第 14 卷　第 28 期　2014 年 10 月
1671—1815(2014)28-0017-05

科　学　技　术　与　工　程
Science Technology and Engineering

Vol. 14　No. 28　Oct. 2014
© 2014　Sci. Tech. Engrg.

医药卫生

吉西他滨 3′-氨基酸酯化拟肽类化合物的合成及生物活性评价

冯德日　汪亚伦　李靖岩　韩　翰　刑　辉
(沈阳医学院,沈阳 110034)

摘　要　吉西他滨是临床上常用的一种拟核苷类抗肿瘤药物,临床实验表明吉西他滨在小肠中的渗透效率偏低,其在体内的平均口服生物利用度仅为 37.6%。小肠寡肽转运蛋白(PEPT 1)是位于小肠细胞膜上的一种跨膜转运蛋白,其对于体内拟肽类化合物具有显著的主动跨膜转运活性。针对于 PEPT 1 的转运特性,选择性地合成了 8 种吉西他滨 3′-氨基酸酯化拟肽类化合物,所有的化合物结构经 ESI-MS 和 ^{1}HNMR 确证。同时体外活性实验表明,所有化合物与 PEPT 1 的亲和度都有一定程度的提高,其在 Caco-2 细胞的膜渗透效显著增强,同时部分化合物 5c,5e 还展现出了很好的体外抗肿瘤细胞增殖活性。

关键词　吉西他滨　　拟肽类化合物　　生物活性评价
中图法分类号　R914.5;　　**文献标志码**　A

吉西他滨是一种常用的拟核苷类抗肿瘤药物,其主要是作为细胞中胞嘧啶的碱基类似物,竞争性地抑制肿瘤细胞的 DNA 复制和转录过程。研究表明吉西他滨具有广泛的抗肿瘤活性,目前在临床上主要应用于胰腺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌等肿瘤疾病的治疗[1—3]。但是由于其本身较大的分子极性以及较弱的水溶性,导致吉西他滨在人体中的吸收效率相对较低,稳定性不好,其在人体中的平均口服生物利用度仅为 37.6%,这一特性使得吉西他滨在临床上多采用静脉滴注的给药方式,而无法口服吸收,为其在临床上的治疗应用带来了很多不便。

小肠寡肽转运蛋白(PEPT 1)是位于小肠细胞膜上的一种跨膜转运蛋白,其对于体内的拟肽类化合物具有显著的主动跨膜转运活性[4]。近年来一些文献报道通过对于一些拟核苷类药物进行特异的氨基酸酯化修饰,将其制备成酯化氨基酸拟肽类前药,可以显著地提高其与 PEPT 1 的亲和能力,进而促进其在体内小肠中的跨膜效率,提高其在体内的口服生物利用度[5—8]。在参考以上文献的基础上现以吉西他滨核糖环上的 3′-羟基为修饰位点,选择性地合成了 8 种不同的吉西他滨氨基酸酯化拟肽类化合物,合成路线见图 1。同时对于这些化合物与 PEPT 1 的亲和活性,Caco-2 细胞的膜渗透活性及抗肿瘤细胞增殖活性进行了进一步的评价。结果表明所有化合物都表现出了比吉西他滨更好的与 PEPT 1 的亲和活性,进而进一步促进了其在 Caco-2 细胞中的膜渗透效率,同时大部分的化合物都保留了一定的体外抗肿瘤细胞增殖活性,特别是化合物 5c,5e 的抗肿瘤细胞增殖活性最为显著。

1　实验部分

1.1　试剂与仪器

1.1.1　试剂

吉西他滨(江苏苏瑞药业股份有限公司);Boc-氨基酸(山东禹王化学试剂有限公司);三苯甲基氯(江苏成化化学试剂有限公司);二-叔-丁基二碳酸酯(上海国药集团化学试剂有限公司);甘氨酰肌氨酸(美国 Sigma 公司),所用试剂均为 AR,使用前经常规干燥或无水处理。

1.1.2　仪器

化合物的质谱由 Agilent 7890A-5975C 测定(美国 Agilent 公司);核磁共振波谱数据由 Bruker—300 测定(瑞士 Bruker 公司)TMS 为内标,DMSO-d_6 为溶剂;X—6 型显微熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司),温度计未校正;薄层层析硅胶使用 GF25460 型,青岛海洋化工厂。

1.1.3　细胞株

Caco-2 细胞、NCl-H460(美国组织细胞培养中心)。

2014 年 5 月 17 日收到
第一作者简介:冯德日(1978—),男,讲师,博士。E-mail:fengderi@163.com。

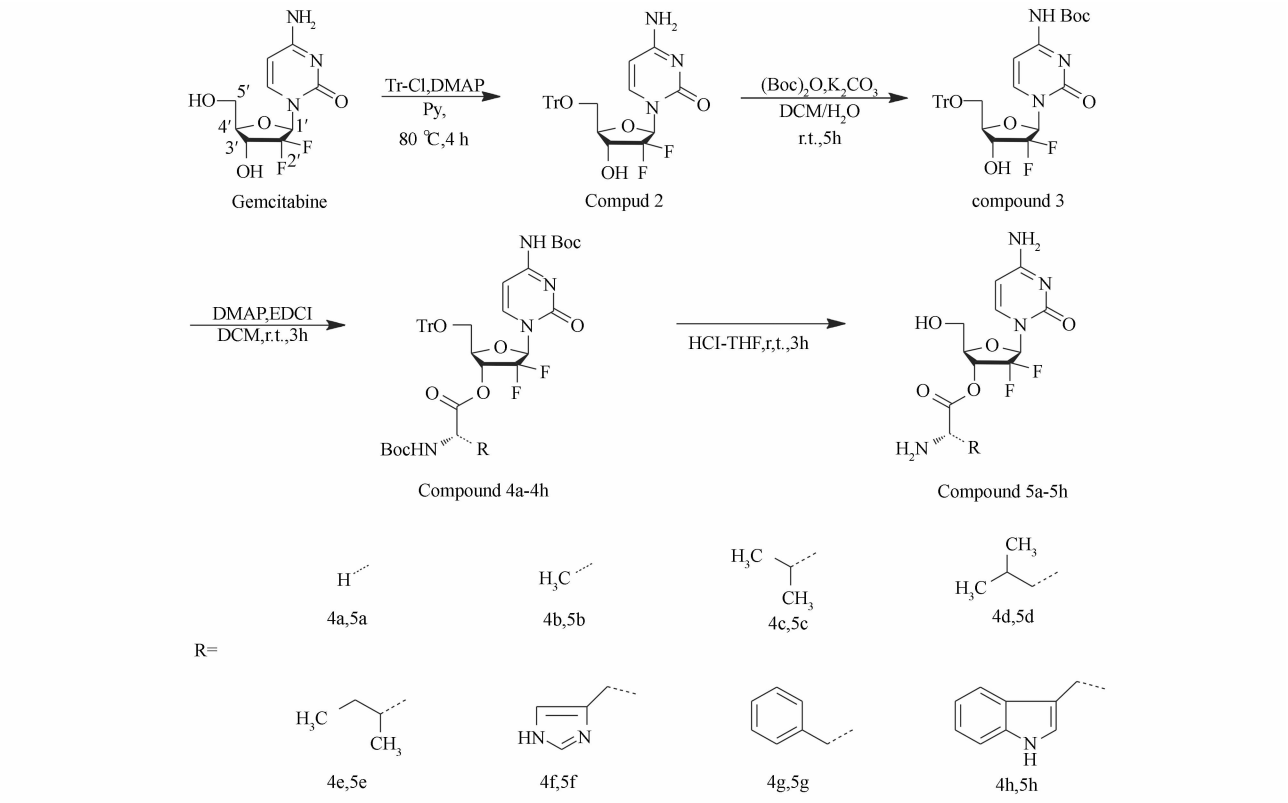

图 1 吉西他滨 3′-氨基酸酯化拟肽类化合物的合成路线

Fig. 1 The synthesis route of gemcitabine 3′-amino acid ester peptidomimetic compounds

1.2 合成过程

1.2.1 化合物 2 的制备

分别将吉西他滨（16.00 g,61.31 mmol),三苯甲基氯（19.08 g,67.42 mmol),DMAP（0.75 g,6.13 mmol)加入到 150 mL 无水吡啶中,80 ℃反应 4 h,反应液冷却至室温后,倒入 1 000 mL 水中,有白色固体析出后抽滤。滤饼用水洗（200 mL×3),烘干得白色固体 27.44 g,收率 92%,m.p. 249.3 ~ 251.2 ℃;^{1}H NMR(400 MHz,$CDCl_3$)(3.55 ~ 3.74)(2H,m,5′-ribose,-CH_2),4.44(1H,s,3′-ribose,-CH),(5.23 ~ 5.32)(1H,d,J = 6.55 Hz,4′-ribose,-CH),5.42(1H,s,5-primidine,-CH),(6.39 ~ 6.52)(1H,t,J = 5.76 Hz,1′-ribose,-CH),7.37(15H,s,benzene,-CH),8.52(2H,s,4-primidine,-NH_2),9.22(1H,d,J = 5.66 Hz,6-primidine,-CH);ESI-MS,m/z:492.17[M + H]$^+$。

1.2.2 化合物 3 的制备

化合物 2(20.00 g,40.90 mmol)溶解于 150 mL 的二氯甲烷/水(V∶V = 1∶1)混合溶液后,再分别加入二-叔-丁基二碳酸酯(10.35 mL,45.00 mmol)和 K_2CO_3(6.21 g,45.00 mmol),室温搅拌 5 h。反应液中加入 1 mol/L 盐酸调 pH 至 4.0 左右,二氯甲烷萃取(100 mL×3),合并有机相,干燥,减压蒸干得白色固体 25.41 g,收率 86%,m.p. 224.8 ~ 226.4 ℃;^{1}H NMR(400 MHz,$CDCl_3$) 1.38(9H,s,tert-butyl,-CH_3),(3.55 ~ 3.74)(2H,m,5′-ribose,-CH_2),4.21(1H,s,3′-ribose,-CH),(4.77 ~ 4.92)(1H,d,J = 5.67 Hz,4′-ribose,-CH),5.42(1H,s,5-primidine,-CH),(6.39 ~ 6.52)(1H,t,J = 7.28 Hz,1′-ribose,-CH),7.37(15H,s,benzene,-CH),7.56(1H,s,4-primidine,-NH),9.18(1H,d,J = 4.37 Hz,6-primidine,-CH);ESI-MS,m/z:606.22[M + H]$^+$。

1.2.3 化合物 4a-4h 的制备

将化合物 3(500.00 mg,0.83 mmol)溶于 20 mL 无水二氯甲烷中,0 ℃搅拌 10 min 后,分别加入 Boc 保护的氨基酸(1.67 mmol),DMAP(10.00 mg,0.08 mmol)和 EDCI(248.00 mg,1.67 mmol),继续 0 ℃反应 30 min 后,升至室温反应 3 h。反应液用水萃取(20 mL×3),合并有机相,无水硫酸钠干燥,减压蒸干,得淡黄色油状物。再经硅胶层析柱纯化,洗脱液为石油醚/乙酸乙酯(V∶V = 5∶1),得白色固体化合物 4a ~ 4h。

Compound 4a:收率 77%,m.p. 157.1 ~ 158.2 ℃,ESI-MS,m/z:763.31[M + H]$^+$;Compound 4b:收率 88%,m.p. 202.5 ~ 205.3 ℃,ESI-MS,m/z:777.22[M + H]$^+$;Compound 4c:收率 69%,m.p.

176.8 ~ 178.1 ℃, ESI-MS, m/z: 805.12 [M + H]$^+$; Compound 4d: 收率 87%, m. p. 136.8 ~ 138.5 ℃, ESI-MS, m/z: 819.25 [M + H]$^+$; Compound 4e: 收率 84%, m. p. 217.7 ~ 219.2 ℃, ESI-MS, m/z: 819.28 [M + H]$^+$; Com pound 4f: 收率 76%, m. p. 155.9 ~ 158.7 ℃, ESI-MS, m/z: 841.34 [M + H]$^+$; Compound 4g: 收率 72%, m. p. 188.2 ~ 189.7 ℃, ESI-MS, m/z: 853.09 [M + H]$^+$; Compound 4h: 收率 86%, m. p. 256.4 ~ 258.3 ℃, ESI-MS, m/z: 892.26 [M + H]$^+$。

1.2.4　化合物 5a-5h 的制备

化合物 4(0.50 mmol)溶解在 20 mL HCl-THF 溶液中,室温反应 3 h,反应液用二氯甲烷/水(V∶V = 1∶1)萃取 (60 mL × 3),合并水相加入 NaOH 调 pH 至 10.0,再用二氯甲烷萃取(60 mL × 3),合并有机相,经无水硫酸钠干燥,减压蒸干,得白色固体5a – 5h。

Compound 5a: 收率 73%, m. p. 166.7 ~ 169.2 ℃; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.52 (2H, s, -NH_2), (3.55 ~ 3.74) (2H, m, 5′-ribose, -CH_2), 3.81 (1H, s, alkane, -H), 3.85 (1H, t, J = 8.32 Hz, -OH), 4.07 (1H, s, alkane, -CH) 4.74 (1H, s, 3′-ribose, -CH), (5.03 ~ 5.12) (1H, d, J = 6.55 Hz, 4′-ribose, -CH), 5.42 (1H, s, 5-primidine, -CH), (6.39 ~ 6.52) (1H, t, J = 5.76Hz, 1′-ribose, -CH), 8.52 (2H, s, 4-primidine, -NH_2), 9.22 (1H, d, J = 5.66 Hz, 6-primidine, -CH); ESI-MS, m/z: 321.22 [M + H]$^+$。

Compound 5b: 收率 86%, m. p. 153.5 ~ 156.7 ℃; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.52 (2H, s, -NH_2), 1.28 (3H, s, alkane, -CH_3), (3.55 ~ 3.74) (2H, m, 5′-ribose, -CH_2), 3.85 (1H, t, J = 7.66 Hz, -OH), 4.74 (1H, s, 3′-ribose, -CH), (5.03 ~ 5.12) (1H, d, J = 6.55 Hz, 4′-ribose, -CH), 5.42 (1H, s, 5-primidine, -CH), (6.39 ~ 6.52) (1H, t, J = 6.21 Hz, 1′-ribose, -CH), 8.52 (2H, s, 4-primidine, -NH_2), 9.22 (1H, d, J = 4.64 Hz, 6-primidine, -CH); ESI-MS, m/z: 335.23 [M + H]$^+$。

Compound 5c: 收率 66%, m. p. 202.7 ~ 204.2 ℃; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (6H, s, alkane, -CH_3), 1.52 (2H, s, -NH_2), 2.53 (2H, s, alkane, -CH), (3.55 ~ 3.74) (2H, m, 5′-ribose, -CH_2), 3.85 (1H, t, J = 6.37 Hz, -OH), 4.09 (1H, s, alkane, -CH), 4.74 (1H, s, 3′-ribose, -CH), (5.03 ~ 5.12) (1H, d, J = 6.55 Hz, 4′-ribose, -CH), 5.42 (1H, s, 5-primidine, -CH), (6.39 ~ 6.52) (1H, t, J = 7.43 Hz, 1′-ribose, -CH), 8.52 (2H, s, 4-primidine, -NH_2), 9.22 (1H, d, J = 6.31 Hz, 6-primidine, -CH); ESI-MS, m/z: 363.36 [M + H]$^+$。

Compound 5d: 收率 75%, m. p. 258.3 ~ 261.1 ℃; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.93 (6H, s, alkane, -CH_3), 1.52 (2H, s, -NH_2), 1.63 (1H, s, alkane, -CH), 1.78 (2H, s, alkane, -CH_2), (3.55 ~ 3.74) (2H, m, 5′-ribose, -CH_2), 3.85 (1H, t, J = 6.79 Hz, -OH), 4.09 (1H, s, alkane, -CH), 4.74 (1H, s, 3′-ribose, -CH), (5.03 ~ 5.12) (1H, d, J = 6.55 Hz, 4′-ribose, -CH), 5.42 (1H, s, 5-primidine, -CH), (6.39 ~ 6.52) (1H, t, J = 4.32 Hz, 1′-ribose, -CH), 8.52 (2H, s, 4-primidine, -NH_2), 9.22 (1H, d, J = 6.17 Hz, 6-primidine, -CH); ESI-MS, m/z: 377.16 [M + H]$^+$。

Compound 5e: 收率 82%, m. p. 243.6 ~ 245.8 ℃; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.95 (6H, s, alkane, -CH_3), 1.52 (2H, s, -NH_2), 1.57 (2H, s, alkane, -CH_2), 2.24 (1H, s, alkane, -CH), (3.55 ~ 3.74) (2H, m, 5′-ribose, -CH_2), 3.85 (1H, t, J = 7.22 Hz, -OH), 4.09 (1H, s, alkane, -CH), 4.74 (1H, s, 3′-ribose, -CH), (5.03 ~ 5.12) (1H, d, J = 6.55 Hz, 4′-ribose, -CH), 5.42 (1H, s, 5-primidine, -CH), (6.39 ~ 6.52) (1H, t, J = 8.33 Hz, 1′-ribose, -CH), 8.52 (2H, s, 4-primidine, -NH_2), 9.22 (1H, d, J = 6.93 Hz, 6-primidine, -CH); ESI-MS, m/z: 377.23 [M + H]$^+$。

Compound 5f: 收率 55%, m. p. 177.8 ~ 180.2 ℃; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.52 (2H, s, -NH_2), 3.15 (2H, s, alkane, -CH_2), (3.55 ~ 3.74) (2H, m, 5′-ribose, -CH_2), 3.85 (1H, t, J = 8.55 Hz, -OH), 4.09 (1H, s, alkane, -CH), 4.74 (1H, s, 3′-ribose, -CH), (5.03 ~ 5.12) (1H, d, J = 6.17 Hz, 4′-ribose, -CH), 5.42 (1H, s, 5-primidine, -CH), (6.39 ~ 6.52) (1H, t, J = 5.81 Hz, 1′-ribose, -CH), 8.22 (2H, s, -CH-N), 8.52 (2H, s, 4-primidine, -NH_2), 9.22 (1H, d, J = 5.66 Hz, 6-primidine, -CH); ESI-MS, m/z: 401.26 [M + H]$^+$。

Compound 5g: 收率 65%, m. p. 236.2 ~ 238.5 ℃; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.52 (2H, s, -NH_2), 3.45 (2H, s, alkane, -CH_2), (3.55 ~ 3.74) (2H, m, 5′-ribose, -CH_2), 3.85 (1H, t, J = 7.56 Hz, -OH), 4.09 (1H, s, alkane, -CH), 4.74 (1H, s, 3′-ribose, -CH), (5.03 ~ 5.12) (1H, d, J = 7.83 Hz, 4′-ribose, -CH), 5.42 (1H, s, 5-primidine, -CH), (6.39 ~ 6.52) (1H, t, J = 5.18 Hz, 1′-ribose, -CH), 7.51 (5H, s, benzene, -CH), 8.52 (2H, s, 4-primidine, -NH_2), 9.22 (1H, d, J = 5.66 Hz, 6-primidine, -CH); ESI-MS,

m/z:411.19[M+H]$^+$。

Compound 5h:收率 71%, m.p. 189.2~191.5 ℃;1H NMR(400 MHz,$CDCl_3$)1.52(2H,s,-NH_2),3.47(2H,s,alkane,-CH_2),(3.55~3.74)(2H,m,5′-ribose,-CH_2),3.85(1H,t,J=6.07 Hz,-OH),4.09(1H,s,alkane,-CH),4.74(1H,s,3′-ribose,-CH),(5.03~5.12)(1H,d,J=6.86 Hz,4′-ribose,-CH),5.42(1H,s,5-primidine,-CH),6.42(1H,s,-CH-N),(6.39~6.52)(1H,t,J=5.76 Hz,1′-ribose,-CH),7.68(4H,s,benzene,-CH),8.52(2H,s,4-primidine,-NH_2),9.22(1H,d,J=4.75 Hz,6-primidine,-CH);ESI-MS,m/z:450.33[M+H]$^+$。

1.3 生物活性评价

1.3.1 化合物 5a~5h 的 PEPT 1 亲和活性评价

按文献[5]的方法测定。

1.3.2 化合物 5a~5h 的 Caco-2 细胞膜渗透活性评价

按文献[5]的方法测定。

1.3.2 化合物 5a~5h 的抗 NCl-H460 细胞增殖活性评价

按文献[2]的方法测定。

2 结果与讨论

2.1 化合物 5a-5h 的 PEPT 1 亲和活性评价

甘氨酰肌氨酸(Gly-Ser)是 PEPT 1 的在 Caco-2 细胞中的特异转运底物,化合物与 PEPT 1 的亲和活性越强,则越可以明显的抑制 PEPT 1 对于 Gly-Ser 的摄取效率。化合物 5a~5h 与 PEPT 1 的亲和活性评价结果见表 1,从结果中发现所有酯化后的拟肽类化合物与 PEPT 1 的亲和活性都得到了明显的提高,特别是化合物 5a,5c,5g,它们与 PEPT 1 的亲和活性分别达到了吉西他滨亲和活性的 4.3,4.1,5.2 倍。

2.2 化合物 5a~5h 的 Caco-2 细胞膜渗透活性评价

化合物 5a~5h 在 Caco-2 细胞中膜渗透活性结果见表 2,结果与表 1 中显示的结果相吻合,随着化合物 5a~5h 与 PEPT 1 的亲和活性的提高,这些化合物在 Caco-2 细胞中的膜渗透活性都得到了显著的增强,且提升幅度基本上与其与 PEPT 1 亲和活性的提升幅度成正比关系,这种结果进一步验证了 PEPT 1 在促进该类拟肽类化合物跨膜转运效率过程中的发挥的关键作用。

2.3 化合物 5a~5h 的抗 NCl-H460 细胞的增殖活性评价

化合物 5a~5h 抗 NCl-H460 细胞增殖活性结果见表 3,结果表明大部分化合物都保留了一定的抗肿瘤细胞增殖活性,特别是化合物 5c,5e 更表现出了与吉西他滨相接近的抗肿瘤细胞增殖活性,但也有少数化合物的抗增殖活性受到影响,甚至修饰后基本不再具有该类抗增殖活性,如化合物 5a,5h 等。

表 1 化合物 5a~5h 抑制 PEPT 1 的摄取 Gly-Ser 活性

Table 1 The inhibition of compounds 5a~5h on Gly-Ser by PEPT 1

Compound	Inhibition of Gly-Sar uptake/%
Gemcitabine	13.71±1.34
5a	56.37±4.71
5b	29.58±3.66
5c	54.81±5.77
5d	32.16±2.54
5e	37.88±2.81
5f	47.39±3.67
5g	68.63±5.22
5h	19.37±2.31

表 2 化合物 5a~5h 在 Caco-2 细胞中膜渗透活性

Table 2 The Caco-2 cell permeability of compounds 5a~5h

Compound	Papp/($\times 10^{-6}$ cm·s^{-1})
Gemcitabine	1.22±0.17
5a	6.17±0.36
5b	2.31±0.24
5c	5.77±0.21
5d	3.19±0.27
5e	4.65±0.38
5f	2.55±0.13
5g	8.06±0.33
5h	2.51±0.27

表 3 化合物 5a~5h 抗 NCl-H460 细胞增殖活性

Table 3 The inhibitory of compounds 5a~5h on the proliferation by NCl-H460 cells

Compound	IC_{50}(uM)
Gemcitabine	12.31±0.92
5a	73.24±5.31
5b	58.45±3.73
5c	18.69±1.31
5d	44.81±3.17
5e	22.13±1.65
5f	39.18±3.11
5g	45.64±6.52
5h	86.76±5.68

3 结论

为了提高吉西他滨在小肠中的吸收效率,促进其在体内口服生物利用度的提升,以吉西他滨核糖环上 3′-羟基为修饰靶点,选择性的合成了 8 种不同的吉西他滨 3′-氨基酸酯化拟肽类化合物,所有的化合物结构经 ESI-MS 和 1HNMR 确证。体外生物活性评价结果表明所有新合成的化合物的 PEPT 1 亲和活性及其 Caco-2 细胞膜渗透效率与吉西他滨相比都有不同程度的提高,且两种活性提升的幅度基本可成正比关系;在抗肿瘤细胞增殖活性评价过程中,作者发现虽然有少数的化合物修饰后会丢失其抗肿瘤细胞增殖活性,但大部分的化合物仍然很好的保留了明显的抗肿瘤细胞增

殖活性,其中以化合物 5c,5e 的抗增殖活性表现最为显著。

参 考 文 献

1 Toschi L, Finocchiaro G, Bartolini S, *et al*. Role of gemcitabine in cancer therapy. Future Oncol,2005;1:7—17

2 Zhao C R, Xue X X, Li G, *et al*. Synthesis and biological evaluation of oral prodrugs based on the structure of gemcitabine. Chem Biol Drug Des,2012;80:479—488

3 Zhao C R, Yue B, Liu H P, *et al*. SL-01,an oral gemcitabine derivative, inhibited human cancer growth more potently than gemcitabine. Toxicology and Applied Pharmacology,2012;262:293—300

4 Rubio-Aliaga I, Daniel H. Mammalian peptide transporters as targets for drug delicery. Trends Pharmacol Sci,2002;23(9):434—440

5 Sun Y B,Sun J,Shi S L,*et al*. Synthesis,Transport and Pharmacokinetics of 5-Amino Acid Ester Prodrugs of 1-β-D-Arabinofuranosylcytosine. Mol Pharmaceutics,2009,6(1):315—325

6 Balimane P V, Tamai I, Guo A L, *et al*. Direct evidence for peptide transporter (PepT-1)-mediated uptake of a nonpeptide prodrug,valacyclovir. Biochem Biophys Res Commun,1998;250:246—251

7 Bueno A B, Collado I, de Dios A, *et al*. Dipeptides as effective prodrugs of the unnatural amino acid(+)-2-Aminobicycle[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid (LY354740), a Selective Group Ⅱ Metabotropic Glutamate Receptor Agonist. J Med Chem,2005; 48(16):5305—5320

8 Perkins E J, Abraham T. Pharmacokinetics, metabolism,and excretion of the intestinal peptide transporter1(SLC15A1)-targetedprodrug (1S,2S,5R,6S)-20[(2S)-(2-Amino) propionyl] aminobicyclo[3.1.0]hexen-2,6-dicarboxylic acid(LY544344) in rats and dogs: assessment of first-pass bioactivation and dose linearity. Drug Metab Dispos, 2007;35(10):1903—1909

The Synthesis of Gemcitabine 3′-amino Acid Ester Peptidomimetic Compounds and Biological Evaluation

FENG De-ri, WANG Ya-lun, LI Jing-yan, HAN Han, XING Hui

(Shenyang Medical College,Shenyang 110034,P. R. China)

[**Abstract**] Gemcitabine is one type of nucleoside drugs which be used for the treatment of tumours in the clinical. But the clinical trial indicate that gemcitabine has low intestinal membrane permeability and its oral bioavailability is nearly about 37.6% in vivo. PEPT 1 is one of the intestina peptide transporter,it can notablely improved intestinal membrane permeability of peptidomimetic compounds in vivo. 8 different types of gemcitabine 3′-amino acid ester peptidomimetic compounds were regioselective synthesized, the structure of the target compound was confirmed by means of ESI-MS and 1HNMR. The biological activity assay results showed that all the compounds affinity with PEPT 1 and their permeability across Caco-2 cells were obviously ameliorated compared with gemcitabine, and compounds 5c,5e also remained apparente activity to inhibit the proliferation of NCl-H460 cells.

[**Key words**] gemcitabine　peptidomimetic compounds　biological evaluation