溶液。在回流状态下加热 2 小时后，蒸发溶剂并且在剧烈振摇下将残余物吸收于 10 ml DCM + 10 ml  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液。在蒸发后从有机相中回收粗的终产物并且通过制备型 RP-HPLC 纯化 (流动相：52%  $\text{CH}_3\text{CN}$  在水 + 0.1% TFA 中； $R_t$  = 10 分钟)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.29–7.66, 7.38–7.07, 4.95–4.77, 4.09, 3.41, 3.05–2.81, 2.51, 2.05, 1.74, 1.40, 1.26。

分子量 (Maldi-Tof): 987

#### 实施例 4

c[Arg(Pmc)-Gly-Asp(OtBu)-D-Phe-Amp(CO-( $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub>- $\text{COOH}$ )]

(被保护的 ST2649) 的合成

将 120 mg 环肽 c[Arg(Pmc)-Gly-Asp(OtBu)-D-Phe-Amp]·TFA (如实施例 1 中所述制备) 与化学计算量的 TEA 和琥珀酸酐一起溶于 3.6 ml DCM-DMF 2: 1 的混合物。1 小时后，用 30 ml DCM 稀释该反应混合物并且用水洗涤。干燥和浓缩有机相得到残余物，为 100 mg 纯产物。分析型 RP-HPLC: 柱: Purosphere STAR<sup>®</sup>, Merck; 流动相: 45%  $\text{CH}_3\text{CN}$  在水 + 0.1% TFA 中； $R_t$  = 13.17 分钟。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.20–7.75, 7.19–7.02, 4.58, 4.45, 4.36, 4.30, 4.20, 4.05, 3.00, 2.97–2.57, 1.83, 1.62, 1.32。

分子量 (Maldi-Tof): 1073

### 实施例 5

#### c (Arg (Pmc)-Gly-Asp (OtBu)-D-Phe-N-Amb-Gly)

#### (被保护的 ST2701) 的合成

向 1.22 mmol 的 Boc-保护的-N-苄基-2-氨基-2-氧-3-氧杂环戊烷-1-羧酸在 6 ml THF 中的溶液中加入 1.83 mmol TEA 并且滴加 1.22 mmol 溴乙酸苄酯在 2 ml THF 中的溶液。将该混合物在搅拌下保持过夜，此后蒸发溶剂并且在快速柱上纯化残余物 (CHCl<sub>3</sub>-EtOAc, 9: 1)。得到 0.69 mmol N-(4-Boc-NH-CH<sub>2</sub>-苄基)-甘氨酸苄酯。

将 250 mg Fmoc-D-Phe-OH 溶于 27 ml DCM 并且加入 40  $\mu$ l 双光气和 230  $\mu$ l 均-可力丁；15 分钟后，加入 190 mg 先前制备的酯（溶于 3 ml DCM）。3 小时后，将 80  $\mu$ l N-Me-哌嗪加入到该反应混合物中并且搅拌 10 分钟，此后用 10 ml DCM 稀释该混合物并且用水、0.5N HCl、水、5% NaHCO<sub>3</sub> 和水进行萃取。在蒸发溶剂后，通过硅胶快速色谱法纯化残余物 (DCM-EtOAc, 9: 1)。产率：80%。

向溶于 6 ml MeOH 中的 100 mg 由此获得的产物中加入 76  $\mu$ l AcOH 和 42 mg HCOONH<sub>4</sub> 并且将该混合物冷却至 0℃，且加入 50 mg 10% Pd/C。30 分钟后，用 C 盐过滤该反应混合物。使滤液干燥并且在快速柱上纯化 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH 9: 1)。产率：90%。

将 190 mg 由此获得的产物溶于 1.2 ml TFA 并且使其干燥 (Boc 脱保护)；将残余物重新溶于 9 ml 10%Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> + 6 ml 二噁烷，冷却至 0℃并且滴加 120  $\mu$ l 苄氧羰基氯用 3 ml 二噁烷稀释的溶液。在室温下搅拌 1 小时后，在真空中进行蒸发至小体积，此后用水稀释该混合物，用 HCl 使 pH 降至 1 并且使用 EtOAc 进行萃取。在蒸发溶剂后，通过硅胶过滤纯化残余物，使用 CHCl<sub>3</sub>-MeOH (8: 2) 洗涤。纯二肽产率：82%。

如实施例 1 中所述处理 0.69 mmol Fmoc-Gly-Res。在 Arg 后，顺次加入先前制备的二肽 Fmoc-D-Phe-N(4-Cbz-NH-CH<sub>2</sub>-苄基)-G1。在通过 CTH 使 Cbz 脱保护后，通过制备型 RP-HPLC 纯化粗产物 c (Arg (Pmc)-Gly-Asp (OtBu)-D-Phe-N-Amb-Gly) (流动相：50%CH<sub>3</sub>CN 在水+0.1%TFA 中；Rt = 10.5 分钟)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.29–7.66, 7.44–6.90, 5.15, 4.72–4.18, 4.20, 4.05–3.32, 3.15, 3.06, 2.70, 2.51, 2.49, 2.01, 1.80–1.35, 1.49, 1.35, 1.23。

分子量 (Maldi-Tof) : 973

### 实施例 6

#### c(Arg(Pmc)-Gly-Asp(OtBu)-D-Phe-Amp(CO-CH<sub>2</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-CH<sub>2</sub>-COOH))的合成

向 200 mg c(Arg(Pmc)-Gly-Asp(OtBu)-D-Phe-Amp)·TFA (如实施例 1 中所述获得) 在 4 ml 3: 1 DCM-DMF 混合物中的溶液中加入大大过量的乙二醇二酸。向同一溶液中加入 DIEA (3 eq) 和 DCC (2 eq)。将该混合物搅拌过夜, 此后用 DCM 稀释并且用水洗涤。

通过蒸发有机相回收粗产物并且通过快速色谱法纯化 (流动相:  $\text{CHCl}_3$ -MeOH 7: 3 + 1% AcOH); 收集合并含有产物的级分, 用水洗涤, 脱水并且使其变干, 且得到残余物, 为 157 mg 纯产物。

分析型 RP-HPLC: (柱: Purosphere STAR<sup>®</sup>, Merck; 流动相: 50% 在水中的  $\text{CH}_3\text{CN}$  50% + 0.1% TFA;  $R_t$  = 10.96)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.35–7.92, 7.20–7.00, 4.65, 4.50, 3.94, 3.60–3.45, 3.00–2.60, 2.55, 2.45, 2.30, 2.00, 1.70, 1.50, 1.30, 1.20。  
分子量 (Maldi-Tof): 相应于使用的不同分子量的乙二醇。

### 喜树碱衍生物-通式(I)化合物的合成

#### 实施例 7

##### 7-R-CP (20-O-Val)的合成

将 1 mmol 7-R-CP, 0.6 mmol of  $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ 、3 mmol 二甲氨基吡啶和 3 mmol Boc-Val-OH 悬浮于 15 ml 无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  并且使其达到  $-10^\circ\text{C}$ ; 在 30 分钟后, 加入 3.1 mmol DCC, 并且在  $-10^\circ\text{C}$  下再经过 30 分钟后, 使该反应混合物达到室温。2 小时后, 用另 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀释该反应体系, 用 1N HCl、 $\text{NaHCO}_3$  洗涤并且用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。通过使用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH

97: 3 的 SiO<sub>2</sub> 色谱法纯化粗产物。

在 0℃ 下将中间产物 [N-Boc] 在 DCM/TFA (75/25) 中脱保护, 产率定量。将由此获得的化合物用于直接结合环肽类 Y<sub>1</sub>, 或作为进一步的中间体, 其可用于结合第二残基 (参见实施例 8-9)。

### 实施例 7 (二)

#### 7-[CH=N-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(N)-吗啉]-CP (20-0-Va1)-(ST2896) 的合成

正如上所述进行实施例 7 以获得通式 (I) 的化合物, 其中 R 为基团 -CH=N-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-吗啉 (即其中 m 为 0 且 R<sub>2</sub> 为亚乙基 (N) 吗啉), i 为 0 且 R<sub>1</sub> 为 Va1。中间体 [N-Boc]-保护的产物表现出如下实验数据:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.09, 8.20-8.25, 7.81-7.88, 7.68-7.75, 7.32, 5.65-5.74, 5.38-5.47, 5.41, 5.00-5.04, 4.57-4.59, 4.31-4.38, 3.77-3.81, 2.89-2.94, 2.66-2.71, 2.14-2.38, 1.54, 0.92-1.07。

分子量 (ESI<sup>-</sup>) : 702.5 (M-1)

在 0℃ 下 DCM/TFA (75/25) 中使该中间体脱保护而得到定量产率的 ST2896。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.09, 8.20-8.25, 7.81-7.88, 7.68-7.75, 7.32, 5.65-5.74, 5.38-5.47, 5.41, 5.00-5.04, 4.57-4.59, 4.31-4.38, 3.77-3.81, 2.89-2.94, 2.66-2.71, 2.14-2.38, 0.92-1.07。

分子量 (ESI<sup>+</sup>) : 604.7 (M+1)

### 实施例 8

#### 7-R-CP (20-0-Va1-Asp) 的合成

在 0℃ 下将 1 mmol 实施例 7 中获得的化合物和 3.7 mmol DIPEA 以该顺序加入到 1.2 mmol 合适保护的天冬氨酸、1.8 mmol HOBt 和 1.4 mmol EDC 在 DMF 中的溶液中。将该反应混合物在室温下保持过夜, 此后使其分配在水与二氯甲烷之间, 并且通过使用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 96: 4 的 SiO<sub>2</sub> 色谱法纯化由此获得的粗产物而得到为黄色固体的产物, 产率为 66%。

### 羧基的脱保护

在 20 psi 下用  $H_2/10\%Pd-C$  氢解苄酯, 在使用  $CH_2Cl_2/MeOH$  94: 6 纯化后得到 70% 产率。

### 实施例 8 (二)

#### 7-[CH=N-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-吗啉]-CP (20-0-Val-Asp)-(ST3240) 的合成

正如上所述进行实施例 8 以获得通式 (I) 的化合物, 其中 R 为基团 -CH=N-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-吗啉 (即其中 m 为 0 且 R<sub>2</sub> 为亚乙基 (N) 吗啉), i 为 0 且 R<sub>1</sub> 为 Val-Asp。中间体 [N-Boc]-保护的产物表现出如下实验数据:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.09, 8.18-8.30, 7.66-7.83, 7.24-7.37, 7.19, 5.72-5.91, 5.63-5.72, 5.38-5.46, 5.40, 4.70-4.72, 4.49-4.59, 3.75-3.80, 3.10-3.21, 2.82-2.87, 2.58-2.66, 2.11-2.39, 1.74-1.88, 0.92-1.06。

分子量 (ESI<sup>-</sup>): 641.6 (M-1)

在 0℃ 下 DCM/TFA (75/25) 中使该中间体脱保护而得到定量产率的 ST3240。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.09, 8.18-8.30, 7.66-7.83, 7.24-7.37, 7.19, 5.72-5.91, 5.63-5.72, 5.38-5.46, 5.40, 4.70-4.72, 4.49-4.59, 3.75-3.80, 3.10-3.21, 2.82-2.87, 2.58-2.66, 2.11-2.39, 1.74-1.88, 0.92-1.06。

分子量 (ESI<sup>+</sup>): 543.7 (M+1)

### 实施例 9

#### 7-R-CP (20-0-Val-COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH) 的合成

将 1 mmol 脱保护的在实施例 7 中获得的化合物溶于 10 ml 无水吡啶并且在使该溶液达到 0℃ 后, 加入 2.5 mmol 琥珀酸酐; 使该混合物恢复到室温 1 小时。除去溶剂, 将残余物吸收于  $CH_2Cl_2$  并且用 0.5N HCl 洗涤有机相。通过使用  $CH_2Cl_2/MeOH$  95: 5 的 SiO<sub>2</sub> 色谱法纯化粗产物而得到为黄色固体的预期产物, 产率为 90%。

## 与环肽类缀合的喜树碱衍生物-通式(I)化合物的合成

### 实施例 10

#### 20-0-(7-R-CP)-c(Arg(Pmc)-Gly-Asp(OtBu)-D-Phe-Amp)缀合物的合成

向冷却至 0℃ 的 1.2 mmol 实施例 8 或 9 中获得的化合物在无水 DMF 中的溶液中加入 2.1 mmol HOBt 和 1.4 mmol EDC 并且将所得混合物搅拌 30 分钟, 此后顺次加入 1 mmol 实施例 1 中制备的被保护的 ST2581 和 DIPEA。在保持过夜后, 使该混合物分配在水与二氯甲烷之间且然后用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机相并通过使用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 92: 8 的 SiO<sub>2</sub> 色谱法纯化粗产物而得到预期产物, 产率为 55% - 65%。

#### 缀合产物的脱保护

使用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA 1: 1 进行最终的脱保护 2 小时, 使该混合物从 0℃ 达到室温; 该操作后进行离子交换树脂步骤, 得到为盐酸盐的产物。

### 实施例 10 (二)

#### 20-0-[7-(CH=N-O-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-吗啉)]-CP)-c(Arg(Pmc)-Gly-Asp(OtBu)-D-Phe-Amp)缀合物-(ST3241)的合成

正如上所述进行实施例 10 并且使被保护的 ST2581 与实施例 8 (二)中制备的喜树碱衍生物 ST3240 之间缀合而得到具有如下特性的称作 ST3241 的化合物:

分子量(ESI<sup>+</sup>) : 1367.5 (M+1)

### 实施例 11

#### 生物学结果

#### 与整联蛋白 $\alpha_v\beta_3$ 受体的结合

在缓冲液(20 mM Tris, pH 7.4, 150 mM NaCl, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM MnCl<sub>2</sub>)中将纯化的  $\alpha_v\beta_3$  受体(Chemicon, cat. CC1020)稀释至浓度为 0.5  $\mu$ g/ml。将 100  $\mu$ l 等分部分加入到 96-孔平板中并且在 +4℃ 下保温过夜。用缓冲液(50 mM Tris, pH 7.4, 100 mM NaCl, 2

mM  $\text{CaCl}_2$ , 1 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1 mM  $\text{MnCl}_2$ , 1%牛血清白蛋白)将平板洗涤一次且然后再在室温下保温 2 小时。用相同缓冲液将平板洗涤两次并且在室温下在有竞争配体存在下与放射性配体 [ $^{125}\text{I}$ ] 锯鳞血抑肽 (echistatin) (Amersham Pharmacia Biotech) 0.05 nM 一起保温 3 小时。在保温结束时, 洗涤各孔并且使用  $\gamma$  计数器 (Packard) 测定放射性。在有过量冷锯鳞血抑肽 (1 $\mu\text{M}$ ) 存在下测定配体的非特异性结合。

### 与整联蛋白 $\alpha_v\beta_5$ 受体的结合

在缓冲液 (20 mM Tris, pH 7.4, 150 mM NaCl, 2 mM  $\text{CaCl}_2$ , 1 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1 mM  $\text{MnCl}_2$ ) 中将纯化的  $\alpha_v\beta_5$  受体 (Chemicon, cat. CC1020) 稀释至浓度为 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。将 100  $\mu\text{l}$  等分部分加入到 96-孔平板中并且在 +4 $^\circ\text{C}$  下保温过夜。用缓冲液 (50 mM Tris, pH 7.4, 100 mM NaCl, 2 mM  $\text{CaCl}_2$ , 1 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1 mM  $\text{MnCl}_2$ , 1%牛血清白蛋白) 将平板洗涤一次且然后再在室温下保温 2 小时。用相同缓冲液将平板洗涤两次并且在室温下在有竞争配体存在下与放射性配体 [ $^{125}\text{I}$ ] 锯鳞血抑肽 (Amersham Pharmacia Biotech) 0.15 nM 一起保温 3 小时。在保温结束时, 洗涤各孔并且使用  $\gamma$  计数器 (Packard) 测定放射性。在有过量冷锯鳞血抑肽 (1 $\mu\text{M}$ ) 存在下测定非特异性配体结合。

### IC<sub>50</sub> 参数的评价

将产物对玻连蛋白受体的亲和性表示为 IC<sub>50</sub> 值 $\pm$ SD, 即表示为能够抑制 50% 特异性放射性配体-受体结合的浓度。使用 "ALLFIT" 软件研究 IC<sub>50</sub> 参数。

### 结果

所有检验的 RGD 肽类均表现出对  $\alpha_v\beta_3$  和  $\alpha_v\beta_5$  整联蛋白受体的显著亲和性, IC<sub>50</sub> 值在纳摩尔级。特别地, 在抑制锯鳞血抑肽与  $\alpha_v\beta_3$  整联蛋白结合中最具活性的为 ST2581 (IC<sub>50</sub> = 1.7 nM)。

表 1

RGD 肽类对玻连蛋白 $\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_v\beta_5$ 受体的亲和性

| 化合物    | $\alpha_v\beta_3$         | $\alpha_v\beta_5$ |
|--------|---------------------------|-------------------|
|        | IC <sub>50</sub> ±SD (nM) |                   |
| ST2581 | 1.7±0.1                   | 3.4±0.1           |