(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107698658 A
(43)申请公布日 2018.02.16

(21)申请号 201510643135.4

(22)申请日 2015.10.02

(66)本国优先权数据
201510351084.8 2015.06.23 CN

(71)申请人 首都医科大学
地址 100069 北京市丰台区右安门外西头条10号

(72)发明人 赵明 彭师奇 吴建辉 王玉记 张小宁

(74)专利代理机构 北京思元知识产权代理事务所(普通合伙) 11598
代理人 余光军

(51)Int.Cl.
C07K 5/068(2006.01)
C07K 1/12(2006.01)
A61K 38/05(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

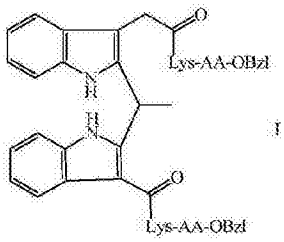
权利要求书1页 说明书10页 附图1页

(54)发明名称

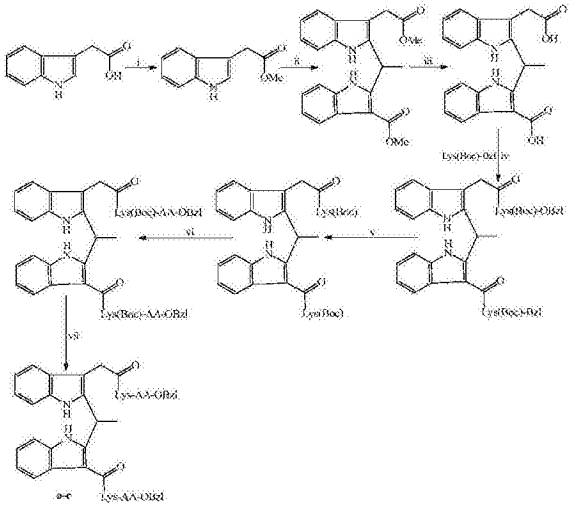
双[3-(乙酰-Lys-AA-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷,其制备,活性和应用

(57)摘要

本发明公开了通式I所代表的双[3-(乙酰-Lys-AA-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷(式中AA=Gly,Ala,Leu,Ile,Val,Trp,Phe,Lys,Tyr,Pro,Met,Ser,Thr,Asn,Asp(OBzl),Glu(OBzl),N^G-NO_2-Arg和The残基),公开了它们的制备方法,公开了它们抑制S180小鼠肿瘤生长的活性,阐明了它们在制备抗肿瘤药物中的应用。

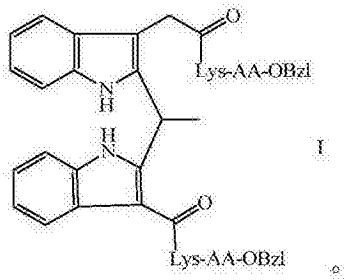


I



CN 107698658 A

1.通式I的双-3-乙酰-Lys-AA-OBzl-吲哚-2-基-乙烷，式中AA＝Gly,Ala,Leu,Ile,Val,Trp,Phe,Lys,Tyr,Pro,Met,Ser,Thr,Asn,β-羧基-OBzl-Asp,γ-羧基-OBzl-Glu,N^G-NO_2-Arg和The残基



I

2.权利要求1的双-3-乙酰-Lys-AA-OBzl-吲哚-2-基-乙烷的制备方法，该方法包括：

(1)冰浴下向吲哚乙酸的甲醇溶液中加入浓硫酸和40％乙醛溶液制备双-3-乙酸甲酯-吲哚-2-基-乙烷；

(2)双-3-乙酸甲酯-吲哚-2-基-乙烷在6N NaOH溶液中水解，制备双-3-乙酸-吲哚-2-基-乙烷；

(3)双-3-乙酸-吲哚-2-基-乙烷与HCl·N^{ω}-Boc-Lys-OBzl偶联，制备双-3-乙酰-N^{ω}-Boc-Lys-OBzl-吲哚-2-基-乙烷；

(4)双-3-乙酰-N^{ω}-Boc-Lys-OBzl-吲哚-2-基-乙烷在甲醇中用Pb/C催化氢解，得到双-3-乙酰-N^{ω}-Boc-Lys-吲哚-2-基-乙烷；

(5)双-3-乙酰-N^{ω}-Boc-Lys-吲哚-2-基-乙烷与HCl·AA-OBzl偶联，得到双-3-乙酰-N^{ω}-Boc-Lys-AA-OBzl-吲哚-2-基-乙烷，式中AA＝Gly,Ala,Leu,Ile,Val,Trp,Phe,Lys,Tyr,Pro,Met,Ser,Thr,Asn,β-羧基-OBzl-Asp,γ-羧基-OBzl-Glu,N^G-NO_2-Arg和The残基；

(6)将双-3-乙酰-N^{ω}-Boc-Lys-AA-OBzl-吲哚-2-基-乙烷在无水二氯甲烷/三氟醋酸中脱除Boc，得到双-3-乙酰-Lys-AA-OBzl-吲哚-2-基-乙烷，式中AA＝Gly,Ala,Leu,Ile,Val,Trp,Phe,Lys,Tyr,Pro,Met,Ser,Thr,Asn,β-羧基-OBzl-Asp,γ-羧基-OBzl-Glu,N^G-NO_2-Arg和The残基。

3.权利要求1的双-3-乙酰-Lys-AA-OBzl-吲哚-2-基-乙烷在制备抗肿瘤药物中的应用。

双[3-(乙酰-Lys-AA-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷，其制备，活性和应用

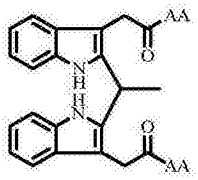
技术领域

[0001] 本发明涉及双[3-(乙酰-Lys-AA-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷，Glu(OBzl)，N^G-NO_2-Arg和The残基)，涉及它们的制备方法，涉及它们抑制S180小鼠肿瘤生长的活性，涉及它们在制备抗肿瘤药物中的应用。本发明属于生物医药领域。

技术背景

[0002] 吲哚乙酸的衍生物吲哚美辛(Indomethacin)除具有抗炎以及解热镇痛作用外，还可以通过抑制血栓素TXA2的合成而抑制血小板的聚集。我们的前期发明披露，通式II的双吲哚衍生物(式中AA为氨基酸残基)在1nmol/kg口服剂量下具有抗血栓活性。

[0003]



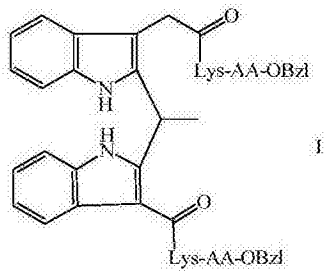
II

[0004] 在急性毒性研究中，发明人发现剂量通式II的双吲哚衍生物的不能溶解。在通式II的双吲哚衍生物的代谢研究中，发明人发现大鼠的粪便中含较高量通式II的双吲哚衍生物。这些发现激起了发明人提高双吲哚衍生物的生物利用度和改变双吲哚衍生物作用模式的兴趣。经过3年摸索，终于发现将通式II的3-乙酰-AA改变为3-乙酰-Lys-AA-OBzl不仅可改善生物利用度，还可由抗血栓作用转变为抗肿瘤作用。于是，发明人提出来本发明。

发明内容

[0005] 本发明的第一个内容是提供通式I所代表的双[3-(乙酰-Lys-AA-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷(式中AA＝Gly,Ala,Leu,Ile,Val,Trp,Phe,Lys,Tyr,Pro,Met,Ser,Thr,Asn,Asp(OBzl),Glu(OBzl),N^G-NO_2-Arg和The残基)。

[0006]



I

[0007] 本发明的第二个内容是提供通式I代表的双[3-(乙酰-Lys-AA-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷(式中AA＝Gly,Ala,Leu,Ile,Val,Trp,Phe,Lys,Tyr,Pro,Met,Ser,Thr,Asn,Asp(OBzl),Glu(OBzl),N^G-NO_2-Arg和The残基)的制备方法，该方法包括：

[0008] (1) 冰浴下向吲哚乙酸的甲醇溶液中加入浓硫酸和 40％乙醛溶液制备双 [3-(乙酸甲酯)- 吲哚 -2- 基] 乙烷 ;

[0009] (2) 双 [3-(乙酸甲酯)- 吲哚 -2- 基] 乙烷在 6N NaOH 溶液中水解，制备双 [3-(乙酸)- 吲哚 -2- 基] 乙烷 ;

[0010] (3) 双 [3-(乙酸)- 吲哚 -2- 基] 乙烷 HCl •Lys(Boc)-OBzl 偶联，制备双 [3-(乙酰 -Lys(Boc)-OBzl)- 吲哚 -2- 基] 乙烷 ;

[0011] (4) 双 [3-(乙酰 -Lys(Boc)-OBzl)- 吲哚 -2- 基] 乙烷在甲醇中用 Pb/C 催化氢解，得到双 [3-(乙酰 -Lys(Boc))- 吲哚 -2- 基] 乙烷 ;

[0012] (5) 双 [3-(乙酰 -Lys(Boc))- 吲哚 -2- 基] 乙烷与 HCl • AA-OBzl 偶联，得到双 [3-(乙酰 -Lys(Boc)-AA-OBzl)- 吲哚 -2- 基] 乙烷 (式中 AA ＝ Gly,Ala,Leu,Ile,Val,Trp,Phe,Lys,Tyr,Pro,Met,Ser,Thr,Asn,Asp(OBzl),Glu(OBzl),N^G-NO_2-Arg 和 The 残基) ;

[0013] (6) 将双 [3-(乙酰 -Lys(Boc)-AA-OBzl)- 吲哚 -2- 基] 乙烷在无水二氯甲烷 / 三氟醋酸中脱除 Boc，得到双 [3-(乙酰 -Lys-AA-OBzl)- 吲哚 -2- 基] 乙烷 (式中 AA ＝ Gly,Ala,Leu,Ile,Val,Trp,Phe,Lys,Tyr,Pro,Met,Ser,Thr,Asn,Asp(OBzl),Glu(OBzl),N^G-NO_2-Arg 和 The 残基)。

[0014] 本发明的第三个内容是评价通式 I 代表的双 [3-(乙酰 -Lys-AA-OBzl)- 吲哚 -2- 基] 乙烷抑制 S180 肿瘤小鼠的肿瘤生长作用。

附图说明

[0015] 图 1 化合物 a-r 的合成路线图。i)CH_3OH,CH_3CHO, 浓 H_2SO_4;ii)CH_3OH,2N NaOH ;iii) DCC,HOBt,NMM,THF ;iv)TFA. a 中 AA ＝ Gly,b 中 AA ＝ Ala,c 中 AA ＝ Lys,d 中 AA ＝ Thr,e 中 AA ＝ Tyr,f 中 AA ＝ Ser,g 中 AA ＝ Pro,h 中 AA ＝ Phe,i 中 AA ＝ Val,j 中 AA ＝ Ile,k 中 AA ＝ Leu,l 中 AA ＝ Trp,m 中 AA ＝ Glu,n 中 AA ＝ Asp,o 中 AA ＝ Met,p 中 AA ＝ The,q 中 AA ＝ Asn,r 中 AA ＝ Arg 残基。

具体实施方式

[0016] 为了进一步阐述本发明，下面给出一些列实施例。这些实施例完全是例证性的，它们仅用来对本发明进行具体描述，不应当理解为对本发明的限制。

[0017] 实施例 1 制备双 [3-(乙酸甲酯)- 吲哚 -2- 基] 乙烷

[0018] 将吲哚乙酸 40g(0.228mol) 溶于 250mL 甲醇中，冰浴下加入 5mL 浓硫酸，反应 20min 后，加入 5mL 40％乙醛溶液。72h 后反应完全，反应液减压浓缩，残留物用硅胶柱纯化 (梯度洗脱，石油醚 : 丙酮＝ 10:1-3:1)，得到 10g(22％) 标题化合物，为无色粉末。

[0019] ESI-MS(m/e):427$[M+Na]^+$。

[0020] 实施例 2 制备双 [3-(乙酸)- 吲哚 -2- 基] 乙烷

[0021] 向 4g(1mmol) 双 [3-(乙酸甲酯)- 吲哚 -2- 基] 乙烷和 20ml 丙酮的溶解中加入 4ml NaOH 水溶液 (2N)，水解 24h 之后，调节 pH 至 7，减压浓缩除去丙酮，残留物用 25mL 蒸馏水稀释，用稀盐酸调节 pH 至 2，析出的沉淀过滤，得到 3.5g(95％) 标题化合物，为黄色粉末。ESI-MS(m/e):377$[M+H]^+$。

[0022] 实施例 3 制备双 [3-(乙酰 -Lys(Boc)-OBzl)- 吲哚 -2- 基] 乙烷

[0023] 冰浴下将3.8g(10.2mmol)双[3-(乙酸)-吲哚-2-基]乙烷用25mL四氢呋喃溶解,再加入3.5g(25.9mmol)1-羟基苯并三唑(HOBt)和5g(24.3mmol)二环已基碳二亚胺(DCC),活化半小时后,加10g(26.7mmol)L-Lys-OBzl盐酸盐与25mL四氢呋喃的溶液。反应液用N-甲基吗啉(NMM)调pH值至8,12小时后反应完全,滤除DCU,滤液减压浓缩至干,残留物用150mL乙酸乙酯溶解,滤除不溶物,滤液依次用5% $NaHCO_3$水溶液洗3次,饱和NaCl水溶液洗3次,5% $KHSO_4$水溶液洗3次和饱和NaCl水溶液洗3次。合并的乙酸乙酯层用无水 Na_2SO_4干燥12h,过滤,滤液减压浓缩至干,得到的黄色油状液体经硅胶柱层析纯化(梯度洗脱,二氯甲烷:甲醇=250:1-100:1),得到8g(78%)标题化合物,为黄色油状物。ESI-MS(m/e):1013[M+H]$^+$;^{1}H NMR:(300M,DMSO-d6):11.00(m,2H),8.50(t,J=7.5Hz,2H),7.30(m,14H),6.95(m,4H),6.75(s,2H),5.10(m,4H),4.90(m,1H),4.25(m,2H),3.65(m,3H),2.85(m,4H),2.05(s,4H),1.65(m,6H),1.35(m,29H)。

[0024] 实施例4制备双[3-(乙酰-Lys(Boc))-吲哚-2-基]乙烷

[0025] 将8g(7.9mmol)双[3-(乙酰-Lys(Boc)-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷溶于20mL甲醇,加入1g Pd/C,通氢气,室温反应12小时之后反应完全。反应液过滤,滤液减压浓缩,得到6.5g(99%)标题化合物,为淡黄色粉末。ESI-MS(m/e):833[M+H]$^+$。

[0026] 实施例5制备双[3-(乙酰-Lys(Boc)-Gly-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷

[0027] 按照实施例3的方法从1.5g(1.8mmol)双[3-(乙酰-Lys(Boc))-吲哚-2-基]乙烷和1.4g(4.1mmol)Gly-OBzl盐酸盐得到500mg(25%)标题化合物,为黄色油状物;^{1}H NMR:(300M,DMSO-d6)9.80(m,2H),7.55(m,2H),7.35(m,14H),7.10(m,4H),6.90(m,4H),6.60(m,2H),5.10(m,4H),4.85(m,1H),4.65(m,2H),4.45(m,2H),3.95(m,3H),2.95(s,4H),1.85(d,J=7.2Hz,3H),1.65(m,4H),1.45(m,19H),1.25(m,12H)。

[0028] 实施例6制备双[3-(乙酰-Lys-Gly-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷(a)

[0029] 冰浴下将500mg(0.44mmol)双[3-(乙酰-Lys(Boc)-Gly-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷用20ml无水二氯甲烷溶解,加入2mL TFA,2h后反应完全。反应液减压浓缩,残留物加乙醚析出固体,得到350mg(85%)标题化合物,为淡黄色粉末。ESI-MS(m/e):928[M+H]$^+$;Mp 115-116℃;$[\alpha]_D^{20}$=-14.3 (c=0.1, CH_3OH); ^{1}H NMR(300M,DMSO-d6):11.00(m,2H),8.45(m,1H),8.35(m,1H),8.26(m,1H),7.95(m,1H),7.55(m,1H),7.35(m,12H),7.24(m,2H),6.90(m,4H),5.10(m,4H),4.90(m,1H),4.33(m,2H),3.90(m,4H),3.75(m,4H),2.64(m,4H),1.95(m,2H),1.75(m,2H),1.65(m,2H),1.50(m,7H),1.20(m,4H)。

[0030] 实施例7制备双[3-(乙酰-Lys(Boc)-Ala-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷

[0031] 按照实施例3的方法从1.5g(1.8mmol)双[3-(乙酰-Lys(Boc))-吲哚-2-基]乙烷和0.5g(2.3mmol)Ala-OBzl盐酸盐得到600mg(29%)标题化合物,为黄色油状物。^{1}H NMR(300M,DMSO-d6)10.90(m,2H),8.45(d,J=9.0Hz,1H),8.37(d,J=6.0Hz,1H),8.30(d,J=9.0Hz,1H),8.20(d,J=9.0Hz,1H),7.80(d,J=9.0Hz,1H),7.55(m,2H),7.35(m,10H),7.20(m,2H),6.90(m,4H),6.70(s,2H),5.10(m,4H),4.90(m,1H),4.30(m,4H),3.70(m,4H),2.80(m,4H),1.60(m,4H),1.30(m,35H)。

[0032] 实施例8制备双[3-(乙酰-Lys-Ala-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷(b)

[0033] 按照实施例6的方法从600mg(0.34mmol)双[3-(乙酰-Lys(Boc)-Ala-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷得到400mg(80%)标题化合物,为淡黄

色粉末。ESI-MS(m/e):955[M+H]$^+$;Mp:124-125 ℃; $[\alpha]_D^{20}$ = -100.7 (c = 0.1, CH_3OH); IR(KBr):3273.20,3062.96,2943.37,1737.86,1674.21,1525.69,1456.26,1199.72,1139.93,738.74;^{1}H NMR:(300M,DMSO-d6):11.00(m,2H),8.46(m,1H),8.38(m,1H),8.30(m,1H),8.20(m,1H),7.82(m,1H),7.55(m,1H),7.35(m,12H),7.24(m,2H),6.95(m,4H),5.13(m,4H),4.90(m,1H),4.33(m,4H),3.75(m,4H),3.43(m,2H),2.74(m,4H),1.95(m,2H),1.75(m,2H),1.65(m,2H),1.50(m,7H),1.20(m,4H)。

[0034] 实施例9制备双[3-(乙酰-Lys(Boc)-Lys(Boc)-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷

[0035] 按照实施例3的方法从1.5g(1.8mmol)双[3-(乙酰-Lys(Boc))-吲哚-2-基]乙烷和1.5g(4mmol)Lys(Boc)-OBzl盐酸盐得到400mg(17%)标题化合物,为黄色油状物。^{1}H NMR:(300MH,DMSO-d6):11.00(m,2H),8.30(m,2H),7.55(m,2H),7.35(m,10H),7.20(m,2H),6.95(m,3H),6.65(m,3H),5.10(m,4H),4.90(m,1H),4.25(m,2H),3.75(m,2H),2.85(m,7H),1.80(m,3H),1.55(m,5H),1.40(m,46H)。

[0036] 实施例10制备双[3-(乙酰-Lys-Lys-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷(c)

[0037] 按照实施例6的方法从400mg(0.32mmol)双[3-(乙酰-Lys(Boc)-Ala-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷用得到200mg(59%)标题化合物,为淡黄色粉末。ESI-MS(m/e):1069[M+H]$^+$;Mp:116-117℃;$[\alpha]_D^{20}$ = -47.3 (c = 0.1, CH_3OH); ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6):11.00(m,2H),8.43(m,2H),8.35(m,1H),8.24(m,1H),7.88(m,1H),7.55(m,1H),7.35(m,12H),7.20(m,2H),6.90(m,4H),5.10(m,4H),4.90(m,1H),4.23(m,4H),3.72(m,4H),3.40(m,4H),2.64(m,8H),1.76(m,2H),1.68(m,2H),1.59(m,4H),1.45(m,11H),1.25(m,8H)。

[0038] 实施例11制备双[3-(乙酰-Lys(Boc)-Thr-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷

[0039] 按照实施例3的方法从1.5g(1.8mmol)双[3-(乙酰-Lys(Boc))-吲哚-2-基]乙烷和0.5g(2.3mmol)Thr-OBzl盐酸盐得到650mg(33%)标题化合物,为黄色油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6):10.90(m,2H),8.25(m,4H),7.80(m,1H),7.55(m,2H),7.35(m,10H),7.20(m,2H),6.90(m,4H),5.10(m,4H),4.85(m,1H),4.35(m,4H),4.15(m,2H),3.70(m,3H),2.80(m,4H),1.60(m,2H),1.50(m,2H),1.35(s,18H),1.25(m,9H),1.10(m,6H)。

[0040] 实施例12制备双[3-(乙酰-Lys-Thr-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷(d)

[0041] 按照实施例6的方法从650mg(0.54mmol)双[3-(乙酰-Lys(Boc)-Thr-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷得到500mg(93%)标题化合物,为淡黄色粉末。ESI-MS(m/e):1016[M+H]$^+$;Mp124-125℃;$[\alpha]_D^{20}$ = -28.3 (c = 0.1, CH_3OH); ^{1}H NMR:(300MHz,DMSO-d6):11.00(m,2H),8.45(m,1H),8.37(m,1H),8.21(m,1H),7.85(m,1H),7.56(m,2H),7.30(m,10H),7.20(m,2H),6.90(m,4H),5.00(m,4H),4.90(m,1H),4.39(m,4H),4.16(m,2H),3.73(m,6H),2.75(m,4H),1.76(m,2H),1.56(m,2H),1.50(m,4H),1.45(m,3H),1.20(m,9H)。

[0042] 实施例13制备双[3-(乙酰-Lys(Boc)-Tyr-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷

[0043] 按照实施例3的方法从1.5g(1.8mmol)双[3-(乙酰-Lys(Boc))-吲哚-2-基]乙烷和1.5g(4.9mmol)Tyr-OBzl盐酸盐得到300mg(15%)标题化合物,为黄色油状物。^{1}H NMR:(300MHz,DMSO-d6):10.90(m,2H),8.45(d,J = 6.0Hz,2H),8.30(d,J = 9.0Hz,1H),8.20(d,J = 9.0Hz,1H),7.55(m,2H),7.35(m,6H),7.20(m,6H),6.90(m,8H),6.65(m,6H),5.10(m,4H),4.85(m,1H),4.35(m,4H),3.70(m,4H),2.80(m,8H),1.80(m,3H),1.

45(m,23H),1.25(m,9H)。

[0044] 实施例14制备双[3-(乙酰-Lys-Tyr-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷(e)

[0045] 按照实施例6的方法从300mg(0.22mmol)双[3-(乙酰-Lys(Boc)-Tyr-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷得到200mg(78%)标题化合物,为淡黄色粉末。ESI-MS(m/e):1139[M+H]$^+$;Mp125-126℃;$[\alpha]_D^{20}$=-34.7(c=0.1,CH_3OH);^1H NMR:(300MHz,DMSO-d6):11.00(m,2H),9.23(m,2H),8.44(m,1H),8.34(m,1H),8.16(m,1H),7.54(m,1H),7.25(m,12H),6.95(m,8H),6.63(m,4H),5.00(m,4H),4.90(m,1H),4.42(m,4H),3.70(m,4H),2.87(m,4H),2.68(m,4H),1.78(m,3H),1.50(m,8H),1.24(m,10H)。

[0046] 实施例15制备双[3-(乙酰-Lys(Boc)-Ser-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷

[0047] 按照实施例3的方法从1.5g(1.8mmol)双[3-(乙酰-Lys(Boc))-吲哚-2-基]乙烷和0.8g(3.7mmol)Ser-OBzl盐酸盐得到300mg(15%)标题化合物,为黄色油状物。^1H NMR:(300MHz,DMSO-d6):10.90(m,2H),8.35(m,2H),8.20(d,J = 6.0Hz,1H),7.75(d,J = 9.0Hz,1H),7.55(m,2H),7.35(m,10H),7.20(m,2H),6.90(m,4H),6.70(s,2H),5.10(m,4H),5.05(m,2H),4.90(m,1H),4.35(m,4H),3.70(m,6H),2.80(m,4H),1.55(m,4H),1.30(m,20H),1.20(m,9H)。

[0048] 实施例16制备双[3-(乙酰-Lys-Ser-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷(f)

[0049] 按照实施例6的方法从300mg(0.25mmol)双[3-(乙酰-Lys(Boc)-Ser-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷得到200mg(78%)标题化合物,为淡黄色粉末。ESI-MS(m/e):987[M+H]$^+$;Mp124-125℃;$[\alpha]_D^{20}$=-53.7(c=0.1,CH_3OH);^1H NMR:(300MHz,DMSO-d6):11.00(m,2H),8.45(m,1H),8.37(m,1H),8.21(m,1H),7.85(m,1H),7.56(m,1H),7.41(m,1H),7.30(m,10H),7.24(m,2H),6.90(m,4H),5.00(m,4H),4.90(m,1H),4.39(m,4H),3.70(m,6H),3.40(m,2H),2.63(s,4H),1.91(m,2H),1.77(m,2H),1.50(m,4H),1.45(m,3H),1.20(m,4H)。

[0050] 实施例17制备双[3-(乙酰-Lys(Boc)-Pro-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷

[0051] 按照实施例3的方法从1.5g(1.8mmol)双[3-(乙酰-Lys(Boc))-吲哚-2-基]乙烷和1.6g(6.6mmol)Pro-OBzl盐酸盐得到500mg(36%)标题化合物,为黄色油状物。^1H NMR:(300MHz,DMSO-d6):10.90(m,2H),8.45(m,2H),7.55(m,2H),7.35(m,10H),7.20(m,2H),6.90(m,4H),6.70(s,2H),5.10(m,4H),4.90(m,1H),4.45(m,2H),4.35(m,2H),3.70(m,5H),3.55(m,3H),2.80(m,4H),2.10(m,2H),1.85(m,6H),1.75(m,3H),1.35(m,18H),1.25(m,9H)。

[0052] 实施例18制备双[3-(乙酰-Lys-Pro-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷(g)

[0053] 按照实施例6的方法从500mg(0.41mmol)双[3-(乙酰-Lys(Boc)-Pro-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷得到300mg(73%)标题化合物,为淡黄色粉末。ESI-MS(m/e):1008[M+H]$^+$;Mp128-129.0℃;$[\alpha]_D^{20}$=-76.7(c=0.1,CH_3OH);^1H NMR:(300MHz,DMSO-d6):11.00(m,2H),8.45(m,2H),8.08(m,1H),7.55(m,2H),7.34(m,10H),7.22(m,2H),6.90(m,4H),5.00(m,4H),4.90(m,1H),4.45(m,4H),3.54(m,14H),2.64(m,4H),2.13(m,2H),1.84(m,10H),1.50(m,7H),1.27(m,4H)。

[0054] 实施例19制备双[3-(乙酰-Lys(Boc)-Phe-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷

[0055] 按照实施例3的方法从1.5g(1.8mmol)双[3-(乙酰-Lys(Boc))-吲哚-2-基]乙烷和1.8g(4.2mmol)Phe-OBzl盐酸盐得到600mg(38%)标题化合物,为黄色油状物。^1H

NMR:(300MHz,DMSO-d6):10.90(m,2H),8.45(m,2H),8.30(m,1H),8.15(m,1H),7.80(m,1H),7.55(m,1H),7.25(m,24H),6.90(m,4H),6.70(m,2H),5.10(m,4H),4.90(m,1H),4.50(m,2H),4.30(m,2H),3.70(m,4H),3.00(m,4H),2.30(m,5H),1.55(m,4H),1.35(s,18H),1.20(m,11H),0.95(m,3H)。

[0056] 实施例20制备双[3-(乙酰-Lys-Phe-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷(h)

[0057] 按照实施例6的方法从600mg(0.50mmol)双[3-(乙酰-Lys(Boc)-Phe-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷得到500mg(98%)标题化合物,为淡黄色粉末。ESI-MS(m/e):1108[M+H]$^+$;Mp:121-123℃;$[\alpha]_D^{20}$=10.3(c=0.1,CH_3OH);^{1}H NMR:(300MHz,DMSO-d6):11.00(m,2H),8.50(m,2H),8.21(m,2H),7.55(m,1H),7.25(m,24H),6.90(m,4H),5.10(m,4H),4.90(m,1H),4.55(m,2H),4.32(m,2H),3.67(m,4H),3.00(m,6H),2.58(m,4H),1.76(m,3H),1.30(m,11H),0.95(m,2H)。

[0058] 实施例21制备双[3-(乙酰-Lys(Boc)-Val-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷

[0059] 按照实施例3的方法从1.5g(1.8mmol)双[3-(乙酰-Lys(Boc))-吲哚-2-基]乙烷和1.5g(3.8mmol)Val-OBzl盐酸盐得到300mg(21%)标题化合物,为黄色油状物。^{1}H NMR:(300MHz,DMSO-d6):10.90(m,2H),8.30(m,1H),8.20(m,1H),8.13(m,1H),7.80(m,1H),7.50(m,2H),7.35(m,10H),7.15(m,2H),6.90(m,4H),6.65(s,2H),5.10(m,4H),4.85(m,1H),4.35(m,2H),4.15(m,2H),3.70(m,3H),3.45(m,2H),2.80(m,4H),2.00(m,2H),1.50(m,4H),1.35(s,18H),1.25(m,9H),0.80(m,12H)。

[0060] 实施例22制备双[3-(乙酰-Lys-Val-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷(8i)

[0061] 按照实施例6的方法从300mg(0.25mmol)双[3-(乙酰-Lys(Boc)-Val-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷用得到100mg(40%)标题化合物,为淡黄色粉末。ESI-MS(m/e):1012[M+H]$^+$;Mp 119-120℃;$[\alpha]_D^{20}$=-70.0(c=0.1,CH_3OH);^{1}H NMR:(300MHz,DMSO-d6):11.00(m,2H),8.24(m,3H),7.85(m,1H),7.55(t,J = 9.0Hz,1H),7.40(m,12H),7.21(m,2H),6.98(m,4H),5.10(m,4H),4.90(m,1H),4.40(m,2H),4.20(m,2H),3.73(m,2H),3.37(m,4H),2.64(m,4H),2.04(m,2H),1.90(s,2H),1.77(d,J = 6.0Hz,2H),1.50(m,7H),1.30(m,4H),0.83(m,12H)。

[0062] 实施例23制备双[3-(乙酰-Lys(Boc)-Ile-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷

[0063] 按照实施例3的方法从1.5g(1.8mmol)双[3-(乙酰-Lys(Boc))-吲哚-2-基]乙烷和1g(2.5mmol)Ile-OBzl盐酸盐得到400mg(27%)标题化合物,为黄色油状物。^{1}H NMR:(300MHz,DMSO-d6):10.90(m,2H),8.20(m,3H),7.85(m,1H),7.50(m,1H),7.35(m,11H),7.20(m,2H),6.90(m,4H),6.65(s,2H),5.10(m,4H),4.85(m,1H),4.35(m,2H),4.20(m,2H),3.70(m,3H),2.80(m,4H),1.75(m,4H),1.50(m,4H),1.30(s,18H),1.25(m,7H),1.10(m,5H),0.75(m,12H)。

[0064] 实施例24制备双[3-(乙酰-Lys-Ile-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷(8j)

[0065] 按照实施例6的方法从400mg(0.32mmol)双[3-(乙酰-Lys(Boc)-Ile-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷得到250mg(76%)标题化合物,为淡黄色粉末。ESI-MS(m/e):1040[M+H]$^+$;Mp124-126℃;$[\alpha]_D^{20}$=-26.3(c=0.1,CH_3OH);^{1}H NMR:(300MHz,DMSO-d6):11.00(m,2H),8.26(m,3H),7.94(m,1H),7.55(t,J = 9.0Hz,2H),7.40(m,10H),7.20(m,2H),7.00(m,4H),5.10(m,4H),4.90(m,2H),4.38(m,4H),4.24(m,4H),3.73(m,4H),2.65(m,4H),1.91(s,2H),1.78

(d, J = 6.0Hz, 2H), 1.48(m, 7H), 1.19(m, 8H), 0.77(m, 12H)。

[0066] 实施例 25 制备双 [3-(乙酰 -Lys(Boc)-Leu-OBzl)- 吲哚 -2- 基] 乙烷

[0067] 按照实施例 3 的方法从 1.5g(1.8mmol) 双 [3-(乙酰 -Lys(Boc))- 吲哚 -2- 基] 乙烷和 1g(2.5mmol)Leu-OBzl 盐酸盐得到 500mg(33.7%) 标题化合物，为黄色油状物。^{1}H NMR:(300MHz, DMSO-d6):10.90(m, 2H), 8.30(m, 4H), 7.80(d, J = 12.0Hz, 1H), 7.50(m, 2H), 7.35(m, 10H), 7.15(m, 2H), 6.90(m, 4H), 6.65(s, 2H), 5.10(m, 4H), 4.85(m, 1H), 4.25(m, 4H), 3.70(m, 3H), 2.80(m, 4H), 1.50(m, 10H), 1.35(s, 18H), 1.25(m, 9H), 0.75(m, 12H)。

[0068] 实施例 26 制备双 [3-(乙酰 -Lys-Leu-OBzl)- 吲哚 -2- 基] 乙烷 (k)

[0069] 按照实施例 6 的方法从 500mg(0.40mmol) 双 [3-(乙酰 -Lys(Boc)-Leu-OBzl)- 吲哚 -2- 基] 乙烷得到 360mg(86%) 标题化合物，为淡黄色粉末。ESI-MS(m/e):1039[M+H]$^+$; Mp124-125℃; $[\alpha]_D^{20}$=-48.7(c = 0.1, CH_3OH); ^{1}H NMR:(300MHz, DMSO-d6):11.00(m, 2H), 8.36(m, 3H), 7.94(m, 1H), 7.55(m, 2H), 7.38(m, 10H), 7.22(m, 2H), 6.93(m, 4H), 5.11(m, 4H), 4.90(m, 1H), 4.32(m, 4H), 3.73(m, 8H), 2.62(m, 4H), 1.91(m, 2H), 1.78(m, 2H), 1.52(m, 15H), 1.25(m, 4H), 0.80(m, 12H)。

[0070] 实施例 27 制备双 [3-(乙酰 -Lys(Boc)-Trp-OBzl)- 吲哚 -2- 基] 乙烷

[0071] 按照实施例 3 的方法从 1.5g(1.8mmol) 双 [3-(乙酰 -Lys(Boc))- 吲哚 -2- 基] 乙烷和 1g(3mmol)Trp-OBzl 盐酸盐得到 700mg(35%) 标题化合物，为黄色油状物。^{1}H NMR:(300MHz, DMSO-d6):10.90(m, 4H), 8.45(d, J = 6.0Hz, 2H), 8.30(m, 1H), 8.15(m, 1H), 7.80(d, J = 9.0Hz, 1H), 6.90(m, 4H), 6.80-7.60(m, 26H), 6.70(s, 2H), 5.00(m, 4H), 4.50(m, 2H), 4.30(m, 2H), 3.70(m, 2H), 3.10(m, 4H), 2.80(m, 4H), 1.55(m, 3H), 1.35(s, 18H), 1.20(m, 9H)。

[0072] 实施例 28 制备双 [3-(乙酰 -Lys-Trp-OBzl)- 吲哚 -2- 基] 乙烷 (l)

[0073] 按照实施例 6 的方法从 700mg(0.51mmol) 双 [3-(乙酰 -Lys(Boc)-Trp-OBzl)- 吲哚 -2- 基] 乙烷得到 500mg(83%) 标题化合物，为淡黄色粉末。ESI-MS(m/e):1187[M+2H]$^+$; Mp131-133℃; $[\alpha]_D^{20}$=-46.7(c = 0.1, CH_3OH); ^{1}H NMR:(300MHz, DMSO-d6):11.00(m, 4H), 8.45(m, 2H), 8.14(m, 1H), 7.76(m, 1H), 6.80-7.80(m, 30H), 5.00(m, 4H), 4.60(m, 2H), 4.30(m, 2H), 3.69(m, 8H), 3.38(m, 4H), 3.17(m, 4H), 2.61(m, 4H), 1.90(s, 2H), 1.75(m, 2H), 1.50(m, 7H), 1.24(m, 8H)。

[0074] 实施例 29 制备双 [3-(乙酰 -Lys(Boc)-Glu(OBzl)-OBzl)- 吲哚 -2- 基] 乙烷

[0075] 按照实施例 3 的方法从 1.5g(1.8mmol) 双 [3-(乙酰 -Lys(Boc))- 吲哚 -2- 基] 乙烷和 1.6g(4.4mmol)Glu(OBzl)-OBzl 盐酸盐得到 600mg(23%) 标题化合物，为黄色油状物。^{1}H NMR:(300MHz, DMSO-d6):10.90(m, 2H), 8.45(m, 2H), 8.30(m, 1H), 7.90(m, 1H), 7.55(t, J = 6.0Hz, 1H), 7.35(m, 20H), 7.20(m, 2H), 6.90(m, 4H), 6.70(s, 2H), 5.10(m, 8H), 4.90(m, 1H), 4.30(m, 4H), 3.70(m, 2H), 2.80(s, 4H), 2.50(m, 4H), 2.00(m, 2H), 1.90(m, 4H), 1.55(m, 4H), 1.35(s, 18H), 1.20(m, 10H)。

[0076] 实施例 30 制备双 [3-(乙酰 -Lys(Boc)-Glu(OBzl)-OBzl)- 吲哚 -2- 基] 乙烷 (m)

[0077] 按照实施例 6 的方法从 600mg(0.41mmol) 双 [3-(乙酰 -Lys(Boc)-Glu(OBzl)-OBzl)- 吲哚 -2- 基] 乙烷得到 400mg(77%) 标题化合物，为淡黄色粉末。ESI-MS(m/e):1252[M+H]$^+$; Mp 108-109℃; $[\alpha]_D^{20}$=-33.7(c = 0.1, CH_3OH); ^{1}H NMR:(3

00MHz,DMSO-d6):11.00(m,2H),8.39(m,3H),7.89(m,1H),7.54(m,2H),7.30(m,22H),6.90(m,4H),5.10(m,8H),4.90(m,1H),4.32(m,4H),3.67(m,4H),2.62(m,4H),2.05(m,2H),1.89(m,4H),1.74(m,2H),1.50(m,7H),1.20(m,8H)。

[0078] 实施例31制备双[3-(乙酰-Lys(Boc)-Asp(OBzl)-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷

[0079] 按照实施例3的方法从1.5g(1.8mmol)双[3-(乙酰-Lys(Boc))-吲哚-2-基]乙烷和1.5g(3.1mmol)Asp(OBzl)-OBzl盐酸盐得到650mg(38%)标题化合物,为黄色油状物。^{1}H NMR:(300M,DMSO-d6):10.90(m,2H),8.55(m,2H),8.30(m,1H),7.90(d,J = 9.0Hz,1H),7.35(m,24H),7.20(m,2H),6.90(m,4H),6.70(s,2H),5.10(m,8H),4.90(m,1H),4.75(m,2H),4.30(m,2H),3.70(m,5H),2.80(m,8H),1.75(m,2H),1.55(m,2H),1.35(m,20H),1.20(m,10H)。

[0080] 实施例32制备双[3-(乙酰-Lys-Asp(OBzl)-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷(n)

[0081] 按照实施例6的方法从650mg(0.46mmol)双[3-(乙酰-Lys(Boc)-Asp(OBzl)-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷得到500mg(89.3%)标题化合物,为淡黄色粉末。ESI-MS(m/e):1223[M+H]$^+$;Mp 108-109℃;$[\alpha]_D^{20}$=-28.7(c=0.1,CH_3OH);^{1}H NMR:(300MHz,DMSO-d6):11.00(m,2H),8.54(m,2H),8.30(m,1H),7.90(m,1H),7.54(m,2H),7.30(m,22H),7.21(m,4H),6.69(m,2H),5.05(m,8H),4.86(m,1H),4.75(m,2H),4.30(m,2H),3.74(m,4H),3.38(m,4H),2.86(m,8H),1.90(m,4H),1.74(m,4H),1.45(m,7H),1.20(m,8H)。

[0082] 实施例33制备双[3-(乙酰-Lys(Boc)-Met-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷

[0083] 按照实施例3的方法从1.5g(1.8mmol)双[3-(乙酰-Lys(Boc))-吲哚-2-基]乙烷和1.1g(4mmol)Met-OBzl盐酸盐得到800mg(35%)标题化合物,为黄色油状物。^{1}H NMR:(300MHz,DMSO-d6):11.00(m,2H),8.40(m,3H),8.30(d,J = 9.0Hz,1H),8.20(d,J = 9.0Hz,1H),7.90(d,J = 9.0Hz,1H),7.50(m,12H),7.20(m,2H),6.90(m,4H),6.70(s,2H),5.10(m,4H),4.90(m,1H),4.50(m,2H),4.30(m,2H),3.70(m,4H),2.80(m,4H),1.90(m,11H),1.50(m,24H),1.30(m,9H)。

[0084] 实施例34制备双[3-(乙酰-Lys-Met-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷(o)

[0085] 按照实施例6的方法从800mg(0.63mmol)双[3-(乙酰-Lys(Boc)-Met-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷得到500mg(75%)标题化合物,为淡黄色粉末。ESI-MS(m/e):1075[M+H]$^+$;Mp134-136℃;$[\alpha]_D^{20}$=-63.7(c=0.1,CH_3OH);^{1}H NMR:(300MHz,DMSO-d6):11.00(m,2H),8.37(m,3H),8.23(m,1H),7.88(m,1H),7.60(m,2H),7.45(m,10H),7.22(m,2H),6.97(m,4H),5.11(m,4H),4.90(m,1H),4.40(m,4H),3.72(m,4H),3.41(m,2H),2.81(m,4H),2.00(m,10H),1.70(m,3H),1.50(m,9H),1.20(m,5H)。

[0086] 实施例35制备双[3-(乙酰-Lys(Boc)-The-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷

[0087] 按照实施例3的方法从1.5g(1.8mmol)双[3-(乙酰-Lys(Boc))-吲哚-2-基]乙烷和1.1g(3.7mmol)The-OBzl盐酸盐得到550mg(25%)标题化合物,为黄色油状物。^{1}H NMR:(300MHz,DMSO-d6):10.90(m,2H),8.25(m,4H),7.65(m,2H),7.55(m,2H),7.35(m,10H),7.20(m,2H),6.90(m,4H),6.65(m,2H),5.10(m,4H),4.85(m,1H),4.35(m,4H),4.15(m,2H),3.70(m,4H),3.00(m,4H),2.80(m,4H),1.90(m,11H),1.50(m,32H),0.90(m,6H)。

[0088] 实施例36制备双[3-(乙酰-Lys-The-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷(p)

[0089] 按照实施例6的方法从550mg(0.42mmol)双[3-(乙酰-Lys(Boc)-The-OBzl)-吲

哚-2-基]乙烷得到400mg(85%)标题化合物,为淡黄色粉末。ESI-MS(m/e):1126[M+H]$^+$;Mp117-118℃;$[\alpha]_D^{20}$=-36.7(c=0.1,CH_3OH);^{1}H NMR:(300MHz,DMSO-d6):11.00(m,2H),8.47(m,4H),7.60(m,4H),7.40(m,10H),7.20(m,2H),7.00(m,4H),5.00(m,4H),4.90(m,1H),4.40(m,4H),3.70(m,4H),3.00(m,4H),2.60(m,4H),2.10(m,4H),1.80(m,8H),1.60(m,2H),1.50(m,7H),1.20(m,4H),0.90(m,6H)。

[0090] 实施例37制备双[3-(乙酰-Lys(Boc)-Asn-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷

[0091] 按照实施例3的方法从1.5g(1.8mmol)双[3-(乙酰-Lys(Boc))-吲哚-2-基]乙烷和1g(3.8mmol)Asn-OBzl盐酸盐得到300mg(14%)标题化合物,为黄色油状物。^{1}H NMR:(300MHz,DMSO-d6)10.90(m,2H),8.35(m,3H),8.15(m,2H),7.40(m,17H),6.90(m,6H),6.65(m,2H),5.10(m,4H),4.85(m,1H),4.65(m,2H),4.35(m,2H),3.70(m,4H),3.00(m,4H),2.80(m,4H),1.40(m,2H),1.35(m,22H),1.25(m,10H)。

[0092] 实施例38制备双[3-(乙酰-Lys-Asn-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷(8q)

[0093] 按照实施例6的方法从300mg(0.24mmol)双[3-(乙酰-Lys(Boc)-Asn-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷得到130mg(52%)标题化合物,为淡黄色粉末。ESI-MS(m/e):1042[M+H]$^+$;Mp126-128℃;$[\alpha]_D^{20}$=-44.3(c=0.1,CH_3OH);^{1}H NMR:(300MHz,DMSO-d6):11.00(m,2H),8.41(m,2H),8.20(m,1H),7.55(m,1H),7.45(m,2H),7.30(m,10H),7.21(m,2H),6.95(m,4H),5.00(m,4H),4.90(m,1H),4.70(m,2H),4.35(m,4H),3.71(m,4H),2.59(m,8H),1.80(m,4H),1.50(m,7H),1.20(m,4H)。

[0094] 实施例39制备双[3-(乙酰-Lys(Boc)-Arg(NO_2)-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷

[0095] 按照实施例3的方法从1.5g(1.8mmol)双[3-(乙酰-Lys(Boc))-吲哚-2-基]乙烷和1g(3.2mmol)Arg(NO_2)-OBzl盐酸盐得到400mg(20%)标题化合物,为黄色油状物。^{1}H NMR:(300MHz,DMSO-d6)10.90(m,2H),8.30(m,5H),7.80(d,J=9.0Hz,1H),7.55(m,2H),7.35(m,10H),7.20(m,2H),6.90(m,4H),6.65(s,2H),5.10(m,4H),4.90(m,1H),4.30(m,4H),3.70(m,3H),3.10(m,5H),2.80(s,4H),1.75(d,J=6.0Hz,4H),1.50(m,10H),1.40(m,19H),1.20(m,11H)。

[0096] 实施例40制备双[3-(乙酰-Lys-Arg(NO_2)-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷(r)

[0097] 按照实施例6的方法从400mg(0.28mmol)双[3-(乙酰-Lys(Boc)-Arg(NO_2)-OBzl)-吲哚-2-基]乙烷得到270mg(79%)标题化合物,为淡黄色粉末。ESI-MS(m/e):1215[M+H]$^+$;Mp 127-128℃;$[\alpha]_D^{20}$=-43(c=0.1,CH_3OH);^{1}H NMR:(300MHz,DMSO-d6):11.00(m,2H),8.19(m,4H),7.60(m,2H),7.34(m,10H),7.20(m,2H),6.95(m,4H),5.00(m,4H),4.90(m,1H),4.40(m,4H),3.72(m,4H),3.12(m,4H),2.60(m,4H),2.00(s,2H),1.70(m,4H),1.50(m,15H),1.20(m,4H)。

[0098] 实验例1评价化合物a-r抑制肿瘤生长的活性

[0099] 化合物a-r用吐温80助溶于生理盐水;阿霉素用生理盐水溶解。无菌条件下取接种于ICR小鼠7天的S180肉瘤,加入适量生理盐水配制成瘤细胞悬液,细胞数为1×10^7个/mL,接种于健康雄性ICR小鼠前肢腋皮下,每只小鼠注射0.2mL。肿瘤接种24h后,治疗组小鼠每日口服0.2mL化合物a-r的生理盐水溶液,剂量为0.1μmol/kg,每天1次,连续给药10天。空白组小鼠每口服0.2mL生理盐水。阳性对照小鼠每天腹腔注射阿霉素

(剂量为2μmol/kg)每天1次,连续给10天。实验进行至第11天,称小鼠体重,用乙醚将小鼠麻醉后将其断颈处死,并剖取各组小鼠的肿瘤称重,最后统计各组动物的抑瘤率。实体瘤的疗效以瘤重抑制百分率表示,瘤重抑制率%=[1-(化合物组瘤重/空白组瘤重)]×100%。结果列入表1。瘤重表明,0.1μmol/kg化合物a-q治疗小鼠的瘤重显著小于生理盐水治疗小鼠的瘤重,说明化合物具有良好的抗肿活性。其中0.1μmol/kg化合物b,k,q治疗小鼠的瘤重与2μmol/kg阿霉素治疗小鼠的瘤重相当,说明它们的抗肿瘤活性比阿霉素强20倍。可见,本发明具有意想不到的技术效果。

[0100] 表1化合物a-r对S180荷瘤小鼠的肿瘤重量的影响

[0101]

化合物	瘤重($\bar{X}$±SD g)
生理盐水	2.02 ± 0.48
阿霉素	0.72 ± 0.23[a]
a	0.91 ± 0.22[a]
b	0.85 ± 0.19[b]
c	1.10 ± 0.38[a]
d	0.98 ± 0.37[a]
e	1.02 ± 0.25[a]
f	1.08 ± 0.36[a]
g	1.00 ± 0.27[a]
h	1.24 ± 0.44[a]
i	0.95 ± 0.33[a]
j	1.10 ± 0.24[a]
k	0.86 ± 0.26[b]
l	0.98 ± 0.29[a]
m	1.12 ± 0.29[a]
n	0.97 ± 0.31[a]
o	1.03 ± 0.39[a]
p	1.04 ± 0.29[a]
q	0.80 ± 0.26[b]
r	1.04 ± 0.39[a]

[0102] n = 10;a)与生理盐水比$p<0.01$;b)与生理盐水比$p<0.01$,与阿霉素比$p>0.05$。

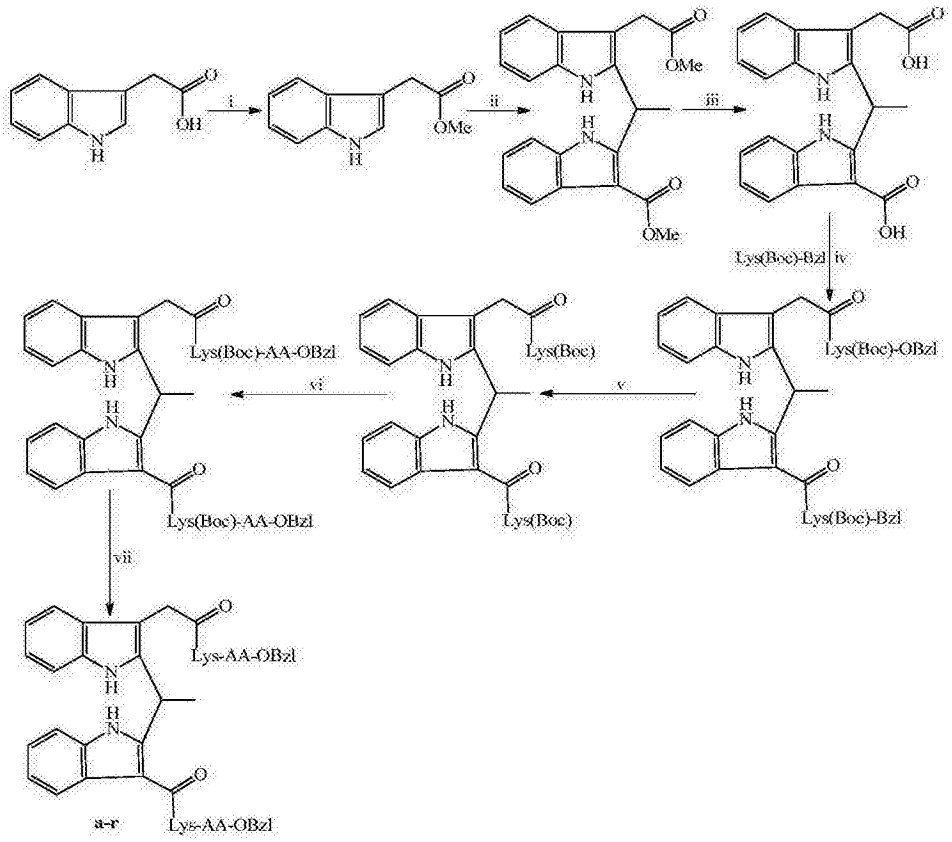

i
ii
iii
iv
v
vi
vii
OH
OMe
Lys(Boc)-Bzl
Lys(Boc)-OBzl
Lys(Boc)
Lys(Boc)-AA-OBzl
Lys-AA-OBzl
a-r

图 1