



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101730708 B

(45) 授权公告日 2013. 09. 18

(21) 申请号 200880015620. 5

(22) 申请日 2008. 03. 28

(30) 优先权数据

60/908, 566 2007. 03. 28 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 11. 11

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/058575 2008. 03. 28

(87) PCT申请的公布数据

W02008/121767 EN 2008. 10. 09

(73) 专利权人 哈佛大学校长及研究员协会

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 格雷戈里·L·维尔戴恩 金永宇

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司
11287

代理人 王允方

(51) Int. Cl.

C07K 14/43 (2006. 01)

C07K 1/113 (2006. 01)

C07K 7/56 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 2006/0008848 A1, 2006. 01. 12,

Eric C. Roos et al. Synthesis of
 α -Substituted α -Amino Acids via Cationic
Intermediates. 《J. Org. Chem.》. 1993, 第 58
卷 (第 12 期), 第 3259-3268 页.J. Christopher Phelan et al. A General
Method for Constraining Short Peptides to
an α -Helical Conformation. 《J. Am. Chem.
Soc.》. 1997, 第 119 卷 (第 3 期), 第 455-460
页.Loren D. Walensky et al. Activation of
Apoptosis in Vivo by a Hydrocarbon-Stapled
BH3 Helix. 《Science》. 2004, 第 305 卷第
1466-1470 页.Trevor K. Ellis. Design, Synthesis,
and Evaluation of a New Generation of
Modular Nucleophilic Glycine Equivalents
for the Efficient Synthesis of Sterically
Constrained α -Amino Acids. 《J. Org.
Chem.》. 2006, 第 71 卷第 8572-8578 页.Loren D. Walensky et al. A Stapled BID
BH3 Helix Directly Binds and Activates BAX.
《Molecular Cell》. 2006, 第 24 卷第 199-210
页.

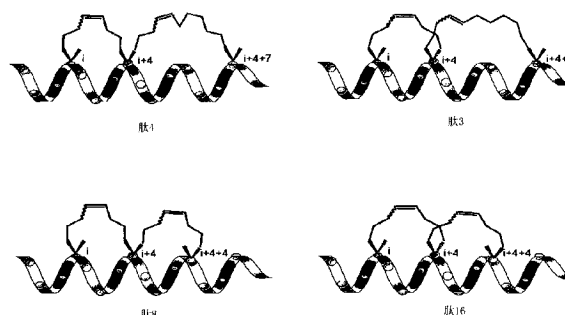
审查员 赵永江

权利要求书3页 说明书94页
序列表75页 附图41页

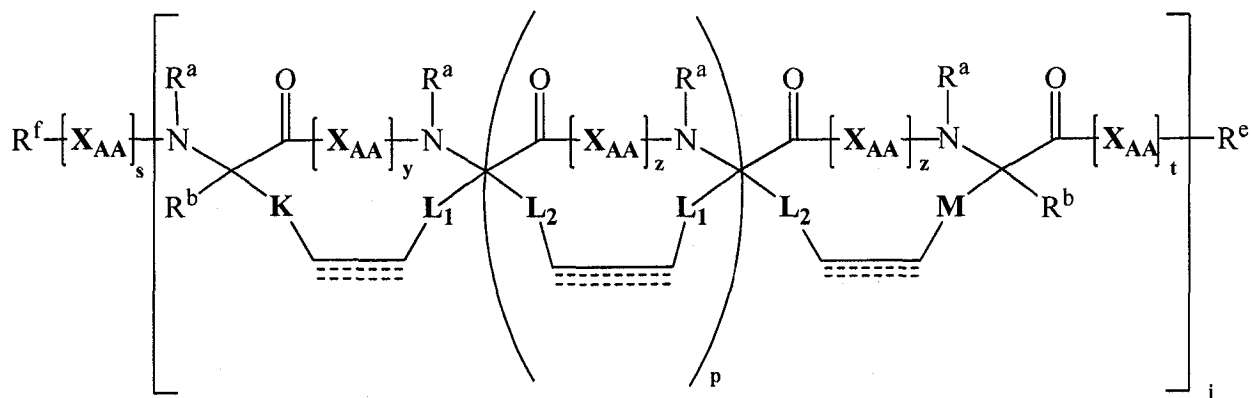
(54) 发明名称

缝合多肽

(57) 摘要

本发明提供所发明的缝合多肽、其医药组合
物、以及制造和使用所发明缝合多肽的方法。

1. 一种具有下式的 α 螺旋状多肽或其药学上可接受的盐：



其中：

L_1 和 L_2 的各情况独立地为 $-(CH_2)_{g+1}-$ ，且 g 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

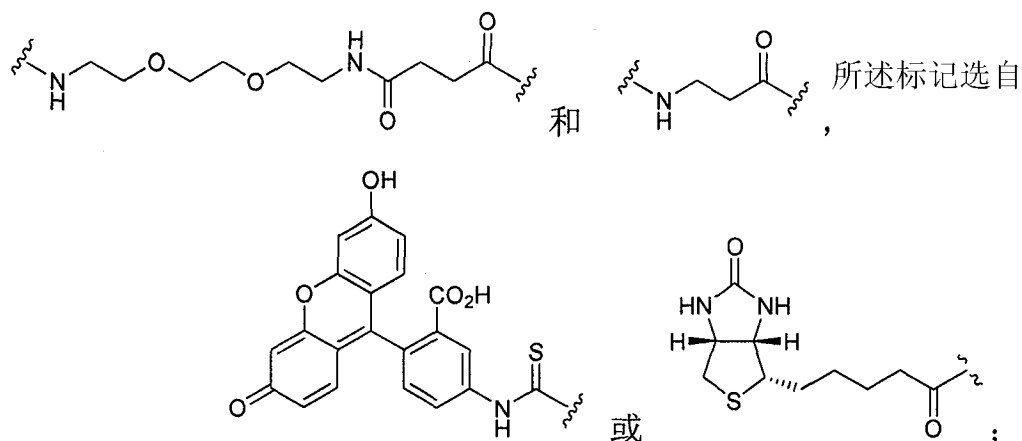
K 和 M 的各情况独立地为 $-(CH_2)_{g+1}-$ ，且 g 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

R^a 的各情况独立地为氢； C_{1-6} 烷基；或选自如下的酰基： $C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)-O-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)SR^A$ 、 $-C(=O)N(R^A)_2$ 、 $-C(=S)R^A$ 、 $-C(=S)N(R^A)_2$ 、 $-C(=S)S(R^A)$ 、 $-C(=NR^A)R^A$ 、 $-C(=NR^A)OR^A$ 、 $-C(=NR^A)SR^A$ 、和 $-C(=NR^A)N(R^A)_2$ ，其中 R^A 的各情况独立地为氢、卤素或 C_{1-5} 烷基；

R^b 的各情况独立地为氢；或支链或无支链的脂肪族基团，其中所述脂肪族基团为 C_{1-5} 烷基；

R^e 的各情况独立地为 $-R^E$ 、 $-OR^E$ 、 $-N(R^E)_2$ 或 $-SR^E$ ，其中 R^E 的各情况独立地为氢 C_{1-20} 脂肪族基团、 C_{1-20} 杂脂肪族基团、 C_{3-20} 芳基、 C_{3-20} 杂芳基、或选自如下的酰基： $C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)-O-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)SR^A$ 、 $-C(=O)N(R^A)_2$ 、 $-C(=S)R^A$ 、 $-C(=S)N(R^A)_2$ 、 $-C(=S)S(R^A)$ 、 $-C(=NR^A)R^A$ 、 $-C(=NR^A)OR^A$ 、 $-C(=NR^A)SR^A$ 、和 $-C(=NR^A)N(R^A)_2$ ；或两个 R^E 基团一起形成 5 元到 6 元杂环或杂芳香环；

R^f 的各情况独立地为氢； C_{1-20} 脂肪族基团； C_{1-20} 杂脂肪族基团； C_{3-20} 芳基； C_{3-20} 杂芳基；选自如下的酰基： $C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)-O-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)SR^A$ 、 $-C(=O)N(R^A)_2$ 、 $-C(=S)R^A$ 、 $-C(=S)N(R^A)_2$ 、 $-C(=S)S(R^A)$ 、 $-C(=NR^A)R^A$ 、 $-C(=NR^A)OR^A$ 、 $-C(=NR^A)SR^A$ 、和 $-C(=NR^A)N(R^A)_2$ ；或任选地经连接体连接的标记，其中所述连接体选自



X_{AA} 的各情况独立地为氨基酸；

y 和 z 的各情况独立地为介于 2 到 6 之间的整数且包含 2 和 6；

j 的各情况独立地为介于 1 到 10 之间的整数；

p 的各情况独立地为介于 0 到 10 之间的整数；s 和 t 的各情况独立地为介于 0 与 100 之间的整数；并且

-----对应于单键、双键或三键。

2. 根据权利要求 1 所述的多肽，其中所有的-----都对应于单键或双键。

3. 根据权利要求 1 所述的多肽，其中 R^a 是氢。

4. 根据权利要求 1 所述的多肽，其中 R^b 是甲基。

5. 根据权利要求 1-4 中任一权利要求所述的多肽，其中 L_1 和 L_2 两者都为 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 。

6. 根据权利要求 1-4 中任一权利要求所述的多肽，其中 L_1 和 L_2 两者都为 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 。

7. 根据权利要求 1-4 中任一权利要求所述的多肽，其中 L_1 和 L_2 两者都为 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 。

8. 根据权利要求 1-4 中任一权利要求所述的多肽，其中 L_1 和 L_2 两者都为 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 。

9. 根据权利要求 1-4 中任一权利要求所述的多肽，其中 y 为 2 并且 z 为 2、3、5 或 6。

10. 根据权利要求 1-4 中任一权利要求所述的多肽，其中 y 为 3 并且 z 为 2、3、5 或 6。

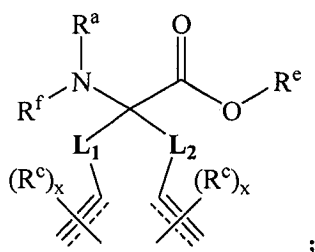
11. 根据权利要求 1-4 中任一权利要求所述的多肽，其中 y 为 5 并且 z 为 2、3 或 6。

12. 根据权利要求 1-4 中任一权利要求所述的多肽，其中 y 为 6 并且 z 为 2、3 或 5。

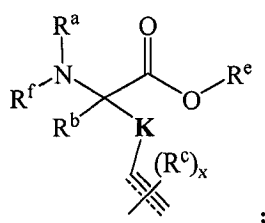
13. 根据权利要求 1 所述的多肽，所述多肽选自由以下构成的群组：SEQ ID No :10 到 SEQ ID No :15、SEQ ID No :25、和 SEQ ID No :126 到 SEQ ID No :128 及其药学上可接受的盐。

14. 一种制备权利要求 1-13 中任一权利要求所述的 α 螺旋状多肽的方法，所述方法包含以下步骤：

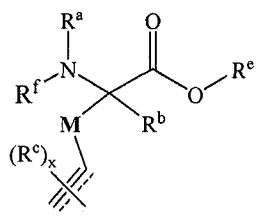
(i) 提供式 (A) 的氨基酸或其盐：



(ii) 提供式 (B) 的氨基酸或其盐：



(iii) 提供式 (C) 的氨基酸或其盐：



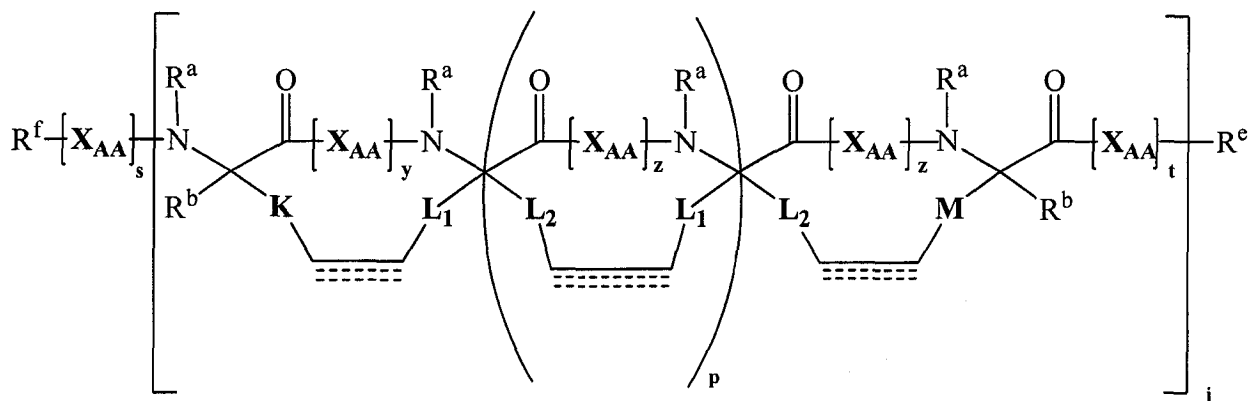
- (iv) 提供至少一种其它氨基酸；
 (v) 使所述式 (A)、(B) 和 (C) 的氨基酸与至少一种步骤 (iv) 的氨基酸偶联；以及
 (vi) 用催化剂处理步骤 (v) 中的多肽；其中所述方法是用于制备权利要求 1-13 中任一权利要求所述的多肽；

其中： L_1 , L_2 , K , M , R^a , R^b , R^e , R^f , X_{AA} , y , z , j , p , s , t 和 $\text{---}\text{---}\text{---}$ 的定义如权利要求 1-13 中任一权利要求所示；以及其中 x 的各情况为 0。

15. 根据权利要求 14 所述的方法，其中所述催化剂是闭环复分解催化剂。

16. 根据权利要求 15 所述的方法，其中所述催化剂是钌催化剂。

17. 根据权利要求 14 所述的方法，其中下式所示多肽或其药学上可接受的盐是优选的制备产物：



其中： L_1 , L_2 , K , M , R^a , R^b , R^e , R^f , X_{AA} , y , z , j , p , s , t 和 $\text{---}\text{---}\text{---}$ 的定义如权利要求 1-13 中任一权利要求所示。

18. 一种医药组合物，其包含根据权利要求 1-13 中任一权利要求所述的 α 螺旋状多肽或其药学上可接受的盐。

19. 一种根据权利要求 1-13 中任一权利要求所述的 α 螺旋状多肽或其药学上可接受的盐的用途，其用于制造供治疗个体的疾病、病症或病状的药物。

缝合多肽

[0001] 优先权信息

[0002] 本申请案依据 35U. S. C. § 119(e) 主张 2007 年 3 月 28 日申请的美国临时专利申请案 U. S. S. N. 60/908, 566 的优先权, 所述专利申请案的全部内容是以引用的方式并入本文中。

技术领域

背景技术

[0003] 肽和多肽充当激素、酶抑制剂、底物、神经传递素和神经介体的重要生物学作用已导致肽或肽模拟物在医药化学中作为治疗剂的广泛使用。肽的生物活性构象、组合结构元件 (例如 α 螺旋 (alpha helices)、 β 折叠 (beta sheets)、转角和 / 或环) 是重要的, 因为其允许受体或酶的选择性生物识别, 从而影响细胞 - 细胞通讯和 / 或控制例如代谢、免疫防御和复制的重要细胞功能 (巴宾 (Babine) 等人, 化学评论 (Chem. Rev.), (1997) 97 :1359)。 α 螺旋是肽的一种主要结构组件。然而, α 螺旋状肽具有拆开并形成无规卷曲的倾向, 其在大多数情况下具有较低生物活性或甚至为非活性, 并且极易于蛋白水解降解。

[0004] 许多研究团体已开发出设计并合成作为治疗剂的更稳固肽的策略。举例来说, 一种策略已向肽链中并入更稳固官能团, 同时仍保持肽的独特构象和二级结构 (例如参看甘特 (Gante), 德国应用化学杂志国际版 (英文) (J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.), (1994) 33 : 1699-1720 ; R. M. J. 里斯坎普 (R. M. J. Liskamp), 荷兰工程化学制品汇编 (Recl. Trav. Chim. Pays-Bas) 1994, 113, 1 ; 贾尼斯 (Giannis), T. 科特勒 (T. Kolter), 德国应用化学国际版 (英文) (Angew. Chem. Int. Ed. Engl.), 1993, 32, 1244 ; P. D. 贝利 (P. D. Bailey), 肽化学 (Peptide Chemistry), 威立出版社 (Wiley), 纽约 (New York), 1990, 第 182 页 ; 和其中引用的参考文献)。另一种方法已通过共价交联使肽稳定 (例如参看费伦 (Phelan) 等人, 1997, 美国化学会志 (J. Am. Chem. Soc.), 119 : 455 ; 卢克 (Leuc) 等人, 2003, 美国国家科学研究院学报 (Proc. Nat'l Acad. Sci. USA), 100 : 11273 ; 布拉肯 (Bracken) 等人, 1994, 美国化学会志 (J. Am. Chem. Soc.), 116 : 6432 ; 颜 (Yan) 等人, 2004, 生物有机药物化学 (Bioorg. Med. Chem.), 14 : 1403)。然而, 所报导方法中大多数都涉及使用极性和 / 或不稳定的交联基团。

发明内容

[0005] “肽钉合”是从多肽链中存在的两个含烯侧链使用闭环复分解 (RCM) 反应形成交联环而共价连接 (例如, “钉合在一起”) 的合成方法中创造出来的术语 (参看有机化学杂志 (J. Org. Chem.), (2001), 第 66 卷, 第 16 期的特征封面 (cover art), 描述 α 螺旋状肽的基于复分解的交联 ; 布兰克威尔 (Blackwell) 等人, 德国应用化学国际版 (Angew. Chem. Int. Ed.), (1994) 37 : 3281)。然而, 如本文中所用, 术语“肽钉合”涵盖多肽链中可能存在的两个含双键侧链、两个含三键侧链或一个含双键侧链与一个含三键侧链使用众多反应条件和 / 或促进此反应的催化剂而进行的连接, 以提供单一“钉合”多肽。另外, 如本文中所用, 术

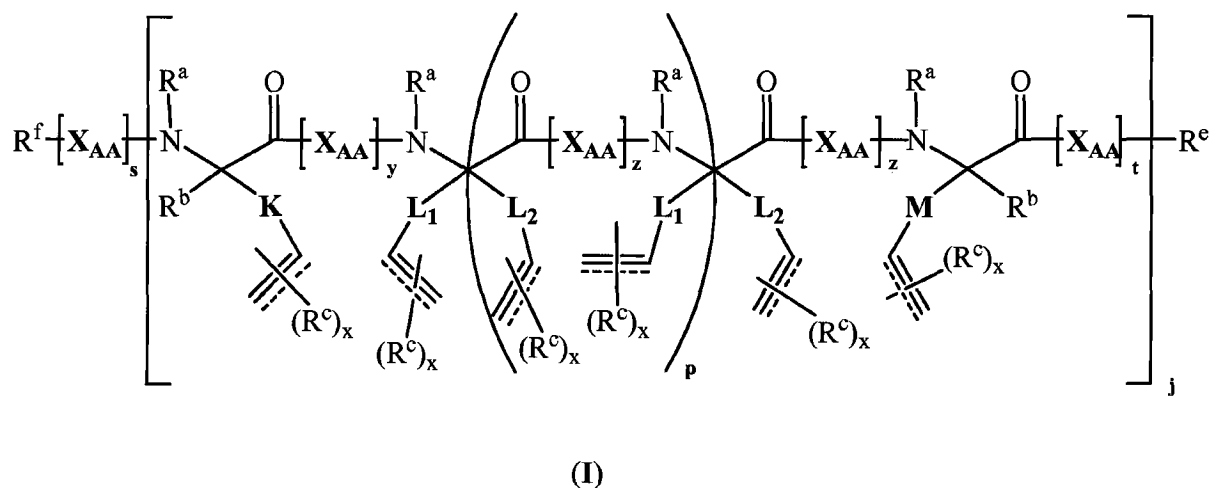
语“肽缝合”是指单一多肽链中的多个串联式 (tandem) “钉合”事件以提供“缝合”(多重钉合)多肽。

[0006] 使用全烃交联的肽钉合已显示有助于维持其天然构象和 / 或二级结构,尤其在生理学相关条件下 (参看斯卡夫米斯特 (Schafmiester) 等人,美国化学会志 (J. Am. Chem. Soc.), (2000) 122 :5891-5892 ;瓦伦斯凯 (Walensky) 等人,科学 (Science), (2004) 305 :1466-1470)。举例来说,通过倾向于具有 α 螺旋状二级结构的全烃交联来钉合多肽可将多肽限制为其天然 α 螺旋状构象。受限的二级结构例如可增加肽对蛋白水解裂解的抵抗性,可增加肽的疏水性,可允许肽更好地渗透到目标细胞膜中 (例如通过例如胞饮作用的能量依赖性输送机制),和 / 或可导致肽的生物活性相对于相应未交联 (例如“未缝合”或“未钉合”) 肽的改良。所述限制已应用于细胞凋亡诱导的 BID-BH3 α 螺旋,与未缝合多肽相比在动物模型中产生对白血病恶性生长更高的抑制作用;参看瓦伦斯凯 (Walensky) 等人,科学 (Science), (2004) 305 :1466-1470 ;美国专利申请公开案第 2005/02506890 号 ;和美国专利申请公开案第 2006/0008848 号,其各自以引用的方式并入本文中。

[0007] 新颖的缝合多肽和其“未缝合”前体是本发明的焦点。本发明提供新颖的缝合和“未缝合”多肽,以及其制备和使用方法。本发明也提供医药组合物,包括包含本发明缝合多肽和医药学上可接受的赋形剂的口服医药组合物。在某些实施例中,本发明提供新颖的 α 螺旋状缝合多肽。在某些实施例中,本发明的 α 螺旋状多肽在生理条件下 (例如在个体体内 (例如,在胃肠道中 ;在血流中)) 保持其 α 螺旋状结构。

[0008] 因此,在某些实施例中,本发明提供一种具有下式的“未缝合”的大体上 α 螺旋状多肽 :

[0009]



[0010] 其中 :

[0011] K、L₁、L₂ 和 M 的各情况独立地为键 ;环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚烷基 ;环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚烯基 ;环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚炔基 ;环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂烷基 ;环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂烯基 ;环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂炔基 ;经取代或未经取代的亚芳基 ;经取代或未经取代的亚杂芳基 ;或经取代或未经取代的亚酰基 ;

[0012] R^a 的各情况独立地为氢；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的杂脂肪族基团；经取代或未经取代的芳基；经取代或未经取代的杂芳基；环状或无环、经取代或未经取代的酰基；或 R^a 是合适的氨基保护基；

[0013] R^b 的各情况独立地为合适的氨基酸侧链；氢；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的杂脂肪族基团；经取代或未经取代的芳基；经取代或未经取代的杂芳基；环状或无环、经取代或未经取代的酰基；经取代或未经取代的羟基；经取代或未经取代的硫氢基 (thiol)；经取代或未经取代的氨基；氰基；异氰基；卤基；或硝基；

[0014] R^c 的各情况独立地为氢；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的杂脂肪族基团；经取代或未经取代的芳基；经取代或未经取代的杂芳基；环状或无环、经取代或未经取代的酰基；经取代或未经取代的羟基；经取代或未经取代的硫氢基；经取代或未经取代的氨基；氰基；异氰基；卤基；或硝基；

[0015] R^e 的各情况独立地为 $-R^E$ 、 $-OR^E$ 、 $-N(R^E)_2$ 或 $-SR^E$ ，其中 R^E 的各情况独立地为氢；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的杂脂肪族基团；经取代或未经取代的芳基；经取代或未经取代的杂芳基；经取代或未经取代的酰基；树脂；合适的羟基、氨基或硫氢基保护基；或两个 R^E 基团一起形成经取代或未经取代的 5 元到 6 元杂环或杂芳香环；

[0016] R^f 的各情况独立地为氢；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的杂脂肪族基团；经取代或未经取代的芳基；经取代或未经取代的杂芳基；经取代或未经取代的酰基；树脂；合适的氨基保护基；任选地经连接体连接的标记，其中所述连接体选自环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚烷基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚烯基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚炔基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂烷基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂烯基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂炔基；经取代或未经取代的亚芳基；经取代或未经取代的亚杂芳基；或经取代或未经取代的亚酰基；或 R^f 与 R^a 一起形成经取代或未经取代的 5 元到 6 元杂环或杂芳香环；

[0017] X_{AA} 的各情况独立地为天然或非天然氨基酸；

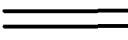
[0018] x 的各情况独立地为介于 0 到 3 之间的整数；

[0019] y 和 z 独立地为介于 2 到 6 之间的整数；

[0020] j 独立地为介于 1 到 10 之间的整数；

[0021] p 为介于 0 到 10 之间的整数；

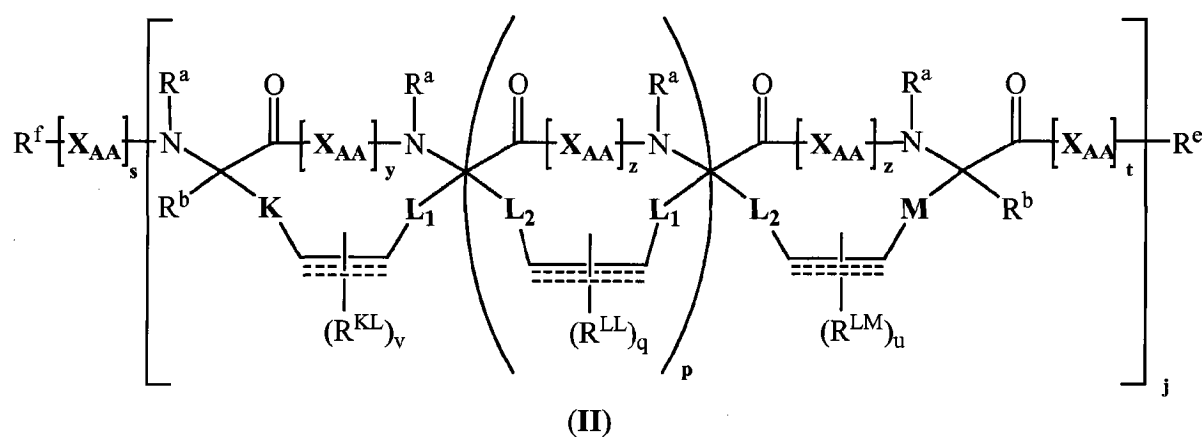
[0022] s 和 t 的各情况独立地为介于 0 与 100 之间的整数；并且

[0023] 其中  对应于双键或三键。

[0024] 肽的氨基酸序列可能与已知生物活性肽大体上类似或同源。

[0025] 在某些实施例中，本发明提供一种具有下式的“缝合”的大体上 α 螺旋状多肽；

[0026]



[0027] 其中：

[0028] K、L₁、L₂、M、R^a、R^b、R^e、R^f、s、t、y、z、j、p 和 X_{AA} 如本文中所定义；

[0029] R^{KL}、R^{LL} 和 R^{LM} 的各情况独立地为氢；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的杂脂肪族基团；经取代或未经取代的芳基；经取代或未经取代的杂芳基；经取代或未经取代的酰基；经取代或未经取代的羟基；经取代或未经取代的硫氢基；经取代或未经取代的氨基；叠氮基；氰基；异氰基；卤基；硝基；

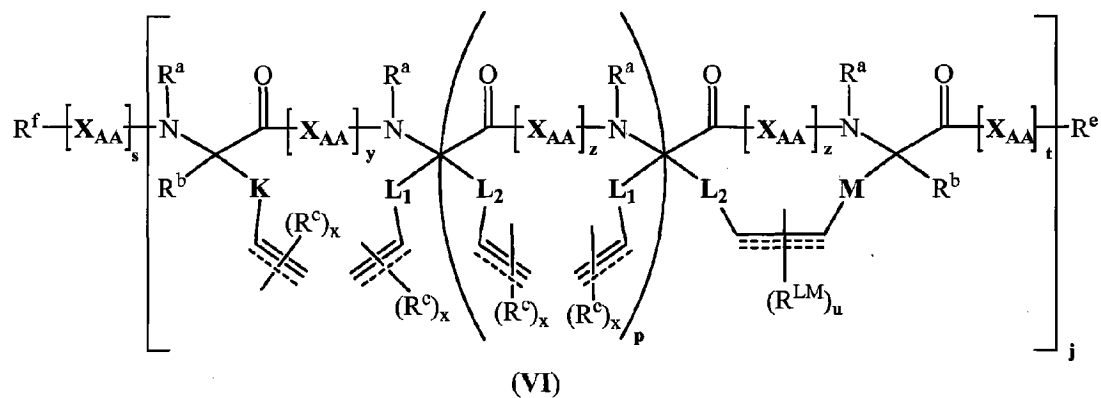
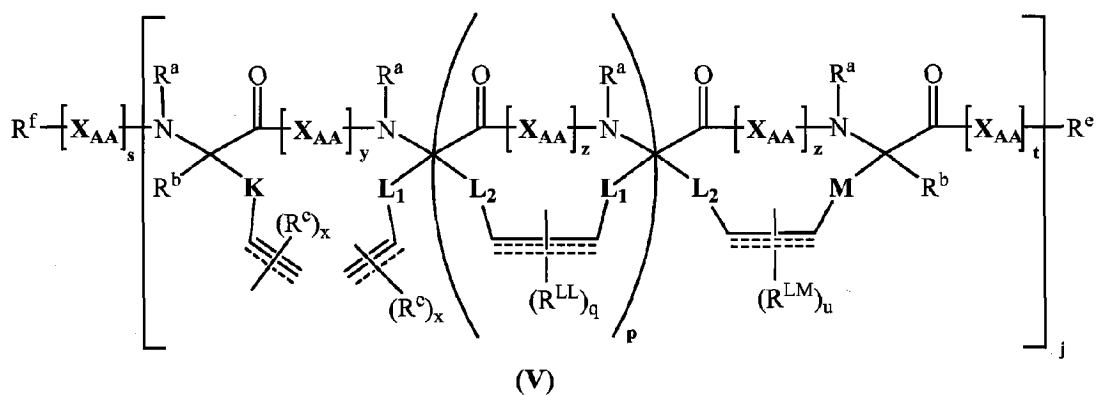
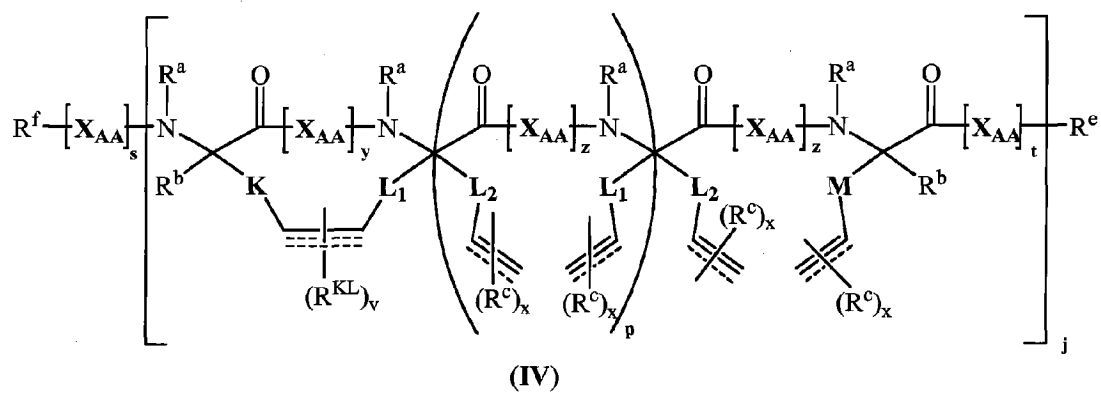
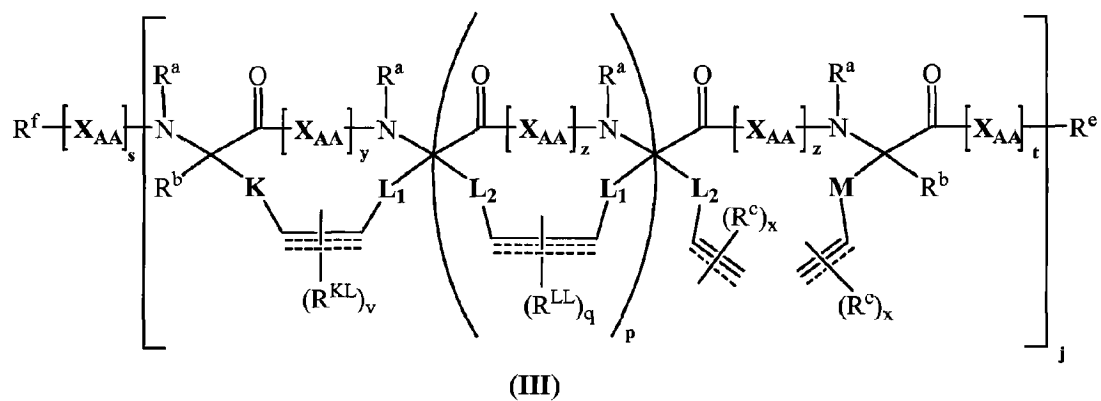
[0030] 或两个相邻的 R^{KL} 基团连接形成经取代或未经取代的 5 元到 8 元脂环族环；经取代或未经取代的 5 元到 8 元杂脂环族环；经取代或未经取代的芳环；或经取代或未经取代的杂芳环；两个相邻的 R^{LL} 基团连接形成经取代或未经取代的 5 元到 8 元脂环族环；经取代或未经取代的 5 元到 8 元杂脂环族环；经取代或未经取代的芳环；或经取代或未经取代的杂芳环；或两个相邻的 R^{LM} 基团连接形成经取代或未经取代的 5 元到 8 元脂环族环；经取代或未经取代的 5 元到 8 元杂脂环族环；经取代或未经取代的芳环；或经取代或未经取代的杂芳环；

[0031] u、v 和 q 的各情况独立地为介于 0 到 4 之间的整数；并且

[0032]  对应于单键、双键或三键。

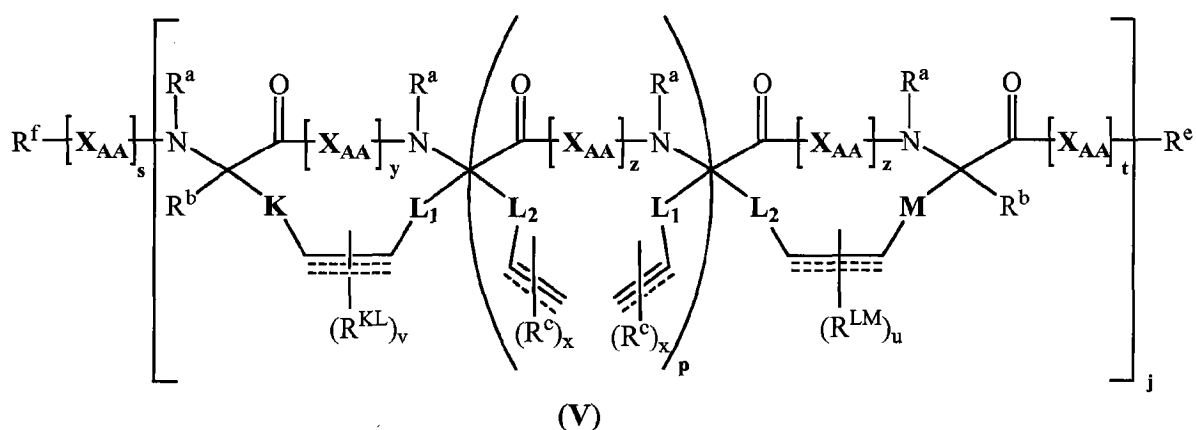
[0033] 在某些实施例中，本发明也提供具有下式的大体上 α 螺旋状多肽：

[0034]



[0035]

或

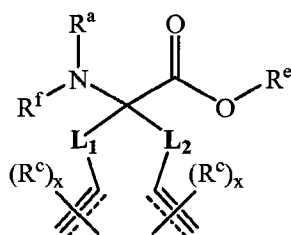


[0036] 其中 K 、 L_1 、 L_2 、 M 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^f 、 R^{KL} 、 R^{LL} 、 R^{LM} 、 s 、 t 、 x 、 y 、 z 、 j 、 p 、 v 、 u 、 q 、 X_{AA} 、 和 在本文中定义。

[0037] 本发明也针对一种制备大体上 α 螺旋状多肽的方法,所述方法包含以下步骤:

[0038] (i) 提供式 (A) 的双氨基酸:

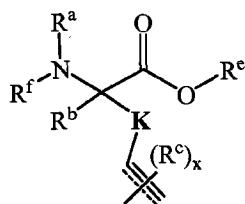
[0039]



[0040] 其中 L_1 、 L_2 、 R^a 、 R^e 、 R^f 、 R^c 、 x 和 在本文中定义;

[0041] (ii) 提供式 (B) 的氨基酸:

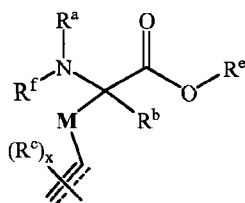
[0042]



[0043] 其中 K 、 R^a 、 R^b 、 R^e 、 R^f 、 R^c 、 x 和 在本文中定义;

[0044] (iii) 提供式 (C) 的氨基酸:

[0045]



[0046] 其中 M 、 R^a 、 R^b 、 R^e 、 R^f 、 R^c 、 x 和 在本文中定义;

[0047] (iv) 提供至少一种其它氨基酸;和

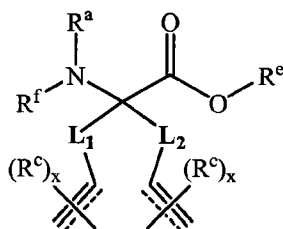
[0048] (v) 使所述式 (A)、(B) 和 (C) 的氨基酸与至少一种步骤 (iv) 的氨基酸反应以提

供式 (I) 的多肽。

[0049] 在某些实施例中,上述方法进一步包含通过 (vi) 用催化剂处理步骤 (v) 的多肽来制备式 (II) 到 (VII) 的大体上 α 螺旋状多肽。在某些实施例中,催化剂是闭环复分解催化剂。

[0050] 本发明也提供一种具有下式的双氨基酸:

[0051]



[0052] 其中 L_1 、 L_2 、 R^a 、 R^e 、 R^f 、 R^c 、 x 和 $\text{---}\text{||}\text{---}$ 在本文中定义。

[0053] 此外,本发明提供一种包含本发明的大体上 α 螺旋状多肽和医药学上可接受的赋形剂的医药组合物。

[0054] 在某些实施例中,医药组合物适于口服。在某些实施例中,医药组合物适于静脉内投与。

[0055] 本发明也针对一种通过向有需要的个体投与治疗有效量的式 (II) 到 (VII) 的大体上 α 螺旋状多肽来治疗个体的疾病、病症或病状的方法。

[0056] 本申请案参考多个已授权专利、已公开专利申请案、期刊文章和其它出版物,其全部以引用的方式并入本文中。

[0057] 本发明的一种或一种以上实施例的细节阐述于本文中。根据实施方式、图式、实例和权利要求,本发明的其它特征、目的和优点将变得显而易见。

[0058] 定义

[0059] 下文更详细地描述特定官能团和化学术语的定义。就本发明来说,化学元素根据第 75 版化学物理手册 (Handbook of Chemistry and Physics) 内封面的 CAS 版元素周期表 (Periodic Table of the Elements) 来鉴别,并且特定官能团一般如本文中所述定义。另外,有机化学的一般原则以及特定官能部分和反应性描述于有机化学 (Organic Chemistry), 托马斯索瑞尔 (Thomas Sorrell), 大学科学书籍出版社 (University Science Books), 索萨利托 (Sausalito), 1999; 史密斯 (Smith) 和马奇 (March), 马奇高等有机化学 (March' sAdvanced Organic Chemistry), 第 5 版, 约翰威立国际出版公司 (John Wiley & Sons, Inc.), 纽约 (New York), 2001; 拉洛克 (Larock), 综合有机转换 (Comprehensive Organic Transformations), VCH 出版公司 (VCH Publishers, Inc.), 纽约 (New York), 1989; 卡拉瑟斯 (Carruthers), 一些现代有机合成方法 (Some Modern Methods of Organic Synthesis), 第 3 版, 剑桥大学出版社 (Cambridge University Press), 剑桥 (Cambridge), 1987 中。

[0060] 本发明的化合物 (例如,氨基酸,以及未缝合、部分缝合和缝合的肽和多肽) 可能以特定几何或立体异构形式存在。本发明涵盖如在本发明范围内的所有这些化合物,包括顺式异构体和反式异构体、R- 对映异构体和 S- 对映异构体、非对映异构体、(D)- 异构体、(L)- 异构体、其外消旋混合物和其其它混合物。

[0061] 如果优选一种异构体 / 对映异构体, 那么在一些实施例中, 其可能以大体上不含相对应映异构体的形式提供, 并且也可称作“光学富集”。如本文中所用, “光学富集”表示化合物由显著较大比例的一种对映异构体组成。在某些实施例中, 本发明化合物由至少约 90 重量%的优选对映异构体组成。在其它实施例中, 化合物由至少约 95 重量%、98 重量%或 99 重量%的优选对映异构体组成。优选对映异构体可通过所属领域的技术人员已知的任何方法 (包括手性高压液相色谱 (HPLC) 和手性盐的形成与结晶) 从外消旋混合物中分离得到或通过不对称合成来制备。例如参看雅克 (Jacques) 等人, 对映异构体、外消旋体和拆分 (Enantiomers, Racemates and Resolutions), (约翰威立公司 (WileyInterscience), 纽约 (New York), 1981); 威伦 S. H. (Wilens, S. H.) 等人, 四面体 (Tetrahedron), 33: 2725 (1977); 埃利尔 E. L. (Elie, E. L.), 碳化合物的立体化学 (Stereochemistry of Carbon Compounds), (麦格劳希尔集团 (McGraw-Hill), 纽约 (NY), 1962); 威伦 S. H. (Wilens, S. H.), 拆分剂和光学拆分表 (Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions), 第 268 页 (E. L. 埃利尔 (E. L. Elie) 编, 圣母大学出版社 (Univ. of Notre Dame Press), 圣母院 (Notre Dame), 1972 年)。

[0062] 应了解如本文所述的本发明化合物可经许多取代基或官能部分取代。一般来说, 术语“经取代”(无论前面是否有术语“任选地”)和本发明的式中所含的取代基都是指既定结构中的氢基经指定取代基的基团置换。当任何既定结构中的不止一个位置可经不止一个选自指定基团的取代基取代时, 在每一位置处的取代基可能相同或不同。如本文中所用, 术语“经取代”打算包括经有机化合物的所有可允许的取代基、本文所述的任何取代基 (例如, 脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氧代基、亚氨基、硫代基、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、硫氢基、卤基等) 和其导致形成稳定部分的任何组合 (例如, 脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等) 取代。本发明涵盖任何和所有的所述组合以达到稳定的取代基 / 部分。一般可应用的取代基的其它实例由本文中所述实例中所示的特定实施例阐明。就本发明来说, 例如氮的杂原子可具有氢取代基和 / 或如本文所述的任何合适的取代基, 其满足杂原子的价数并导致形成稳定部分。

[0063] 如本文中所用, 以前缀“亚”起始的取代基名称是指从取代基上去除两个氢原子而得到的二价基团。因此, 举例来说, 酰基为亚酰基; 烷基为亚烷基; 烯基为亚烯基; 炔基为亚炔基; 杂烷基为亚杂烷基; 杂烯基为亚杂烯基; 杂炔基为亚杂炔基; 芳基为亚芳基; 并且杂芳基为亚杂芳基。

[0064] 如本文中所用, 术语“酰基”是指具有以下通式的基团: $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)-O-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)SR^A$ 、 $-C(=O)N(R^A)_2$ 、 $-C(=S)R^A$ 、 $-C(=S)N(R^A)_2$, 以及 $-C(=S)S(R^A)$ 、 $-C(=NR^A)R^A$ 、 $-C(=NR^A)OR^A$ 、 $-C(=NR^A)SR^A$ 和 $-C(=NR^A)N(R^A)_2$, 其中 R^A 为氢; 卤素; 经取代或未经取代的羟基; 经取代或未经取代的硫氢基; 经取代或未经取代的氨基; 经取代或未经取代的酰基; 环状或无环、经取代或未经取代、支链或无支链的脂肪族基团; 环状或无环、经取代或未经取代、支链或无支链的杂脂肪族基团; 环状或无环、经取代或未经取代、支链或无支链的烷基; 环状或无环、经取代或未经取代、支链或无支链的

烯基；经取代或未经取代的炔基；经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂芳基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、单脂肪族氨基或二脂肪族氨基、单杂脂肪族氨基或二杂脂肪族氨基、单烷基氨基或二烷基氨基、单杂烷基氨基或二杂烷基氨基、单芳基氨基或二芳基氨基，或单杂芳基氨基或二杂芳基氨基；或两个 R^A 基团一起形成 5 元到 6 元杂环。示范性酰基包括醛 ($-\text{CHO}$)、羧酸 ($-\text{CO}_2\text{H}$)、酮、酰基卤、酯、酰胺、亚胺、碳酸酯、氨基甲酸酯和脲。酰基取代基包括（但不限于）导致形成稳定部分的本文中所述的任何取代基（例如，脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氧代基、亚氨基、硫代基、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、硫氢基、卤基、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等，其各自可能或可能不进一步经取代）。

[0065] 术语“酰基氧基”是指式 ($-\text{OR}^1$) 的“经取代羟基”，其中 R^1 为如本文中所定义任选地经取代的酰基，并且氧部分与母分子直接连接。

[0066] 如本文中所用，术语“亚酰基”是指具有以下通式的酰基： $-\text{R}^0-(\text{C}=\text{X}^1)-\text{R}^0-$ 、 $-\text{R}^0-\text{X}^2(\text{C}=\text{X}^1)-\text{R}^0-$ 或 $-\text{R}^0-\text{X}^2(\text{C}=\text{X}^1)\text{X}^3-\text{R}^0-$ ，其中 X^1 、 X^2 和 X^3 独立地为氧、硫或 NR^r ，其中 R^r 为氢或脂肪族基团，并且 R^0 为如本文中所定义任选地经取代的亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚杂烷基、亚杂烯基或亚杂炔基。 R^0 为亚烷基的示范性亚酰基包括 $-(\text{CH}_2)_T-\text{O}(\text{C}=\text{O})-(\text{CH}_2)_T-$ ； $-(\text{CH}_2)_T-\text{NR}^r(\text{C}=\text{O})-(\text{CH}_2)_T-$ ； $-(\text{CH}_2)_T-\text{O}(\text{C}=\text{NR}^r)-(\text{CH}_2)_T-$ ； $-(\text{CH}_2)_T-\text{NR}^r(\text{C}=\text{NR}^r)-(\text{CH}_2)_T-$ ； $-(\text{CH}_2)_T-(\text{C}=\text{O})-(\text{CH}_2)_T-$ ； $-(\text{CH}_2)_T-(\text{C}=\text{NR}^r)-(\text{CH}_2)_T-$ ； $-(\text{CH}_2)_T-\text{S}(\text{C}=\text{S})-(\text{CH}_2)_T-$ ； $-(\text{CH}_2)_T-\text{NR}^r(\text{C}=\text{S})-(\text{CH}_2)_T-$ ； $-(\text{CH}_2)_T-\text{S}(\text{C}=\text{NR}^r)-(\text{CH}_2)_T-$ ； $-(\text{CH}_2)_T-\text{O}(\text{C}=\text{S})-(\text{CH}_2)_T-$ ； $-(\text{CH}_2)_T-(\text{C}=\text{S})-(\text{CH}_2)_T-$ ；或 $-(\text{CH}_2)_T-\text{S}(\text{C}=\text{O})-(\text{CH}_2)_T-$ 等，其可能带有一个或一个以上取代基；并且其中 xx 的各情况独立地为介于 0 到 20 之间的整数。亚酰基可为环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代。亚酰基取代基包括（但不限于）导致形成稳定部分的本文中所述的任何取代基（例如，脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氧代基、亚氨基、硫代基、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、硫氢基、卤基、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等，其各自可能或可能不进一步经取代）。

[0067] 如本文中所用，术语“脂肪族基团”包括饱和与不饱和、非芳香族、直链（即无支链）、支链、无环和环状（即碳环）烃，其任选地经一个或一个以上官能团取代。所属领域的技术人员应了解，“脂肪族基团”在本文中打算包括（但不限于）烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基和环炔基部分。因此，如本文中所用，术语“烷基”包括直链、支链和环状烷基。类似规则适用于例如“烯基”、“炔基”等其它统称术语。此外，如本文中所用，术语“烷基”、“烯基”、“炔基”等涵盖经取代基团与未经取代基团。在某些实施例中，如本文中所用，“脂肪族基团”用于表示具有 1-20 个碳原子的脂肪族基团（环状、无环、经取代、未经取代、支链或无支链）。脂肪族基团取代基包括（但不限于）导致形成稳定部分的本文中所述的任何取代基

(例如,脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氧代基、亚氨基、硫代基、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、硫氢基、卤基、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等,其各自可能或可能不进一步经取代)。

[0068] 如本文中所用,术语“烷基”是指由含有介于1与20个之间的碳原子的烃部分通过去除单一氢原子而得到的饱和、直链或支链烃基。在一些实施例中,本发明中所用的烷基含有1-20个碳原子。在另一个实施例中,所用烷基含有1-15个碳原子。在另一个实施例中,所用烷基含有1-10个碳原子。在另一个实施例中,所用烷基含有1-8个碳原子。在另一个实施例中,所用烷基含有1-5个碳原子。烷基的实例包括(但不限于)甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、仲戊基、异戊基、叔丁基、正戊基、新戊基、正己基、仲己基、正庚基、正辛基、正癸基、正十一烷基、十二烷基等,其可能带有一个或一个以上取代基。烷基取代基包括(但不限于)导致形成稳定部分的本文中所述的任何取代基(例如,脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氧代基、亚氨基、硫代基、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、硫氢基、卤基、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等,其各自可能或可能不进一步经取代)。

[0069] 如本文中所用,术语“亚烷基”是指如本文中所定义的烷基通过去除两个氢原子而得到的二价基团。亚烷基可为环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代。亚烷基取代基包括(但不限于)导致形成稳定部分的本文中所述的任何取代基(例如,脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氧代基、亚氨基、硫代基、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、硫氢基、卤基、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等,其各自可能或可能不进一步经取代)。

[0070] 如本文中所用,术语“烯基”表示由具有至少一个碳碳双键的直链或支链烃部分通过去除单一氢原子而得到的单价基团。在某些实施例中,本发明中所用的烯基含有2-20个碳原子。在一些实施例中,本发明中所用的烯基含有2-15个碳原子。在另一个实施例中,所用烯基含有2-10个碳原子。在另一些实施例中,所用烯基含有2-8个碳原子。在又一些实施例中,烯基含有2-5个碳。烯基包括例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基等,其可能带有一个或一个以上取代基。烯基取代基包括(但不限于)导致形成稳定部分的本文中所述的任何取代基(例如,脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氧代基、亚氨基、硫代基、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、硫氢基、卤基、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等,其各自可能或可能不进一步经取代)。

[0071] 如本文中所用,术语“亚烯基”是指如本文中所定义的烯基通过去除两个氢原子而得到的二价基团。亚烯基可为环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代。亚烯基取代基包括(但不限于)导致形成稳定部分的本文中所述的任何取代基(例如,脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氧代基、亚氨基、硫代基、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、硫氢基、卤基、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等,其各自可能或可能不进一步经取代)。

[0072] 如本文中所用,术语“炔基”是指由具有至少一个碳碳三键的直链或支链烃通过去除单一氢原子而得到的单价基团。在某些实施例中,本发明中所用的炔基含有 2-20 个碳原子。在一些实施例中,本发明中所用的炔基含有 2-15 个碳原子。在另一个实施例中,所用炔基含有 2-10 个碳原子。在又一些实施例中,炔基含有 2-8 个碳原子。在又一些实施例中,炔基含有 2-5 个碳原子。代表性炔基包括(但不限于)乙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、1-丙炔基等,其可能带有一个或一个以上取代基。炔基取代基包括(但不限于)导致形成稳定部分的本文中所述的任何取代基(例如,脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氧代基、亚氨基、硫代基、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、硫氢基、卤基、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等,其各自可能或可能不进一步经取代)。

[0073] 如本文中所用,术语“亚炔基”是指由如本文中所定义的亚炔基通过去除两个氢原子而得到的二价基团。亚炔基可为环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代。亚炔基取代基包括(但不限于)导致形成稳定部分的本文中所述的任何取代基(例如,脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氧代基、亚氨基、硫代基、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、硫氢基、卤基、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等,其各自可能或可能不进一步经取代)。

[0074] 如本文中所用,术语“氨基”是指式($-\text{NH}_2$)的基团。“经取代氨基”是指单取代胺($-\text{NHR}^h$)或二取代胺($-\text{NR}_2^h$),其中 R^h 取代基为导致形成稳定部分的如本文中所所述的任何取代基(例如,合适的氨基保护基;脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氨基、硝基、羟基、硫氢基、卤基、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等,其各自可能或可能不进一步经取代)。在某些实施例中,二取代氨基($-\text{NR}_2^h$)的 R^h 取代基形成 5 元到 6 元杂环。

[0075] 术语“脂肪族氨基”是指式($-\text{NR}^h$)的“经取代氨基”,其中 R^h 独立地为氢或如本文中所定义任选地经取代的脂肪族基团,并且氨基部分与母分子直接连接。

[0076] 术语“脂肪族氧基”是指式($-\text{OR}^i$)的“经取代羟基”,其中 R^i 为如本文中所定义任

选地经取代的脂肪族基团,并且氧部分与母分子直接连接。

[0077] 术语“烷基氧基”是指式 $(-OR^i)$ 的“经取代羟基”,其中 R^i 为如本文中所定义任选地经取代的烷基,并且氧部分与母分子直接连接。

[0078] 术语“烷基硫基”是指式 $(-SR^r)$ 的“经取代硫氢基”,其中 R^r 为如本文中所定义任选地经取代的烷基,并且硫部分与母分子直接连接。

[0079] 术语“烷基氨基”是指式 $(-NR^h)$ 的“经取代氨基”,其中 R^h 独立地为氢或如本文中所定义任选地经取代的烷基,并且氮部分与母分子直接连接。

[0080] 如本文中所用,术语“芳基”是指具有 3-20 个环原子的稳定的芳香族单环或多环系统,其中所有环原子都是碳,并且其可能经取代或未经取代。在本发明的某些实施例中,“芳基”是指具有一个、两个或三个芳香族环的单环、双环或三环 C_4-C_{20} 芳香族环系统,其包括(但不限于)苯基、联苯基、萘基等,其可能带有一个或一个以上取代基。芳基取代基包括(但不限于)导致形成稳定部分的本文所述的任何取代基(例如,脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氧代基、亚氨基、硫代基、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、硫氢基、卤基、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等,其各自可能或可能不进一步经取代)。

[0081] 如本文中所用,术语“亚芳基”是指由如本文中所定义的芳基通过去除两个氢原子而得到的芳基二价基团。亚芳基可能经取代或未经取代。亚芳基取代基包括(但不限于)导致形成稳定部分的本文所述的任何取代基(例如,脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氧代基、亚氨基、硫代基、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、硫氢基、卤基、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等,其各自可能或可能不进一步经取代)。另外,亚芳基可能以连接基团形式并入如本文中所定义的亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚杂烷基、亚杂烯基或亚杂炔基中。

[0082] 如本文中所用,术语“芳基烷基”是指经芳基取代的烷基,其中术语“芳基”和“烷基”在本文中定义,并且其中芳基与烷基连接,烷基又与母分子连接。示范性芳基烷基包括苄基。

[0083] 术语“芳基氧基”是指式 $(-OR^i)$ 的“经取代羟基”,其中 R^i 为如本文中所定义任选地经取代的芳基,并且氧部分与母分子直接连接。

[0084] 术语“芳基氨基”是指式 $(-NR^h)$ 的“经取代氨基”,其中 R^h 独立地为氢或如本文中所定义任选地经取代的芳基,并且氮部分与母分子直接连接。

[0085] 术语“芳基硫基”是指式 $(-SR^r)$ 的“经取代硫氢基”,其中 R^r 为如本文中所定义任选地经取代的芳基,并且硫部分与母分子直接连接。

[0086] 如本文中所用,术语“叠氮基”是指式 $(-N_3)$ 的基团。“任选地经取代的叠氮基”是指式 $(-N_3R^t)$ 的基团,其中 R^t 可为任何取代基(除氢之外)。取代基包括(但不限于)导致形成稳定部分的本文所述的任何取代基(例如,合适的氨基保护基;例如,脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氰基、氨基、硝基、羟基、脂肪族

氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基等,其各自可能或可能不进一步经取代)。

[0087] 如本文中所用,术语“氰基”是指式 $(-\text{CN})$ 的基团。

[0088] 如本文中所用,术语“卤基”和“卤素”是指选自氟 $(-\text{F})$ 、氯 $(-\text{Cl})$ 、溴 $(-\text{Br})$ 和碘 $(-\text{I})$ 的原子。

[0089] 如本文中所用,术语“杂脂肪族基团”是指任选地经一个或一个以上官能团取代并且含有例如一个或一个以上氧、硫、氮、磷或硅原子代替碳原子的如本文中所定义的脂肪族部分,其包括饱和与不饱和、非芳香族、直链(即无支链)、支链、无环、环状(即杂环)或多环烃。在某些实施例中,杂脂肪族部分经一个或一个以上取代基通过独立置换其上的一个或一个以上氢原子而经取代。所属领域的技术人员应了解,“杂脂肪族基团”在本文中打算包括(但不限于)杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂环烷基、杂环烯基和杂环炔基部分。因此,术语“杂脂肪族基团”包括术语“杂烷基”、“杂烯基”、“杂炔基”等。此外,如本文中所用,术语“杂烷基”、“杂烯基”、“杂炔基”等涵盖经取代基团与未经取代基团。在某些实施例中,如本文中所用,“杂脂肪族基团”用于表示具有1-20个碳原子的杂脂肪族基团(环状、无环、经取代、未经取代、支链或无支链)。杂脂肪族基团取代基包括(但不限于)导致形成稳定部分的本文中所述的任何取代基(例如,脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、亚磺酰基、磺酰基、氧代基、亚氨基、硫代基、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、硫氢基、卤基、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等,其各自可能或可能不进一步经取代)。

[0090] 术语“杂脂肪族氨基”是指式 $(-\text{NR}^{\text{h}}_2)$ 的“经取代氨基”,其中 R^{h} 独立地为氢或如本文中所定义任选地经取代的杂脂肪族基团,并且氮部分与母分子直接连接。

[0091] 术语“杂脂肪族氧基”是指式 $(-\text{OR}^{\text{i}})$ 的“经取代羟基”,其中 R^{i} 为如本文中所定义任选地经取代的杂脂肪族基团,并且氧部分与母分子直接连接。

[0092] 术语“杂脂肪族硫基”是指式 $(-\text{SR}^{\text{r}})$ 的“经取代硫氢基”,其中 R^{r} 为如本文中所定义任选地经取代的杂脂肪族基团,并且硫部分与母分子直接连接。

[0093] 如本文中所用,术语“杂烷基”是指含有例如一个或一个以上氧、硫、氮、磷或硅原子代替碳原子的如本文中所定义的烷基部分。

[0094] 如本文中所用,术语“亚杂烷基”是指由如本文中所定义的杂烷基通过去除两个氢原子而得到的二价基团。亚杂烷基可为环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代。亚杂烷基取代基包括(但不限于)导致形成稳定部分的本文中所述的任何取代基(例如,脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氧代基、亚氨基、硫代基、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、硫氢基、卤基、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等,其各自可能或可能不进一步经取代)。

[0095] 如本文中所用,术语“杂烯基”是指含有例如一个或一个以上氧、硫、氮、磷或硅原子代替碳原子的如本文中所定义的烯基部分。

[0096] 如本文中所用,术语“亚杂烯基”是指由如本文中所定义的杂烯基通过去除两个氢原子而得到的二价基团。亚杂烯基可为环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代。

[0097] 如本文中所用,术语“杂炔基”是指含有例如一个或一个以上氧、硫、氮、磷或硅原子代替碳原子的如本文中所定义的炔基部分。

[0098] 如本文中所用,术语“亚杂炔基”是指由如本文中所定义的杂炔基通过去除两个氢原子而得到的二价基团。亚杂炔基可为环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代。

[0099] 术语“杂烷基氨基”是指式 $(-NR^h_2)$ 的“经取代氨基”,其中 R^h 独立地为氢或如本文中所定义任选地经取代的杂烷基,并且氮部分与母分子直接连接。

[0100] 术语“杂烷基氧基”是指式 $(-OR^i)$ 的“经取代羟基”,其中 R^i 为如本文中所定义任选地经取代的杂烷基,并且氧部分与母分子直接连接。

[0101] 术语“杂烷基硫基”是指式 $(-SR^r)$ 的“经取代硫氢基”,其中 R^r 为如本文中所定义任选地经取代的杂烷基,并且硫部分与母分子直接连接。

[0102] 如本文中所用,术语“杂环”或“杂环基”是指环状杂脂肪族基团。杂环基团是指非芳香族、部分不饱和或完全饱和的 3 元到 10 元环系统,其包括大小为 3 到 8 个原子的单环,以及可能包括与非芳香族环稠合的芳香族 5 元或 6 元芳基或杂芳基的双环和三环系统。这些杂环包括具有一到三个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的杂环,其中氮和硫杂原子可任选地经氧化并且氮杂原子可任选地经季铵化。在某些实施例中,术语杂环是指非芳香族 5 元、6 元或 7 元环或多环基团,其中至少一个环原子是选自 O、S 和 N 的杂原子(其中氮和硫杂原子可任选地经氧化),并且其余环原子是碳,所述基团是通过任何环原子与分子的其余部分连接。杂环基包括(但不限于)包含具有介于 1 与 3 个之间并且独立地选自氧、硫和氮的杂原子的稠合五元、六元或七元环的双环或三环基团,其中(i)各 5 元环具有 0 到 2 个双键,各 6 元环具有 0 到 2 个双键,并且各 7 元环具有 0 到 3 个双键;(ii)氮和硫杂原子可任选地经氧化;(iii)氮杂原子可任选地经季铵化;并且(iv)任何上述杂环都可与芳环或杂芳环稠合。示范性杂环包括氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、1,3-二氮杂环丁烷基(1,3-diazatidinyl)、哌啶基、哌嗪基、氮杂环辛烷基(azocanyl)、硫杂环丙烷基(thiaranyl)、硫杂环丁烷基(thietanyl)、四氢噻吩基、二硫杂环戊烷基(dithiolanyl)、硫杂环己烷基、氧杂环丙烷基(oxiranyl)、氧杂环丁烷基(oxetanyl)、四氢呋喃基、四氢吡喃基、二氧杂环己烷基(dioxanyl)、氧硫杂环戊烷基(oxathiolanyl)、吗啉基、氧硫杂环己烷基(thioxanyl)、四氢萘基等,其可能带有一个或一个以上取代基。取代基包括(但不限于)导致形成稳定部分的本文所述的任何取代基(例如,脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、亚磺酰基、磺酰基、氧代基、亚氨基、硫代基、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、硫氢基、卤基、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等,其各自可能或可能不进一步经取代)。

[0103] 如本文中所用,术语“杂芳基”是指具有 3-20 个环原子的稳定的芳香族单环或多环系统,其中一个环原子选自 S、O 和 N;0、1 或 2 个环原子是独立地选自 S、O 和 N 的其它杂

原子；并且其余环原子是碳，所述基团是通过任何环原子与分子的其余部分连接。示范性杂芳基包括（但不限于）吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、四嗪基、吡咯嗪基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、吡唑基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、噌啉基、喹啉基、酞嗪基、萘啶基、喹啉基、噻吩基、硫茛基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基等，其可能带有一个或一个以上取代基。杂芳基取代基包括（但不限于）导致形成稳定部分的本文中所述的任何取代基（例如，脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、亚磺酰基、磺酰基、氧代基、亚氨基、硫代基、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、硫氢基、卤基、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等，其各自可能或可能不进一步经取代）。

[0104] 如本文中所用，术语“亚杂芳基”是指由如本文中所定义的杂芳基通过去除两个氢原子而得到的二价基团。亚杂芳基可能经取代或未经取代。另外，亚杂芳基可能以连接基团形式并入如本文中所定义的亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚杂烷基、亚杂烯基或亚杂炔基中。亚杂芳基取代基包括（但不限于）导致形成稳定部分的本文中所述的任何取代基（例如，脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氧代基、亚氨基、硫代基、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、硫氢基、卤基、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等，其各自可能或可能不进一步经取代）。

[0105] 术语“杂芳基氨基”是指 $(-\text{NR}^{\text{h}})$ 的“经取代氨基”，其中 R^{h} 独立地为氢或如本文中所定义任选地经取代的杂芳基，并且氮部分与母分子直接连接。

[0106] 术语“杂芳基氧基”是指式 $(-\text{OR}^{\text{i}})$ 的“经取代羟基”，其中 R^{i} 为如本文中所定义任选地经取代的杂芳基，并且氧部分与母分子直接连接。

[0107] 术语“杂芳基硫基”是指式 $(-\text{SR}^{\text{f}})$ 的“经取代硫氢基”，其中 R^{f} 为如本文中所定义任选地经取代的杂芳基，并且硫部分与母分子直接连接。

[0108] 如本文中所用，术语“羟基”是指式 $(-\text{OH})$ 的基团。“经取代羟基”是指式 $(-\text{OR}^{\text{i}})$ 的基团，其中 R^{i} 可为产生稳定部分的任何取代基（例如，合适的羟基保护基；脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、硝基、烷基芳基、芳基烷基等，其各自可能或可能不进一步经取代）。

[0109] 如本文中所用，术语“亚氨基”是指式 $(=\text{NR}^{\text{r}})$ 的基团，其中 R^{r} 对应于氢或导致形成稳定部分的如本文中所所述的任何取代基（例如，合适的氨基保护基；脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氨基、羟基、烷基芳基、芳基烷基等，其各自可能或可能不进一步经取代）。

[0110] 如本文中所用，术语“异氰基”是指式 $(-\text{NC})$ 的基团。

[0111] 如本文中所用，术语“硝基”是指式 $(-\text{NO}_2)$ 的基团。

[0112] 如本文中所用，术语“氧代基”是指式 $(=\text{O})$ 的基团。

[0113] 如本文中所用，术语“树脂”是指可用于固相合成的树脂。固相合成是众所周知

的合成技术；一般参看阿瑟顿 E. (Atherton, E.), 舍帕德 R. C. (Sheppard, R. C.), 固相肽合成：实用方法 (Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach), IRL 出版社 (IRLPRESS), 英国牛津 (Oxford, England), 1989；以及斯图尔特 J. M. (Stewart J. M.), 杨 J. D. (Young, J. D.), 固相肽合成 (Solid Phase Peptide Synthesis), 第 2 版, 皮尔斯化学公司 (Pierce Chemical Company), 罗克福德 (Rockford), 1984, 其各自的全部内容都以引用的方式并入本文中。本发明可使用的示范性树脂包括（但不限于）：

[0114] (1) 烯基树脂（例如，REM 树脂、乙烯基砜聚合物结合树脂、乙烯基-聚苯乙烯树脂）；

[0115] (2) 胺官能化树脂（例如，脒树脂、聚合物结合 N-(4-苄基氧基苄基) 羟基胺、(氨基甲基) 聚苯乙烯、聚合物结合 (R)-(+) - α - 甲基苄基胺、2- 氯三苯甲基克诺尔 (Knorr) 树脂、2-N-Fmoc- 氨基-二苯并环庚-1,4-二烯、聚合物结合树脂、4-[4-(1-Fmoc-氨基乙基)-2-甲氧基-5-硝基苯氧基] 丁酰胺基甲基-聚苯乙烯树脂、聚合物结合 4-苄基氧基苄基胺、聚合物结合 4-羧基苯磺酰胺、聚合物结合双(叔丁氧羰基) 异硫脲、二甲基氨基甲基-聚苯乙烯、聚合物结合 Fmoc-3-氨基-3-(2-硝基苄基) 丙酸、N-甲基氨基甲基化聚苯乙烯、PAL 树脂、谢伯尔 (Sieber) 酰胺树脂、聚合物结合 N-(2-巯基乙基) 氨基甲酸叔丁酯、聚合物结合三苯基氯甲烷-4-甲酰胺）；

[0116] (3) 二苯甲基胺 (BHA) 树脂（例如，聚合物结合 2-氯二苯甲基氯、聚合物结合 HMPB-二苯甲基胺、聚合物结合 4-甲基二苯基甲醇、聚合物结合二苯甲基氯、聚合物结合二苯甲基胺）；

[0117] (4) Br 官能化树脂（例如，聚合物结合 4-(苄基氧基) 苄基溴、4-溴聚苯乙烯、溴化 PPOA 树脂、溴化王氏树脂 (Wang resin)、聚合物结合溴乙缩醛、溴聚苯乙烯、海波凝胶 (HypoGel)[®] 200Br、用于肽合成的聚苯乙烯 A-Br、聚合物结合溴化硒、特塔凝胶 (TentaGel) HL-Br、TentaGel MB-Br、TentaGel S-Br、TentaGel S-Br）；

[0118] (5) 氯甲基树脂（例如，聚合物结合 5-[4-(氯甲基) 苯基] 戊基] 苯乙烯、聚合物结合 4-(苄基氧基) 苄基氯、聚合物结合 4-甲氧基二苯甲基氯）；

[0119] (6) CHO 官能化树脂（例如，(4-甲酰基-3-甲氧基苯氧基甲基) 聚苯乙烯、(4-甲酰基-3-甲氧基苯氧基甲基) 聚苯乙烯、聚合物结合 3-苄基氧基苯甲醛、聚合物结合 4-苄基氧基-2,6-二甲氧基苯甲醛、甲酰基聚苯乙烯、HypoGel[®] 200CHO、吡啶树脂、聚苯乙烯 A-CH(OEt)₂、TentaGel HL-CH(OEt)₂）；

[0120] (7) Cl 官能化树脂（例如，聚合物结合苯甲酰氯、(氯甲基) 聚苯乙烯、马瑞费德树脂 (Merrifield's resin)）；

[0121] (8) CO₂H 官能化树脂（例如，羧基乙基聚苯乙烯、HypoGel[®] 200COOH、聚苯乙烯 AM-COOH、TentaGel HL-COOH、TentaGel MB-COOH、TentaGel S-COOH）；

[0122] (9) 海波凝胶 (Hypo-Gel) 树脂（例如，HypoGel[®] 200FMP、HypoGel[®] 200PHB、HypoGel[®] 200Trt-OH、HypoGel[®] 200HMB）；

[0123] (10) I 官能化树脂（例如，聚合物结合 4-碘苯酚、碘聚苯乙烯）；简达凝胶 (Janda-Jels)[™] (JandaJel[®] -Rink 酰胺、JandaJel-NH₂、JandaJel-Cl、JandaJel-4-巯基苯酚、JandaJel-OH、JandaJel-1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺、JandaJel-1,3,

4,6,7,8-六氢-2H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶、JandaJel-吗啉、JandaJel-聚吡啶、JandaJel-三苯基膦、JandaJel-王氏树脂)；

[0124] (11)MBHA 树脂(3[4'-(羟基甲基)苯氧基]丙酸-4-甲基二苯甲基胺树脂、与 MBHA 树脂聚合物结合的 4-(羟基甲基)苯氧基乙酸、聚合物结合 HMBA-4-甲基二苯甲基胺、聚合物结合容量(胺)的 4-甲基二苯甲基胺盐酸盐(4-Methylbenzhydrylamine hydrochloridepolymer bound Capacity(amine)))；

[0125] (12)NH₂ 官能化树脂((氨基甲基)聚苯乙烯、(氨基甲基)聚苯乙烯、HypoGel[®] 200NH₂、聚苯乙烯 AM-NH₂、2-氨基乙基化聚苯乙烯微球体、2-溴乙基化聚苯乙烯微球体、2-羟基乙基化聚苯乙烯微球体、TentaGel HL-NH₂、Tentagel M Br、Tentagel M NH₂、Tentagel M OH、TentaGel MB-NH₂、TentaGel S-NH₂、TentaGel S-NH₂)；

[0126] (13)OH 官能化树脂(例如,聚合物结合 4-羟基甲基苯甲酸、羟基甲基树脂、OH 官能化王氏树脂)；

[0127] (14)脞树脂(例如,聚合物结合 4-氯二苯甲酮脞、聚合物结合二苯甲酮脞、聚合物结合 4-甲氧基二苯甲酮脞)；

[0128] (15)PEG 树脂(例如,聚合物结合乙二醇)；

[0129] (16)Boc-/Blz 肽合成树脂(例如,Boc-Lys(Boc)-Lys[Boc-Lys(Boc)]-Cys(Acm)-b-Ala-O-PAM 树脂、Boc-Lys(Fmoc)-Lys[Boc-Lys(Fmoc)]-b-Ala-O-Pam 树脂、Boc-Lys(Boc)-Lys[Boc-Lys(Boc)]-Lys{Boc-Lys(Boc)-Lys[Boc-Lys(Boc)]}-b-Ala-O-PAM 树脂、Boc-Lys(Fmoc)-Lys[Boc-Lys(Fmoc)]-Lys{Boc-Lys(Fmoc)-Lys[Boc-Lys(Fmoc)]}-b-Ala-O-PAM 树脂、Boc-Lys(Boc)-Lys[Boc-Lys(Boc)]-Lys(Boc-Lys(Boc)-Lys[Boc-Lys(Boc)]-Cys(Acm)-b-Ala-O-PAM 树脂、预载 PAM 树脂)；

[0130] (17)Fmoc-/t-Bu 肽合成树脂(例如,Fmoc-Lys(Fmoc)-Lys[Fmoc-Lys(Fmoc)]-b-Ala-O-王氏树脂、Fmoc-Lys(Fmoc)-Lys[Fmoc-Lys(Fmoc)]-Lys{Fmoc-Lys(Fmoc)-Lys[Fmoc-Lys(Fmoc)]}-b-Ala-O-王氏树脂、预载TentaGel[®] S 三苯甲基树脂、预载TentaGel[®]树脂、预载三苯甲基树脂、预载王氏树脂、预载有氨基醇的三苯甲基树脂)；

[0131] (19) 硫氢基官能化树脂(例如,HypoGel[®] 200S-Trt、聚苯乙烯 AM-S- 三苯甲基、TentaGel HL-S- 三苯甲基、TentaGel MB-S- 三苯甲基、TentaGel S-S- 三苯甲基)；以及

[0132] (20) 王氏树脂(例如,Fmoc-Ala-王氏树脂、Fmoc-Arg(Pbf)-王氏树脂、Fmoc-Arg(Pmc)-王氏树脂、Fmoc-Asn(Trt)-王氏树脂、Fmoc-Asp(OtBu)-王氏树脂、Fmoc-Cys(Acm)-王氏树脂、Fmoc-Cys(StBu)-王氏树脂、Fmoc-Cys(Trt)王氏树脂、Fmoc-Gln(Trt)-王氏树脂、Fmoc-Glu(OtBu)-王氏树脂、Fmoc-Gly-王氏树脂、Fmoc-His(Trt)-王氏树脂、Fmoc-Ile-王氏树脂、Fmoc-Leu-王氏树脂、Fmoc-Lys(Boc)-王氏树脂、Fmoc-Met-王氏树脂、Fmoc-D-Met-王氏树脂、Fmoc-Phe-王氏树脂、Fmoc-Pro-王氏树脂、Fmoc-Ser(tBu)-王氏树脂、Fmoc-Ser(Trt)-王氏树脂、Fmoc-Thr(tBu)-王氏树脂、Fmoc-Trp(Boc)王氏树脂、Fmoc-Trp-王氏树脂、Fmoc-Tyr(tBu)-王氏树脂、Fmoc-Val-王氏树脂)。

[0133] 如本文中所用,术语“稳定部分”优选是指具有足以允许制造的稳定性并且在足够长时期内维持其完整性以用于本文中详述的目的的部分。

[0134] 如本文中所用,“合适的氨基保护基”在所属技术领域中众所周知并且包括有机合

成中的保护基 (Protecting Groups in Organic Synthesis), T.W. 格林 (T.W. Greene) 和 P. G. M. 伍兹 (P. G. M. Wuts), 第 3 版, 约翰威立国际出版公司 (John Wiley & Sons), 1999 中详细描述氨基保护基, 所述文献的整个内容以引用的方式并入本文中。合适的氨基保护基包括氨基甲酸甲酯、氨基甲酸乙酯、氨基甲酸 9- 芴基甲酯 (Fmoc)、氨基甲酸 9-(2- 磺基) 芴基甲酯、氨基甲酸 9-(2,7- 二溴) 芴基甲酯、氨基甲酸 2,7- 二叔丁基-[9-(10,10- 二氧代基-10,10,10,10- 四氢噻吨基)] 甲酯 (DBD-Tmoc)、氨基甲酸 4- 甲氧基苯甲酰甲酯 (4-methoxyphenacyl carbamate, Phenoc)、氨基甲酸 2,2,2- 三氯乙酯 (Troc)、氨基甲酸 2- 三甲基硅烷基乙酯 (Teoc)、氨基甲酸 2- 苯基乙酯 (hZ)、氨基甲酸 1-(1- 金刚烷基)-1- 甲基乙酯 (Adpoc)、氨基甲酸 1,1- 二甲基-2- 卤基乙酯、氨基甲酸 1,1- 二甲基-2,2- 二溴乙酯 (DB-t-BOC)、氨基甲酸 1,1- 二甲基-2,2,2- 三氯乙酯 (TCBOC)、氨基甲酸 1- 甲基-1-(4- 联苯基) 乙酯 (Bpoc)、氨基甲酸 1-(3,5- 二叔丁基苯基)-1- 甲基乙酯 (t-Bumeoc)、氨基甲酸 2-(2'- 吡啶基) 乙酯和氨基甲酸 2-(4'- 吡啶基) 乙酯 (Pyoc)、氨基甲酸 2-(N, N- 二环己基甲酰胺基) 乙酯、氨基甲酸叔丁酯 (BOC)、氨基甲酸 1- 金刚烷酯 (Adoc)、氨基甲酸乙烯酯 (Voc)、氨基甲酸烯丙酯 (Alloc)、氨基甲酸 1- 异丙基烯丙酯 (Ipaoc)、氨基甲酸肉桂酯 (Coc)、氨基甲酸 4- 硝基肉桂酯 (Noc)、氨基甲酸 8- 喹啉酯、氨基甲酸 N- 羟基哌啶酯、烷基二硫基氨基甲酸酯 (alkyldithio carbamate)、氨基甲酸苄酯 (Cbz)、氨基甲酸对甲氧基苄酯 (Moz)、氨基甲酸对硝基苄酯、氨基甲酸对溴苄酯、氨基甲酸对氯苄酯、氨基甲酸 2,4- 二氯苄酯、氨基甲酸 4- 甲基亚磺酰基苄酯 (MsZ)、氨基甲酸 9- 蒽基甲酯、氨基甲酸二苯基甲酯、氨基甲酸 2- 甲基硫乙酯 (2-methylthioethyl carbamate)、氨基甲酸 2- 甲基磺酰基乙酯、氨基甲酸 2-(对甲苯磺酰基) 乙酯、氨基甲酸 [2-(1,3- 二噻烷基)] 甲酯 (Dmoc)、氨基甲酸 4- 甲基硫苯酯 (4-methylthiophenyl carbamate, Mtpc)、氨基甲酸 2,4- 二甲基硫苯酯 (Bmpc)、氨基甲酸 2- 磷鎓基乙酯 (2-phosphonioethyl carbamate, Peoc)、氨基甲酸 2- 三苯基磷鎓基异丙酯 (Ppoc)、氨基甲酸 1,1- 二甲基-2- 氰基乙酯、氨基甲酸间氯- 对酰氧基苄酯、氨基甲酸对 (二羟基硼基) 苄酯、氨基甲酸 5- 苯并异噁唑基甲酯、氨基甲酸 2-(三氟甲基)-6- 色酮基甲酯 (Tcroc)、氨基甲酸间硝基苯酯、氨基甲酸 3,5- 二甲氧基苄酯、氨基甲酸邻硝基苄酯、氨基甲酸 3,4- 二甲氧基-6- 硝基苄酯、氨基甲酸苯基 (邻硝基苯基) 甲酯、吩噻嗪基-(10)- 羰基衍生物、N'- 对甲苯磺酰基氨基羰基衍生物、N'- 苯基氨基硫羰基衍生物、氨基甲酸叔戊酯、硫代氨基甲酸 S- 苄酯、氨基甲酸对氰基苄酯、氨基甲酸环丁酯、氨基甲酸环己酯、氨基甲酸环戊酯、氨基甲酸环丙基甲酯、氨基甲酸对癸氧基苄酯、氨基甲酸 2,2- 二甲氧基羰基乙烯酯、氨基甲酸邻 (N, N- 二甲基甲酰胺基) 苄酯、氨基甲酸 1,1- 二甲基-3-(N, N- 二甲基甲酰胺基) 丙酯、氨基甲酸 1,1- 二甲基丙炔酯、氨基甲酸二 (2- 吡啶基) 甲酯、氨基甲酸 2- 呋喃基甲酯、氨基甲酸 2- 碘乙酯、氨基甲酸异冰片酯 (isoboryn1 carbamate)、氨基甲酸异丁酯、氨基甲酸异烟酯 (isonicotinyl carbamate)、氨基甲酸对 (对甲氧基苯基偶氮基) 苄酯、氨基甲酸 1- 甲基环丁酯、氨基甲酸 1- 甲基环己酯、氨基甲酸 1- 甲基-1- 环丙基甲酯、氨基甲酸 1- 甲基-1-(3,5- 二甲氧基苯基) 乙酯、氨基甲酸 1- 甲基-1-(对苯基偶氮基苯基) 乙酯、氨基甲酸 1- 甲基-1- 苯基乙酯、氨基甲酸 1- 甲基-1-(4- 吡啶基) 乙酯、氨基甲酸苯酯、氨基甲酸对 (苯基偶氮基) 苄酯、氨基甲酸 2,4,6- 三叔丁基苯酯、氨基甲酸 4-(三甲基铵) 苄酯、氨基甲酸 2,4,6- 三甲基苄酯、甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯基乙酰胺、3- 苯基丙酰胺、吡啶

酰胺、3-吡啶基甲酰胺、N-苯甲酰基苯基丙氨酸基衍生物、苯甲酰胺、对苯基苯甲酰胺、邻硝基苯基乙酰胺、邻硝基苯氧基乙酰胺、乙酰乙酰胺、(N'-二硫苄基氧基羰基氨基)乙酰胺、3-(对羟基苯基)丙酰胺、3-(邻硝基苯基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻硝基苯氧基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻苯基偶氮基苯氧基)丙酰胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻硝基肉桂酰胺、N-乙酰基甲硫氨酸衍生物、邻硝基苯甲酰胺、邻(苯甲酰基氧基甲基)苯甲酰胺、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫杂丁二酰亚胺(N-dithiasuccinimide, Dts)、N-2,3-二苯基顺丁烯二酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二硅烷基氮杂环戊烷加合物(STABASE)、5-取代1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、5-取代1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、1-取代3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲胺、N-烯丙胺、N-[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲胺(SEM)、N-3-乙酰氧基丙胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代基-3-吡咯啉-3-基)胺、季铵盐、N-苄胺、N-二(4-甲氧基苯基)甲胺、N-5-二苯并环庚胺(N-5-dibenzosuberilamine)、N-三苯基甲胺(Tr)、N-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]胺(MMTr)、N-9-苯基苄胺(PhF)、N-2,7-二氯-9-苄基亚甲胺、N-二茂铁基甲基氨基(N'-氧化物)、N-1,1-二甲基硫基亚甲胺、N-亚苄基胺、N-对甲氧基亚苄基胺、N-二苯基亚甲胺、N-[(2-吡啶基)均三甲苯基]亚甲胺(N-[(2-pyridyl)mesityl]methyleamine)、N-(N', N'-二甲基氨基亚甲基)胺、N, N'-亚异丙基二胺、N-对硝基亚苄基胺、N-亚水杨基胺、N-5-氯亚水杨基胺、N-(5-氯-2-羟基苯基)苯基亚甲胺、N-亚环己基胺、N-(5,5-二甲基-3-氧代基-1-环己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-二苯基硼酸衍生物(N-diphenylborinic acid derivative)、N-[苯基(五羰基铬)羰基]胺或N-[苯基(五羰基钨)羰基]胺、N-铜螯合物、N-锌螯合物、N-硝基胺、N-亚硝基胺、胺N-氧化物、二苯基膦酰胺(Dpp)、二甲基硫代膦酰胺(dimethylthiophosphinamide, Mpt)、二苯基硫代膦酰胺(diphenylthiophosphinamide, Ppt)、氨基磷酸二烷酯(dialkylphosphoramidate)、氨基磷酸二苄酯、氨基磷酸二苯酯、苯亚磺酰胺(benzenesulfenamide)、邻硝基苯亚磺酰胺(Nps)、2,4-二硝基苯亚磺酰胺、五氯苯亚磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苯亚磺酰胺、三苯基甲基亚磺酰胺、3-硝基吡啶亚磺酰胺(Npys)、对甲苯磺酰胺(Ts)、苯磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰胺(Pmc)、甲烷磺酰胺(Ms)、 β -三甲基硅烷基乙烷磺酰胺(SES)、9-蒽磺酰胺、4-(4', 8'-二甲氧基萘基甲基)苯磺酰胺(DNMBS)、苄基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺和苯甲酰甲基磺酰胺(phenacylsulfonamide)。

[0135] 如本文中所示,“合适的羧酸保护基”或“经保护羧酸”在所属技术领域中所众所周知并且包括格林(Greene)(1999)中详细描述的那些。经适当保护羧酸的实例进一步包括(但不限于)经硅烷基、烷基、烯基、芳基和芳基烷基保护的羧酸。合适的硅烷基的实例包括三甲基硅烷基、三乙基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基、三异丙基硅烷基等。合适的烷基的实例包括甲基、苄基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、三苯甲基、叔丁基、四氢吡喃-2-基。合适的烯基的实例包括烯丙基。合适的芳基的实例包括任选地经取代的苯基、联苯基或萘基。合适的芳基烷基的实例包括任选地经取代的苄基(例如,对甲氧

基苄基 (MPM)、3,4-二甲氧基苄基、0-硝基苄基、对硝基苄基、对卤基苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基),以及 2-吡啶甲基和 4-吡啶甲基。

[0136] 如本文中所用,“合适的羟基保护基”在所属技术领域众所周知并且包括有机合成中的保护基 (Protecting Groups in Organic Synthesis), T.W. 格林 (T.W. Greene) 和 P. G. M. 伍兹 (P. G. M. Wuts), 第 3 版, 约翰威立国际出版公司 (John Wiley & Sons), 1999 中详细描述羟基保护基, 所述文献的整个内容以引用的方式并入本文中。合适的羟基保护基包括甲基、甲氧基甲基 (MOM)、甲基硫基甲基 (MTM)、叔丁基硫基甲基、(苯基二甲基硅烷基) 甲氧基甲基 (SMOM)、苄基氧基甲基 (BOM)、对甲氧基苄基氧基甲基 (PMBM)、(4-甲氧基苯氧基) 甲基 (p-AOM)、愈创木酚甲基 (guaiacolmethyl, GUM)、叔丁氧基甲基、4-戊烯基氧基甲基 (POM)、硅烷氧基甲基 (siloxymethyl)、2-甲氧基乙氧基甲基 (MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基) 甲基、2-(三甲基硅烷基) 乙氧基甲基 (SEMOR)、四氢吡喃基 (THP)、3-溴四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基 (MTHP)、4-甲氧基四氢硫代吡喃基、4-甲氧基四氢硫代吡喃基 S, S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基) 苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基 (CTMP)、1,4-二氧杂环己烷-2-基、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-亚甲基苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基) 乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄基氧基乙基、1-甲基-1-苄基氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基硅烷基乙基、2-(苯基硒基) 乙基 (2-(phenylselenyl) ethyl)、叔丁基、烯丙基、对氯苄基、对甲氧基苄基、2,4-二硝基苄基、苄基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对卤基苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基、对苯基苄基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基 N-氧根基 (oxido)、二苯基甲基、p, p'-二硝基二苯甲基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、对甲氧基苯基二苯基甲基、二(对甲氧基苯基) 苯基甲基、三(对甲氧基苯基) 甲基、4-(4'-溴苯甲酰甲基氧基苯基) 二苯基甲基、4,4', 4''-三(4,5-二氯邻苯二甲酰亚胺基苯基) 甲基、4,4', 4''-三(乙酰丙酰基氧基苯基) 甲基 (4,4', 4''-tris(levulinoyloxyphenyl)methyl)、4,4', 4''-三(苯甲酰基氧基苯基) 甲基、3-(咪唑-1-基) 双(4', 4''-二甲氧基苯基) 甲基、1,1-双(4-甲氧基苯基)-1'-茈基甲基、9-蒽基、9-(9-苯基) 夹氧蒽基 (9-(9-phenyl) xanthenyl)、9-(9-苯基-10-氧代基) 蒽基、1,3-苯并二硫杂环戊烷-2-基、苯并异噻唑基 S, S-二氧根基、三甲基硅烷基 (TMS)、三乙基硅烷基 (TES)、三异丙基硅烷基 (TIPS)、二甲基异丙基硅烷基 (IPDMS)、二乙基异丙基硅烷基 (DEIPS)、二甲基 2,3-二甲基-2-丁基硅烷基 (dimethylthexylsilyl)、叔丁基二甲基硅烷基 (TBDMS)、叔丁基二苯基硅烷基 (TBDPS)、三苄基硅烷基、三-对二甲苯基硅烷基、三苯基硅烷基、二苯基甲基硅烷基 (DPMS)、叔丁基甲氧基苯基硅烷基 (TBMPs)、甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代基戊酸酯 (乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫基) 戊酸酯 (乙酰丙酰基二硫缩醛)、特戊酸酯、金刚烷酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯 (菜酸酯 (mesitoate))、碳酸烷基甲酯、碳酸 9-苄基甲酯 (Fmoc)、碳酸烷基乙酯、碳酸烷基 2,2,2-三氯乙酯 (Troc)、碳酸 2-(三甲基硅烷基) 乙酯 (TMSEC)、碳酸 2-(苯基磺酰基) 乙酯 (Psec)、碳酸 2-(三苯基磷鎓基) 乙酯 (Peoc)、碳酸烷基异丁酯、碳酸烷基乙烯酯、碳

酸烷基烯丙酯、碳酸烷基对硝基苯酯、碳酸烷基苄酯、碳酸烷基对甲氧基苄酯、碳酸烷基 3,4-二甲氧基苄酯、碳酸烷基邻硝基苄酯、碳酸烷基对硝基苄酯、硫代碳酸烷基 S-苄酯、碳酸 4-乙氧基-1-萘酯、二硫代碳酸甲酯、2-碘苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲基硫基甲氧基)乙基、4-(甲基硫基甲氧基)丁酸酯、2-(甲基硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-双(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单丁二酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、邻(甲氧基羰基)苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、N, N, N', N'-四甲基二胺基磷酸烷酯(alkylN, N, N', N'-tetramethylphosphorodiamidate)、N-苯基氨基甲酸烷酯、硼酸酯、二甲基硫膦基(dimethylphosphinothioyl)、2,4-二硝基苯基亚磺酸烷酯、硫酸酯、甲磺酸酯(甲磺酸酯)、苄基磺酸酯和甲苯磺酸酯(Ts)。为保护 1,2-二醇或 1,3-二醇,保护基包括亚甲基缩醛、亚乙基缩醛、1-叔丁基亚乙基缩酮、1-苯基亚乙基缩酮、(4-甲氧基苯基)亚乙基缩醛、2,2,2-三氯亚乙基缩醛、丙酮化合物(acetonide)、亚环戊基缩酮、亚环己基缩酮、亚环庚基缩酮、亚苄基缩醛、对甲氧基亚苄基缩醛、2,4-二甲氧基亚苄基缩酮、3,4-二甲氧基亚苄基缩醛、2-硝基亚苄基缩醛、甲氧基亚甲基缩醛、乙氧基亚甲基缩醛、二甲氧基亚甲基原酸酯、1-甲氧基亚乙基原酸酯、1-乙氧基次乙基原酸酯、1,2-二甲氧基亚乙基原酸酯、 α -甲氧基亚苄基原酸酯、1-(N,N-二甲基氨基)亚乙基衍生物、 α -(N,N'-二甲基氨基)亚苄基衍生物、2-氧杂亚环戊基原酸酯、二叔丁基亚硅烷基(DTBS)、1,3-(1,1,3,3-四异丙基二亚硅氧烷基)衍生物(TIPDS)、四叔丁氧基二硅氧烷-1,3-二亚基衍生物(TBDS)、环状碳酸酯、环状硼酸酯、硼酸乙酯和硼酸苯酯。

[0137] 如本文中所用,“合适的硫氢基保护基”在所属技术领域众所周知并且包括有机合成中的保护基(Protecting Groups in Organic Synthesis),T.W.格林(T.W.Greene)和 P.G.M.伍兹(P.G.M.Wuts),第3版,约翰威立国际出版公司(John Wiley & Sons),1999 中详细描述硫氢基保护基,所述文献的整个内容以引用的方式并入本文中。经适当保护硫氢基的实例进一步包括(但不限于)硫酯、碳酸酯、磺酸酯、烯丙基硫醚、硫醚、硅烷基硫醚、烷基硫醚、芳基烷基硫醚和烷基氧基烷基硫醚。合适的酯基的实例包括甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、戊酸酯、巴豆酸酯和苯甲酸酯。合适的酯基的特定实例包括甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代基戊酸酯、4,4-(亚乙基二硫基)戊酸酯、特戊酸酯(三甲基乙酸酯)、巴豆酸酯、4-甲氧基-巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苄基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯。合适的碳酸酯的实例包括碳酸 9-苄基甲酯、碳酸乙酯、碳酸 2,2,2-三氯乙酯、碳酸 2-(三甲基硅烷基)乙酯、碳酸 2-(苯基磺酰基)乙酯、碳酸乙烯酯、碳酸烯丙酯和碳酸对硝基苄酯。合适的硅烷基的实例包括三甲基硅烷基、三乙基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基、三异丙基硅烷基醚和其它三烷基硅烷基醚。合适的烷基的实例包括甲基、苄基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、三苯甲基、叔丁基和烯丙基醚,或其衍生物。合适的芳基烷基的实例包括苄基、对甲氧基苄基(MPM)、3,4-二甲氧基苄基、0-硝基苄基、对硝基苄基、对卤基苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基、2-吡啶甲基醚和 4-吡啶甲基醚。

[0138] 如本文中所用,术语“硫基”或“硫氢基”是指式(-SH)的基团。“经取代硫氢基”是指式(-SR^r)的基团,其中 R^r 可为导致形成稳定部分的任何取代基(例如,合适的硫氢基保

护基；脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、亚磺酰基、磺酰基、氰基、硝基、烷基芳基、芳基烷基等，其各自可能或可能不进一步经取代）。

[0139] 如本文中所用，术语“硫代基”是指式（= S）的基团。

[0140] 如本文中所用，“其医药学上可接受的形式”包括如下文和本文中所定义的本发明化合物的任何医药学上可接受的盐、前药、互变异构体、异构体和 / 或多晶型物。

[0141] 如本文中所用，术语“医药学上可接受的盐”是指在合理医学判断范围内适用于与人类和低等动物的组织接触而无不当毒性、刺激、过敏反应等并且与合理的益处 / 风险比相称的盐。在所属技术领域中所周知医药学上可接受的盐。举例来说，S. M. 柏基 (S. M. Berge) 等人在以引用的方式并入本文中的医药科学杂志 (J. Pharmaceutical Sciences), 1977, 66, 1-19 中详细描述医药学上可接受的盐。本发明化合物的医药学上可接受的盐包括由合适的无机和有机酸和碱所获得的盐。医药学上可接受的无毒酸加成盐的实例为由例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸的无机酸或由例如乙酸、草酸、顺丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸或丙二酸的有机酸或通过使用所属技术领域中所用的其它方法（例如离子交换）所形成的氨基盐。其它医药学上可接受的盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2- 羟基 - 乙烷磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2- 萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3- 苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、丁二酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。由适当碱获得的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4} \text{ 烷基})_4$ 盐。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。其它医药学上可接受的盐适当时包括无毒铵、季铵和使用例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根的平衡离子所形成的胺阳离子。

[0142] 如本文中所用，术语“前药”是指需要在体内转换以释放母化合物的母化合物衍生物。在某些情况下，前药具有优于母化合物的改良物理和 / 或传递性质。前药通常经设计以增强与母化合物相关的基于制药学和 / 或药物动力学的性质。前药的优点可在于其物理性质，例如在生理 pH 值下不经肠投与时与母化合物相比增强的水溶性，或其增强从消化道的吸收，或其可增强长期储存的药物稳定性。近年来，已开发出若干种类型的生物可逆性衍生物以用于设计前药。所属技术领域已知使用酯作为含有羧基或羟基官能团的化合物的前药类型，如例如“药物设计和药物相互作用的有机化学 (The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Interaction)”，理查德西尔弗曼 (Richard Silverman)，学术出版社 (Academic Press) 出版，(1992) 中所述。

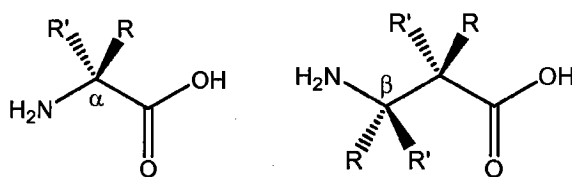
[0143] 如本文中所用，术语“互变异构体”包括由至少一种氢原子形式迁移和至少一种价态改变（例如，单键到双键、三键到双键，或反之）所产生的两种或两种以上可相互转化的化合物。互变异构体的确切比率取决于若干种因素，包括温度、溶剂和 pH 值。互变异构化（即，提供互变异构体对的反应）可由酸或碱催化。示范性互变异构化包括酮 - 烯醇；酰胺 - 酰亚胺；内酰胺 - 内酰亚胺；烯胺 - 亚胺；和烯胺 - (不同) 烯胺互变异构化。

[0144] 如本文中所用,术语“异构体”包括任何和所有的几何异构体和立体异构体。举例来说,“异构体”包括在本发明范围内的顺式异构体和反式异构体、E-异构体和Z-异构体、R-对映异构体和S-对映异构体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体、其外消旋混合物和其其它混合物。举例来说,在一些实施例中,一种异构体/对映异构体可能以大体上不含相应对映异构体的形式提供,并且也可称作“光学富集”。如本文中所用,“光学富集”表示化合物由显著较大比例的一种对映异构体组成。在某些实施例中,本发明化合物由至少约90重量%的优选对映异构体组成。在其它实施例中,化合物由至少约95重量%、98重量%或99重量%的优选对映异构体组成。优选对映异构体可通过所属领域的技术人员已知的任何方法(包括手性高压液相色谱(HPLC)和手性盐的形成与结晶)从外消旋混合物中分离得到或通过不对称合成来制备。例如参看雅克(Jacques)等人,对映异构体、外消旋体和拆分(Enantiomers, Racemates and Resolutions), (约翰威立公司(Wiley Interscience), 纽约(New York), 1981); 威伦 S.H. (Wilens, S.H.) 等人,四面体(Tetrahedron), 33:2725(1977); 埃利尔 E.L. (Eliel, E.L.), 碳化合物的立体化学(Stereochemistry of Carbon Compounds), (麦格劳希尔集团(McGraw-Hill), 纽约(NY), 1962); 威伦 S.H. (Wilens, S.H.), 拆分剂和光学拆分表(Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions), 第268页(E.L. 埃利尔(E.L. Eliel) 编, 圣母大学出版社(Univ. of Notre Dame Press), 圣母院(Notre Dame), 1972年)。

[0145] 如本文中所用,“多晶型物”是指以不止一种结晶形式/结构存在的结晶态的本发明化合物。当由于晶体堆积差异而存在多晶型现象时,其被称作堆积型多晶型现象。在构象型多晶型现象中多晶型现象也可由同一分子存在不同构象异构体(conformer)而产生。在假多晶型现象中,不同晶体类型是水合或溶剂化的结果。

[0146] 术语“氨基酸”是指含有氨基与羧基的分子。氨基酸包括 α -氨基酸与 β -氨基酸,其结构描述于下。在某些实施例中,氨基酸是 α -氨基酸。

[0147]



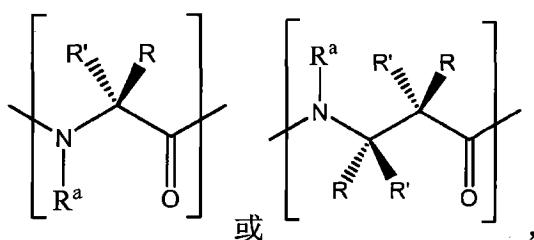
[0148] α -氨基酸

β -氨基酸

[0149] 合适的氨基酸包括(不限于)天然 α -氨基酸,例如肽中发现的20种常见天然存在 α -氨基酸(例如,A、R、N、C、D、Q、E、G、H、I、L、K、M、F、P、S、T、W、Y、V,如下文所述的表1中所提供);非天然 α -氨基酸(如下文表2和表3中所述);天然 β -氨基酸(例如, β -丙氨酸);和非天然 β -氨基酸的D-异构体和L-异构体。

[0150] 本发明肽的构造中所用的氨基酸可通过有机合成制备,或通过其它途径获得,例如,从天然来源降解或分离。在本发明的某些实施例中,式-[X_{AA}]-对应于具有下式的天然和/或非天然氨基酸:

[0151]



[0152] 其中 R 和 R' 对应如下文和本文中所定义的合适的氨基酸侧链, 并且 R^a 如下文和本文中所定义。

[0153]

表 1	合适的氨基酸侧链	
示范性天然 α-氨基酸	R	R'
L-丙氨酸 (A)	-CH ₃	-H
L-精氨酸 (R)	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHC(=NH)NH ₂	-H
L-天冬酰胺 (N)	-CH ₂ C(=O)NH ₂	-H
L-天冬氨酸 (D)	-CH ₂ CO ₂ H	-H
L-半胱氨酸 (C)	-CH ₂ SH	-H
L-谷氨酸 (E)	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	-H
L-谷氨酰胺 (Q)	-CH ₂ CH ₂ C(=O)NH ₂	-H
甘氨酸 (G)	-H	-H
L-组氨酸 (H)	-CH ₂ -2-(1H-咪唑)	-H
L-异亮氨酸 (I)	-仲丁基	-H
L-亮氨酸 (L)	-异丁基	-H
L-赖氨酸 (K)	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	-H
L-甲硫氨酸 (M)	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	-H
L-苯丙氨酸 (F)	-CH ₂ Ph	-H
L-脯氨酸 (P)	-2-(吡咯烷)	-H
L-丝氨酸 (S)	-CH ₂ OH	-H
L-苏氨酸 (T)	-CH ₂ CH(OH)(CH ₃)	-H
L-色氨酸 (W)	-CH ₂ -3-(1H-吲哚)	-H
L-酪氨酸 (Y)	-CH ₂ -(对羟基苯基)	-H
L-缬氨酸 (V)	-异丙基	-H
表 2	合适的氨基酸侧链	
示范性非天然 α-氨基酸	R	R'
D-丙氨酸	-H	-CH ₃
D-精氨酸	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHC(=NH)NH ₂
D-天冬酰胺	-H	-CH ₂ C(=O)NH ₂
D-天冬氨酸	-H	-CH ₂ CO ₂ H

[0154]

D-半胱氨酸	-H	-CH ₂ SH
D-谷氨酸	-H	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
D-谷氨酰胺	-H	-CH ₂ CH ₂ C(=O)NH ₂
D-组氨酸	-H	-CH ₂ -2-(1H-咪唑)
D-异亮氨酸	-H	-仲丁基
D-亮氨酸	-H	-异丁基
D-赖氨酸	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
D-甲硫氨酸	-H	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃
D-苯丙氨酸	-H	-CH ₂ Ph
D-脯氨酸	-H	-2-(吡咯烷)
D-丝氨酸	-H	-CH ₂ OH
D-苏氨酸	-H	-CH ₂ CH(OH)(CH ₃)
D-色氨酸	-H	-CH ₂ -3-(1H-吲哚)
D-酪氨酸	-H	-CH ₂ -(对羟基苯基)
D-缬氨酸	-H	-异丙基
二-乙烯基	-CH=CH ₂	-CH=CH ₂

[0155]

表 2 (续)		
示范性非天然 α -氨基酸	R 和 R' 等于:	
α -甲基-丙氨酸 (Aib)	-CH ₃	-CH ₃
α -甲基-精氨酸	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHC(=NH)NH ₂
α -甲基-天冬酰胺	-CH ₃	-CH ₂ C(=O)NH ₂
α -甲基-天冬氨酸	-CH ₃	-CH ₂ CO ₂ H
α -甲基-半胱氨酸	-CH ₃	-CH ₂ SH
α -甲基-谷氨酸	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
α -甲基-谷氨酰胺	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ C(=O)NH ₂
α -甲基-组氨酸	-CH ₃	-CH ₂ -2-(1H-咪唑)
α -甲基-异亮氨酸	-CH ₃	-仲丁基
α -甲基-亮氨酸	-CH ₃	-异丁基
α -甲基-赖氨酸	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
α -甲基-甲硫氨酸	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃
α -甲基-苯丙氨酸	-CH ₃	-CH ₂ Ph
α -甲基-脯氨酸	-CH ₃	-2-(吡咯烷)
α -甲基-丝氨酸	-CH ₃	-CH ₂ OH
α -甲基-苏氨酸	-CH ₃	-CH ₂ CH(OH)(CH ₃)
α -甲基-色氨酸	-CH ₃	-CH ₂ -3-(1H-吲哚)
α -甲基-酪氨酸	-CH ₃	-CH ₂ -(对羟基苯基)
α -甲基-缬氨酸	-CH ₃	-异丙基
二-乙烯基	-CH=CH ₂	-CH=CH ₂
正亮氨酸	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃

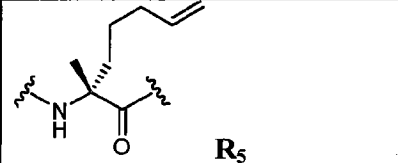
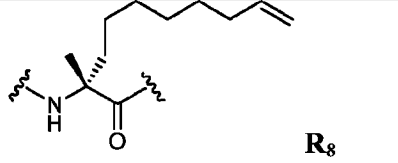
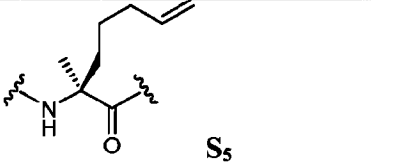
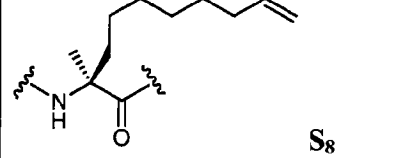
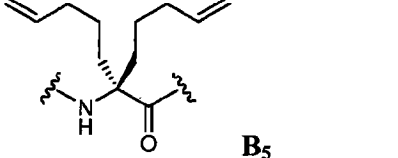
[0156]

表 3	合适的氨基酸侧链
示范性非天然 α -氨基酸	R 和 R' 等于氢或 -CH ₃ , 并且:

末端不饱和 α -氨基酸和双 α -氨基酸 (例如, 经修饰半胱氨酸、经修饰赖氨酸、经修饰色氨酸、经修饰丝氨酸、经修饰苏氨酸、经修饰脯氨酸、经修饰组氨酸、经修饰丙氨酸等)。	$-(CH_2)_g-S-(CH_2)_gCH=CH_2$ 、 $-(CH_2)_g-O-(CH_2)_gCH=CH_2$ 、 $-(CH_2)_g-NH-(CH_2)_gCH=CH_2$ 、 $-(CH_2)_g-(C=O)-S-(CH_2)_gCH=CH_2$ 、
	$-(CH_2)_g-(C=O)-O-(CH_2)_gCH=CH_2$ 、 $-(CH_2)_g-(C=O)-NH-(CH_2)_gCH=CH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-NH-(CH_2)_gCH=CH_2$ 、 $-(C_6H_5)-p-O-(CH_2)_gCH=CH_2$ 、 $-CH(CH_3)-O-(CH_2)_gCH=CH_2$ 、 $-CH_2CH(-O-CH=CH_2)(CH_3)$ 、 $-$ 组氨酸 $-N((CH_2)_gCH=CH_2)$ 、 $-$ 色氨酸 $-N((CH_2)_gCH=CH_2)$ 和 $-(CH_2)_{g+1}(CH=CH_2)$ ， 其中： g 的各情况独立地为 0 到 10。

[0157]

表 3 (续) 示范性非天然 α -氨基酸

 R₅	 R₈	 S₅
 S₈	 B₅	

[0158] 存在许多已知的非天然氨基酸, 其中任一种都可包括在本发明的肽中。例如参看 S. 汉特 (S. Hunt), 氨基酸的化学和生物化学中的非蛋白氨基酸 (The Non-Protein Amino Acids: In Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids), 由 G. C. 巴雷特 (G. C. Barrett), 查普曼 (Chapman) 和霍尔 (Hall) 编辑, 1985。非天然氨基酸的一些实例为 4-羟基脯氨酸、锁链素 (desmosine)、 γ -氨基丁酸、 β -氰基丙氨酸、正缬氨酸、4-(E)-丁烯基-4(R)-甲基-N-甲基-L-苏氨酸、N-甲基-L-亮氨酸、1-氨基-环丙烷甲酸、1-氨基-2-苯基-环丙烷甲酸、1-氨基-环丁烷甲酸、4-氨基-环戊烯甲酸、3-氨基-环己烷甲酸、4-哌啶基乙酸、4-氨基-1-甲基吡咯-2-甲酸、2,4-二氨基丁酸、2,3-二氨基丙酸、2,4-二氨基丁酸、2-氨基庚二酸、4-(氨基甲基)苯甲酸、4-氨基苯甲酸、邻取代苯丙氨酸、间取代苯丙氨酸和对取代苯丙氨酸 (例如, 经 $-C(=O)C_6H_5$; $-CF_3$; $-CN$; 卤基; $-NO_2$; CH_3 取代)、二取代苯丙氨酸、经取代酪氨酸 (例如, 进一步经 $-C(=O)C_6H_5$; $-CF_3$; $-CN$; 卤基; $-NO_2$; CH_3 取代), 和斯达汀 (statine)。另外, 适用于本发明中的氨基酸可经衍生以包括例如经羟基化、磷酸化、磺酸化、酰化和糖基化的氨基酸残基。

[0159] 术语“氨基酸侧链”是指与氨基酸的 α -碳或 β -碳连接的基团。“合适的氨基酸

侧链”包括（但不限于）如上文所定义并且如表 1 到表 3 中所提供的任何合适的氨基酸侧链。

[0160] 举例来说，合适的氨基酸侧链包括甲基（作为丙氨酸的 α -氨基酸侧链的是甲基）、4-羟基苯基甲基（作为酪氨酸的 α -氨基酸侧链的是 4-羟基苯基甲基）和硫甲基（作为半胱氨酸的 α -氨基酸侧链的是硫甲基）等。“末端不饱和氨基酸侧链”是指带有末端不饱和和部分的氨基酸侧链，例如经取代或未经取代的双键（例如，烯）或三键（例如，炔），其参与与多肽链中其它末端不饱和和部分的交联反应。在某些实施例中，“末端不饱和氨基酸侧链”是末端烯氨基酸侧链。在某些实施例中，“末端不饱和氨基酸侧链”是末端炔氨基酸侧链。在某些实施例中，“末端不饱和氨基酸侧链”的末端部分未经进一步取代。末端不饱和氨基酸侧链包括（但不限于）如表 3 中所述的侧链。

[0161] “肽”或“多肽”包含通过肽（酰胺）键连接在一起的氨基酸残基的聚合物。如本文中所用，术语“肽”或“多肽”是指具有任何大小、结构或功能的蛋白质、多肽和肽。通常，肽或多肽的长度将为至少三个氨基酸。肽或多肽可指代个别蛋白质或蛋白质集合。本发明的蛋白质优选只含有天然氨基酸，但或者可使用所属技术领域中已知的非天然氨基酸（即，自然界中不存在、但可以并入多肽链中的化合物）和 / 或氨基酸类似物。此外，肽或多肽中的一个或一个以上氨基酸可例如通过添加化学实体（例如碳水化合物基团、羟基、磷酸酯基、法呢基、异法呢基、脂肪酸基团、用于接合、官能化或其它修饰的连接体等）进行修饰。肽或多肽也可以是单分子或可以是多分子复合物，例如蛋白质。肽或多肽可以只是天然存在蛋白质或肽的片段。肽或多肽可以是天然存在、重组或合成的，或其任何组合。如本文中所用，“二肽”是指两个共价连接的氨基酸。

[0162] 以下定义是整个本申请案中所用的更一般术语：

[0163] 如本文中所用，术语“个体”是指任何动物。在某些实施例中，个体是哺乳动物。在某些实施例中，如本文中所用，术语“个体”是指人类（例如，男人、女人或儿童）。

[0164] 如本文中所用，术语“投与”是指植入、吸收、摄取、注射或吸入本发明的多肽或化合物。

[0165] 如本文中所用，术语“治疗”是指部分或完全减轻、抑制、改善和 / 或解除个体所患的疾病或病状。

[0166] 如本文中所用，术语“有效量”和“治疗有效量”是指在投与给个体时可有效地至少部分治疗个体所患病状的与本文所主张发明的本发明多肽接合的生物活性剂的量或浓度，或本发明多肽的量或浓度。

[0167] 如本文中所用，当两个实体彼此“接合”时，其是通过直接或间接共价或非共价相互作用连接。在某些实施例中，缔合是共价缔合。在其它实施例中，缔合是非共价缔合。非共价相互作用包括氢键、范德华相互作用 (van der Waals interactions)、疏水性相互作用、磁性相互作用、静电相互作用等。当两个实体任选地通过连接基团共价连接时是间接共价相互作用。

[0168] 如本文中所用，“生物活性剂”或“治疗活性剂”是指用作药物以治疗、预防、延迟、降低或改善疾病、病状或病症的任何物质，并且是指可用于疗法（包括预防和治疗性治疗）的物质。生物活性剂也包括例如通过增强另一种化合物的效能或降低另一种化合物的不良作用来增强另一种化合物的作用或效力的化合物。

[0169] 在某些实施例中,生物活性剂为抗癌剂、抗生素、抗病毒剂、抗 HIV 剂、抗寄生虫剂、抗原虫剂、麻醉剂、抗凝血剂、酶抑制剂、类固醇剂、类固醇或非类固醇消炎剂、抗组胺剂、免疫抑制剂、抗肿瘤剂、抗原、疫苗、抗体、解充血药、镇静剂、阿片剂、止痛剂、退热剂、避孕剂 (birth control agent)、激素、前列腺素、促孕剂 (progestational agent)、抗青光眼剂、眼药、抗胆碱能剂、止痛剂、抗抑郁剂、抗精神病剂、神经毒素、催眠药、镇定剂、抗惊厥药、肌肉松弛剂、抗帕金森病药物 (anti-Parkinson agent)、抗痉挛剂、肌肉收缩剂、通道阻断剂、缩瞳剂、抗分泌剂、抗血栓剂、抗凝血剂、抗胆碱能剂、 β -肾上腺素阻断剂、利尿剂、心血管活性剂、血管活性剂、血管舒张剂、抗高血压剂、血管生成剂、细胞-细胞外基质相互作用调节剂 (例如细胞生长抑制剂和抗粘着分子),或 DNA、RNA、蛋白质-蛋白质相互作用、蛋白质-受体相互作用的抑制剂/嵌入剂等。

[0170] 示范性生物活性剂包括 (但不限于) 小有机分子,例如药物化合物、肽、蛋白质、碳水化合物、单糖、寡糖、多糖、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白质、与蛋白质连接的小分子、糖蛋白、类固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反义寡核苷酸、脂质、激素、维生素和细胞。在某些实施例中,生物活性剂是细胞。示范性细胞包括免疫系统细胞 (例如,肥大细胞、淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞、树突状细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞)、结缔组织细胞 (例如,血细胞、红细胞、白细胞、巨核细胞、成纤维细胞、破骨细胞)、干细胞 (例如,胚胎干细胞、成体干细胞)、骨细胞、胶质细胞、胰腺细胞、肾细胞、神经细胞、皮肤细胞、肝细胞、肌细胞、脂肪细胞、血旺细胞 (Schwann cell)、朗格汉斯细胞 (Langerhans cell) 以及例如朗格汉斯岛 (Islets of Langerhans) 的 (微) 组织。

[0171] 在某些实施例中,生物活性剂是小有机分子。在某些实施例中,小有机分子是非肽分子。在某些实施例中,小有机分子是非寡聚物分子。在某些实施例中,小有机分子是天然产物或具有基于天然产物完全结构的部分结构 (例如,子结构) 的类天然产物化合物。示范性天然产物包括类固醇、青霉素 (penicillin)、前列腺素、毒液、毒素、吗啡、紫杉醇 (paclitaxel; Taxol)、吗啡、可卡因、洋地黄 (digitalis)、奎宁 (quinine)、筒箭毒碱 (tubocurarine)、烟碱、蕈毒碱 (muscarine)、青蒿素 (artemisinin)、头孢菌素 (cephalosporin)、四环素 (tetracycline)、氨基糖苷、利福霉素 (rifamycin)、氯霉素 (chloramphenicol)、曲林菌素 (asperlicin)、洛伐他汀 (lovastatin)、环孢霉素 (ciclosporin)、库拉素 A (curacin A)、艾榴塞洛素 (eleutherobin)、盘皮海绵素 (discodermolide)、苔藓抑制素 (bryostatin)、海兔毒素 (dolostatin)、头盘虫素 (cephalostatin)、肽抗生素、蛙皮素 (epibatidine)、 α -银环蛇毒素 (α -bungarotoxin)、河豚毒素 (tetrodotoxin)、替普罗肽 (teprotide) 和来自肉毒梭菌 (*Clostridium botulinum*) 的神经毒素。在某些实施例中,小有机分子是如美国联邦法规 (Code of Federal Regulations; CFR) 中所提供的经美国食品与药品管理局 (Food and Drugs Administration) 批准的药物。

[0172] 如本文中所用,“标记”是指具有并入其中的至少一种元素、同位素或官能团的部分,所述部分使得能够检测标记所连接的本发明多肽。标记可直接连接 (即通过键) 或可通过连接体 (例如,环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚烷基;环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚烯基;环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚炔基;环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂烷基;环状或无环、支

链或无支链、经取代或未经取代的亚杂烯基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂炔基；经取代或未经取代的亚芳基；经取代或未经取代的亚杂芳基；或经取代或未经取代的亚酰基，或其任何组合，其可组成连接体）连接。应了解，标记可在不干扰所检测的本发明多肽的生物活性或特性的任何位置处与本发明多肽连接。

[0173] 一般来说，标记可属于以下五类的任一种（或一种以上）：a) 含有同位素部分的标记，所述同位素部分可为放射性或重同位素，包括（但不限于）： ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{67}Ga 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Tc-99m)、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{169}Yb 和 ^{186}Re ；b) 含有免疫部分的标记，所述免疫部分可为抗体或抗原，其可与酶（例如辣根过氧化物酶）结合；c) 作为有色、发光、磷光或荧光部分的标记（例如荧光标记 FITC）；d) 具有一个或一个以上光亲和部分的标记；和 e) 具有拥有一个或一个以上已知结合搭配物的配体部分的标记（例如生物素-抗生蛋白链菌素、FK506-FKBP 等）。如上所述的这些类型标记中的任一种也可称作如本文中所定义的“诊断剂”。

[0174] 在某些实施例中，例如在鉴别生物目标时，标记包含放射性同位素，优选发射可检测粒子（例如 β 粒子）的同位素。在某些实施例中，标记包含一个或一个以上直接阐明生物系统中的分子间相互作用的光亲和部分。可使用多种已知的发光器 (photophore)，大多数依赖于重氮化合物、叠氮化合物或双吡丙啉 (diazirine) 向氮烯 (nitrene) 或碳烯 (carbene) 的光转化（参看贝利 H. (Bayley, H.)，生物化学和分子生物学中的光生试剂 (Photogenerated Reagents in Biochemistry and Molecular Biology)，(1983)，埃尔塞维尔集团 (Elsevier)，阿姆斯特丹 (Amsterdam)，其整个内容以引用的方式并入本文中）。在本发明的某些实施例中，所用光亲和标记是经一个或一个以上卤素部分取代的邻叠氮基苯甲酰基、间叠氮基苯甲酰基和对叠氮基苯甲酰基，包括（但不限于）4-叠氮基-2,3,5,6-四氟苯甲酸。

[0175] 在某些实施例中，标记包含一个或一个以上荧光部分。在某些实施例中，标记是荧光标记 FITC。在某些实施例中，标记包含具有一个或一个以上已知结合搭配物的配体部分。在某些实施例中，标记包含配体部分生物素。

[0176] 如本文中所用，“诊断剂”是指成像剂。示范性成像剂包括（但不限于）正电子发射断层摄影 (positron emissions tomography; PET)、计算机辅助断层摄影 (computerassisted tomography; CAT)、单光子发射计算机断层摄影 (single photon emission computerized tomography)、X 射线、荧光检查和磁共振成像 (magnetic resonance imaging; MRI) 中所用的成像剂；抗呕吐药；和对比剂。示范性诊断剂包括（但不限于）荧光部分、发光部分、磁性部分；钆螯合物（例如，与 DTPA、DTPA-BMA、DOTA 和 HP-D03A 的钆螯合物）、铁螯合物、镁螯合物、锰螯合物、铜螯合物、铬螯合物、可用于 CAT 和 X 射线成像的以碘为主的材料，和放射性核素。合适的放射性核素包括（但不限于） ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{130}I 、 ^{131}I 、 ^{133}I 、 ^{135}I 、 ^{47}Sc 、 ^{72}As 、 ^{72}Se 、 ^{90}Y 、 ^{88}Y 、 ^{97}Ru 、 ^{100}Pd 、 ^{101}mRh 、 ^{119}Sb 、 ^{128}Ba 、 ^{197}Hg 、 ^{211}At 、 ^{212}Bi 、 ^{212}Pb 、 ^{109}Pd 、 ^{111}In 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{67}Cu 、 ^{75}Br 、 ^{77}Br 、 ^{99}mTc 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 和 ^{18}F 。荧光和发光部分包括（但不限于）通常被称作“染料”、“标记”或“指示剂”的多种不同的有机或无机小分子。实例包括（但不限于）荧光素、若丹明 (rhodamine)、吡啶染料、亚历克斯染料 (Alexa dye)、花青染料等。荧光和发光部分可包括多种天然存在的蛋白质和其衍生物，例如遗传工程化变异体。举例来说，荧光蛋白包括绿色荧光蛋白 (GFP)、增强的 GFP、红色、蓝色、黄色、

青色和天蓝色荧光蛋白、珊瑚礁荧光蛋白等。发光蛋白包括荧光素酶、水母素 (aequorin) 和其衍生物。所属技术领域已知众多的荧光和发光染料和蛋白质 (例如参看美国专利公开案第 2004/0067503 号; 维鲁尔 B. (Valeur, B.), " 分子荧光: 原则和应用 (Molecular Fluorescence: Principles and Applications), " 约翰威立国际出版公司 (John Wiley and Sons), 2002; 以及荧光探针和研究产物手册 (Handbook of Fluorescent Probes and Research Products), 分子探针公司 (Molecular Probes), 第 9 版, 2002)。

附图说明

[0177] 图 1. 通过串联式闭环烯复分解进行缝合 α 螺旋状肽的合成。(A) α 螺旋状四烯肽的示意性结构, 经设计以经历串联式 RCM。可能存在三种区域异构的 (regioisomeric) 串联式 RCM 路径 (a+b、c+d 和 e+f); 这些路径将分别得到产物 2、3 和 4。(B) 唯一产物缝合肽 4 的示意性结构。螺碳 (红点) 和 N 端烯的立体化学构型通过建模确定; C 端烯的立体化学构型尚未明确确定, 但预期呈反式。(C) i+4+4 交联反应产物缝合肽 8 的示意性结构。螺碳 (红点) 和烯的立体化学构型通过建模确定。(D) 在这项研究中所使用的带烯的氨基酸。(A-D) 在这些图中蓝色组面向前; 红色组面向后。

[0178] 图 2A-2C. (A) 5 和 (B) 4 的温度依赖性圆二色性光谱。插入图: 热解链曲线和 T_m 。(C) 4 与 5 的胰蛋白酶消化速率的比较。

[0179] 图 3A-3C. (A) 肽 9 (97 μ M)、(B) 6 (98 μ M)、(C) 8 (94 μ M) 的温度依赖性圆二色性光谱。

[0180] 图 4. 热解链曲线和 T_m 。

[0181] 图 5. 经纯化肽 9 的 HPLC 色谱图。10-64% B 持续 0-12 分钟, 64-10% B 持续 12-15 分钟, 10% B 持续 15-18 分钟, 利用安捷伦 (Agilent) C_{18} 反相柱 (3.5 $\times$ 150mm); A: 于 H_2O 中的 0.1% TFA, B: 乙腈; 流动速率: 0.5 mL/min。

[0182] 图 6. 经纯化肽 4 的 HPLC 色谱图。50-85% B 持续 0-14 分钟, 85-50% 持续 14-18 分钟, 利用 Agilent C_{18} 反相柱 (3.5 $\times$ 150mm); A: 于 H_2O 中的 0.1% TFA, B: 乙腈; 流动速率: 0.5 mL/min。

[0183] 图 7. 经纯化肽 6 的 HPLC 色谱图。10-100% B 持续 0-20 分钟, 100% B 持续 20-25 分钟, 100-10% B 持续 25-30 分钟, 10% B 持续 30-35 分钟, 利用 Agilent C_{18} 反相柱 (3.5 $\times$ 150mm); A: 于 H_2O 中的 0.1% TFA, B: 乙腈; 流动速率: 0.5 mL/min。

[0184] 图 8. 经纯化肽 5 的 HPLC 色谱图。10-100% B 持续 0-20 分钟, 100% B 持续 20-25 分钟, 100-10% B 持续 25-30 分钟, 10% B 持续 30-35 分钟, 利用 Agilent C_{18} 反相柱 (3.5 $\times$ 150mm); A: 于 H_2O 中的 0.1% TFA, B: 乙腈; 流动速率: 0.5 mL/min。

[0185] 图 9. 经纯化肽 8 的 HPLC 色谱图。50-85% B 持续 0-14 分钟, 85-50% 持续 14-18 分钟, 利用 Agilent C_{18} 反相柱 (3.5 $\times$ 150mm); A: 于 H_2O 中的 0.1% TFA, B: 乙腈; 流动速率: 0.5 mL/min。

[0186] 图 10. 肽 3、4、8 和 16 的示意性结构。

[0187] 图 11. 总体最小肽 4 (A 和 B) 和肽 3 (C 和 D) 的图形表示。N 端位于肽的底端上。图 B 和 D 分别描绘 A 和 C 的约 90° 旋转。与钉合物 (staple) 连接的 α -碳描绘为球形, 而烯部分是红色。

[0188] 图 12. 总体最小肽 8(A 和 B) 和肽 16(C 和 D) 缝合肽的图形表示。N 端位于肽的底端上。图 B 和 D 分别描绘 A 和 C 的约 90° 旋转。与钉合物连接的 α -碳描绘为球形, 而烯部分是红色。

[0189] 图 13. 通过基于聚丙氨酸的肽 (S5-Ala-Ala-Ala-B5-Ala-Ala-Ala-B5-Ala-Ala-Ala-S5) 在树脂上的串联式闭环复分解进行三重缝合。

[0190] 图 14. 基于聚丙氨酸的肽使用 30% 格拉布催化剂 (Grubbs catalyst) 的闭环复分解在 0、5、10、20、30、60、90、120、165 分钟的 HPLC 色谱图。

[0191] 图 15. 在 i 和 i+4 带有 B₅ 的模型肽 (肽 25) 不产生双缝合化合物 27, 而只提供单钉合产物 26。另外, 在 i 位置含有 R₅ 并且在 i+4 位置含有 S₅ 的模型肽 (肽 28) 不经历 RCM。这项模型研究的结果表明图 13 的肽 24 是三重缝合产物的最可能结构。这个结果暗示四个或四个以上的交联体也有可能通过合理设计而引入肽系统中。

[0192] 图 16. 如瓦伦斯基 (Walensky) 等人, 科学 (Science), (2004) 305:1466 中所报导的 BID BH3 结构域 (SAHBa) 的 α 螺旋通过如本文中所报导的钉合而稳定化, 并且经受如其中所报导的细胞色素 C 释放分析。一种串联式 RCM 产物肽 34 (其比 SAHBa 短 8 个残基) 可能通过促细胞凋亡 BAX/BAK 路径而在细胞色素 C 释放作用中显示类似效能。肽 34 显示与抗细胞凋亡蛋白 BCL-XL 的较低结合亲和性, 暗示这种肽可能具有比 SAHBa 高的对 BAX 蛋白的特异性。

[0193] 图 17. 如美国专利申请公开案第 2005/0250680 号所述的 α -甲基- α -末端不饱和氨基酸的合成的描述。

[0194] 图 18. 如美国专利申请公开案第 2006/0008848 号所述的 α -甲基- α -末端不饱和氨基酸的合成的描述。

[0195] 图 19. 使用钉 (格拉布) 催化剂的闭环复分解 (RCM) 反应的示范性反应机理。

[0196] 图 20. 在定量免疫荧光分析中杰卡特细胞 (Jurkat cell) 对缝合肽的吸收。缝合 (“多重钉合”) 肽显示与其单 “钉合” 类似物相比相似的细胞渗透性。

[0197] 图 21A-21D. 肽对于盐酸胍的稳定性。缝合肽 4 显示对于变性剂的高水平稳定性, 因为其即使在极高浓度的胍盐下也仍然保持完全螺旋状。

[0198] 图 22A-22B. 肽对于蛋白酶的稳定性。缝合肽 4 显示比钉合肽 5 高的对于胰蛋白酶 (A) 和胰凝乳蛋白酶 (B) 的稳定性水平。

[0199] 图 23A-23F. 具有各种构造的缝合肽的圆二色性光谱。三重缝合肽 Id 显示高水平的热稳定性。

[0200] 图 24A-24C. 通过 FACS 在 37°C 下分析的 FITC 标记肽的细胞渗透性。

[0201] 图 25A-25C. 肽的温度依赖性细胞渗透。缝合肽 IIe 与钉合肽 IIId 相比受低温的影响较小。

具体实施方式

[0202] 本发明提供新颖多肽, 其包含: (i) 至少两种各包含至少一个末端不饱和氨基酸侧链的氨基酸; 和 (ii) 至少一种包含至少两个末端不饱和氨基酸侧链的氨基酸。所述多肽可在合适条件下反应以形成本发明的稳定化 “缝合” 多肽。在某些实施例中, 使用包含 “缝合” 的这些多重 “钉合物” 或交联体来稳定多肽二级结构 (例如, α 螺旋)。

氨基 ; 氰基 ; 异氰基 ; 卤基 ; 或硝基 ;

[0212] R^e 的各情况独立地为氢 ; 环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团 ; 环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的杂脂肪族基团 ; 经取代或未经取代的芳基 ; 经取代或未经取代的杂芳基 ; 环状或无环、经取代或未经取代的酰基 ; 经取代或未经取代的羟基 ; 经取代或未经取代的硫氢基 ; 经取代或未经取代的氨基 ; 氰基 ; 异氰基 ; 卤基 ; 或硝基 ;

[0213] R^e 的各情况独立地为 $-R^E$ 、 $-OR^E$ 、 $-N(R^E)_2$ 或 $-SR^E$, 其中 R^E 的各情况独立地为氢 ; 环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团 ; 环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的杂脂肪族基团 ; 经取代或未经取代的芳基 ; 经取代或未经取代的杂芳基 ; 经取代或未经取代的酰基 ; 树脂 ; 合适的羟基、氨基或硫氢基保护基 ; 或两个 R^E 基团一起形成经取代或未经取代的 5 元到 6 元杂环或杂芳香环 ;

[0214] R^f 的各情况独立地为氢 ; 环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团 ; 环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的杂脂肪族基团 ; 经取代或未经取代的芳基 ; 经取代或未经取代的杂芳基 ; 经取代或未经取代的酰基 ; 树脂 ; 合适的氨基保护基 ; 任选地经连接体连接的标记, 其中所述连接体选自环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚烷基 ; 环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚烯基 ; 环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚炔基 ; 环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂烷基 ; 环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂烯基 ; 环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂炔基 ; 经取代或未经取代的亚芳基 ; 经取代或未经取代的亚杂芳基 ; 或经取代或未经取代的亚酰基 ; 或 R^f 与 R^a 一起形成经取代或未经取代的 5 元到 6 元杂环或杂芳香环 ;

[0215] X_{AA} 的各情况独立地为天然或非天然氨基酸 ;

[0216] x 的各情况独立地为介于 0 到 3 之间的整数 ;

[0217] y 和 z 的各情况独立地为介于 2 到 6 之间的整数 ;

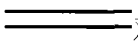
[0218] j 的各情况独立地为介于 1 到 10 之间的整数 ;

[0219] p 的各情况独立地为介于 0 到 10 之间的整数 ;

[0220] s 和 t 的各情况独立地为介于 0 与 100 之间的整数 ;

[0221] u 、 v 和 q 的各情况独立地为介于 0 到 4 之间的整数 ;

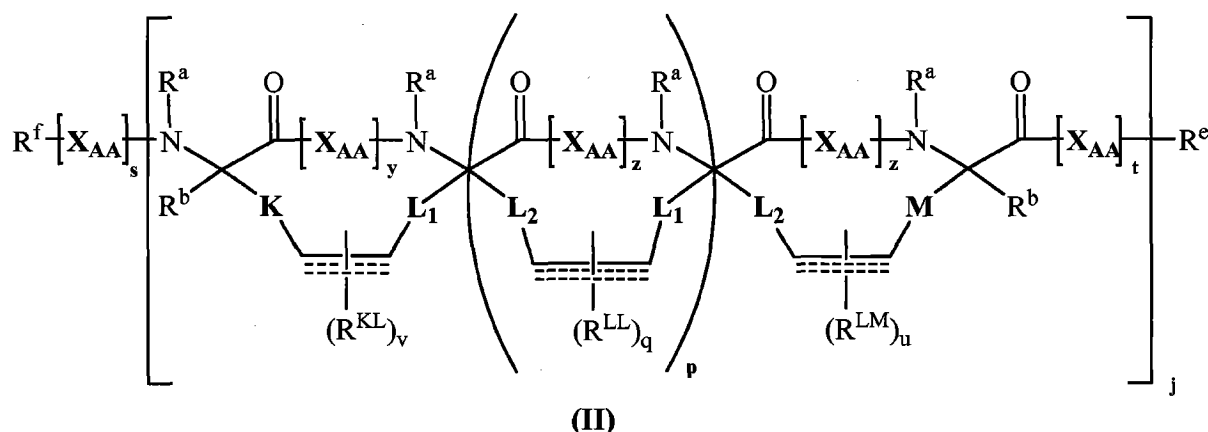
[0222] 并且其中 :

[0223]  对应于双键或三键。

[0224] 如所属领域的技术人员所了解, R^f 对应于肽链的 N 端并且 R^e 对应于肽链的 C 端。

[0225] 在合适反应条件下, 由式 (I) 的多肽产生式 (II) 的“缝合”多肽 :

[0226]



[0227] 其中：

[0228] K、L₁、L₂ 和 M 的各情况独立地为键；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚烷基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚烯基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚炔基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂烷基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂烯基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂炔基；经取代或未经取代的亚芳基；经取代或未经取代的亚杂芳基；或经取代或未经取代的亚酰基；

[0229] R^a 的各情况独立地为氢；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的杂脂肪族基团；经取代或未经取代的芳基；经取代或未经取代的杂芳基；环状或无环、经取代或未经取代的酰基；或 R^a 为合适的氨基保护基；

[0230] R^b 的各情况独立地为合适的氨基酸侧链；氢；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的杂脂肪族基团；经取代或未经取代的芳基；经取代或未经取代的杂芳基；环状或无环、经取代或未经取代的酰基；经取代或未经取代的羟基；经取代或未经取代的巯基；经取代或未经取代的氨基；氰基；异氰基；卤基；或硝基；

[0231] R^c 的各情况独立地为氢；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的杂脂肪族基团；经取代或未经取代的芳基；经取代或未经取代的杂芳基；环状或无环、经取代或未经取代的酰基；经取代或未经取代的羟基；经取代或未经取代的巯基；经取代或未经取代的氨基；氰基；异氰基；卤基；或硝基；

[0232] R^e 的各情况独立地为 -R^E、-OR^E、-N(R^E)₂ 或 -SR^E，其中 R^E 的各情况独立地为氢；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的杂脂肪族基团；经取代或未经取代的芳基；经取代或未经取代的杂芳基；经取代或未经取代的酰基；树脂；合适的羟基、氨基或巯基保护基；或两个 R^E 基团一起形成经取代或未经取代的 5 元到 6 元杂环或杂芳香环；

[0233] R^f 的各情况独立地为氢；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的杂脂肪族基团；经取代或未经取代的芳基；经取代或未经取代的杂芳基；经取代或未经取代的酰基；树脂；合适的氨基保护基；任选地经连接体连接的标记，其中所述连接体选自环状或无环、支链或无支链、经取代

或未经取代的亚烷基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚烯基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚炔基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂烷基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂烯基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂炔基；经取代或未经取代的亚芳基；经取代或未经取代的亚杂芳基；或经取代或未经取代的亚酰基；经取代或未经取代的酰基；或 R^f 与 R^a 一起形成经取代或未经取代的 5 元到 6 元杂环或杂芳香环；

[0234] R^{KL} 、 R^{LL} 和 R^{LM} 的各情况独立地为氢；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的杂脂肪族基团；经取代或未经取代的芳基；经取代或未经取代的杂芳基；经取代或未经取代的酰基；经取代或未经取代的羟基；经取代或未经取代的硫氢基；经取代或未经取代的氨基；叠氮基；氰基；异氰基；卤基；硝基；

[0235] 或两个相邻的 R^{KL} 基团连接形成经取代或未经取代的 5 元到 8 元脂环族环；经取代或未经取代的 5 元到 8 元杂脂环族环；经取代或未经取代的芳环；或经取代或未经取代的杂芳环；两个相邻的 R^{LL} 基团连接形成经取代或未经取代的 5 元到 8 元脂环族环；经取代或未经取代的 5 元到 8 元杂脂环族环；经取代或未经取代的芳环；或经取代或未经取代的杂芳环；或两个相邻的 R^{LM} 基团连接形成经取代或未经取代的 5 元到 8 元脂环族环；经取代或未经取代的 5 元到 8 元杂脂环族环；经取代或未经取代的芳环；或经取代或未经取代的杂芳环；

[0236] X_{AA} 的各情况独立地为天然或非天然氨基酸；

[0237] x 的各情况独立地为介于 0 到 3 之间的整数；

[0238] y 和 z 的各情况独立地为介于 2 到 6 之间的整数；

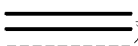
[0239] j 的各情况独立地为介于 1 到 10 之间的整数；

[0240] p 的各情况独立地为介于 0 到 10 之间的整数；

[0241] s 和 t 的各情况独立地为介于 0 与 100 之间的整数；

[0242] u 、 v 和 q 的各情况独立地为介于 0 到 4 之间的整数；

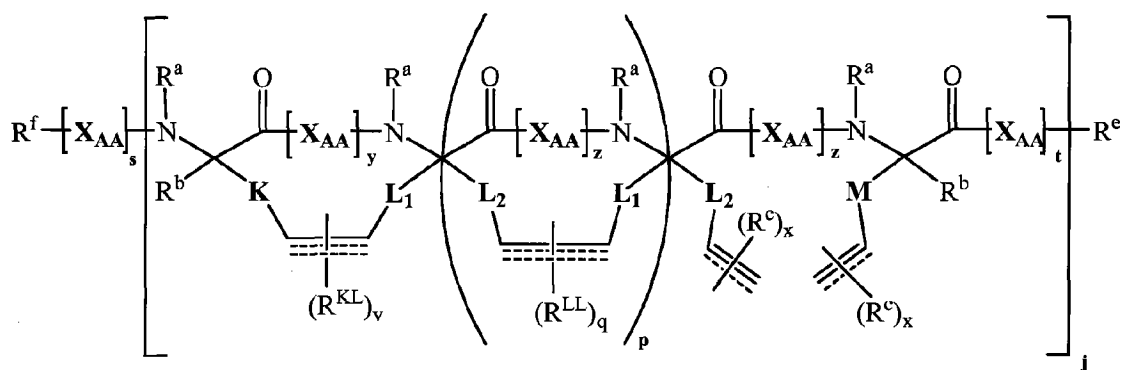
[0243] 并且其中：

[0244]  对应于双键或三键；并且

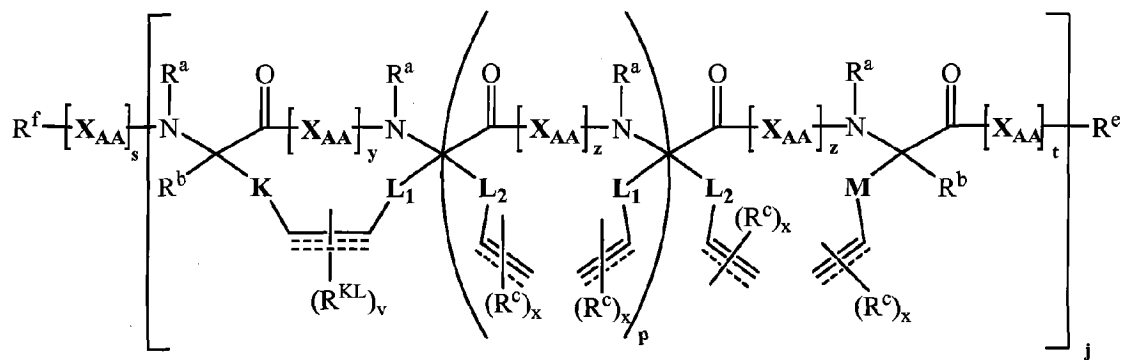
[0245]  对应于单键、双键或三键。

[0246] 如所属领域的技术人员所了解，也可由式 (I) 的多肽在合适的反应条件下产生式 (III) 到 (VII) 的部分“缝合”多肽：

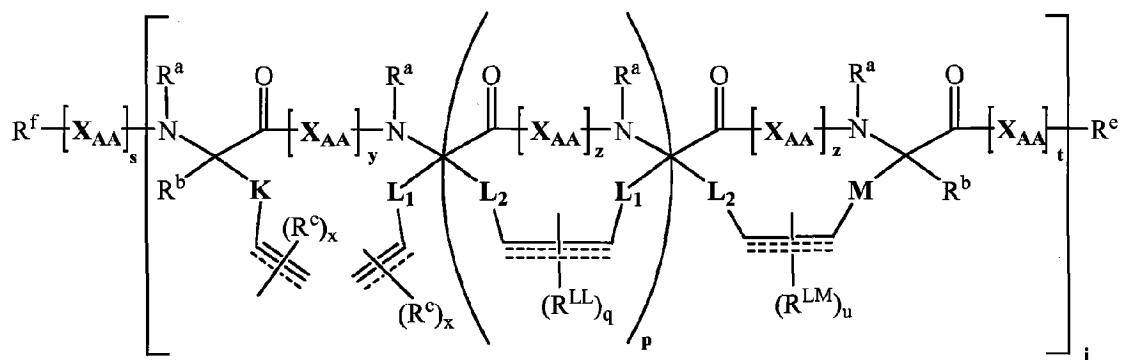
[0247]



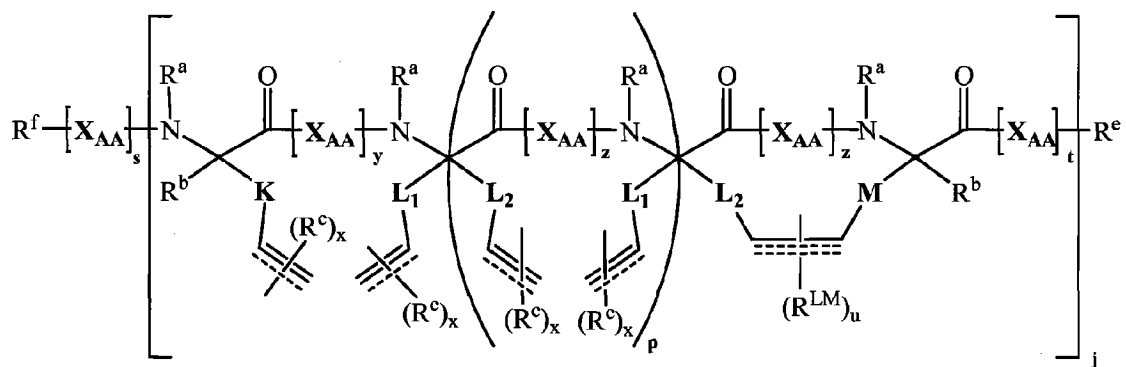
(III)



(IV)



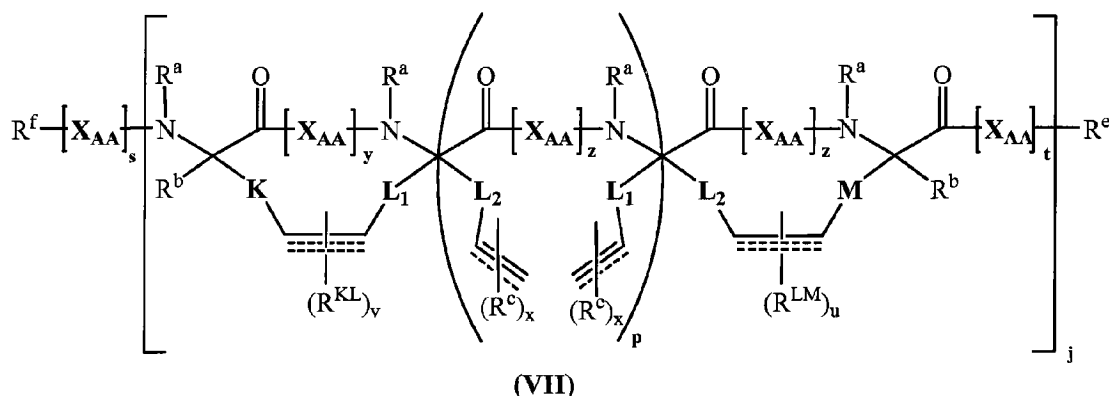
(V)



(VI)

[0248]

或



[0249] 其中：

[0250] K、L₁、L₂ 和 M 的各情况独立地为键；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚烷基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚烯基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚炔基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂烷基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂烯基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂炔基；经取代或未经取代的亚芳基；经取代或未经取代的亚杂芳基；或经取代或未经取代的亚酰基；

[0251] R^a 的各情况独立地为氢；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的杂脂肪族基团；经取代或未经取代的芳基；经取代或未经取代的杂芳基；环状或无环、经取代或未经取代的酰基；或 R^a 为合适的氨基保护基；

[0252] R^b 的各情况独立地为合适的氨基酸侧链；氢；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的杂脂肪族基团；经取代或未经取代的芳基；经取代或未经取代的杂芳基；环状或无环、经取代或未经取代的酰基；经取代或未经取代的羟基；经取代或未经取代的硫氢基；经取代或未经取代的氨基；氰基；异氰基；卤基；或硝基；

[0253] R^c 的各情况独立地为氢；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的杂脂肪族基团；经取代或未经取代的芳基；经取代或未经取代的杂芳基；环状或无环、经取代或未经取代的酰基；经取代或未经取代的羟基；经取代或未经取代的硫氢基；经取代或未经取代的氨基；氰基；异氰基；卤基；或硝基；

[0254] R^e 的各情况独立地为 -R^E、-OR^E、-N(R^E)₂ 或 -SR^E，其中 R^E 的各情况独立地为氢；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的杂脂肪族基团；经取代或未经取代的芳基；经取代或未经取代的杂芳基；经取代或未经取代的酰基；树脂；合适的羟基、氨基或硫氢基保护基；或两个 R^E 基团一起形成经取代或未经取代的 5 元到 6 元杂环或杂芳香环；

[0255] R^f 的各情况独立地为氢；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的杂脂肪族基团；经取代或未经取代的芳基；经取代或未经取代的杂芳基；经取代或未经取代的酰基；树脂；合适的氨基保护基；任选地经连接体连接的标记，其中所述连接体选自环状或无环、支链或无支链、经取代

或未经取代的亚烷基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚烯基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚炔基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂烷基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂烯基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂炔基；经取代或未经取代的亚芳基；经取代或未经取代的亚杂芳基；或经取代或未经取代的亚酰基；或 R^f 与 R^a 一起形成经取代或未经取代的 5 元到 6 元杂环或杂芳香环；

[0256] R^{KL} 、 R^{LL} 和 R^{LM} 的各情况独立地为氢；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的杂脂肪族基团；经取代或未经取代的芳基；经取代或未经取代的杂芳基；经取代或未经取代的酰基；经取代或未经取代的羟基；经取代或未经取代的硫氢基；经取代或未经取代的氨基；叠氮基；氰基；异氰基；卤基；硝基；

[0257] 或两个相邻的 R^{KL} 基团连接形成经取代或未经取代的 5 元到 8 元脂环族环；经取代或未经取代的 5 元到 8 元杂脂环族环；经取代或未经取代的芳环；或经取代或未经取代的杂芳环；两个相邻的 R^{KL} 基团连接形成经取代或未经取代的 5 元到 8 元脂环族环；经取代或未经取代的 5 元到 8 元杂脂环族环；经取代或未经取代的芳环；或经取代或未经取代的杂芳环；或两个相邻的 R^{LM} 基团连接形成经取代或未经取代的 5 元到 8 元脂环族环；经取代或未经取代的 5 元到 8 元杂脂环族环；经取代或未经取代的芳环；或经取代或未经取代的杂芳环；

[0258] X_{AA} 的各情况独立地为天然或非天然氨基酸；

[0259] x 的各情况独立地为介于 0 到 3 之间的整数；

[0260] y 和 z 的各情况独立地为介于 2 到 6 之间的整数；

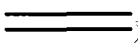
[0261] j 的各情况独立地为介于 1 到 10 之间的整数；

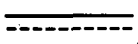
[0262] p 的各情况独立地为介于 0 到 10 之间的整数；

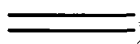
[0263] s 和 t 的各情况独立地为介于 0 与 100 之间的整数；

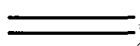
[0264] u 、 v 和 q 的各情况独立地为介于 0 到 4 之间的整数；

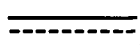
[0265] 并且其中：

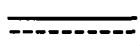
[0266]  对应于双键或三键；并且

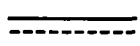
[0267]  对应于单键、双键或三键。

[0268] 在某些实施例中， 对应于双键。

[0269] 在某些实施例中， 对应于三键。

[0270] 在某些实施例中， 对应于单键。

[0271] 在某些实施例中， 对应于双键。

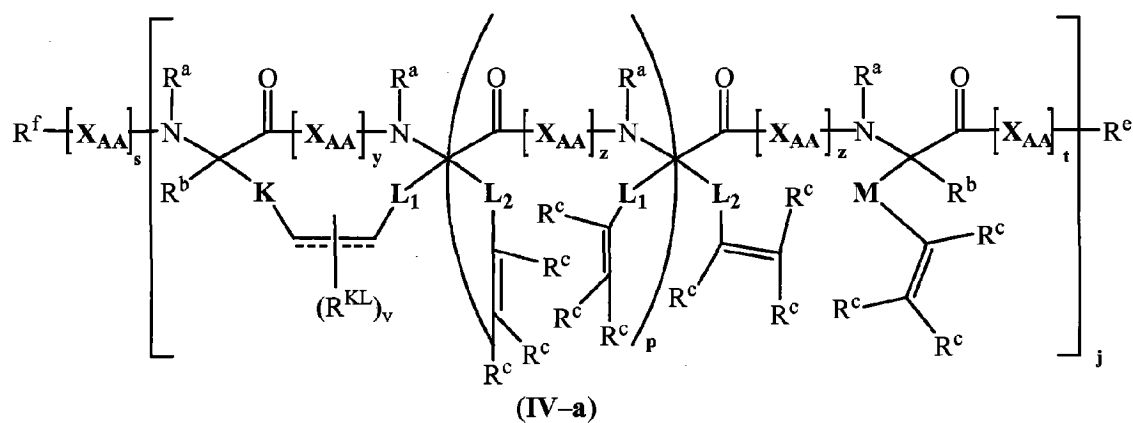
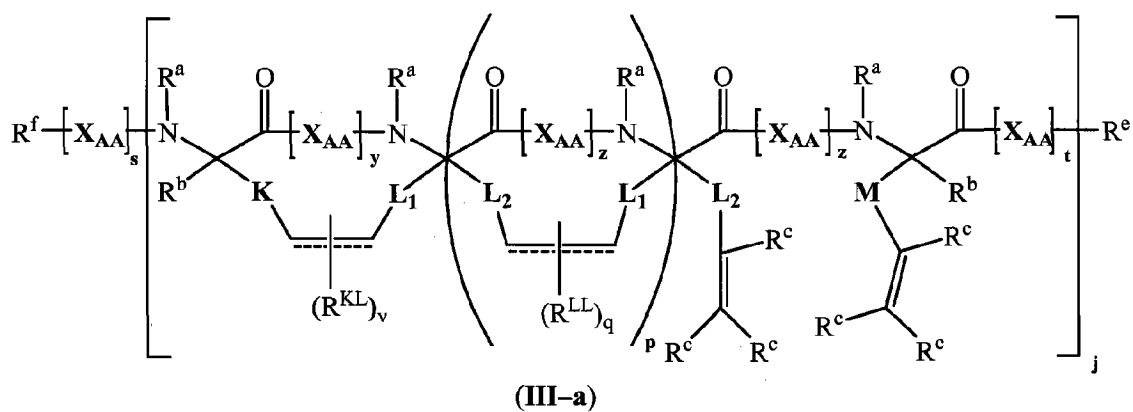
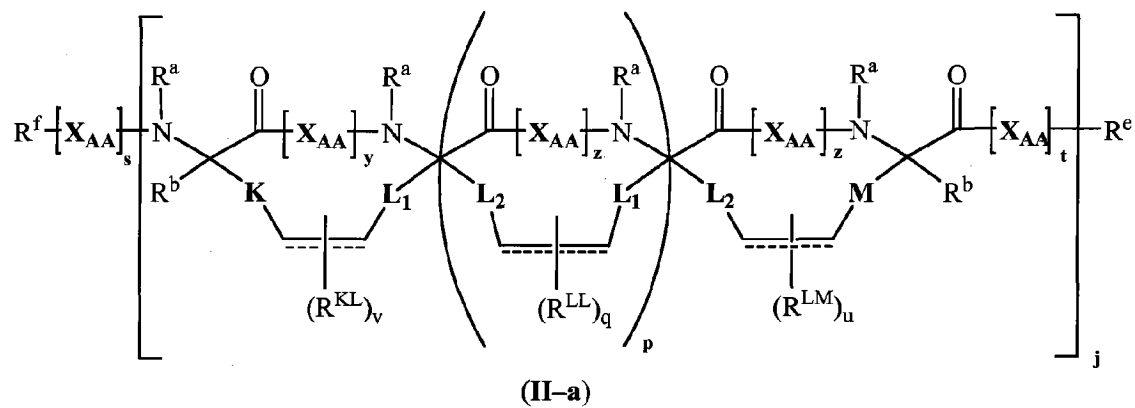
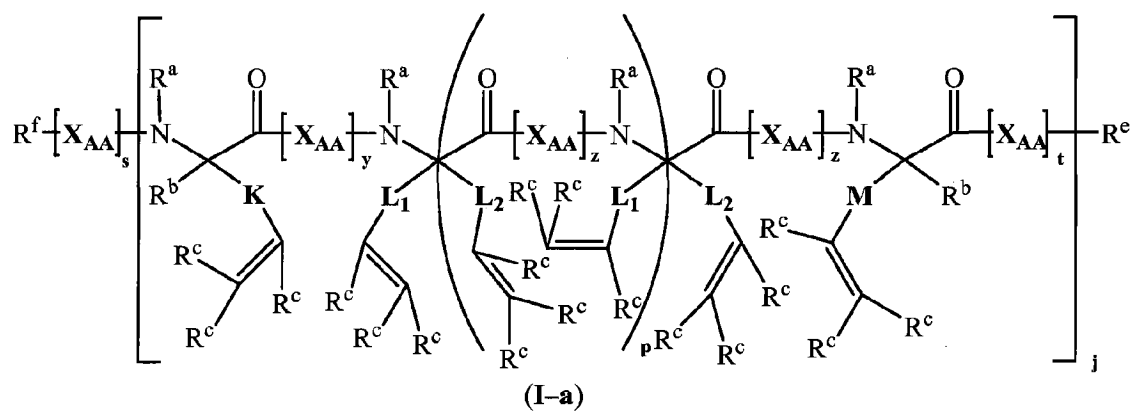
[0272] 在某些实施例中， 对应于三键。

[0273] 在某些实施例中，上式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) 或 (VII) 的多肽是 α 螺旋状多肽。在某些实施例中，上式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) 或 (VII) 的多肽是大体上 α 螺旋状多肽。如本文中所用，短语“大体上 α 螺旋状”是指平均采用约 $(-90^\circ, -15^\circ)$ 到约 $(-35^\circ, -70^\circ)$ 范围内的主链 (ϕ 、 ψ) 二面角的多肽。或者，短语“大体上 α 螺旋状”是指采用使得一个残基的 ψ 二面角与邻接残基的 ϕ 二面角的总和平均为约 -80° 到

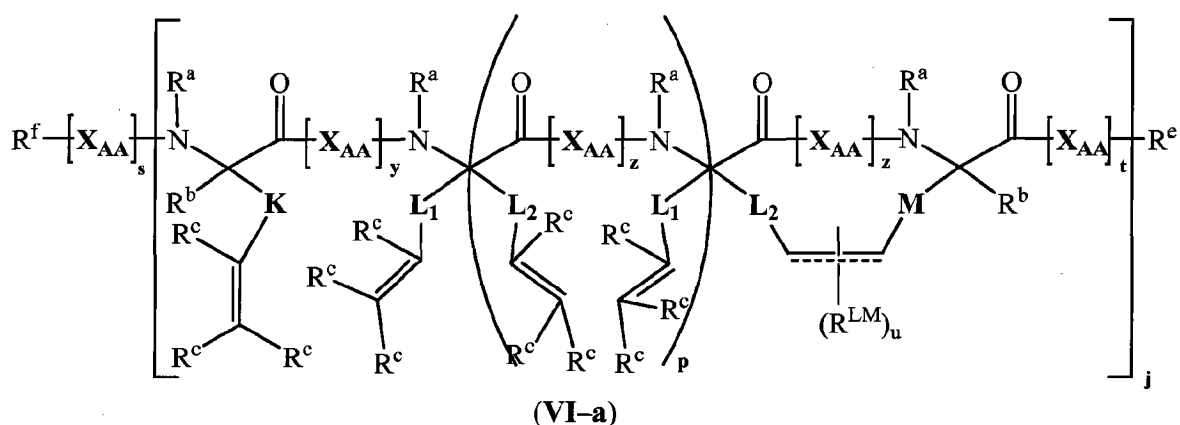
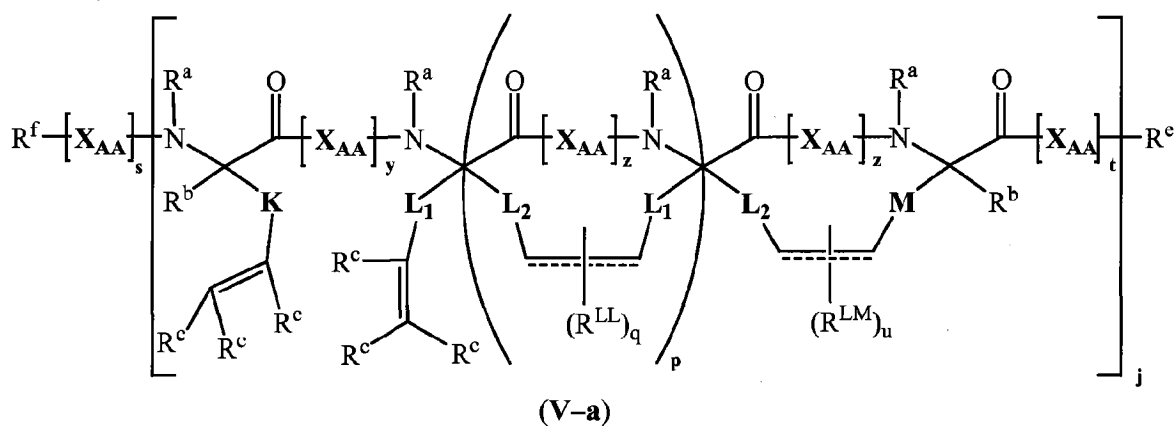
约 -125° 的二面角的多肽。在某些实施例中，本发明多肽采用使得一个残基的 ψ 二面角与邻接残基的 ϕ 二面角的总和平均为约 -100° 到约 -110° 的二面角。在某些实施例中，本发明多肽采用使得一个残基的 ψ 二面角与邻接残基的 ϕ 二面角的总和平均为约 -105° 的二面角。此外，短语“大体上 α 螺旋状”也可指多肽链中提供的氨基酸的至少 50%、60%、70%、80%、90% 或 95% 呈 α 螺旋状构象或具有如上文和此处所指定的二面角的多肽。可通过例如 X 射线晶体学、电子晶体学、纤维衍射、荧光各向异性、圆二色性谱 (CD) 和核磁共振光谱的众所周知的分析技术来确定多肽 α 螺旋状二级结构的证实。

[0274] 在某些实施例中，本发明提供具有下式的多肽：

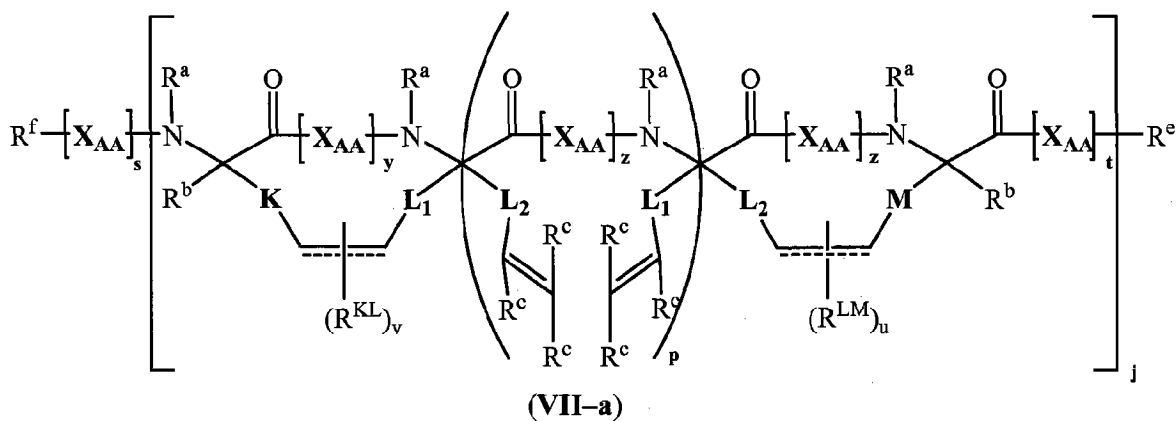
[0275]



[0276]



或



[0277] 其中 K 、 M 、 L_1 、 L_2 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 、 R^f 、 X_{AA} 、 R^{KL} 、 R^{LL} 、 R^{LM} 、 s 、 t 、 j 、 p 、 y 、 z 、 v 、 u 、 q 如上文和此处所定义与描述；

[0278] 其中——对应于单键或双键；并且

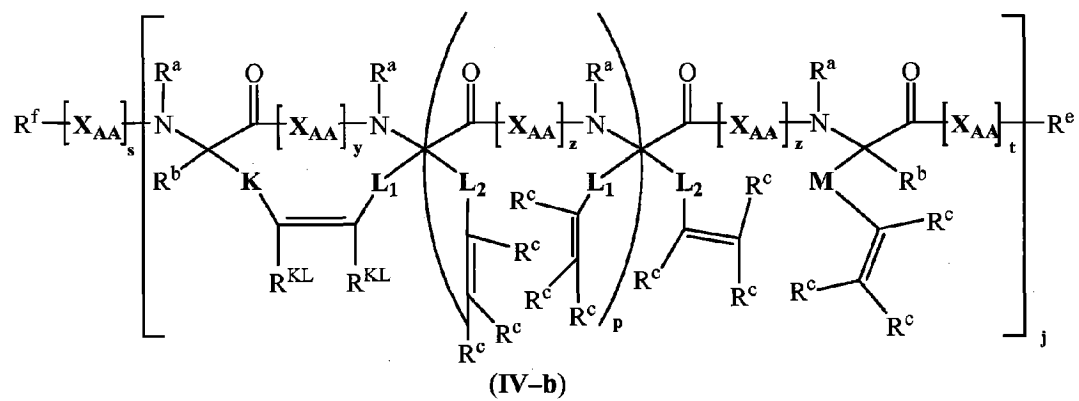
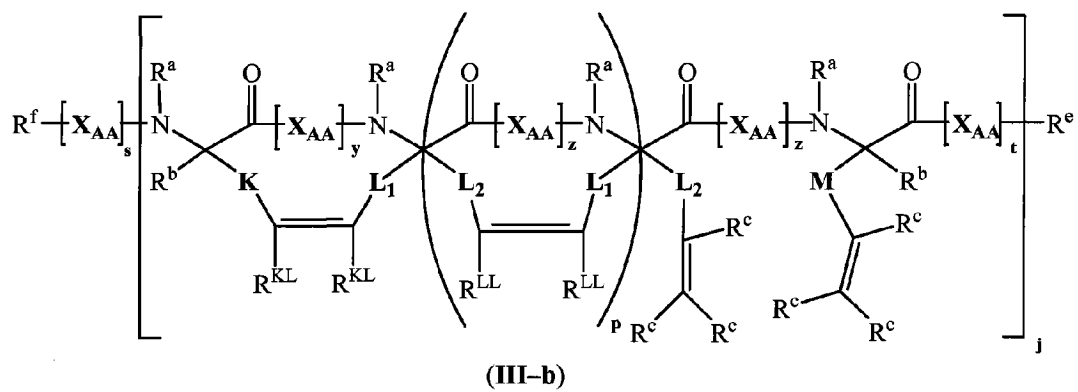
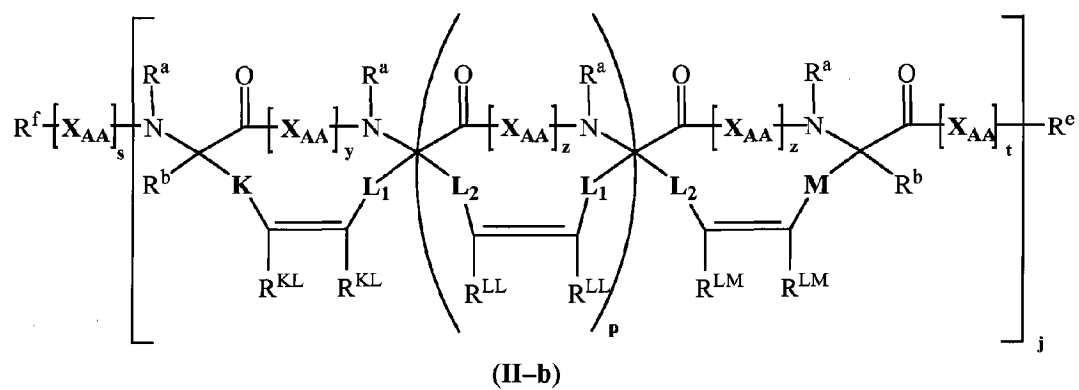
[0279] 其中 u 、 v 和 q 独立地为 0、1、2、3 或 4。

[0280] 在某些实施例中,所有 都对应于单键,并且 u、v 和 q 独立地为 0、1、2、3 或 4。

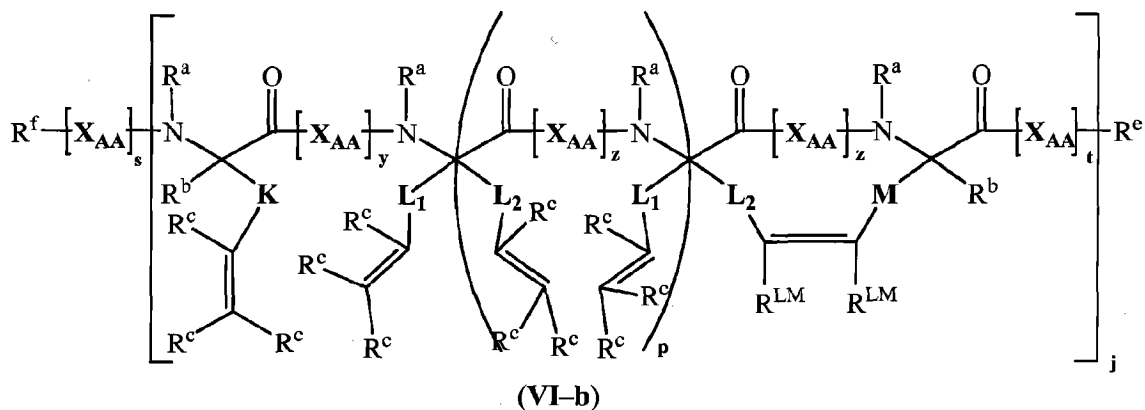
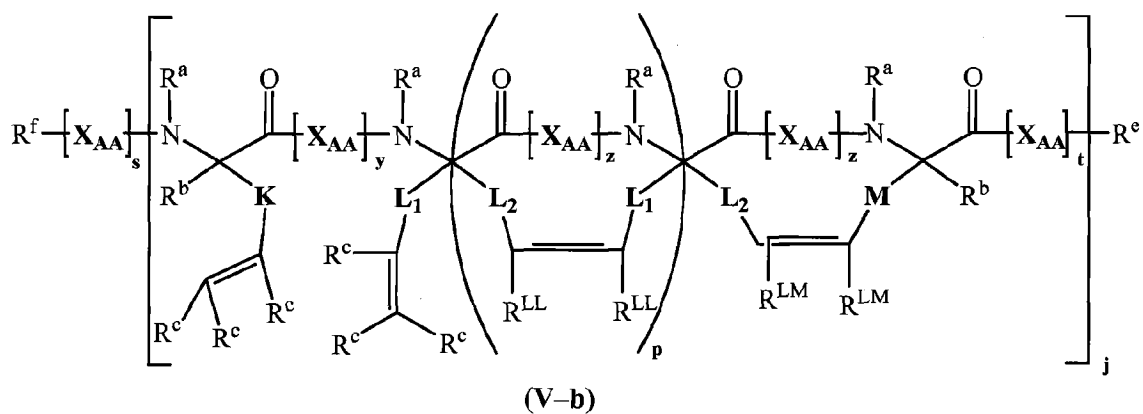
[0281] 在某些实施例中,所有_____都对应于双键, u、v 和 q 独立地为 0、1 或 2。

[0282] 在某些实施例中,本发明提供一种具有下式的多肽:

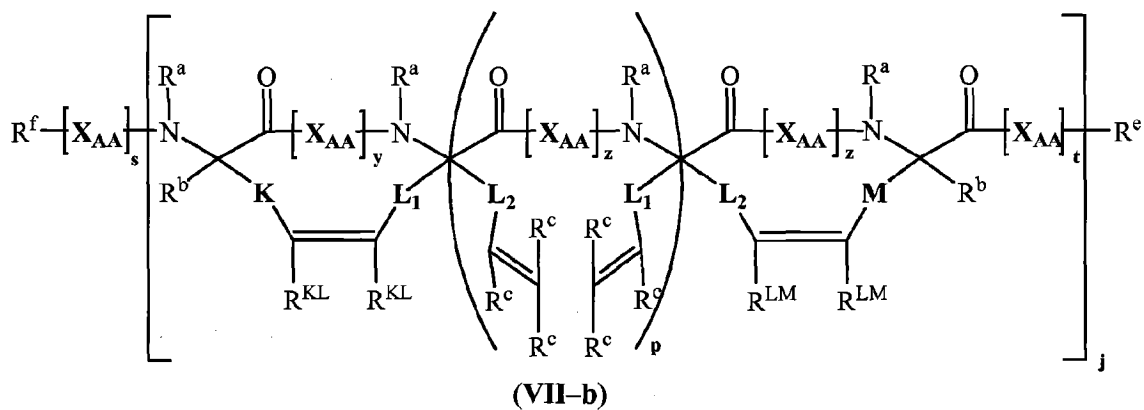
[0283]



[0284]



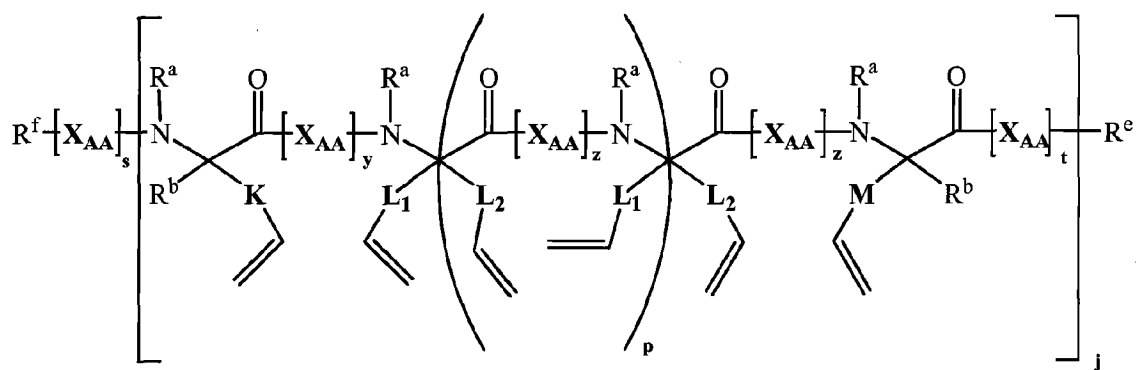
或



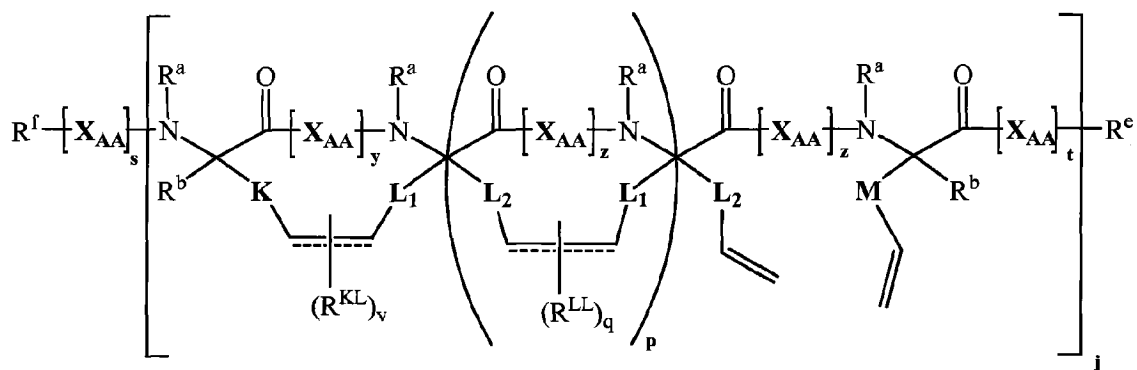
[0285] 其中 K、M、L₁、L₂、R^a、R^b、R^c、R^e、R^f、X_{AA}、R^{KL}、R^{LL}、R^{LM}、s、t、j、p、y 和 z 如上文和此处所定义与描述。

[0286] 在某些实施例中，本发明提供一种具有下式的多肽：

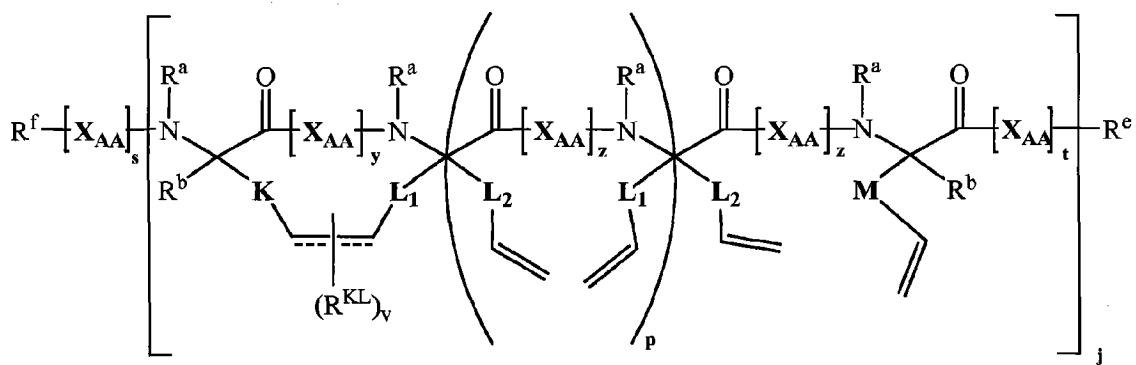
[0287]



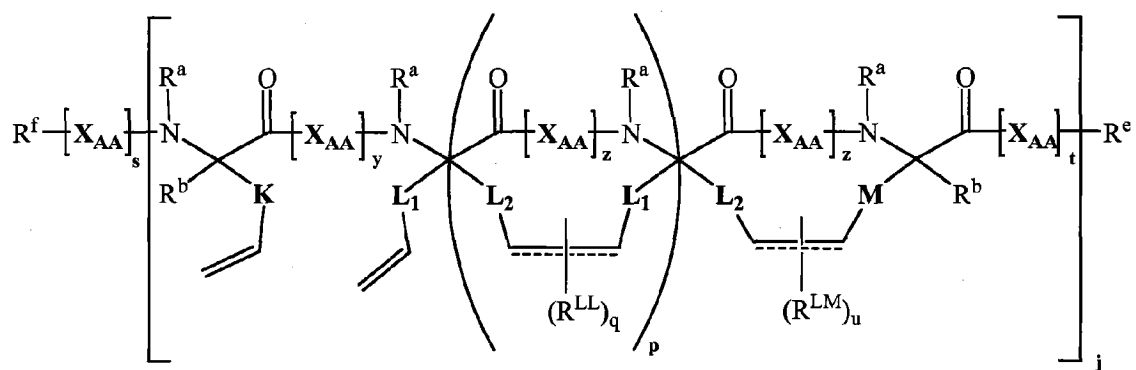
(I-b)



(III-c)

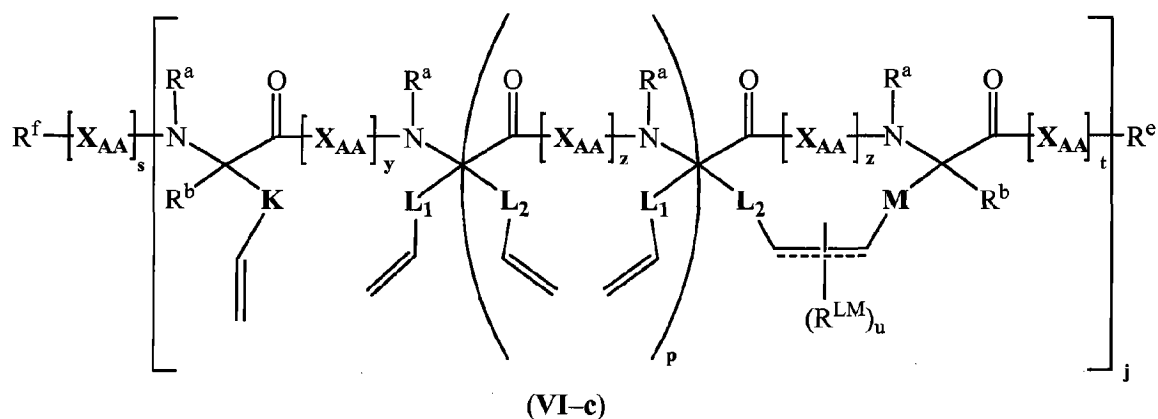


(IV-c)

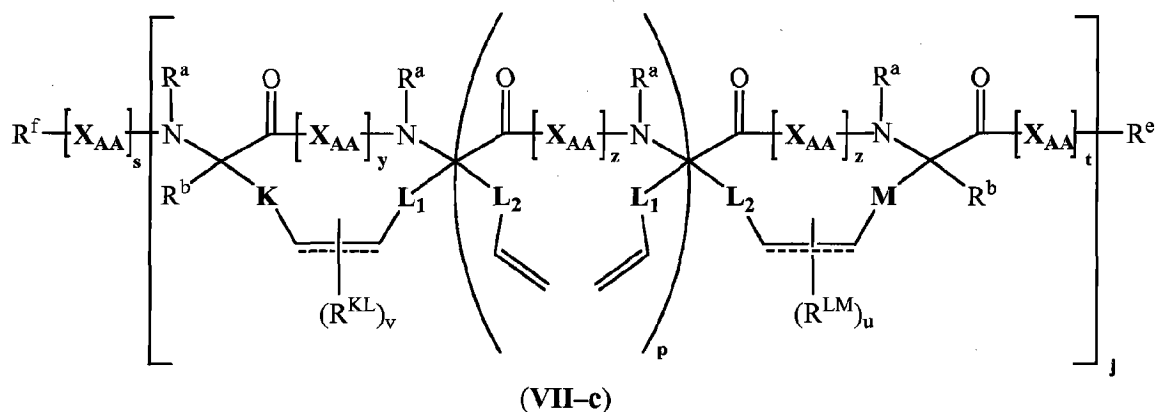


(V-c)

[0288]



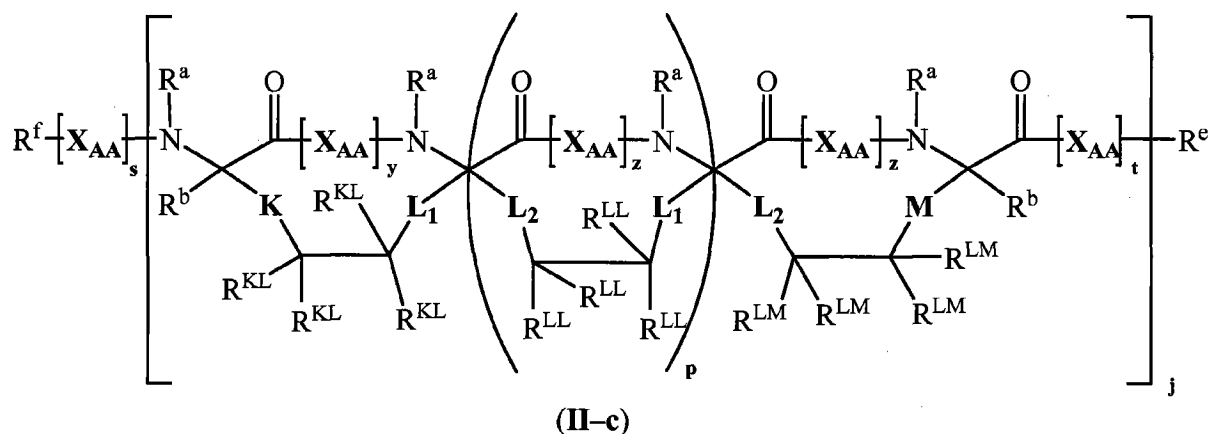
或



[0289] 其中 K 、 M 、 L_1 、 L_2 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 、 R^f 、 X_{AA} 、 R^{KL} 、 R^{LL} 、 R^{LM} 、 s 、 t 、 j 、 p 、 y 和 z 如上文和此处所定义与描述。

[0290] 在某些实施例中,本发明提供一种具有下式的多肽:

[0291]



[0292] 其中 K 、 M 、 L_1 、 L_2 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 、 R^f 、 X_{AA} 、 R^{KL} 、 R^{LL} 、 R^{LM} 、 s 、 t 、 j 、 p 、 y 和 z 如上文和此处所定义与描述。

[0293] 在某些实施例中, K、L₁、L₂ 和 M 的各情况独立地对应于键 ; 环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的 C₁₋₂₀ 亚烷基 ; 环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的 C₁₋₂₀ 亚烯基 ; 环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的 C₁₋₂₀ 亚炔基 ; 环状或无环、支

链或无支链、经取代或未经取代的 C_{1-20} 亚杂烷基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的 C_{1-20} 亚杂烯基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的 C_{1-20} 亚杂炔基；经取代或未经取代的 C_{1-20} 亚芳基；经取代或未经取代的 C_{1-20} 亚杂芳基；或经取代或未经取代的 C_{1-20} 亚酰基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的 C_{1-15} 亚烷基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的 C_{1-15} 亚烯基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的 C_{1-15} 亚炔基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的 C_{1-15} 亚杂烷基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的 C_{1-15} 亚杂烯基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的 C_{1-15} 亚杂炔基；经取代或未经取代的 C_{1-15} 亚芳基；经取代或未经取代的 C_{1-15} 亚杂芳基；或经取代或未经取代的 C_{1-15} 亚酰基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的 C_{1-10} 亚烷基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的 C_{1-10} 亚烯基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的 C_{1-10} 亚炔基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的 C_{1-10} 亚杂烷基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的 C_{1-10} 亚杂烯基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的 C_{1-10} 亚杂炔基；经取代或未经取代的 C_{1-10} 亚芳基；经取代或未经取代的 C_{1-10} 亚杂芳基；或经取代或未经取代的 C_{1-10} 亚酰基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的 C_{1-8} 亚烷基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的 C_{1-8} 亚烯基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的 C_{1-8} 亚炔基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的 C_{1-8} 亚杂烷基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的 C_{1-8} 亚杂烯基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的 C_{1-8} 亚杂炔基；经取代或未经取代的 C_{1-8} 亚芳基；经取代或未经取代的 C_{1-8} 亚杂芳基；或经取代或未经取代的 C_{1-8} 亚酰基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的 C_{1-5} 亚烷基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的 C_{1-5} 亚烯基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的 C_{1-5} 亚炔基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的 C_{1-5} 亚杂烷基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的 C_{1-5} 亚杂烯基；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的 C_{1-5} 亚杂炔基；经取代或未经取代的 C_{1-5} 亚芳基；经取代或未经取代的 C_{1-5} 亚杂芳基；或经取代或未经取代的 C_{1-5} 亚酰基。

[0294] 在某些实施例中，K 无环。在某些实施例中，K 无支链。在某些实施例中，K 未经取代。在某些实施例中，K 为键。在某些实施例中，K 不为键。

[0295] 在某些实施例中，M 无环。在某些实施例中，M 无支链。在某些实施例中，M 未经取代。在某些实施例中，M 为键。在某些实施例中，M 不为键。

[0296] 在某些实施例中， L_1 无环。在某些实施例中， L_1 无支链。在某些实施例中， L_1 未经取代。在某些实施例中， L_1 为键。在某些实施例中， L_1 不为键。

[0297] 在某些实施例中， L_2 无环。在某些实施例中， L_2 无支链。在某些实施例中， L_2 未经取代。在某些实施例中， L_2 为键。在某些实施例中， L_2 不为键。

[0298] 在某些实施例中， L_1 与 L_2 相同。在某些实施例中， L_1 与 L_2 不同。在某些实施例中，当 L_1 为键时， L_2 不为键，或当 L_2 为键时， L_1 不为键。在某些实施例中，特定排除 L_1 与 L_2 都是键的任何上式的多肽。

[0299] 在某些实施例中，K 与 M 相同。在某些实施例中，K 与 M 不同。

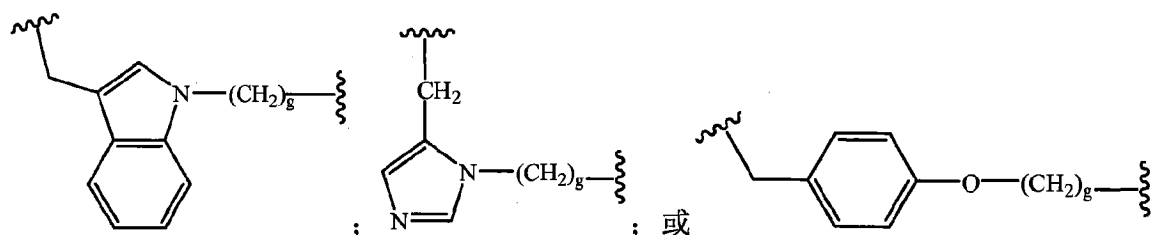
[0300] 在某些实施例中，K 与 L_1 相同。在某些实施例中，K 与 L_1 不同。在某些实施例中，K 与 L_2 相同。在某些实施例中，K 与 L_2 不同。

[0301] 在某些实施例中, M 与 L_1 相同。在某些实施例中, M 与 L_1 不同。在某些实施例中, M 与 L_2 相同。在某些实施例中, M 与 L_2 不同。

[0302] 在某些实施例中, K、 L_1 、 L_2 和 M 全部都相同。在某些实施例中, K、 L_1 、 L_2 和 M 全部都不同。

[0303] 在某些实施例中, K、 L_1 、 L_2 和 M 的各情况独立地对应于式: $-(CH_2)_{g+1}-$; $-(CH_2)_g-S-(CH_2)_g-$; $-(CH_2)_g-(C=O)-S-(CH_2)_g-$; $-(CH_2)_g-O-(CH_2)_g-$; $-(CH_2)_g-(C=O)-O-(CH_2)_g-$; $-(CH_2)_g-NH-(CH_2)_g-$; $-(CH_2)_g-(C=O)-NH-(CH_2)_g-$; $-(CH_2)_gCH(CH_3)-O-(CH_2)_g-$;

[0304]

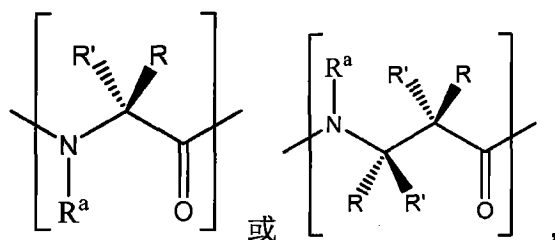


[0305] 其中 g 的各情况独立地为 0 到 10 (包括 0 与 10)。

[0306] 在某些实施例中, K、 L_1 、 L_2 和 M 的各情况独立地对应于式 $-(CH_2)_{g+1}-$, 并且 g 为 0、1、2、3、4、5 或 6。

[0307] 在某些实施例中, $-[X_{AA}]-$ 对应于式:

[0308]



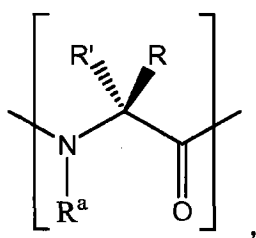
[0309] 其中:

[0310] R 和 R' 的各情况独立地为氢或如本文中所定义的合适的氨基酸侧链, 并且 R^a 如上文先前所定义和此处所定义。

[0311] 合适的氨基酸侧链包括 (但不限于) 如表 1 到表 3 中所提供并且如本文中所所述的天然与非天然氨基酸侧链。在某些实施例中, X_{AA} 的各情况为对应于式 (a) 的 α 氨基酸。在某些实施例中, X_{AA} 的各情况为如表 1 中所提供的天然 L-氨基酸。在某些实施例中, X_{AA} 的各情况独立地为如表 1 中所提供的天然 L-氨基酸, 或如表 2 中所提供的非天然 D-氨基酸。

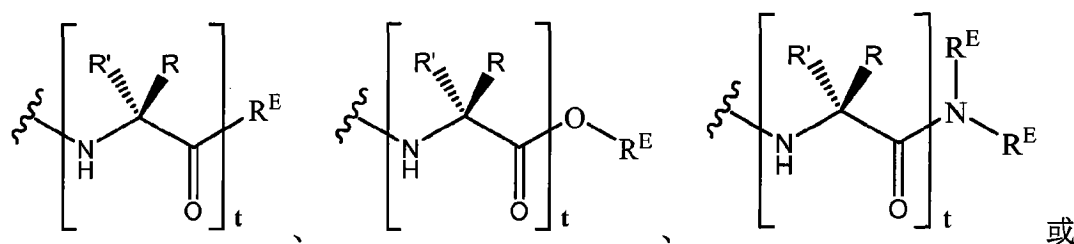
[0312] 基团 R^E 对应于肽链的 C 端, 并且对应于代号 $-R^E$ 、 $-OR^E$ 、 $-N(R^E)_2$ 或 $-SR^E$, 其中 R^E 如上文和此处所定义。举例来说, 如果 $-[X_{AA}]-$ 对应于下式的 α 氨基酸:

[0313]

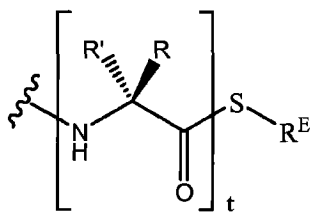


[0314] 那么在某些实施例中,由此得出 $-[X_{AA}]_t-R^E$ 对应于式:

[0315]



[0316]



[0317] 其中 R^E 的各情况独立地为氢;环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团;环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的杂脂肪族基团;经取代或未经取代的芳基;经取代或未经取代的杂芳基;经取代或未经取代的酰基;树脂;或合适的羟基、氨基或硫氢基保护基;并且两个 R^E 基团一起可任选地形成经取代或未经取代的 5 元到 6 元杂环或杂芳香环。

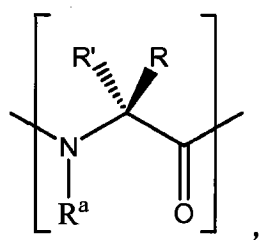
[0318] 在某些实施例中, R^E 为 $-OR^E$, 并且 R^E 为氢;环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团;环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的杂脂肪族基团;经取代或未经取代的芳基;经取代或未经取代的杂芳基;经取代或未经取代的酰基;树脂;或合适的羟基保护基。

[0319] 在某些实施例中, R^E 为 $-SR^E$, 并且 R^E 为氢;环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团;环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的杂脂肪族基团;经取代或未经取代的芳基;经取代或未经取代的杂芳基;经取代或未经取代的酰基;树脂;或合适的硫氢基保护基。

[0320] 在某些实施例中, R^E 为 $-N(R^E)_2$, 并且 R^E 的各情况独立地为氢;环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团;环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的杂脂肪族基团;经取代或未经取代的芳基;经取代或未经取代的杂芳基;经取代或未经取代的酰基;树脂;合适的氨基保护基;或两个 R^E 基团一起形成经取代或未经取代的 5 元到 6 元杂环或杂芳香环。

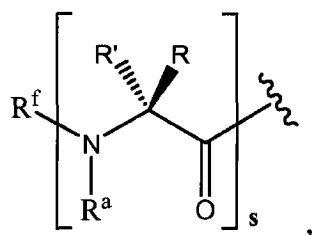
[0321] 基团 R^E 对应于肽链的 N 端。举例来说,如果 $-[X_{AA}]_t$ 对应于下式的 α 氨基酸:

[0322]



[0323] 那么在某些实施例中,由此得出 $R^E-X_{AA}]_t$ 对应于式:

[0324]



[0325] 其中 R 和 R' 如上文和此处所定义 ; 并且

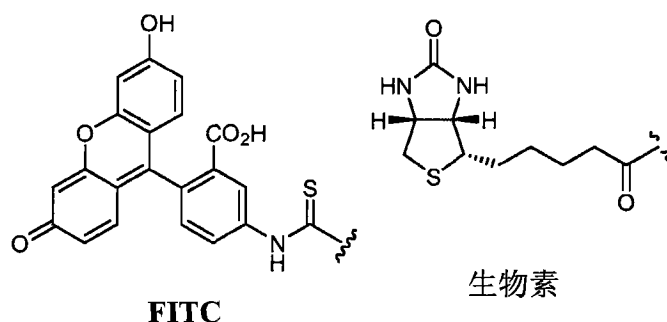
[0326] 其中 R^f 为氢 ; 环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团 ; 环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的杂脂肪族基团 ; 经取代或未经取代的芳基 ; 经取代或未经取代的杂芳基 ; 经取代或未经取代的酰基 ; 树脂 ; 合适的氨基保护基 ; 任选地经连接体连接的标记, 其中所述连接体选自环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚烷基 ; 环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚烯基 ; 环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚炔基 ; 环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂烷基 ; 环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂烯基 ; 环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂炔基 ; 经取代或未经取代的亚芳基 ; 经取代或未经取代的亚杂芳基 ; 或经取代或未经取代的亚酰基 ; 或 R^f 与 R^a 一起形成经取代或未经取代的 5 元到 6 元杂环或杂芳香环。

[0327] 在某些实施例中, R^f 是氢。在某些实施例中, R^f 是 C₁₋₆ 烷基。在某些实施例中, R^f 是 -CH₃。在某些实施例中, R^f 是合适的氨基保护基。在某些实施例中, R^f 是 -Boc。在某些实施例中, R^f 是 -Fmoc。在某些实施例中, R^f 是酰基。在某些实施例中, R^f 是 -(C=O)CH₃。

[0328] 在某些实施例中, R^f 是任选地经连接体连接的标记, 其中所述连接体选自环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚烷基 ; 环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚烯基 ; 环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚炔基 ; 环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂烷基 ; 环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂烯基 ; 环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂炔基 ; 经取代或未经取代的亚芳基 ; 经取代或未经取代的亚杂芳基 ; 或经取代或未经取代的亚酰基。

[0329] 示范性标记包括 (但不限于) FITC 和生物素 :

[0330]



[0331] 在某些实施例中, 标记与本发明多肽直接连接 (即通过键)。

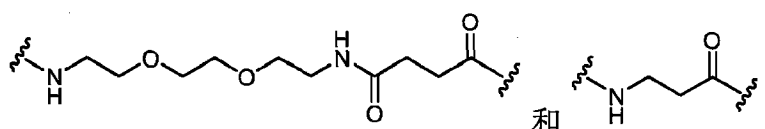
[0332] 在某些实施例中, 标记与本发明多肽间接连接 (即通过连接体)。

[0333] 在某些实施例中, 连接体是环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚烷基。在某些实施例中, 连接体是环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚烯基。在

某些实施例中,连接体是环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚炔基。在某些实施例中,连接体是环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂烷基。在某些实施例中,连接体是环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂烯基。在某些实施例中,连接体是环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂炔基。在某些实施例中,连接体是环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚芳基。在某些实施例中,连接体是环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂芳基。在某些实施例中,连接体是环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚酰基。

[0334] 举例来说,在某些实施例中,连接体是环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的亚杂烷基,其选自:

[0335]



[0336] 在某些实施例中, R^a 是氢。在某些实施例中, R^a 是 C_{1-6} 烷基。在某些实施例中, R^a 是 $-CH_3$ 。在某些实施例中, R^a 是酰基。在某些实施例中, R^a 是 $-(C=O)CH_3$ 。

[0337] 在某些实施例中, R^b 的各情况独立地为氢,或环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团。在某些实施例中, R^b 是氢或 $-CH_3$ 。在某些实施例中, R^b 是 $-CH_3$ 。

[0338] 在某些实施例中, R^c 的各情况独立地为氢;环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团;环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的杂脂肪族基团;经取代或未经取代的芳基;经取代或未经取代的杂芳基。在某些实施例中, R^c 的各情况独立地为氢;或环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团。在某些实施例中, R^c 的各情况独立地为氢,或环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的烷基。在某些实施例中, R^b 是氢或 $-CH_3$ 。在某些实施例中, R^c 的各情况是氢。

[0339] 在某些实施例中, R^{KL} 、 R^{LL} 和 R^{LM} 的各情况独立地为氢;环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团;环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的杂脂肪族基团;经取代或未经取代的芳基;经取代或未经取代的杂芳基;经取代或未经取代的酰基;经取代或未经取代的羟基;经取代或未经取代的硫氢基;经取代或未经取代的氨基;叠氮基;氰基;异氰基;卤基;或硝基。

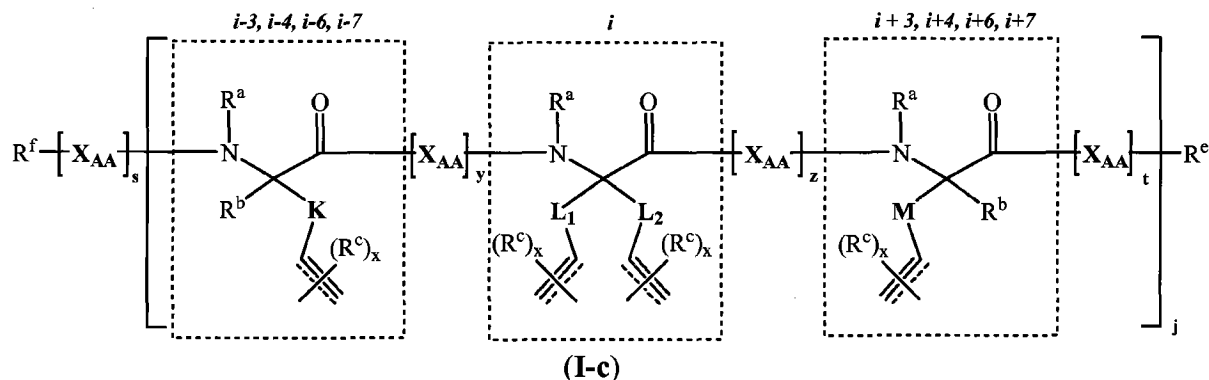
[0340] 在某些实施例中, R^{KL} 、 R^{LL} 和 R^{LM} 的各情况独立地为氢;环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团;环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的杂脂肪族基团;经取代或未经取代的芳基;经取代或未经取代的杂芳基;经取代或未经取代的酰基;经取代或未经取代的羟基;经取代或未经取代的硫氢基;经取代或未经取代的氨基;氰基;异氰基;卤基;或硝基。

[0341] 在某些实施例中, p 为 0。在某些实施例中, p 为 1。在某些实施例中, p 为 2。在某些实施例中, p 为 3。在某些实施例中, p 为 4。在某些实施例中, p 为 5。在某些实施例中, p 为 6。在某些实施例中, p 为 7。在某些实施例中, p 为 8。在某些实施例中, p 为 9。在某些实施例中, p 为 10。

[0342] 如式 (I) 到 (VII) 的多肽中所提供,代号 y 和 z 指示在含有末端不饱和氨基酸侧链的氨基酸之间存在多少个由代号 $[X_{AA}]$ 所定义的氨基酸。举例来说,如下文关于 p 为 0 的

式 (I) 多肽 (下文称作式 (I-c)) (其中代号 K、M、L₁、L₂、R^a、R^b、R^c、R^e、R^f、X_{AA}、s、t、j、y 和 z 如上文和此处所定义与描述, 并且其中 i 表示 α, α-二取代 (末端不饱和氨基酸侧链) 氨基酸的一个位点) 所述, 代号 y 提供关于在 i 的 N 端侧 (例如位置 i-3、i-4、i-6 和 i-7) 上含有末端不饱和侧链的氨基酸的位置的信息, 并且 z 提供关于在 i 的 C 端侧 (例如位置 i+3、i+4、i+6 和 i+7) 上含有末端不饱和侧链的氨基酸的位置的信息。表 3 将对于式 (I-c) 而言 i 的这些特定位置相对于代号 y 和 z 相关联。

[0343]



[0344] 表 3

[0345]

	i-7	i-6	i-4	i-3	i	i+3	i+4	i+6	i+7
y	6	5	3	2					
z						2	3	5	6

[0346] 在某些实施例中, y 和 z 的各情况独立地为 2、3、5 或 6。

[0347] 在某些实施例中, y 与 z 都是 2。在某些实施例中, y 与 z 都是 3。在某些实施例中, y 与 z 都是 5。在某些实施例中, y 与 z 都是 6。

[0348] 在某些实施例中, y 为 2 并且 z 为 3。在某些实施例中, y 为 2 并且 z 为 5。在某些实施例中, y 为 2 并且 z 为 6。

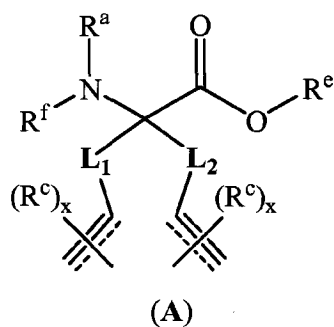
[0349] 在某些实施例中, y 为 3 并且 z 为 2。在某些实施例中, y 为 3 并且 z 为 5。在某些实施例中, y 为 3 并且 z 为 6。

[0350] 在某些实施例中, y 为 5 并且 z 为 2。在某些实施例中, y 为 5 并且 z 为 3。在某些实施例中, y 为 5 并且 z 为 6。

[0351] 在某些实施例中, y 为 6 并且 z 为 2。在某些实施例中, y 为 6 并且 z 为 3。在某些实施例中, y 为 6 并且 z 为 5。

[0352] 在某些实施例中, 本发明也提供用于合成本发明多肽的中间体。举例来说, 本发明提供具有下式的双氨基酸:

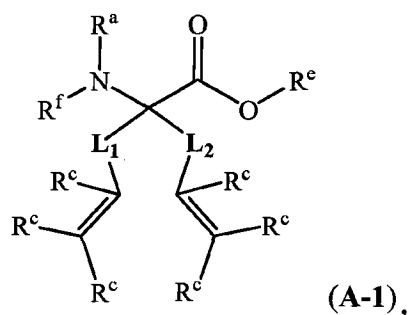
[0353]



[0354] 其中 L_1 、 L_2 、 R^a 、 R^c 、 R^e 、 R^f 、 x 和 $\equiv$ 如上文和此处所定义与描述。

[0355] 在某些实施例中,式 (A) 的双氨基酸具有式:

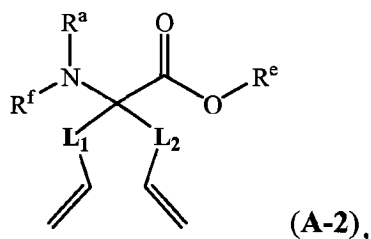
[0356]



[0357] 其中 L_1 、 L_2 、 R^a 、 R^c 、 R^e 和 R^f 如上文和此处所定义与描述。

[0358] 在某些实施例中,式 (A) 的双氨基酸具有式:

[0359]

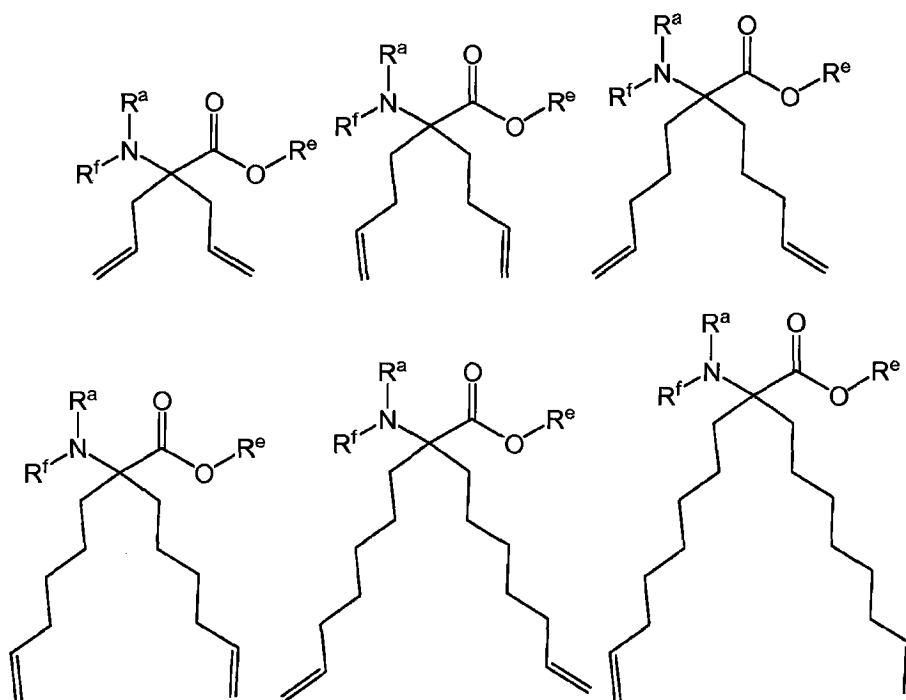


[0360] 其中 L_1 、 L_2 、 R^a 、 R^e 和 R^f 如上文和此处所定义与描述。

[0361] 示范性式 (A) 氨基酸包括 (但不限于) 如下文所述的氨基酸,其中 R^a 、 R^f 和 R^e 如上文和此处所定义。在某些实施例中, R^a 是氢,并且 R^f 是合适的氨基保护基。在某些实施例中, R^a 是氢,并且 R^f 是 $-Boc$ 或 $-Fmoc$ 。在某些实施例中, R^a 与 R^f 都是合适的氨基保护基。在某些实施例中, R^a 与 R^f 都是氢。在某些实施例中, R^e 是氢。

[0362] 示范性式 (A) 氨基酸

[0363]



[0364] 合成方法

[0365] 本发明也针对合成缝合和未缝合的本发明多肽的方法。

[0366] 本发明多肽的合成首先包括选择所需氨基酸和氨基酸类似物的序列和数目。如所属领域的技术人员应认识到,所选氨基酸结构(天然或非天然)的数目、立体化学和类型将取决于待制备多肽的大小、特定氨基酸产生所需结构基元(例如 α 螺旋)的能力和模拟物(例如, p53 供体螺旋状肽)所需的任何特定基元。

[0367] 一旦选定氨基酸,就可使用标准的脱保护和偶联反应来实现本发明多肽的合成。肽键形成和多肽合成是所属领域的技术人员众所周知的技术,并且涵盖固相方法与液相方法;一般参看:波丹斯基(Bodanszky)和波丹斯基(Bodanszky),肽合成实务(The Practice of Peptide Synthesis),德国斯普林格出版公司(Springer-Verlag),柏林(Berlin),1984;阿瑟顿(Atherton)和舍帕德(Sheppard),固相肽合成:实用方法(Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach),牛津大学出版社 IRL 出版社(IRL Press at Oxford University Press),英国牛津(Oxford, England),1989;以及斯图尔特(Stewart)和杨(Young),固相肽合成(Solid phase Peptide Synthesis),第2版,皮尔斯化学公司(Pierce Chemical Company),罗克福德(Rockford),1984,所述文献各自的全部内容都以引用的方式并入本文中。在液相技术与固相技术中,须考虑保护基的选择,以及将要利用的特定偶联技术的选择。关于液相和固相反应的肽合成技术的详细论述,参看生物有机化学:肽和蛋白质(Bioorganic chemistry: Peptides and Proteins),赫克特(Hecht),牛津大学出版社(Oxford University Press),纽约(New York):1998,其全部内容以引用的方式并入本文中。

[0368] 在某些实施例中,所述方法包含本发明多肽的液相合成。所述液相合成是用于构建多肽的众所周知的技术。示范性液相合成包含以下步骤:(1) 提供在 N 端经合适的氨基保护基保护的氨基酸;(2) 提供在 C 端经合适的羧酸保护基保护的氨基酸;(3) 使 N 端被保

护氨基酸与 C 端被保护氨基酸偶联；(4) 使偶联反应的产物脱保护；和 (5) 重复步骤 (3) 到 (4) 直到获得所需多肽，其中在任何上述步骤中偶联的至少两个氨基酸各包含至少一个末端不饱和氨基酸侧链，并且至少一个 α ， α -二取代氨基酸包含两个末端不饱和氨基酸侧链。在上述合成过程中，可改变多种参数，包括（但不限于）具有末端不饱和侧链的氨基酸的布置、氨基酸的立体化学、末端不饱和侧链的长度和官能度，以及所利用的氨基酸残基。

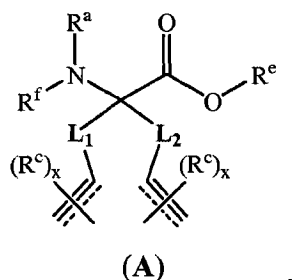
[0369] 在某些实施例中，所述方法包含本发明多肽的固相合成。所述固相合成是用于构建多肽的众所周知的技术。示范性固相合成包含以下步骤：(1) 提供树脂结合氨基酸；(2) 将树脂结合氨基酸脱保护；(3) 使一种氨基酸与脱保护的树脂结合氨基酸偶联；(4) 重复步骤 (3) 直到获得所需肽，其中在任何上述步骤中偶联的至少两个氨基酸各包含至少一个末端不饱和氨基酸侧链，并且至少一个 α ， α -二取代氨基酸包含两个末端不饱和氨基酸侧链。在上述合成过程中，可改变多种参数，包括（但不限于）具有末端不饱和侧链的氨基酸的布置、氨基酸的立体化学、末端不饱和侧链的长度和官能度，以及所利用的氨基酸残基。

[0370] 在使用适当技术合成所需多肽后，使多肽与特定催化剂接触以促进多肽的“缝合”。举例来说，可使树脂结合多肽与催化剂接触以促进“缝合”，或可使其首先从树脂上裂解，并随后与催化剂接触以促进“缝合”。

[0371] 因此，在一方面中，本发明针对一种制备式 (I)、(I-a)、(I-b) 或 (I-c) 的多肽的方法，其包含以下步骤：

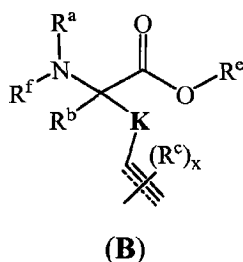
[0372] (i) 提供具有下式的双氨基酸：

[0373]



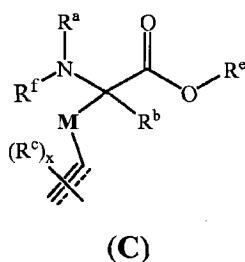
[0374] (ii) 提供具有下式的氨基酸：

[0375]



[0376] (iii) 提供具有下式的氨基酸：

[0377]



[0378] 其中代号 K、L₁、L₂、M、R^a、R^b、R^c、R^e、R^f、x 和 在本文中定义；

[0379] (iv) 提供至少一种其它氨基酸；和

[0380] (v) 使所述式 (A)、(B) 和 (C) 的氨基酸与步骤 (iv) 的至少一种氨基酸在合适条件下偶联以提供式 (I)、(I-a)、(I-b) 或 (I-c) 的多肽。

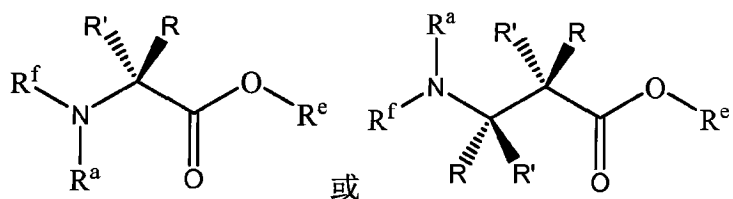
[0381] 如本文中所用，短语“提供至少一种其它氨基酸”是指提供至少一种结构上与式 (A)、(B) 或 (C) 的化合物不同的天然或非天然氨基酸。上述合成方法可采用任何和所有的已知氨基酸以产生式 (I) 到 (VII) 的任一种的多肽和其子集。在某些实施例中，上述合成方法可采用的氨基酸在本文中定义和描述。

[0382] 在某些实施例中，步骤 (iv) 提供至少两种其它（即结构不同的）氨基酸。在某些实施例中，步骤 (iv) 提供至少三种其它氨基酸。在某些实施例中，步骤 (iv) 提供至少四种其它氨基酸。在某些实施例中，步骤 (iv) 提供至少五种其它氨基酸。

[0383] 在某些实施例中，步骤 (iv) 进一步包括提供一种将并入本发明多肽中的肽。在某些实施例中，步骤 (iv) 进一步包括提供包含至少 2 种氨基酸的肽。在某些实施例中，步骤 (iv) 进一步包括提供包含至少 3 种氨基酸的肽。在某些实施例中，步骤 (iv) 进一步包括提供包含至少 4 种氨基酸的肽。在某些实施例中，步骤 (iv) 进一步包括提供包含至少 5 种氨基酸的肽。

[0384] 在某些实施例中，步骤 (iv) 的至少一种类型的其它氨基酸对应于式：

[0385]



[0386] 其中 R'、R、R^a、R^e 和 R^f 在上文和此处定义。

[0387] 不同氨基酸具有形成不同二级结构的不同倾向。举例来说，甲硫氨酸 (M)、丙氨酸 (A)、亮氨酸 (L)、谷氨酸 (E) 和赖氨酸 (K) 都具有特别高的 α 螺旋形成倾向。与之相反，脯氨酸 (P) 和甘氨酸 (G) 是 α 螺旋破坏者。因此，在某些实施例中，步骤 (iv) 的至少一种氨基酸是指选自丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸和缬氨酸的群组。

[0388] 在某些实施例中，上述步骤 (iv) 的反应进一步包含使用偶联试剂。示范性偶联试剂包括（但不限于）：六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基-三（二甲基氨基）-磷 (BOP)、六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基-三吡咯烷基-磷 (PyBOP)、六氟磷酸溴-三吡咯烷基磷 (PyBroP)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺 (EDC)、N,N'-羰基二咪唑 (CDI)、3-(二乙氧

基磷酰基氧基)-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮(DEPBT)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAt)、1-羟基-7-苯并三唑(HOBT)、六氟磷酸2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲(HATU)、六氟磷酸2-(6-氯-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲(HCTU)、六氟磷酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲(HBTU)、四氟硼酸0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲(TATU)、四氟硼酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲(TBTU)、四氟硼酸N,N,N',N'-四甲基-0-(3,4-二氢-4-氧代基-1,2,3-苯并三嗪-3-基)脲(TDBTU)和四氟硼酸0-(N-丁二酰亚胺基)-1,1,3,3-四甲基脲(TSTU)。

[0389] 在某些实施例中,上述步骤(iv)的反应进一步包含合适的碱。合适的碱包括(但不限于):碳酸钾、氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化四丁铵、氢氧化苄基三甲铵、氢氧化三乙基苄铵、1,1,3,3-四甲基胍、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)、N-甲基吗啉、二异丙基乙胺(DIPEA)、四甲基乙二胺(TMEDA)、吡啶(Py)、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)、N,N-二甲基氨基吡啶(DMAP)或三乙胺(NEt₃)。

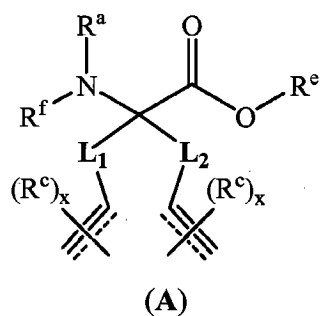
[0390] 在某些实施例中,步骤(iv)的反应是在合适的介质中进行。合适的介质是溶剂或溶剂混合物,其与合并的反应搭配物和试剂组合促进其间的反应进程。合适的溶剂可以溶解一种或一种以上的反应组分,或者,合适的溶剂可以促进一种或一种以上反应组分的悬浮;一般参看:马奇高等有机化学:反应、机理和结构(March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure),M.B.史密斯(M.B.Smith)和J.马奇(J.March),第5版,约翰威立国际出版公司(John Wiley & Sons),2001;以及综合有机转换(Comprehensive Organic Transformations),R.C.拉洛克(R.C.Larock),第2版,约翰威立国际出版公司(John Wiley & Sons),1999,所述文献各自的全部内容都以引用的方式并入本文中。合适的溶剂包括醚、卤代烃、芳香族溶剂、极性非质子性溶剂或其混合物。在其它实施例中,溶剂是乙醚、二氧杂环己烷、四氢呋喃(THF)、二氯甲烷(DCM)、二氯乙烷(DCE)、乙腈(ACN)、氯仿、甲苯、苯、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)、二甲亚砜(DMSO)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)或其混合物。

[0391] 在其它实施例中,步骤(iv)的反应是在合适的温度(例如介于约0℃与约100℃之间)下进行。

[0392] 本发明也针对一种制备式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)或(VII)的多肽或其任何子集的方法,其包含以下步骤:

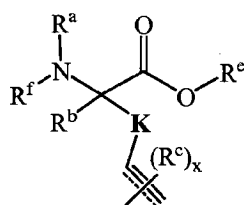
[0393] (i) 提供具有下式的双氨基酸:

[0394]



[0395] (ii) 提供具有下式的氨基酸:

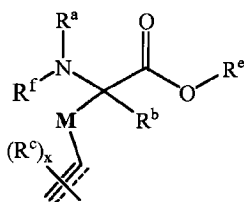
[0396]



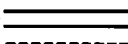
(B) ,

[0397] (iii) 提供具有下式的氨基酸：

[0398]



(C) ,

[0399] 其中 K、L₁、L₂、M、R^a、R^b、R^c、R^e、R^f、x 和  在上文和此处定义；

[0400] (iv) 提供至少一种其它氨基酸；

[0401] (v) 使所述式 (A)、(B) 和 (C) 的氨基酸与步骤 (iv) 的至少一种其它氨基酸偶联以提供式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 的多肽；和

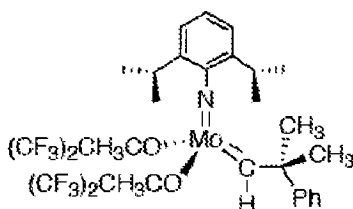
[0402] (vi) 用催化剂处理步骤 (v) 的多肽。

[0403] 在某些实施例中，步骤 (iv) 的反应包含合适的偶联试剂、合适的碱、合适的介质，和 / 或在合适的温度下进行。

[0404] 所属领域的技术人员应认识到，多种催化剂可用于上述方法的步骤 (vi) 中。特定催化剂的选择将随着所用反应条件和特定肽中存在的官能团而改变。在某些实施例中，步骤 (vi) 的催化剂是闭环复分解 (RCM) 催化剂。在某些实施例中，RCM 催化剂是钨 (W)、钼 (Mo) 或钌 (Ru) 催化剂。在某些实施例中，RCM 催化剂是钌催化剂。上述合成方法可使用的合适的 RCM 催化剂包括如下文所述的催化剂，以及如以下文献中所述的催化剂：参看格拉布 (Grubbs) 等人，化学研究评述 (Acc. Chem. Res.), 1995, 28, 446-452；美国专利第 5, 811, 515 号；施洛克 (Schrock) 等人，金属有机化合物 (Organometallics), (1982) 1 1645；加利凡 (Gallivan) 等人，四面体快报 (Tetrahedron Letters), (2005) 46 :2577-2580；菲尔斯特纳 (Furstner) 等人，美国化学会志 (J. Am. Chem. Soc.), (1999) 121 :9453；和欧洲化学杂志 (Chem. Eur. J.), (2001) 7 :5299；所述文献各自的全部内容都以引用的方式并入本文中。

[0405] 在某些实施例中，RCM 催化剂是施洛克催化剂 (Schrock catalyst)。在某些实施例中，施洛克催化剂选自以下任一种：

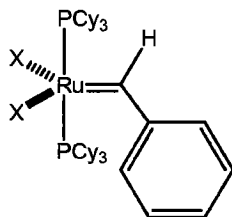
[0406]



[0407] 施洛克催化剂 和 $(t\text{-BuO})_3\text{W} \equiv \text{---} t\text{-Bu}$ 。

[0408] 在某些实施例中,RCM 催化剂是格拉布催化剂。在某些实施例中,格拉布催化剂选自以下任一种:

[0409]



[0410] X = Cl ;Br ;I

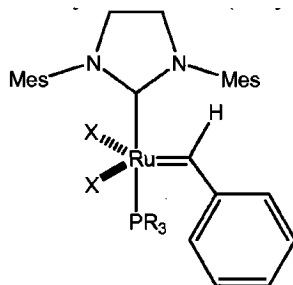
[0411] Cy = 环己基

[0412] 亚苄基双-(三环己基膦)-二氯钌 (X = Cl)

[0413] 亚苄基双-(三环己基膦)-二溴钌 (X = Br)

[0414] 亚苄基双-(三环己基膦)-二碘钌 (X = I) ;

[0415]



[0416] X = Cl ;Br ;I

[0417] R = 环己基 (Cy) ;苯基 (Ph) ;苄基 (Bn)

[0418] 1,3-(双(均三甲苯基)-2-亚咪唑烷基)二氯-(苯基亚甲基)(三环己基-膦)钌 (X = Cl ;R = 环己基)

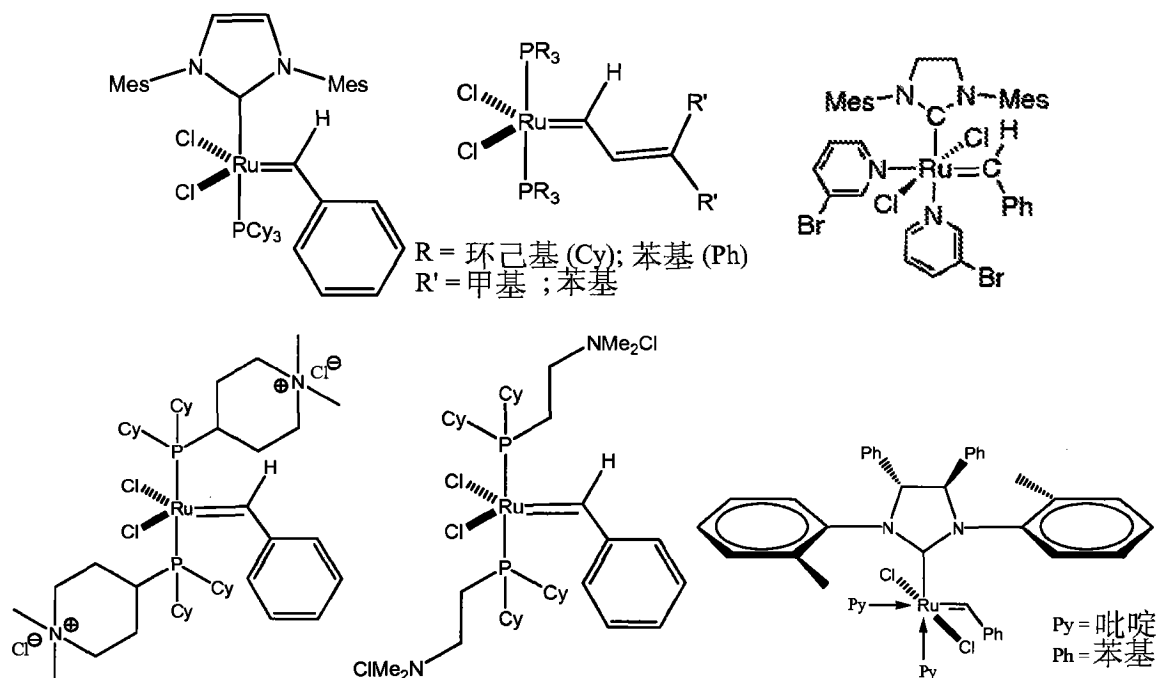
[0419] 1,3-(双(均三甲苯基)-2-亚咪唑烷基)二溴-(苯基亚甲基)(三环己基-膦)钌 (X = Br ;R = 环己基)

[0420] 1,3-(双(均三甲苯基)-2-亚咪唑烷基)二碘-(苯基亚甲基)(三环己基-膦)钌 (X = I ;R = 环己基)

[0421] 1,3-(双(均三甲苯基)-2-亚咪唑烷基)二氯-(苯基亚甲基)(三苯基膦)钌 (X = Cl ;R = 苯基)

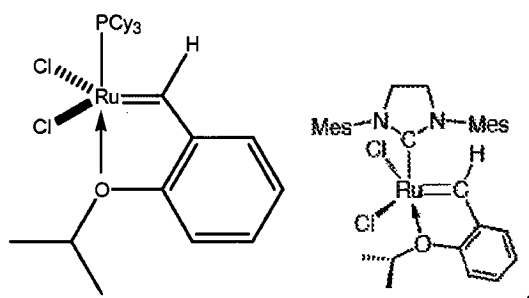
[0422] 1,3-(双(均三甲苯基)-2-亚咪唑烷基)二氯-(苯基亚甲基)(三苄基膦)钌 (X = Cl ;R = 苄基) ;

[0423]



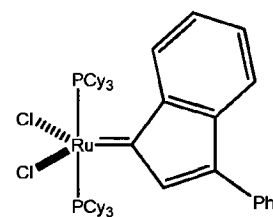
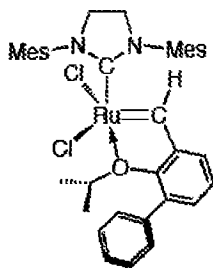
[0424] 在某些实施例中, RCM 催化剂是格拉布 - 荷维达催化剂 (Grubbs-Hoveyda catalyst)。在某些实施例中, 格拉布 - 荷维达催化剂选自以下任一种:

[0425]

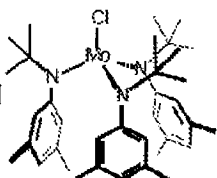


[0426] 在某些实施例中, RCM 催化剂选自以下任一种:

[0427] 布萊查特催化剂 (Blechart Catalyst);



Neolyst™ M1; 和



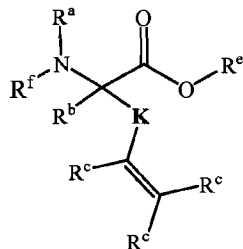
菲尔斯特纳催化剂 (Furstner Catalyst)。

[0428] 也应了解, 除 RCM 催化剂之外, 也可利用其它能够促进碳碳键形成的试剂。举例来说, 可利用的其它反应包括 (但不限于) 钯偶联反应、过渡金属催化的交叉偶联反应、频哪醇偶联 (末端醛)、钨氢化反应 (末端炔)、亲核加成反应和 NHK (野崎 - 桧山 - 岸

(Nozaki-Hiyama-Kishi) (菲尔斯特纳等人, 美国化学会志 (J. Am. Chem. Soc.), 1996, 118, 12349)) 偶联反应。因此, 适当的反应性部分首先并入所需的氨基酸或非天然氨基酸中, 并且随后使肽经受反应条件以实现“缝合”和所需二级结构的后续稳定化。

[0429] 在某些实施例中, 式 (B) 化合物具有式:

[0430]

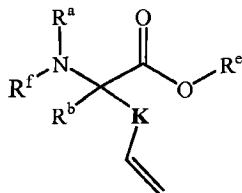


(B-1)

[0431] 其中 K、R^a、R^c、R^e 和 R^f 在上文和此处定义。

[0432] 在某些实施例中, 式 (B) 化合物具有式:

[0433]

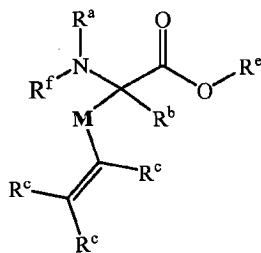


(B-2)

[0434] 其中 K、R^a、R^c、R^e 和 R^f 在上文和此处定义。

[0435] 在某些实施例中, 式 (C) 化合物具有式:

[0436]

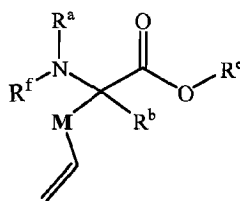


(C-1)

[0437] 其中 M、R^a、R^c、R^e 和 R^f 在上文和此处定义。

[0438] 在某些实施例中, 式 (C) 化合物具有式:

[0439]



(C-2)

[0440] 其中 M、R^a、R^c、R^e 和 R^f 在上文和此处定义。

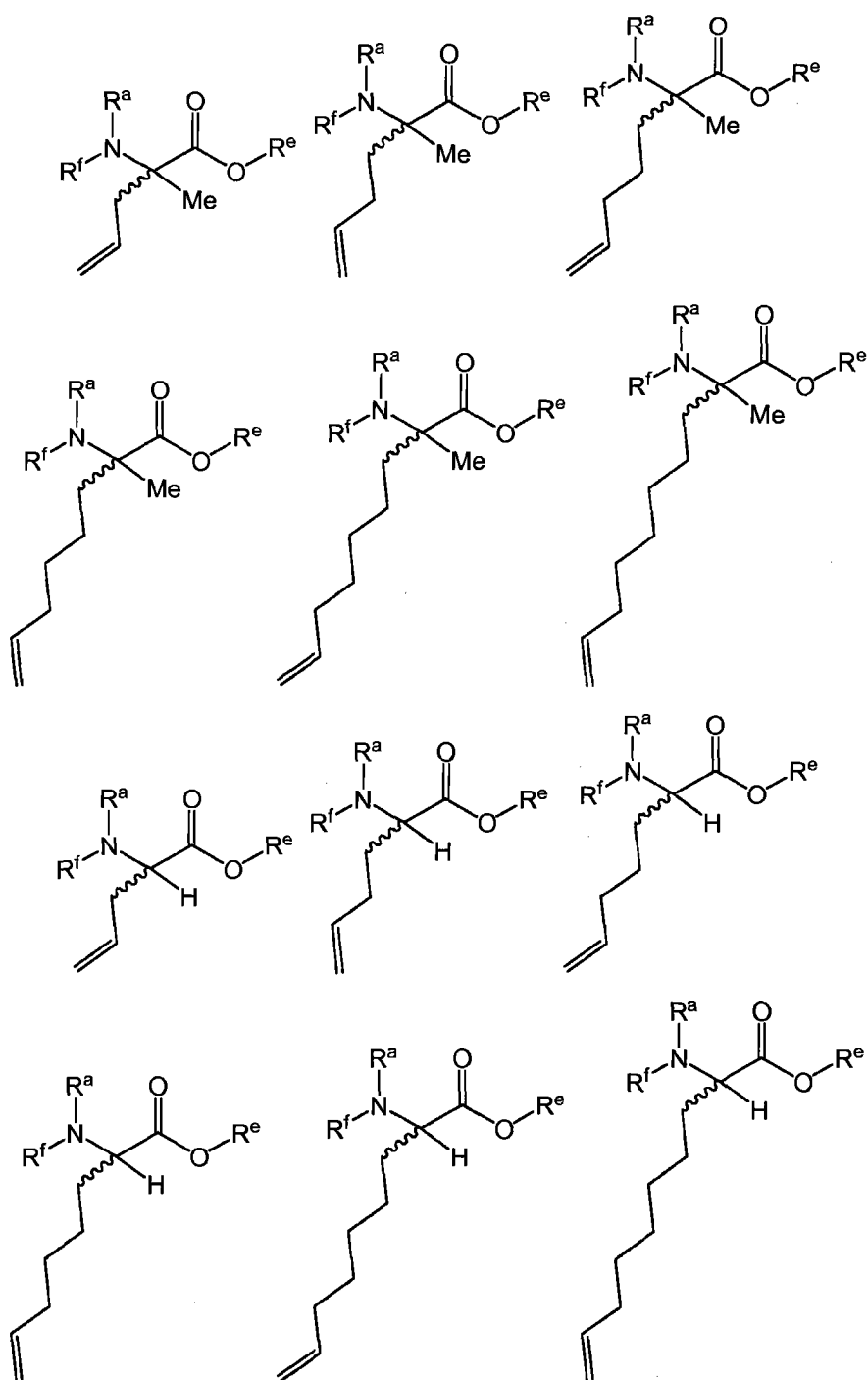
[0441] 式 (B) 和 (C) 的示范性氨基酸 (对应于具有一个末端不饱和侧链的氨基酸) 包括 (但不限于) 如下文所述的氨基酸, 其中 R^a 、 R^f 和 R^e 在上文和此处定义。在某些实施例中, R^a 是氢, 并且 R^f 是 -Boc 或 -Fmoc。在某些实施例中, R^a 与 R^f 都是氢。在某些实施例中, R^e 是氢。

[0442] 在某些实施例中, 式 (B) 的氨基酸是 R 构型氨基酸。在某些实施例中, 式 (B) 的 R 构型氨基酸是 D- 氨基酸。在某些实施例中, 式 (B) 的氨基酸是 S 构型氨基酸。在某些实施例中, 式 (B) 的 S 构型氨基酸是 L- 氨基酸。在某些实施例中, 式 (B) 的氨基酸是外消旋体。在某些实施例中, 式 (B) 的氨基酸是 D- 氨基酸与 L- 氨基酸的混合物。

[0443] 在某些实施例中, 式 (C) 的氨基酸是 R 构型氨基酸。在某些实施例中, 式 (C) 的 R 构型氨基酸是 D- 氨基酸。在某些实施例中, 式 (C) 的氨基酸是 S 构型氨基酸。在某些实施例中, 式 (C) 的 S 构型氨基酸是 L- 氨基酸。在某些实施例中, 式 (C) 的氨基酸是外消旋体。在某些实施例中, 式 (C) 的氨基酸是 D- 氨基酸与 L- 氨基酸的混合物。

[0444] 式 (B) 和 (C) 的示范性氨基酸

[0445]



[0446] 另一方面,本发明提供一种合成本发明多肽的方法,其包含以下步骤:

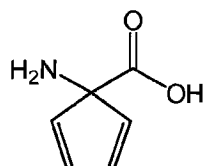
[0447] (1) 提供所选数目的氨基酸,其包含:(i) 至少两种各包含至少一个末端不饱和氨基酸侧链的氨基酸;和(ii) 至少一种包含两个末端不饱和氨基酸侧链的 α, α -二取代氨基酸;

[0448] (2) 使所选数目的氨基酸偶联在一起产生第一肽;和

[0449] (3) 用合适的催化剂处理第一肽提供缝合肽。

[0450] 在某些实施例中,特定排除作为“包含两个末端不饱和氨基酸侧链的 α, α -二取代氨基酸”的二乙烯基氨基酸。

[0451]



[0452] 二乙烯基氨基酸

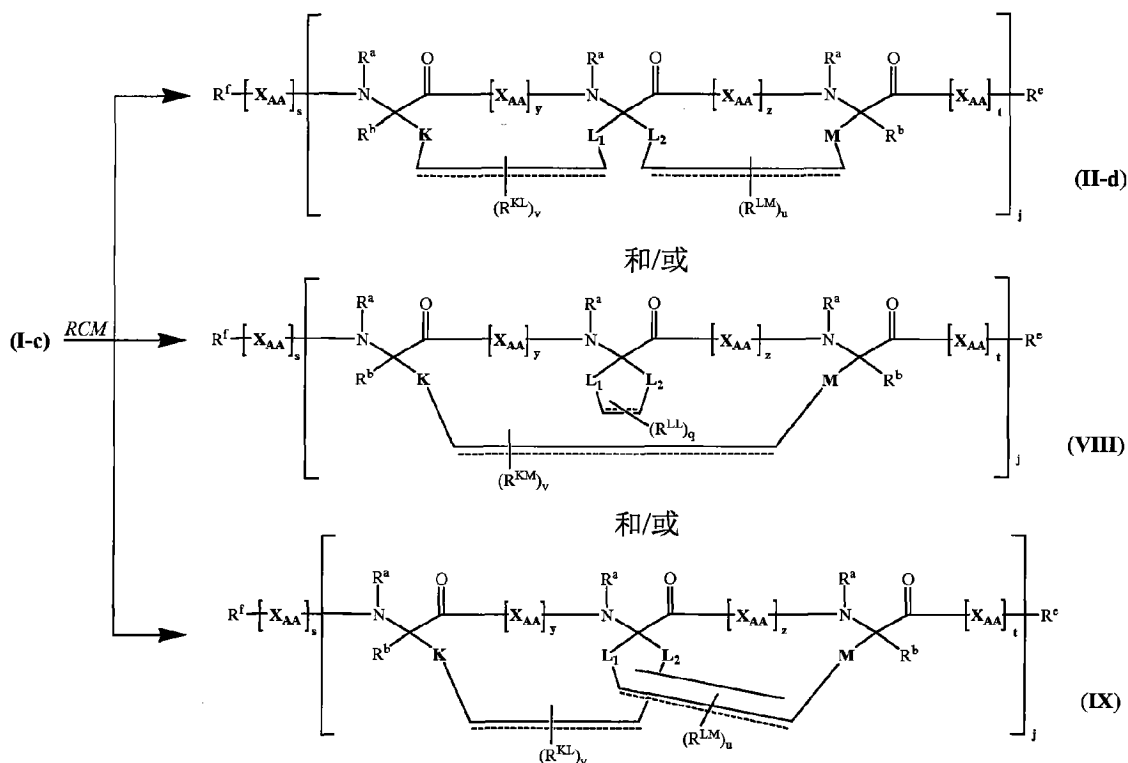
[0453] 在某些实施例中,各末端不饱和氨基酸侧链可发生闭环复分解反应。在某些实施例中,合适的催化剂是闭环复分解催化剂。在某些实施例中,闭环复分解催化剂可通过上述方法产生至少两个交联环。取决于所选氨基酸的性质和其在肽链中的特定位置,本发明的缝合肽可包含至少 2、3、4、5、6 或 7 个交联体,并且可包含一种或一种以上构造/结构异构体(即具有相同分子量但具有不同连接性(connectivity)的化合物)。举例来说,如以下流程中所述,在某些实施例中,如上文和此处所述的式(I-c)多肽的串联式“缝合”提供本文中称为(II-d)、(VIII)和(IX)的三种可能的缝合产物,其中K、M、L₁、L₂、R^a、R^b、R^c、R^e、R^f、X_{AA}、R^{KL}、R^{LL}、R^{LM}、s、t、j、p、y、z、u、q和v如本文中所定义。

[0454] 在某些实施例中,上述合成方法产生一种缝合产物作为优选产物。如本文中所用,“优选产物”是指以异构体混合物中的主要成分存在的一种构造异构体。在某些实施例中,“优选产物”是指以异构混合物的至少约 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或 99%的组分存在的一种构造异构体。在某些实施例中,优选产物对应于式(II-d)的化合物。

[0455] 在某些实施例中,嵌套(例如,式(VIII))或重叠(例如,式(IX))交联产物是次要产物。在某些实施例中,嵌套(例如,式(VIII))或重叠(例如,式(IX))交联产物不是由所述反应产生。

[0456] 式(I-c)多肽的串联式“缝合”

[0457]



[0458] 上述合成方法可进一步经修改以包括至少三个交联钉合物,其是通过以下步骤:

[0459] (1) 提供所选数目的天然或非天然氨基酸,其中所述数目包含:(i) 至少四个各包含至少一个末端不饱和氨基酸侧链的氨基酸,和(ii) 至少一个包含两个末端不饱和氨基酸侧链的 α , α -二取代氨基酸;

[0460] (2) 使所选数目的氨基酸偶联在一起产生第一肽;和

[0461] (3) 用合适的催化剂处理第一肽。

[0462] 另外,上述合成方法可经修改以包括至少三个交联钉合物,其是通过以下步骤:

[0463] (1) 提供所选数目的天然或非天然氨基酸,其中所述数目包含:(i) 至少两个各包含至少一个末端不饱和氨基酸侧链的氨基酸,和(ii) 至少两个各包含两个末端不饱和氨基酸侧链的 α , α -二取代氨基酸;

[0464] (2) 使所选数目的氨基酸偶联在一起产生第一肽;和

[0465] (3) 用合适的催化剂处理第一肽。

[0466] 上述对合成方法的修改只是作为例子提供,而不打算限制本发明的范围或意图。本发明涵盖任何和所有类型的修改以向上述多肽中提供至少 2、3、4、5、6 或 7 个交联钉合物。

[0467] 上述包含一到两个末端不饱和氨基酸侧链的氨基酸经如此并入多肽链中以提供邻近的末端不饱和侧链。在多肽的任何既定构象中,这些邻近的末端不饱和侧链可能彼此在同一平面中,或彼此在多肽链的同一侧。经合适的催化剂处理之后,这些邻近的侧链通过“钉合”彼此反应以提供缝合的构象稳定化多肽。在某些实施例中,邻近的末端不饱和侧链经排列以使得所得“钉合物”不干扰缝合的本发明多肽的生物/治疗活性。

[0468] 其它合成修饰

[0469] 在如上所述的本发明多肽“缝合”后,所述方法可进一步包含其它合成修饰。可进行任何化学或生物修饰。在某些实施例中,所述修饰包括对交联体的官能团(例如,由复分解反应提供的双键)进行还原、氧化和亲核或亲电子加成以提供合成修饰的缝合多肽。其它修饰可包括缝合多肽或合成修饰的缝合多肽与生物活性剂、标记或诊断剂在缝合多肽骨架任何地方(例如在缝合多肽的 N 端、缝合多肽的 C 端)、在缝合多肽的氨基酸侧链上或在一个或一个以上经修饰或未经修饰的缝合位点(即钉合物上)的接合。此种修饰可用于向细胞、组织或器官传递肽或生物活性剂。这些修饰可允许靶向特定类型的细胞或组织。

[0470] 因此,在某些实施例中,上述合成方法进一步包含:(vii) 在合适条件下用合适反应剂处理步骤(vi)的多肽以提供合成修饰的缝合多肽。

[0471] 所属领域的技术人员应了解可使用多种反应、条件和“合适反应剂”来促进这一转换,因此预见多种反应、条件和反应剂;一般参看:马奇高等有机化学:反应、机理和结构(March's Advanced Organic Chemistry:Reactions, Mechanisms, and Structure), M. B. 史密斯(M. B. Smith)和 J. 马奇(J. March),第 5 版,约翰威立国际出版公司(John Wiley & Sons),2001;高等有机化学 B 部分:反应和合成(Advanced Organic Chemistry, Part B:Reactions and Synthesis),凯利(Carey)和桑伯格(Sundberg),第 3 版,普利娜姆出版社(Plenum Press),纽约(New York),1993;以及综合有机转换(Comprehensive Organic Transformations),R. C. 拉洛克(R. C. Larock),第 2 版,约翰威立国际出版公司(John Wiley & Sons),1999,所述文献各自的全部内容都以引用的方式并入本文中。示范性

“合适反应剂”可以是可与重键（例如双键或三键）反应的任何试剂。在某些实施例中，合适反应剂能够例如通过氢化、钺化（osmylation）、羟基化（单羟基化或二羟基化）、胺化、卤化、环加成（例如，环丙烷化、氮杂环丙烷化、环氧化）、羟汞化和 / 或硼氢化反应与双键或三键反应以提供官能化单键或双键。所属领域的技术人员应明确认识到，这些上述转换将引入可与特定稳定化结构和所需生物相互作用相容的官能团；这些官能团包括（但不限于）氢；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团；环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的杂脂肪族基团；经取代或未经取代的芳基；经取代或未经取代的杂芳基；经取代或未经取代的酰基；经取代或未经取代的羟基；经取代或未经取代的氨基；经取代或未经取代的硫氢基；卤基；氰基；硝基；叠氮基；亚氨基；氧代基；和硫代基。

[0472] 另一方面，在某些实施例中，上述方法进一步包含：

[0473] (vii) 用合适反应剂处理步骤 (vi) 的多肽以提供合成修饰的缝合多肽，和

[0474] (viii) 用生物活性剂处理步骤 (vii) 的经修饰缝合多肽以提供与生物活性剂接合的经修饰缝合多肽。

[0475] 此外，另一方面，在某些实施例中，上述方法包含：

[0476] (vii) 用生物活性剂处理步骤 (vi) 的缝合肽以提供与生物活性剂接合的缝合肽。

[0477] 另一方面，在某些实施例中，上述方法进一步包含：

[0478] (vii) 用合适的试剂处理步骤 (vi) 的多肽以提供合成修饰的缝合多肽，和

[0479] (viii) 用诊断剂处理步骤 (vii) 的经修饰缝合多肽以提供与诊断剂接合的经修饰缝合多肽。

[0480] 此外，另一方面，在某些实施例中，上述方法包含：

[0481] (vii) 用诊断剂处理步骤 (vi) 的缝合肽以提供与诊断剂接合的缝合肽。

[0482] 可以多种不同方式来实现试剂（例如，标记、诊断剂、生物活性剂）与本发明多肽的接合。所述试剂可在钉合位点处或在多肽链的 N 端或 C 端与多肽直接或间接共价接合。或者，所述试剂可在钉合位点处或在多肽链的 N 端或 C 端与多肽直接或间接非共价接合。间接共价接合是借助于一个或一个以上共价键。间接非共价接合是借助于一个或一个以上非共价键。也可通过非共价和共价力 / 键的组合进行接合。所述试剂也可通过共价或非共价连接基团接合。

[0483] 任何合适的键都可用于使生物活性剂和 / 或诊断剂与本发明的多肽接合。这些键包括酰胺键、酯键、二硫键、碳碳键、氨基甲酸酯、碳酸酯、脲、酰肼等。在一些实施例中，所述键可在生理条件下裂解（例如，可酶促裂解，可在高或低 pH 值下裂解，可在热、光、超声波、X 射线等下裂解）。然而，在一些实施例中，所述键不可裂解。

[0484] 新颖稳定化结构的组合合成

[0485] 所属领域的技术人员也应了解，如上所述的合成方法也可应用于本发明多肽的组合合成。尽管组合合成技术可在溶液中应用，但组合技术更通常使用分离 - 汇合（split-and-pool）技术以固相进行。在组合合成过程中，可改变多种参数，包括（但不限于）具有末端不饱和侧链的氨基酸的布置、氨基酸的立体化学、末端不饱和侧链的长度和官能度，以及所利用的氨基酸残基。

[0486] 在一方面中，本发明提供合成如上所述的新颖发明多肽的文库的方法，其包含：

(1) 提供树脂结合氨基酸的集合；(2) 将所述树脂结合氨基酸各自脱保护；(3) 将脱保护树

脂结合氨基酸的所述集合分成 n 等份,其中 n 表示不同类型的待偶联氨基酸的数目;(4)使 n 类氨基酸各自与脱保护氨基酸偶联;(5)将 n 份各自组合在一起;和(6)重复步骤(2)-(5)直到获得所需多肽,其中在任何上述步骤中偶联的至少两个氨基酸各包含至少一个末端不饱和氨基酸侧链,并且至少一个 α , α -二取代氨基酸包含两个末端不饱和氨基酸侧链。在合成所需多肽之后,可使树脂结合多肽与催化剂接触以促进“缝合”,或可使其首先从树脂上裂解,并随后与催化剂接触以促进“缝合”。

[0487] 所属领域的技术人员应了解,具有稳定化二级结构的化合物的文库可在形成所需稳定化结构之后在特定官能部分上进一步多样化。举例来说,自由或潜在的氨基酸官能团可经多样化,或者或另外,交联体上存在的自由或潜在的官能团可经多样化。在特别优选实施例中,但在一个实例中,可通过引入羟基部分来增加稳定化结构的亲水性。所属领域的技术人员应认识到,将选择多样化反应来引入可与特定稳定化结构和所需生物相互作用相容的官能团,并且这些官能团包括(但不限于)氢;环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的脂肪族基团;环状或无环、支链或无支链、经取代或未经取代的杂脂肪族基团;经取代或未经取代的芳基;经取代或未经取代的杂芳基;经取代或未经取代的酰基;经取代或未经取代的羟基;经取代或未经取代的氨基;经取代或未经取代的硫氢基;卤基;氰基;硝基;叠氮基;亚氨基;氧代基;和硫代基。

[0488] 使用方法

[0489] 本发明提供一种治疗疾病、病症或病状的方法,其包含向确诊或易患上所述疾病、病症或病状的个体投与治疗有效量的本发明多肽或其医药学上可接受的形式。可通过投与本发明多肽来治疗的示范性疾病、病症或病状包含增生性、神经性、免疫性、内分泌性、心血管、血液性和炎症性疾病、病症或病状,以及以过早或不需要的细胞死亡为特征的病状。

[0490] 如本文中所用,增生性疾病、病状或病症包括(但不限于)癌症、造血性肿瘤病症、增生性乳房疾病、增生性肺病、增生性结肠病、增生性肝病和增生性卵巢病。

[0491] 可通过上述方法治疗的癌症的实例包括癌瘤、肉瘤或转移性病症、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、肺癌、纤维肉瘤、肌肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、骨源性肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏瘤(Ewing's tumor)、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、胃癌、食道癌、直肠癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、子宫癌、头颈癌、皮肤癌、脑癌、鳞状细胞癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝细胞癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、威尔姆氏瘤(Wilm's tumor)、子宫颈癌、睾丸癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少枝胶质细胞瘤、脑膜瘤、黑素瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、白血病、淋巴瘤或卡波西肉瘤(Kaposi sarcoma)。

[0492] 可通过上述方法治疗的造血性肿瘤病症的实例包括涉及造血源的增生/肿瘤细胞的(例如由骨髓、淋巴或红细胞谱系或其前体细胞引起的)疾病。在某些实施例中,疾病由分化不良性急性白血病(例如成红细胞白血病(erythroblastic leukemia)和急性成巨核细胞白血病(acute megakaryoblastic leukemia))引起。其它示范性骨髓病症包括(但不限于)急性早幼粒细胞白血病(APML)、急性骨髓性白血病(AML)和慢性骨髓性白血病(CML)(评述于威卡斯 L. (Vaickus, L.), (1991), 肿瘤学/血液学评述(Crit Rev. in

Oncol./Hematol.), 11:267-97); 淋巴恶性疾病包括 (但不限于) 急性成淋巴细胞白血病 (ALL) (其包括 B 谱系 ALL 和 T 谱系 ALL)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、幼淋巴细胞白血病 (PLL)、毛细胞白血病 (HLL) 和华氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom' smacroglobulinemia; WM)。其它形式的恶性淋巴瘤包括 (但不限于) 非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma) 和其变体、外周 T 细胞淋巴瘤、成人 T 细胞白血病 / 淋巴瘤 (ATL)、皮肤 T 细胞淋巴瘤 (CTCL)、大颗粒淋巴细胞白血病 (LGL)、霍奇金病 (Hodgkin' s disease) 和里 - 斯病 (Reed-Stemberg disease)。

[0493] 可通过上述方法治疗的增生性乳房疾病的实例包括上皮增生、硬化性腺病和小导管乳头状瘤; 肿瘤, 例如间质瘤 (例如纤维腺瘤、叶状瘤和肉瘤) 和上皮瘤 (例如大导管乳头状瘤); 乳腺癌, 包括原位 (非侵袭性) 癌 (其包括原位导管癌 (包括帕哲氏病 (Paget' s disease)) 和原位小叶癌) 和侵袭性 (浸润性) 癌 (包括 (但不限于) 侵袭性导管癌、侵袭性小叶癌、髓样癌、胶样 (粘液性) 癌、小管癌和侵袭性乳头状癌), 以及混杂型恶性肿瘤。男性乳房病症包括 (但不限于) 男性乳房发育症和癌瘤。

[0494] 可通过上述方法治疗的增生性肺病的实例包括 (但不限于) 支气管癌, 包括副肿瘤综合症、细支气管肺泡癌、神经内分泌肿瘤 (例如支气管类癌、混杂型肿瘤和转移性肿瘤); 胸膜病变, 包括炎症性胸腔积液、非炎症性胸腔积液、气胸和胸膜肿瘤 (包括孤立性纤维瘤 (胸膜纤维瘤) 和恶性间皮瘤)。

[0495] 可通过上述方法治疗的增生性结肠病的实例包括 (但不限于) 非瘤性息肉、腺瘤、家族性综合症、结肠直肠癌发生、结肠直肠癌和类癌瘤。

[0496] 可通过上述方法治疗的增生性肝病的实例包括 (但不限于) 结节增生、腺瘤和恶性肿瘤 (包括原发性肝癌和转移性肿瘤)。

[0497] 可通过上述方法治疗的增生性卵巢病的实例包括 (但不限于) 卵巢肿瘤, 例如体腔上皮肿瘤、浆液性肿瘤、粘液性肿瘤、卵巢内膜样肿瘤、透明细胞腺癌、囊腺纤维瘤、布伦纳瘤 (brenner tumor)、表面上皮肿瘤; 生殖细胞肿瘤, 例如成熟 (良性) 畸胎瘤、单胚层畸胎瘤、未成熟恶性畸胎瘤、无性细胞瘤、内胚窦瘤、绒毛膜瘤; 性索间质肿瘤 (sex cord-stomal tumor), 例如粒层 - 泡膜 (granulosa-theca) 细胞瘤、卵泡膜瘤纤维瘤 (thecomafibromas)、男性母细胞瘤 (androblastoma)、希尔细胞瘤 (hill cell tumor) 和性腺母细胞瘤 (gonadoblastoma); 以及转移性肿瘤, 例如库肯勃瘤 (Krukenberg tumor)。

[0498] 本文中所述的多肽也可用于治疗、预防或诊断以活动过度的 (overactive) 细胞死亡或由生理伤害引起的细胞死亡等为特征的病状。以过早或不需要的细胞死亡或者不需要或过度的细胞增殖为特征的病状的一些实例包括 (但不限于) 低细胞性 / 发育不全性、无细胞性 / 再生障碍性或高细胞性 / 增生性病状。一些实例包括血液病, 包括 (但不限于) 范可尼贫血 (fanconi anemia)、再生障碍性贫血、地中海贫血 (thalaessemia)、先天性嗜中性白细胞减少症 (congenital neutropenia)、骨髓发育不良 (myelodysplasia)。用于减少细胞凋亡的本发明多肽可用于治疗与不良程度的细胞死亡有关的病症。因此, 本发明的抗细胞凋亡肽可用于治疗例如导致与病毒感染 (例如, 与感染人免疫缺陷病毒 (HIV) 有关的感染) 有关的细胞死亡的病症。

[0499] 多种神经性疾病的特征在于特定神经元组的逐渐损失, 并且抗细胞凋亡肽可用于治疗这些病症。这些病症包括阿尔茨海默病 (Alzheimer' s disease)、帕金森病

(Parkinson' s diseases)、肌萎缩性侧索硬化 (ALS)、视网膜色素变性、脊髓性肌萎缩和各种形式的小脑变性。这些疾病中的细胞损失不诱发炎症反应,并且凋亡似乎是细胞死亡的机理。另外,许多种血液病与血细胞的产生减少有关。这些病症包括与慢性疾病有关的贫血、再生障碍性贫血、慢性嗜中性白细胞减少症和骨髓增生异常综合症。血细胞产生病症(例如骨髓增生异常综合症和一些形式的再生障碍性贫血)与骨髓内凋亡性细胞死亡增加有关。这些病症可能起因于促进细胞凋亡的基因的活化、基质细胞或造血存活因子的后天性缺乏或毒素和免疫反应介体的直接作用。与细胞死亡有关的两种常见病症是心肌梗塞和中风。在这两种病症中,在急性血流损失事件中所产生的中枢缺血区域内的细胞似乎因坏死而迅速死亡。然而,在中枢缺血区之外,细胞拖延更久而死亡并且在形态上似乎是通过凋亡而死亡。本发明的抗细胞凋亡肽可用于治疗所有这些与不合需要的细胞死亡有关的病症。

[0500] 可用本文中所述的多肽治疗的神经性病症的一些实例包括(但不限于)阿尔茨海默病、唐氏综合症(Down' s Syndrome)、荷兰型遗传性淀粉样变性脑出血(Dutch Type Hereditary Cerebral Hemorrhage Amyloidosis)、反应性淀粉样变性、家族性淀粉样肾病伴荨麻疹和耳聋、穆-韦二氏综合症(Muckle-Wells Syndrome)、特发性骨髓瘤;与球蛋白血症有关的骨髓瘤、家族性淀粉样多发性神经病、家族性淀粉样心肌病、孤立性心脏淀粉样变性(Isolated Cardiac Amyloid)、全身性老年淀粉样变性、成人发作型糖尿病、胰岛瘤、孤立性心房淀粉样变性、甲状腺髓样癌、家族性淀粉样变性、遗传性脑出血伴淀粉样变性、家族性淀粉样多发性神经病、搔痒病、库贾氏病(Creutzfeldt-Jacob Disease)、杰茨曼-斯脱司勒-史茵克综合症(Gerstmann Straussler-Scheinker Syndrome)、牛海绵状脑病、朊病毒介导的疾病、亨廷顿病(Huntington' s Disease)、皮克病(Pick' s Disease)、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、帕金森病和路易体病(Lewy Body Disease)。

[0501] 可用本文中所述的多肽治疗的内分泌病症的一些实例包括(但不限于)糖尿病、甲状腺机能减退、垂体机能减退、甲状旁腺机能减退、性腺机能减退、不育症等。

[0502] 可用本文中所述的多肽治疗的免疫病症的一些实例包括(但不限于)器官移植排斥、关节炎、狼疮、IBD、克罗恩病(Crohn' s disease)、哮喘、多发性硬化、糖尿病、移植物抗宿主病、自身免疫疾病、牛皮癣、类风湿性关节炎等。

[0503] 可用本发明的多肽治疗或预防的心血管病症的实例包括(但不限于)动脉粥样硬化、心肌梗塞、中风、血栓症、动脉瘤、心脏衰竭、缺血性心脏病、心绞痛、心脏性猝死、高血压性心脏病;非冠状动脉血管疾病,例如小动脉硬化、小血管病、肾病、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、高脂血症、黄瘤病、哮喘、高血压、肺气肿和慢性肺病;或与介入程序有关的心血管病状(“程序性血管损伤”),例如血管成形术、置入分流器、血管支架、合成或天然的切除移植物、留置导管、阀或其它可植入装置后的再狭窄。

[0504] 本发明的缝合多肽可通过破坏天然蛋白质-蛋白质、蛋白质-配体和/或蛋白质-受体相互作用而用于治疗上述疾病、病症或病状。举例来说,许多生物学重要的蛋白质/蛋白质相互作用(例如p53/MDM2和Bcl-X1/Bak)是通过一种将螺旋捐赠给其螺旋接受搭配物的裂隙内的蛋白质来介导的。在所有经报导癌症病例的几乎半数病例中已鉴别出p53与MDM2的相互作用和p53基因的突变(参看沙尔(Shair),化学与生物学(Chem. & Biol.), 1997, 4, 791, 其整个内容以引用的方式并入本文中)。随着压力施加在细胞上,人们认为p53策划了导致细胞周期停滞和DNA修复或程序性细胞死亡的反应。和直接改变p53蛋白

功能的 p53 基因突变一样,也可通过 MDM2 的变化来改变 p53。已显示 MDM2 蛋白与 p53 结合并通过与 p53 的反式激活结构域 (transactivation domain) 缔合而破坏转录激活。举例来说,衍生自 p53 的反式激活结构域的具有 11 个氨基酸的肽形成插入 MDM2 裂隙中的 2.5 圈的两性 α 螺旋。

[0505] 因此,在某些实施例中,本发明多肽是能够与螺旋受体紧密结合并破坏天然蛋白质 / 蛋白质相互作用的 α 螺旋状多肽。随后可使用高通量技术筛选这些结构以鉴别最佳的小分子肽。在某些实施例中,本发明多肽是能够与爪蟾 (*Xenopus*)MDM2 蛋白结合的 α 螺旋状 p53 多肽。破坏 MDM2 相互作用的新颖结构可用于许多应用,包括 (但不限于) 控制软组织肉瘤 (其在存在野生型 p53 的情况下过度表达 MDM2)。这些癌症可用可截击 MDM2 的小分子进行制止,从而预防对 p53 的抑制。另外,MDM2-p53 相互作用的小分子破坏剂可用作辅助疗法以帮助控制和调节常规化学疗法中 p53 依赖性细胞凋亡反应的程度。

[0506] 在某些实施例中,本发明多肽与已知 α 螺旋状肽同源。在某些实施例中,本发明多肽与已知 α 螺旋状肽至少 80%、85%、90% 或 95% 同源。

[0507] 另外,本发明多肽可用于材料科学领域中。举例来说,例如脂质和其它聚合物分子的分子可与末端肽部分连接并因此产生潜在重要的生物材料。

[0508] 除上述用途之外,本发明多肽还可用于生物无机化学或催化研究中,作为能够模拟重要生物环境的过渡金属配体,或通过与特定过渡金属催化剂配合作用以实现所需化学反应。

[0509] 医药组合物

[0510] 本发明提供医药组合物,其包含本发明缝合多肽或其医药学上可接受的形式和医药学上可接受的载剂。这些医药组合物可任选地包含一种或一种以上其它生物活性物质。根据一些实施例,提供一种投与医药组合物的方法,其包含向有需要的个体投与本发明的组合物。在一些实施例中,本发明的组合物投与给人类。就本发明来说,短语“活性成分”一般是指如本文中所述的本发明多肽。

[0511] 尽管本文中提供的对医药组合物的描述主要是针对适于投与给人类的医药组合物,但熟练技术人员应了解,这些组合物一般适于投与给所有种类的动物。充分了解对适于投与给人类的医药组合物的修饰以使得所述组合物适于投与给各种动物,并且普通熟练的兽医药理学家可只通过普通实验 (如果存在的话) 来设计和 / 或实施此修饰。投与本发明医药组合物的个体打算包括 (但不限于) 人类和 / 或其它灵长类动物;哺乳动物,包括商业相关哺乳动物,例如牛、猪、马、羊、猫和 / 或狗;和 / 或鸟类,包括商业相关鸟类,例如鸡、鸭、鹅和 / 或火鸡。

[0512] 可通过药理学技术领域已知的或后来开发的任何方法来制备本文中所述的医药组合物的调配物。一般来说,这些制备方法包括以下步骤:使活性成分与载剂和 / 或一种或一种以上其它辅助成分结合,并且随后必要时和 / 或需要时,将产物成形和 / 或包装成所需的单剂量单位或多剂量单位。

[0513] 本发明的医药组合物可以单一单位剂量和 / 或多个单一单位剂量形式大量 (in bulk) 制备、包装和 / 或销售。如本文中所用,“单位剂量”是包含预定量活性成分的医药组合物的不连续量。活性成分的量一般等于将投与给个体的活性成分的剂量和 / 或此剂量的适宜分率 (例如,此剂量的一半或三分之一)。

[0514] 本发明的医药组合物中活性成分、医药学上可接受的载剂和 / 或任何其它成分的相对量将视治疗个体的身份、体型和 / 或病状并进一步视投与组合物的途径而改变。举例来说,组合物可包含介于 0.1% 与 100% (w/w) 之间的活性成分。

[0515] 本发明的医药调配物可另外包含医药学上可接受的赋形剂,如本文中所用,其包括适于所需特定剂型的任何和所有的溶剂、分散介质、稀释剂或其它液体媒剂、分散或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等。雷明顿 (Remington) 的制药科学和实务 (The Science and Practice of Pharmacy), 第 21 版, A. R. 杰纳罗 (A. R. Gennaro), (利平科特·威廉斯·威尔金斯出版公司 (Lippincott, Williams & Wilkins), 马里兰州巴尔的摩 (Baltimore, MD), 2006) 中揭示用于调配医药组合物的各种载剂和其已知制备技术。除非任何常规载剂介质例如通过产生任何不良生物作用或另外以有害方式与医药组合物的任何其它组分相互作用而与物质或其衍生物不相容,否则其使用都涵盖在本发明的范围内。

[0516] 在一些实施例中,医药学上可接受的赋形剂的纯度为至少 95%、96%、97%、98%、99% 或 100%。在一些实施例中,赋形剂经批准用于人类和用于兽医用途。在一些实施例中,赋形剂经美国食品与药品管理局 (United States Food and Drug Administration) 批准。在一些实施例中,赋形剂是医药级。在一些实施例中,赋形剂满足美国药典 (United States Pharmacopoeia; USP)、欧洲药典 (European Pharmacopoeia; EP)、英国药典和 / 或国际药典的标准。

[0517] 用于制造医药组合物的医药学上可接受的赋形剂包括 (但不限于) 惰性稀释剂、分散和 / 或成粒剂、表面活性剂和 / 或乳化剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和 / 或油类。这些赋形剂可任选地包括在本发明的调配物中。根据调配人员的判断,例如可可脂和栓剂蜡、着色剂、涂布剂、甜味剂、调味剂和芳香剂的赋形剂可存在于组合物中。

[0518] 示范性稀释剂包括 (但不限于) 碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钠、乳糖、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、氯化钠、干淀粉、玉米淀粉、糖粉等和其组合。

[0519] 示范性成粒剂和 / 或分散剂包括 (但不限于) 马铃薯淀粉、玉米淀粉、木薯淀粉、羟基乙酸淀粉钠、粘土、海藻酸、瓜尔胶 (guar gum)、柑桔渣、琼脂、膨润土、纤维素和木制品、天然海绵、阳离子交换树脂、碳酸钙、硅酸盐、碳酸钠、交联聚乙烯吡咯烷酮 (交联聚维酮 (crospovidone))、羧甲基淀粉钠 (羟基乙酸淀粉钠)、羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠 (交联羧甲基纤维素 (croscarmellose))、甲基纤维素、预胶凝淀粉 (淀粉 1500)、微晶淀粉、水不溶性淀粉、羧甲基纤维素钙、硅酸镁铝 (维格姆 (Veegum))、月桂基硫酸钠、季铵化合物等和其组合。

[0520] 示范性表面活性剂和 / 或乳化剂包括 (但不限于) 天然乳化剂 (例如阿拉伯胶、琼脂、海藻酸、海藻酸钠、黄芪胶、角叉菜属 (chondrus)、胆固醇、黄原胶、果胶、明胶、蛋黄、酪蛋白、羊毛脂、胆固醇、蜡和卵磷脂)、胶质粘土 (例如膨润土 [硅酸铝] 和维格姆 [硅酸镁铝])、长链氨基酸衍生物、高分子量醇 (例如硬脂醇、鲸蜡醇、油醇、三乙酸甘油酯单硬脂酸酯 (triacetin monostearate)、乙二醇二硬脂酸酯、单硬脂酸甘油酯和丙二醇单硬脂酸酯、聚乙烯醇)、卡波姆 (carbomer) (例如羧基聚亚甲基、聚丙烯酸、丙烯酸聚合物和羧基乙烯基聚合物)、角叉菜胶 (carrageenan)、纤维素衍生物 (例如羧甲基纤维素钠、粉末状纤维

素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素)、脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯[吐温 20]、聚氧乙烯脱水山梨糖醇[吐温 60]、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯[吐温 80]、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯[司盘 40]、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯[司盘 60]、脱水山梨糖醇三硬脂酸酯[司盘 65]、单油酸甘油酯、脱水山梨糖醇单油酸酯[司盘 80])、聚氧乙烯酯(例如聚氧乙烯单硬脂酸酯[密尔吉(Myrij) 45]、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚乙氧基化蓖麻油、聚氧亚甲基硬脂酸酯和索鲁托(Solutol))、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯(例如克列莫佛(Cremophor))、聚氧乙烯醚(例如聚氧乙烯月桂醚[玻雷吉(Brij) 30])、聚乙烯吡咯烷酮、二乙二醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、油酸钠、油酸钾、油酸乙酯、油酸、月桂酸乙酯、月桂基硫酸钠、普朗尼克(Pluronic)F 68、泊洛沙姆(Poloxamer)188、西曲溴铵(cetrimonium bromide)、西吡氯铵(cetylpyridinium chloride)、苯扎氯铵(benzalkonium chloride)、多库酯钠(docusate sodium)等和/或其组合。

[0521] 示范性粘合剂包括(但不限于)淀粉(例如玉米淀粉和淀粉糊);明胶;糖(例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露糖醇);天然和合成胶(例如阿拉伯胶、海藻酸钠、爱尔兰藓(Irish moss)提取物、番瓦胶(panwar gum)、印度树胶(ghatti gum)、车前子壳(isapol husk)粘液、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、醋酸纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、硅酸镁铝(维格姆)和落叶松阿拉伯半乳聚糖(larch arabogalactan));海藻酸盐;聚环氧乙烷;聚乙二醇;无机钙盐;硅酸;聚甲基丙烯酸酯;蜡;水;醇等;和其组合。

[0522] 示范性防腐剂可包括抗氧化剂、螯合剂、抗微生物防腐剂、抗真菌防腐剂、醇防腐剂、酸防腐剂和其它防腐剂。示范性抗氧化剂包括(但不限于) α 生育酚、抗坏血酸、棕榈酸抗坏血酯、丁基化羟基苯甲醚、丁基化羟基甲苯、硫代甘油(monothioglycerol)、焦亚硫酸钾、丙酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠和亚硫酸钠。示范性螯合剂包括乙二胺四乙酸(EDTA)、单水合柠檬酸、依地酸二钠、依地酸二钾、依地酸(edetic acid)、反丁烯二酸、苹果酸、磷酸、依地酸钠、酒石酸和依地酸三钠。示范性抗微生物防腐剂包括(但不限于)苯扎氯铵、苄索氯铵(benzethonium chloride)、苄醇、溴硝醇(bronopol)、溴棕三甲铵(cetrimide)、氯化鲸蜡基吡啶、氯己定(chlorhexidine)、氯丁醇、氯甲酚、氯二甲酚(chloroxylenol)、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶(hexetidine)、伊咪脲(imidurea)、苯酚、苯氧基乙醇、苯基乙醇、硝酸苯汞、丙二醇和硫柳汞(thimerosal)。示范性抗真菌防腐剂包括(但不限于)对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯甲酸钾、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠和山梨酸。示范性醇防腐剂包括(但不限于)乙醇、聚乙二醇、苯酚、酚类化合物、双酚、氯丁醇、羟基苯甲酸酯和苯基乙醇。示范性酸防腐剂包括(但不限于)维生素 A、维生素 C、维生素 E、 β 胡萝卜素、柠檬酸、乙酸、脱氢乙酸、抗坏血酸、山梨酸和植酸。其它防腐剂包括(但不限于)生育酚、生育酚乙酸酯、地特肟(deteroxime)甲磺酸酯、溴棕三甲铵、丁基化羟基苯甲醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、乙二胺、月桂基硫酸钠(SLS)、月桂基醚硫酸钠(SLES)、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钾、焦亚硫酸钾、格来登特普拉克斯(Glydant Plus)、芬诺尼普(Phenonip)、对羟基苯甲酸甲酯、格尔莫(Germall)115、杰马本(Germaben)II、尼奥龙(Neolone)、凯松(Kathon)和优可索(Euxyl)。在某些实施例中,防腐剂是抗氧化剂。在其

它实施例中,防腐剂是螯合剂。

[0523] 示范性缓冲剂包括(但不限于)柠檬酸盐缓冲溶液、乙酸盐缓冲溶液、磷酸盐缓冲溶液、氯化铵、碳酸钙、氯化钙、柠檬酸钙、葡乳醛酸钙(calcium glubionate)、葡庚糖酸钙(calcium gluceptate)、葡萄糖酸钙、D-葡萄糖酸、甘油磷酸钙、乳酸钙、丙酸、乙酰丙酸钙、戊酸、磷酸氢钙、磷酸、磷酸三钙、碱式磷酸钙、乙酸钾、氯化钾、葡萄糖酸钾、钾混合物、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、磷酸钾混合物、乙酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸钠混合物、缓血酸胺、氢氧化镁、氢氧化铝、海藻酸、无热原质水、等渗盐水、林格氏溶液(Ringer's solution)、乙醇等和其组合。

[0524] 示范性润滑剂包括(但不限于)硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、二氧化硅、滑石、麦芽、山嵛酸甘油酯、氢化植物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、月桂基硫酸镁、月桂基硫酸钠等和其组合。

[0525] 示范性油包括(但不限于)杏仁(almond)油、杏核(apricot kernel)油、鳄梨油、巴巴苏(babassu)油、香柠檬油、黑加仑籽油、玻璃苣油、杜松油、甘菊油、卡诺拉(canola)油、香菜油、巴西棕榈油、蓖麻油、肉桂油、可可脂油、椰子油、鱼肝油、咖啡油、玉米油、棉籽油、鹌鹑油、桉树油、月见草油、鱼油、亚麻籽油、香叶醇油、葫芦油、葡萄籽油、榛果油、海索草(hyssop)油、肉豆蔻酸异丙酯、荷荷巴(jojoba)油、夏威夷核果油、杂薰衣草(lavandin)油、薰衣草油、柠檬油、山苍子油、澳洲坚果(macademianut)油、锦葵油、芒果籽油、白芒花籽(meadowfoam seed)油、貂油、肉豆蔻(nutmeg)油、橄榄油、橙油、深海鱼油、棕榈油、棕榈核油、桃核油、花生油、罂粟籽油、南瓜籽油、油菜籽油、米糠油、迷迭香油、红花油、檀香油、茶(sasquana)油、香薄荷(savoury)油、沙棘油、芝麻油、乳木果油、硅油、大豆油、向日葵油、茶树油、菊油、山茶花(tsubaki)油、香根油、核桃油和小麦胚芽油。示范性油包括(但不限于)硬脂酸丁酯、辛酸三甘油酯、癸酸三甘油酯、环聚甲基硅氧烷(cyclomethicone)、癸二酸二乙酯、聚二甲基硅氧烷 360(dimethicone 360)、肉豆蔻酸异丙酯、矿物油、辛基十二烷醇、油醇、硅油和其组合。

[0526] 用于经口和不经肠投与的液体剂型包括(但不限于)医药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除活性成分之外,液体剂型还可包含所属技术领域常用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂,增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油类(具体来说,棉籽油、落花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇脂肪酸酯,和其混合物。除惰性稀释剂之外,口服组合物还可包括例如润湿剂、乳化和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂的佐剂。在不经肠投与的某些实施例中,本发明的接合物与例如克列莫佛(Cremophor)、醇类、油类、改性油类、二醇类、聚山梨醇酯类、环糊精类、聚合物类和其组合的增溶剂混合。

[0527] 例如无菌可注射水性或油性悬浮液的可注射制剂可根据已知技术使用合适的分散或润湿剂和悬浮剂来调配。无菌可注射制剂可以是于无毒不经肠可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液,例如,呈1,3-丁二醇中的溶液形式。可使用的可接受的媒剂和溶剂包括水、林格氏溶液(U. S. P.)和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。就此来说,可使用任何温和的不挥发性油,包括合成单甘油酯或二甘油酯。另外,使用例如油酸的脂肪酸来制备注射剂。

[0528] 可注射调配物可例如通过经细菌滞留过滤器 (bacterial-retaining filter) 过滤或通过将灭菌剂并入无菌固体组合物形式 (其可在使用前溶解或分散在无菌水或其它无菌可注射介质中) 中来灭菌。

[0529] 为延长药物的作用, 通常需要减缓来自皮下或肌肉内注射的药物吸收。这可以通过使用具有不良水溶性的结晶或无定形物质的液体悬浮液来实现。药物的吸收速率则取决于其溶解速率, 而溶解速率又可取决于晶体大小和结晶形式。或者, 通过将药物溶解或悬浮在油媒剂中来实现不经肠投与的药物形式的延迟吸收。

[0530] 用于经直肠或经阴道投与的组合物通常是栓剂, 其可通过将本发明的接合物与合适的无刺激性赋形剂或载剂 (例如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡) 混合来制备, 所述赋形剂或载剂在环境温度下呈固态, 但在体温下呈液态, 并且因此在直肠或阴道腔中熔融并释放出活性成分。

[0531] 用于经口投与的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中, 将活性成分与例如以下至少一种惰性的医药学上可接受的赋形剂或载剂混合: 柠檬酸钠或磷酸二钙; 和 / 或 a) 填充剂或增量剂, 例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸; b) 粘合剂, 例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶; c) 保湿剂, 例如甘油; d) 崩解剂, 例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠; e) 溶解延迟剂, 例如石蜡; f) 吸收加速剂, 例如季铵化合物; g) 润湿剂, 例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯; h) 吸附剂, 例如高岭土和膨润土; 以及 i) 润滑剂, 例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠和其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下, 剂型可包含缓冲剂。

[0532] 类似类型的固体组合物可用作使用例如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂的软填充和硬填充明胶胶囊中的填充剂。片剂、糖衣药丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可经制备具有涂层和外壳, 例如肠溶衣和医药调配技术中众所周知的其它涂层。其可任选地包含遮光剂并且可为如下组合物: 其只在肠道的某一部分中或优先在肠道的某一部分中任选地以延迟方式释放出活性成分。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。类似类型的固体组合物可用作使用例如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂的软填充和硬填充明胶胶囊中的填充剂。

[0533] 活性成分可呈具有一种或一种以上如上所述的赋形剂的微囊封形式。片剂、糖衣药丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可经制备具有涂层和外壳, 例如肠溶衣、释放控制涂层和医药调配技术中众所周知的其它涂层。在这些固体剂型中, 活性成分可与至少一种例如蔗糖、乳糖或淀粉的惰性稀释剂混合。常规实施中, 这些剂型可包含除惰性稀释剂之外的其它物质, 例如压片润滑剂和其它压片助剂, 诸如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下, 剂型可包含缓冲剂。其可任选地包含遮光剂并且可为如下组合物: 其只在肠道的某一部分中或优先在肠道的某一部分中任选地以延迟方式释放出活性成分。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。

[0534] 用于局部和 / 或经皮投与本发明接合物的剂型可包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶剂、散剂、溶液、喷雾剂、吸入剂和 / 或贴片。一般来说, 在无菌条件下将活性组分与医药学上可接受的载剂和 / 或任何需要的防腐剂和 / 或可能需要的缓冲剂混合。另外, 本发明涵盖使用经皮贴片, 其通常具有提供活性成分向身体的受控传递的额外优点。可例如通过

将活性成分溶解和 / 或分散在适当介质中来制备这些剂型。或者或另外,可通过提供速率控制膜和 / 或通过将活性成分分散在聚合物基质和 / 或凝胶中来控制速率。

[0535] 用于传递本文中所述的皮内医药组合物的合适装置包括例如美国专利 4,886,499 ;5,190,521 ;5,328,483 ;5,527,288 ;4,270,537 ;5,015,235 ;5,141,496 ; 和 5,417,662 中所述的短针装置。可通过限制针在皮肤内的有效穿透长度的装置来投与皮内组合物,例如 PCT 公开案 W0 99/34850 中所述的装置和其功能等效物。通过液体射流注射器和 / 或通过刺穿角质层并产生到达真皮的射流的针来向真皮传递液体疫苗的射流注射装置是合适的。射流注射装置描述于例如美国专利 5,480,381 ;5,599,302 ;5,334,144 ; 5,993,412 ;5,649,912 ;5,569,189 ;5,704,911 ;5,383,851 ;5,893,397 ;5,466,220 ; 5,339,163 ;5,312,335 ;5,503,627 ;5,064,413 ;5,520,639 ;4,596,556 ;4,790,824 ; 4,941,880 ;4,940,460 ;和 PCT 公开案 W0 97/37705 和 W0 97/13537 中。使用压缩气体以促进粉末形式的疫苗穿过皮肤外层到达真皮的弹道粉末 / 粒子传递装置是合适的。或者或另外,常规针筒可用于皮内投与的经典曼托方法 (mantoux method) 中。

[0536] 适于局部投与的调配物包括 (但不限于) 液体和 / 或半液体制剂,例如擦剂、洗剂、水包油乳液和 / 或油包水乳液 (例如乳膏、软膏和 / 或糊剂),和 / 或溶液和 / 或悬浮液。可局部投与的调配物可例如包含约 1% 到约 10% (w/w) 活性成分,虽然活性成分的浓度可高达活性成分在溶剂中的溶解度极限。用于局部投与的调配物可进一步包含一种或一种以上的本文中所述的其它成分。

[0537] 本发明的医药组合物可以适于经由口腔进行肺部投与的调配物形式制备、包装和 / 或销售。此种调配物可包含干燥粒子,其包含活性成分并且其直径在约 0.5 纳米到约 7 纳米或约 1 纳米到约 6 纳米的范围内。这些组合物适宜呈干粉形式使用包含干粉储集器 (推进剂气流可被引导到干粉储集器以分散粉末) 的装置和 / 或使用自推进式溶剂 / 粉末分配容器 (例如在密封容器中包含溶解和 / 或悬浮于低沸点推进剂中的活性成分的装置) 来投与。这些粉末包含如下粒子:其中以重量计至少 98% 的粒子具有大于 0.5 纳米的直径并且以数目计至少 95% 的粒子具有小于 7 纳米的直径。或者,以重量计至少 95% 的粒子具有大于 1 纳米的直径并且以数目计至少 90% 的粒子具有小于 6 纳米的直径。干粉组合物可包括固体细粉稀释剂 (例如糖) 并且适宜以单位剂型提供。

[0538] 低沸点推进剂一般包括在大气压下沸点低于 65° F 的液体推进剂。一般来说,推进剂可构成组合物的 50% 到 99.9% (w/w),并且活性成分可构成组合物的 0.1% 到 20% (w/w)。推进剂可进一步包含其它成分,例如液体非离子型和 / 或固体阴离子型表面活性剂和 / 或固体稀释剂 (其可具有与包含活性成分的粒子同数量级的粒度)。

[0539] 经调配用于肺部传递的本发明医药组合物可提供呈溶液和 / 或悬浮液的液滴形式的活性成分。这些调配物可以任选地无菌的包含活性成分的含水醇溶液和 / 或悬浮液和 / 或稀醇溶液和 / 或悬浮液形式制备、包装和 / 或销售,并且可便利地使用任何喷雾和 / 或雾化装置投与。这些调配物可进一步包含一种或一种以上其它成分,包括 (但不限于) 调味剂 (例如糖精钠、挥发性油)、缓冲剂、表面活性剂和 / 或防腐剂 (例如羟基苯甲酸甲酯)。通过这种投与途径提供的液滴可能具有在约 0.1 微米到约 200 微米范围内的平均直径。

[0540] 适于肺部传递的本文中所述的调配物适于本发明医药组合物的鼻内传递。另一种适于鼻内投与的调配物是包含活性成分并具有约 0.2 微米到 500 微米的平均粒子的粗粉。

此种调配物是以鼻吸（即从固持在鼻孔附近的粉末容器中通过鼻管迅速吸入）的方式投与。

[0541] 适于经鼻投与的调配物可例如包含约少到 0.1% (w/w) 和多达 100% (w/w) 的活性成分，并且可包含一种或一种以上本文中所述的其它成分。本发明的医药组合物可以适于经颊投与的调配物形式制备、包装和 / 或销售。这些调配物可例如呈使用常规方法制造的片剂和 / 或糖锭形式，并且可例如包含 0.1% 到 20% (w/w) 活性成分，其余部分包含可经口溶解和 / 或可降解的组合物和任选地一种或一种以上本文中所述的其它成分。或者，适于经颊投与的调配物可包含包括活性成分的散剂和 / 或气雾化和 / 或雾化溶液和 / 或悬浮液。这些粉末状、气雾化和 / 或气雾化调配物在分散时可能具有在约 0.1 纳米到约 200 纳米范围内的平均粒子和 / 或液滴尺寸，并且可进一步包含一种或一种以上本文中所述的其它成分。

[0542] 本发明的医药组合物可以适于眼部投与的调配物形式制备、包装和 / 或销售。这些调配物可例如呈包括例如活性成分于水性或油性液体载剂中的 0.1/1.0% (w/w) 溶液和 / 或悬浮液的滴眼剂形式。这些滴剂可进一步包含缓冲剂、盐和 / 或一种或一种以上本文中所述的其它成分。适用的其它可眼部投与的调配物包括包含呈微晶形式和 / 或呈脂质体制剂形式的活性成分的调配物。滴耳剂和 / 或滴眼剂涵盖在本发明的范围内。

[0543] 医药剂的调配和 / 或制造中的一般考虑事项可见于例如雷明顿 (Remington): 制药科学和实务 (The Science and Practice of Pharmacy), 第 21 版, 利平科特·威廉斯·威尔金斯出版公司 (Lippincott, Williams & Wilkins), 2005 中。

[0544] 投药

[0545] 在一些实施例中，在确诊疾病、病症和 / 或病状之前、同时和 / 或之后将治疗有效量的本发明医药组合物传递到患者和 / 或生物体。在一些实施例中，在疾病、病症和 / 或病状的症状发作之前、同时和 / 或之后将治疗量的本发明组合物传递到患者和 / 或生物体。在一些实施例中，本发明接合物的量足以治疗、减轻、改善、解除疾病、病症和 / 或病状的一种或一种以上症状或特征，延迟疾病、病症和 / 或病状的一种或一种以上症状或特征的发作，抑制疾病、病症和 / 或病状的一种或一种以上症状或特征的进程，降低疾病、病症和 / 或病状的一种或一种以上症状或特征的严重程度，和 / 或降低疾病、病症和 / 或病状的一种或一种以上症状或特征的发生率。

[0546] 根据本发明的方法，组合物可使用治疗有效的任何量和任何投药途径进行投与。所需确切量将视个体的物种、年龄和一般状况、感染的严重程度、特定组合物、其投与模式、其活性模式等在不同个体之间有所变化。为易于投与并达到剂量一致性，通常将本发明的组合物调配成单位剂型。然而，应了解，本发明组合物的总日用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任何特定个体或生物体的特定治疗有效剂量将取决于多种因素，包括待治疗的病症和病症的严重程度；所用特定活性成分的活性；所用的特定组合物；个体的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；所用特定活性成分的投药时间、投药途径和排泄速率；治疗持续时间；与所用特定活性成分组合或同时使用的药物；和医学技术中众所周知的类似因素。

[0547] 本发明的医药组合物可通过任何途径投与。在一些实施例中，本发明的医药组合物是通过多种途径投与，包括经口、静脉内、肌肉内、动脉内、髓内、鞘内、皮下、心室内、经

皮、皮内、经直肠、阴道内、腹膜内、局部（如通过散剂、软膏、乳膏和 / 或滴剂）、经粘膜、经鼻、经颊、肠内、舌下；通过气管内滴注、支气管滴注和 / 或吸入；和 / 或以口喷雾剂、鼻喷雾剂和 / 或气雾剂形式。特定涵盖的途径是全身性静脉内注射、通过血液和 / 或淋巴液供应进行的区域投与和 / 或直接投与到患病位点。一般来说，最适当的投药途径将取决于多种因素，包括药剂的性质（例如，其在胃肠道环境中的稳定性）、个体的状况（例如，个体是否能够耐受口服）等。目前口和 / 或鼻喷雾剂和 / 或气雾剂途径最常用于直接向肺部和 / 或呼吸系统传递治疗剂。然而，本发明涵盖通过考虑到药物传递科学中的可能进展的任何适当途径来传递本发明的医药组合物。

[0548] 在某些实施例中，本发明的接合物可以足以传递每天每公斤个体体重约 0.001mg 到约 100mg、约 0.01mg 到约 50mg、约 0.1mg 到约 40mg、约 0.5mg 到约 30mg、约 0.01mg 到约 10mg、约 0.1mg 到约 10mg 或约 1mg 到约 25mg 的剂量水平每天投与一次或一次以上，以获得所需治疗作用。可每天三次、每天两次、每天一次、每两天一次、每三天一次、每周一次、每两周一次、每三周一次或每四周一次传递所需剂量。在某些实施例中，可使用多次投药（例如，两次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次、十一次、十二次、十三次、十四次或十四次以上投药）来传递所需剂量。

[0549] 在一些实施例中，本发明涵盖包含本发明多肽的“治疗混合物”。在一些实施例中，本发明多肽包含可与多个靶结合的单一物种。在一些实施例中，不同的本发明多肽包含不同的靶向部分物种，并且所有的不同靶向部分物种可与相同靶结合。在一些实施例中，不同的本发明多肽包含不同的靶向部分物种，并且所有的不同靶向部分物种可与不同靶结合。在一些实施例中，这些不同的靶可与相同细胞类型结合。在一些实施例中，这些不同的靶可与不同细胞类型结合。

[0550] 应了解，本发明的多肽和本发明的医药组合物可用于组合疗法中。用于组合方案中的疗法（治疗剂或程序）的特定组合将考虑到所需治疗剂和 / 或程序与待实现的所需治疗作用的相容性。应了解，所用疗法可针对相同目的达到所需作用（例如，用于检测肿瘤的本发明接合物可与用于检测肿瘤的另一剂同时投与），或其可达到不同作用（例如，控制任何不良作用）。

[0551] 本发明的医药组合物可单独投与或与一种或一种以上其它治疗剂组合投与。“组合”并不打算暗示所述药剂必须同一时间投与和 / 或经调配而一起传递，虽然这些传递方法是在本发明的范围内。可在一种或一种以上其它所需治疗剂或医学程序的同时、之前或之后投与所述组合物。一般来说，各药剂将以关于这一药剂所确定的剂量和 / 或时间表投与。另外，本发明涵盖传递本发明医药组合物与可提高其生物利用率、降低和 / 或改进其代谢、抑制其排泄和 / 或改进其在体内分布的药剂的组合。

[0552] 用于组合方案中的疗法（治疗剂或程序）的特定组合将考虑到所需治疗剂和 / 或程序和 / 或待实现的所需治疗作用的相容性。应了解，所用疗法可针对相同病症达到所需作用（例如，本发明多肽可与用于治疗同一病症的另一生物活性剂同时投与），和 / 或其可达到不同作用（例如，控制任何不良作用）。在一些实施例中，本发明的多肽是与经美国食品和药品管理局批准的第二种生物活性剂一起投与。

[0553] 应进一步了解，所述组合中所用的生物活性剂可以单一组合物一起投与或以不同组合物独立投与。

[0554] 一般来说,预期组合中所用的生物活性剂应以不超过其个别利用时的量来加以利用。在一些实施例中,组合中利用的量将低于个别利用时的量。

[0555] 在一些实施例中,本发明的医药组合物可与任何生物活性剂或治疗方案组合施用,所述生物活性剂或治疗方案可用于治疗、减轻、改善、解除癌症的一种或一种以上症状或特征,延迟癌症的一种或一种以上症状或特征的发作,抑制癌症的一种或一种以上症状或特征的进程,降低癌症的一种或一种以上症状或特征的严重程度,和/或降低癌症的一种或一种以上症状或特征的发生率。举例来说,本发明的组合物可与传统癌症疗法组合施用,所述传统癌症疗法包括(但不限于)手术、化学疗法、放射疗法、激素疗法、免疫疗法、补充或替代疗法,和这些疗法的任何组合。

[0556] 在一些实施例中,本发明的组合物与手术组合施用以去除肿瘤。因为癌症治疗的目标通常是在对患者身体其余部位损伤最小或无损伤的情况下完全去除肿瘤,所以经常进行手术以通过物理手段去除部分或全部肿瘤。如果手术不能完全去除肿瘤,那么可使用其它疗法(例如化学疗法、放射疗法、激素疗法、免疫疗法、补充或替代疗法)。

[0557] 在一些实施例中,本发明的组合物是与放射疗法组合施用。放射疗法(也称作放射线疗法、X射线疗法或照射)是使用电离辐射来杀死癌细胞和使肿瘤萎缩。放射疗法可用于治疗几乎任何类型的实体肿瘤,包括脑癌、乳腺癌、子宫颈癌、喉癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌、胃癌、子宫癌或软组织肉瘤。放射线可用于治疗白血病和淋巴瘤。可通过体外束放射线疗法(external beam radiotherapy; EBRT)经体外或通过近距离放射疗法(brachytherapy)经体内施用放射疗法。通常,放射疗法的作用定位于并局限于所治疗的区域。放射疗法通过破坏肿瘤细胞的遗传物质、防止肿瘤细胞生长和分裂而损伤或破坏所治疗区域(例如目标器官、组织和/或细胞)中的肿瘤细胞。一般来说,放射疗法试图破坏尽可能多的肿瘤细胞,同时限制对邻近健康组织的损害。因此,其通常以多次剂量投与,从而允许健康组织在各小部分之间得到恢复。

[0558] 在一些实施例中,本发明的组合物是与免疫疗法组合施用。免疫疗法是使用针对肿瘤的免疫机制,其可用于各种形式的癌症,例如乳腺癌(例如曲妥珠单抗(trastuzumab)/赫赛汀(Herceptin)[®])、白血病(例如吉妥珠单抗奥唑米星(gemtuzumab ozogamicin)/麦罗塔(Mylotarg)[®])和非霍奇金淋巴瘤(例如利妥昔单抗(rituximab)/瑞图宣(Rituxan)[®])。在一些实施例中,免疫治疗剂是针对所述癌症的细胞所特有的蛋白质的单克隆抗体。在一些实施例中,免疫治疗剂是调节免疫系统反应的细胞因子。在一些实施例中,免疫治疗剂可能是疫苗。

[0559] 在一些实施例中,可施用疫苗以预防和/或延迟癌症发作。在一些实施例中,癌症疫苗通过预防致癌感染因子的感染而预防和/或延迟癌症发作。在一些实施例中,癌症疫苗通过安置针对癌症特异性表位的免疫反应而预防和/或延迟癌症发作。只给出癌症疫苗的一个实例:HPV 16型和18型实验疫苗显示预防这些类型HPV感染的成功率为100%,并且因此能够预防大多数的子宫颈癌病例(哈勃(Harper)等人,2004,柳叶刀(Lancet),364:1757)。

[0560] 在一些实施例中,本发明的组合物是与补充和替代医学治疗组合施用。一些示范性补充措施包括(但不限于)植物药(例如使用槲寄生提取物与传统化学疗法组合来治疗实体肿瘤);针刺术以处理与化学疗法相关的恶心和呕吐并控制与手术相关的疼痛;祈祷;

心理学方法（例如“意象疗法”或冥想）以帮助缓解疼痛或改善情绪。一些示范性替代措施包括（但不限于）饮食和其它生活方式改变（例如以植物为主的饮食、葡萄饮食和甘蓝菜饮食）。

[0561] 在一些实施例中，本发明的组合物是与本文中所述的任何传统癌症治疗组合施用，所述传统癌症治疗通常带来不愉悦、不舒适和 / 或危险的副作用。举例来说，慢性疼痛通常由因癌症本身或因治疗（即手术、放射线、化学疗法）所造成的连续组织损伤而产生。或者或另外，这些疗法通常带来脱发、恶心、呕吐、腹泻、便秘、贫血、营养不良、免疫系统衰退、感染、败血症、出血、次生肿瘤（secondary neoplasm）、心脏中毒、肝中毒、肾中毒、耳中毒等。因此，与本文中所述的任何传统癌症治疗组合施用的本发明组合物也可与任何治疗剂或治疗方案组合施用，所述治疗剂或治疗方案可用于治疗、减轻、改善、解除癌症治疗的一种或一种以上副作用，延迟癌症治疗的一种或一种以上副作用的发作，抑制癌症治疗的一种或一种以上副作用的进程，降低癌症治疗的一种或一种以上副作用的严重程度，和 / 或降低癌症治疗的一种或一种以上副作用的发生率。只给出几个实例：可用阿片剂和 / 或止痛剂（例如吗啡、羟考酮（oxycodone）、止吐药等）治疗疼痛；可用 5-HT₃ 抑制剂（例如多拉司琼（dolasetron）/ 安则美（Anzemet）[®]、格拉司琼（granisetron）/ 凯特瑞（Kytril）[®]、昂丹司琼（ondansetron）/ 左凡（Zofran）[®]、帕洛诺司琼（palonosetron）/ 阿乐喜（Aloxi）[®]）和 / 或物质 P 抑制剂（例如阿瑞吡坦（aprepitant）/ 爱门德（Emend）[®]）治疗恶心和呕吐；可用输血治疗免疫抑制；可用抗生素（例如青霉素、四环素、头孢菌素、磺酰胺、氨基糖苷等）治疗感染和 / 或败血症；等。

[0562] 在一些实施例中，本发明的组合物可与可用于诊断癌症的一种或一种以上症状或特征（例如检测肿瘤的存在和 / 或定位肿瘤）的任何治疗剂或治疗方案组合施用，和 / 或本发明的诊断方法可与可用于诊断癌症的一种或一种以上症状或特征（例如检测肿瘤的存在和 / 或定位肿瘤）的任何治疗剂或治疗方案组合实施。在一些实施例中，本发明的接合物可与一种或一种以上其它诊断剂组合使用。只给出一个实例：用于检测肿瘤的接合物可与可用于检测肿瘤的其它药剂组合施用。举例来说，本发明的接合物可与以下措施组合施用：传统组织活检，接着免疫组织化学染色和血清学测试（例如前列腺血清抗原测试）。或者或另外，本发明的接合物可与用于计算机断层摄影（CT）扫描和 / 或 MRI 中的对比剂组合施用。

[0563] 试剂盒

[0564] 本发明提供多种包含一种或一种以上本发明多肽的试剂盒。举例来说，本发明提供一种包含本发明多肽和使用说明书的试剂盒。试剂盒可包含多种不同多肽。试剂盒可包含任何呈任何组合的多种其它组分或试剂。各种组合并未全部明确地列出，但各组合都包括在本发明的范围内。

[0565] 根据本发明的某些实施例，试剂盒可例如包括：(i) 待传递的一种或一种以上本发明多肽和一种或一种以上特定生物活性剂；(ii) 用于向有需要的个体投与接合物的说明书。

[0566] 试剂盒通常包括说明书，其可例如包含本发明多肽的制备方案和 / 或描述本发明多肽的制备条件、本发明多肽向有需要的个体的投与、新颖发明多肽的设计等。试剂盒一般将包括一个或一个以上器皿或容器，以使得个别组分和试剂中的一些或全部都可独立收

纳。试剂盒也可包括将个别容器封闭在相对紧密的约束中以进行商业销售的构件,例如塑料盒,可将说明书、例如泡沫聚苯乙烯(styrofoam)的包装材料等封闭在其中。例如条形码、射频识别(ID)标签等标识符可存在于试剂盒中或试剂盒上、或试剂盒中所包括的一个或一个以上器皿或容器中。标识符可例如用于唯一地识别试剂盒,以达到质量控制、存货控制、追踪、工作站之间的移动等目的。

[0567] 范例

[0568] 本发明将由以下实例来更具体地阐明。然而,应了解,这些实例并不以任何方式限制本发明。

[0569] 实例 1. 通过串联式闭环复分解进行 α 螺旋状肽的缝合

[0570] 关于提供缝合肽的螺连接的双烯氨基酸,我们选择双戊烯基甘氨酸(B_5) (图 1D)。关于单烃钐合物的研究已确定:当呈 S 构型并与 N 端 S_5 残基组合时,在 i, i+4 钐合物的 C 末端;并且当呈 R 构型并与 C 端 S_8 残基组合时,在 i, i+7 钐合物的 N 末端, B_5 的五碳链长为最佳。(斯卡夫米斯特(Schafmeister)等人,美国化学会志(J. Am. Chem. Soc.), (2000) 122:5891-5892)。含有 N 端 $S_5(i)$ 、中心 $B_5(i+4)$ 和 C 端 $S_8(i+4+7)$ 的肽带有四个末端烯,其在电子上等同,但在区域化学上借助于其与肽构架的连接而进行区分。

[0571] 只考虑分子内反应路径,串联式 RCM 可产生三种区域异构产物 2、3 和 4 (图 1A)。特别关注的是 B_5 中的两个烯在 RCM (反应 a) 期间可能会优先彼此反应的可能性,因为所得 9 元环将小于通过残基间 RCM 所产生的任一种环。

[0572] 为研究所有可能的反应路径,我们转向使用核糖核酸酶 A 的 C-肽的序列各自进行检测的模型研究(别兹恩斯基 A. (Bierzynski, A.); 凯姆 P. S. (Kim, P. S.); 鲍德温 R. L. (Baldwin, R. L.), 美国科学研究院学报 (Proc. Acad. Sci. U. S. A.), 1982, 79, 2470-2474)。通过只并入 B_5 而为测试反应 a 所设计的模型肽是不良的 RCM 底物(表 5, 条目 II),这可能是由于过渡态中的环张力(ring strain),导致环壬烯基产物 A 文献检索未能产生形成环壬烯基产物的任何报导 RCM 实例。Fmoc 氨基酸 B_5 的乙酯也未能在类似条件下形成环壬烯基产物;而是形成作为唯一产物的二聚体 18 元复分解产物(流程 2)。

[0573] 表 5. 肽底物的序列和复分解反应的转化百分比

[0574]

	底物序列 ^a	SEQ ID No.	所模拟的反应 (Rxn)	转化% ^b	
				2h	+2h ^c
I	Ac-EWAETAAKFLAAHA, 9	SEQ ID 1		-	-
II	Ac-EWAETAAB ₅ KFLAAHA	SEQ ID 2	a	<2 ^d	<2 ^d
III	Ac-EWAS ₅ TAAKFLAAHS ₈	SEQ ID 3	b	<2 ^d	<2 ^d
IV	Ac-EWAS ₅ TAA _R ₅ KFLAAHA	SEQ ID 4	c	<2 ^d	<2 ^d
V	Ac-EWAETAAS ₅ KFLAAHS ₈	SEQ ID 5	d	48	-
VI	Ac-EWAS ₅ TAA _S ₅ KFLAAHA	SEQ ID 6	e	>98	-
VII	Ac-EWAETAAR ₅ KFLAAHS ₈	SEQ ID 7	f	>98	-
VIII	Ac-EWAS ₅ TAA _S ₅ KFLAAH* ^e	SEQ ID 8		(产物 6) 98	-
IX	Ac-EWA*TAAR ₅ KFLAAHS ₈ ^e	SEQ ID 9		(产物 5) >98	-
X	Ac-EWAS ₅ TAAB ₅ KFLAAHS ₈	SEQ ID 10		(产物 4 ^f) >98	-
XI	Ac-EWAS ₅ TAAB ₅ KFLR ₅ AHA	SEQ ID 11		(产物 8 ^g) >98	-

[0575] ^a 复分解是使用于二氯乙烷中的 20mol% 格拉布催化剂 ^{4b} 以完全保护的肽在固体载体上进行。^b 在从树脂上裂解后通过反相 HPLC 所测定的转化百分比 [产物 / (产物 + 起始物质)]。^c 使用新鲜催化剂进行第二次 2 小时复分解反应后的产物产率。^d 未检测到 RCM 产物。^e 星号表示 α -氨基异丁酸 (Aib), 其经并入以模拟 α , α -二取代氨基酸 S₅ 和 S₈ 的螺旋稳定化作用。^f 双 RCM 产物。

[0576] 为测试反应 b 而构造的肽也未能产生明显量的产物 (条目 III, 表 5)。这些结果因此表明不赞成 a+b 串联式 RCM 路径, 两种剩余的替代路径是 c+d 和 e+f。在模型肽中, 反应 c 失败并且 d 只得到中等产率 (分别是条目 IV 和 V)。另一方面, 如从先前研究 (参看斯卡夫米斯特 C. E. (Schafmeister, C. E.); 波 J. (Po, J.); 维丁 G. L. (Verdine, G. L.), 美国化学会志 (J. Am. Chem. Soc.), 2000, 122, 5891-5892) 所预期, 反应 e 与 f 都有效进行 (分别是条目 VI 和 VII)。从条目 VI 与 IV 的比较明确显示在这些肽中 RCM 的极强选择性, 其中单一立体中心的反转使得几乎定量的反应失败。

[0577] 在六种单 RCM 反应中, 迄今为止两种最有效的反应是 e 和 f。如果含有为引入缝合螺旋所需要的所有四个烯系链 (tether) 的肽保持这种优先反应性, 那么 e+f 路径可能足够有利来落地提供产物 4。为对此进行测试, 我们合成了肽 1 并且在与组分反应中所用相同的条件下使其经受 RCM, 接着将肽脱保护并通过 LCMS 分析产物。单一产物峰占产物混合物的 90%, 其余是未反应的起始物质。这一产物具有串联式复分解的产物所预期的分子质量 (即 1 减去 2 摩尔当量的乙烯)。埃德曼降解 (Edman degradation) 揭示在 RCM 反应中只有含烯的氨基酸发生改变。通过使树脂结合 1 经受第二轮的 RCM, 我们能够使产物转化率增加到大于 98%。单 RCM 反应的结果已暗示 4 是串联式 RCM 产物的最可能结构, 并且这一指定通过两种可能的缝合产物 3 和 4 的计算分析得到证实; 分子模拟表明产物 4 的最低能量双键异构体的能量比 3 的最稳定异构体低约 15kcal/mol。这在一定程度上是由于产物 3 中出现的三种顺式戊烷 (syn-pentane) 相互作用。计算分析进一步表明 i, i+4 烯有约 2.5kcal/mol 偏好性形成顺式构型; i, i+7 烯不具有这种构型偏向性, 并且因此催化剂产生反式烯的固有偏好性可能占优势。

[0578] 进行圆二色性 (CD) 测量以测定缝合对肽的构象偏好性和热稳定性的影响。缝合肽 4 显示 α 螺旋的特有 CD 特征, 但升高温度对缝合肽 4 的影响比单钉合肽 5 和 6 受到的影响小 (图 2A、2B 和 3B)。实际上, 5 在 57°C 下经历协同的解链转变, 而 4 即使在 95°C 下仍保持其 50% 以上的 α 螺旋性 (关于其它解链数据, 参看图 4)。肽 4 比 5 大的螺旋稳定性伴随着对胰蛋白酶消化的增强抵抗性; 即使在存在极大摩尔过量的胰蛋白酶的情况下, 缝合肽 4 仍显示几乎 3 个小时的半衰期 (172 分钟, 图 2C)。

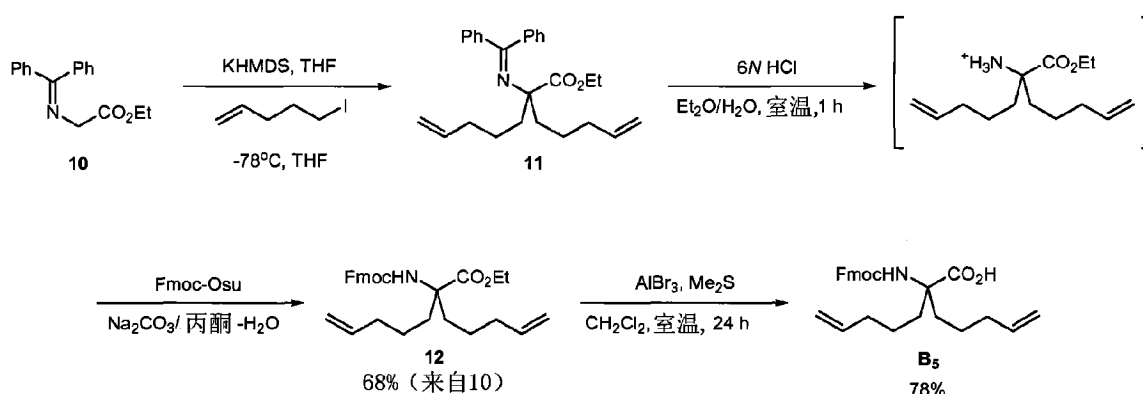
[0579] 为研究形成具有 i+4+4 构造的缝合肽的可能性, 我们再次应用半位点规则 (half-site rule) 来设计肽 7 (表 1, 条目 XI)。这种底物也经历有效的 RCM, 产生双交联产物。计算分析表明缝合产物 8 (图 1C) 中的两个烯将必须呈顺式构型以形成稳定的 α 螺旋。尽管 8 明确显示比钉合肽 5 大并且比 i+4+7 缝合肽 4 小的螺旋特征, 但 8 明显复杂的解链行为妨碍了精确的 T_m 测定。

[0580] 一般实验除非另外说明, 否则按收到时原样使用可购得的溶剂和试剂。在干燥氮气下在二苯甲酮存在下从钠金属中蒸馏出四氢呋喃 (THF)。在干燥氮气下从氢化钙中蒸馏出二氯甲烷 (CH₂Cl₂)。涉及湿气敏感性试剂的反应在干燥氩气的惰性气氛下进行。所有玻

璃器皿在使用前都经干燥,并且所有的液体转移都是使用干燥针筒和针进行。所有的 NMR 光谱都是用瓦里安墨丘里 (Varian Mercury) 400 型光谱仪记录。 ^1H 和 ^{13}C NMR 光谱的化学位移 (δ) 分别是相对于残余溶剂质子或碳以 ppm 为单位报导。高分辨率 ESI 质谱是使用 LCT 质谱仪 (美国马萨诸塞州贝弗利市麦克玛斯公司 (Micromass Inc., Beverly, MA)) 获得。使用安捷伦 (Agilent) 1100 系列 HPLC 通过使用 $9.4 \times 250\text{mm}$ 安捷伦 C_{18} 反相柱的反相 HPLC 纯化肽。用具有 $3.5 \times 150\text{mm}$ 安捷伦 C_{18} 反相柱的安捷伦 1100 系列 LC/MSD 电喷雾阱进行纯化肽的分析。

[0581] 流程 1. 经 Fmoc 保护的双戊烯基甘氨酸 B_5 的合成

[0582]



[0583] 2-(二苯基亚甲基氨基)-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸乙酯 (11) 在修改后使用先前关于 N-(二苯基亚甲基)甘氨酸乙酯 10 的二烷基化所述的程序 (参看丹麦 S. E. (Denmark, S. E.); 斯塔万格 R. A. (Stavenger, R. A.); 法彻 A.-M. (Faucher, A.-M.); 爱德华兹 J. P. (Edwards, J. P.), 有机化学杂志 (J. Org. Chem.), 1997, 62, 3375-3389): 在 -78°C 下经 15 分钟通过套管向经搅拌的 N-(二苯基亚甲基)甘氨酸乙酯 10 (13.63g, 51mmol) 于 THF (250mL) 中的溶液中加入 KHMDS (11.2g, 56.1mmol, 1.1 当量) 于 THF (56mL) 中的溶液。在 -78°C 下搅拌 1 小时后, 用 5-碘-1-戊烯 (12g, 61.2mmol, 1.2 当量) 处理所得橙色溶液。使反应混合物升温到室温并搅拌 2 小时。将所得悬浮液冷却到 -40°C 并且经 15 分钟通过套管加入另一份 KHMDS (15.3g, 76.5mmol, 1.5 当量) 于 THF (77mL) 中的溶液并搅拌 1 小时。随后将 5-碘-1-戊烯 (16g, 81.6mmol, 1.6 当量) 迅速加入暗红色混合物中, 并且使反应升温到室温过夜 (16 小时)。通过加入 NH_4Cl 饱和水溶液 (100mL) 中止反应。将有机物用乙酸乙酯 ($2 \times 150\text{mL}$) 萃取, 依次用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和盐水洗涤。将有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。将所得残余物在真空中干燥过夜并且不经进一步纯化就用于下一反应: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.83-7.12 (m, 10H), 5.80 (m, 2H), 5.02 (dd, $J = 17.2, 1.6\text{Hz}$, 2H), 4.96 (dd, $J = 10.4, 1.6\text{Hz}$, 2H), 3.74 (q, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.05 (dd, $J = 14.0, 7.2\text{Hz}$, 4H), 1.92 (m, 4H), 1.45 (m, 4H), 1.13 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 174.8, 166.0, 141.3, 138.9, 128.5, 128.2, 127.9, 115.0, 69.2, 60.5, 37.5, 34.4, 23.3, 14.2; $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{NO}_2$ 的 HRMS (ESI) m/z , $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 404.2589, 实验值 404.2577。

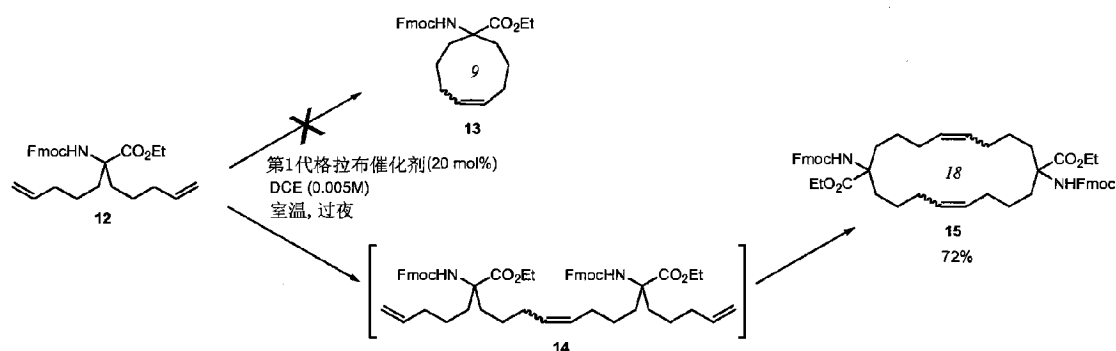
[0584] 2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基氨基)-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸乙酯 (12) 在 0°C 下经 45 分钟向经搅拌的粗 2-(二苯基亚甲基氨基)-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸乙

酯 11 (18.2g, 45.1mmol) 于乙醚 (200mL) 中的溶液中加入 6N 盐酸溶液 (45mL) 并且再将所得混合物搅拌 15 分钟。将有机物萃取到乙醚 (2×100mL) 中, 并浓缩经合并的乙醚层。将残余物溶解到丙酮 (75mL) 中, 向其中连续加入 N-(9- 芴基甲氧基羰基氧基) 丁二酰亚胺 (16g, 47.5mmol, 1.05 当量) 于丙酮 (75mL) 中的溶液和碳酸钠 (19.1g, 180.4mmol, 4.0 当量) 于水 (150mL) 中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌 16 小时。用乙酸乙酯 (2×150mL) 萃取产物并且将经合并的有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱 (用于正己烷中的 7% 乙酸乙酯洗脱) 纯化所得残余物, 得到呈白色固体状的 12: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 7.62 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.40 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 7.32 (dt, $J = 7.2, 0.8\text{Hz}$, 2H), 5.90 (br s, 1H), 5.75 (m, 2H), 4.99 (d, $J = 17.6\text{Hz}$, 2H), 4.95 (d, $J = 11.2\text{Hz}$, 2H), 4.39 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 4.25 (m, 3H), 2.35 (dt, $J = 12.8, 4.0\text{Hz}$, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.76 (dt, $J = 12.8, 4.0\text{Hz}$, 2H) 1.39 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.06 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 174.2, 154.0, 144.2, 141.6, 138.5, 127.9, 127.3, 125.3, 120.2, 115.1, 66.3, 64.2, 62.1, 47.6, 35.3, 33.6, 23.6, 14.5; $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{NO}_4$ 的 HRMS (ESI) m/z , $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 462.2644, 实验值 462.2637。

[0585] 2-(((9H- 芴 -9- 基) 甲氧基) 羰基氨基)-2-(戊-4-烯基) 庚-6-烯酸 (B_5) 在修改后使用先前关于酯的脱烷基化所述的程序 (参看诺德 (Node) 等人, 有机化学杂志 (J. Org. Chem.), 1981, 46, 1991): 在 0°C 下经 15 分钟向经搅拌的溴化铝 (22.4g, 84.0mmol, 3.0 当量) 于甲硫醚 (90mL) 中的溶液中缓慢加入 2-(((9H- 芴 -9- 基) 甲氧基) 羰基氨基)-2-(戊-4-烯基) 庚-6-烯酸乙酯 12 (12.7g, 27.5mmol) 于二氯甲烷 (90mL) 中的溶液。使所得混合物升温到室温并搅拌 24 小时。将反应混合物倒入水中并用稀盐酸酸化。用二氯甲烷 (2×100mL) 萃取产物, 并将经合并的有机层用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱 (用于二氯甲烷中的 7% 甲醇洗脱) 纯化残余的微黄色固体, 得到呈白色固体状的 B_5 : $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.94 (bs, 1H), 7.78 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 7.61 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 7.41 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 7.33 (dt, $J = 7.6, 0.8\text{Hz}$, 2H), 5.75 (m, 2H), 5.00 (d, $J = 18.8\text{Hz}$, 2H), 4.96 (d, $J = 11.6\text{Hz}$, 2H), 4.42 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 4.23 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 2.34 (dt, $J = 12.8, 3.6\text{Hz}$, 2H), 2.04 (m, 4H), 1.82 (dt, $J = 12.8, 3.6\text{Hz}$, 2H) 1.40 (m, 2H), 1.17 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 179.2, 154.2, 144.1, 141.6, 138.3, 128.0, 127.3, 125.2, 120.3, 115.2, 66.5, 64.1, 47.5, 35.2, 33.6, 23.5; $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ 的 HRMS (ESI) m/z , $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 434.2331, 实验值 434.2334。

[0586] 流程 2. 经 Fmoc 保护的双戊烯基甘氨酸乙酯 12 的复分解

[0587]



[0588] 经 Fmoc 保护的双戊烯基甘氨酸乙酯 12 的闭环复分解在室温下在第 1 代格拉布催化剂 (41mg, 0.05mmol, 20mol %) 存在下搅拌经 Fmoc 保护的双戊烯基甘氨酸乙酯 12 (116mg, 0.25mmol) 于 1,2-二氯乙烷 (经脱气, 50mL, 0.005M) 中的溶液。19 小时后, 来自反应混合物的 LC/MS 数据显示只留下 5% 的未反应起始物质并且形成至少五种不同的二聚体环化产物 15 的异构体。未检测到单体环化产物 13 的存在。未检测到中间体 14, 表明第二复分解 (分子内 RCM) 可能已迅速地进行。在减压下去除溶剂后, 通过硅胶柱色谱 (用于正己烷中的 12.5% 乙酸乙酯洗脱) 将产物纯化化为白色泡沫体: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.78–7.75 (m, 4H), 7.65–7.61 (m, 4H), 7.42–7.37 (m, 4H), 7.34–7.29 (m, 4H), 6.01 (br s, 0.6H), 5.95 (br s, 0.3H), 5.92 (br s, 1.1H), 5.19–5.11 (m, 4H), 4.39 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 4H), 2.47–2.41 (m, 2H), 2.26–2.20 (m, 4H), 2.06–1.66 (m, 10H), 1.54–1.31 (m, 10H), 1.04–0.76 (m, 4H); $\text{C}_{54}\text{H}_{66}\text{N}_3\text{O}_8$ 的 HRMS (ESI) m/z , $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 计算值 884.4850, 实验值 884.4857。

[0589] 肽合成使用 Fmoc 化学用负载能力为 0.66mmol/g 的里克 (Rink) 酰胺 MBHA 树脂 (诺瓦生物化学公司 (NovaBiochem)) 制备肽。在使用前用 1-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP) 使干燥树脂溶胀 15 分钟。通过用于 NMP 中的 25% 哌啶处理 (3×5 分钟) 来去除 Fmoc 保护基。使用六氟磷酸 2-(6-氯-1-*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基铵 (HCTU) 作为活化剂、10 当量经 Fmoc 保护的氨基酸和 20 当量二异丙基乙胺 (DIPEA) 于 NMP 中使天然氨基酸偶联 30 分钟。对于非天然的带有烯的氨基酸的偶联, 在 4 当量氨基酸和 8 当量 DIPEA 的情况下使用 2 小时的反应时间。在各偶联或脱保护反应之后, 用 NMP (3×3 分钟)、 CH_2Cl_2 (5×3 分钟) 和 NMP (3×3 分钟) 洗涤树脂。在最终 Fmoc 脱保护之后, 通过用 30 当量的乙酸酐和 60 当量的 DIPEA 于 NMP 中处理 2 小时将自由的 N 端乙酰化。

[0590] 复分解和纯化在室温下在经脱气的 1,2-二氯乙烷 (DCE) 中使用 20mol % 格拉布催化剂进行树脂结合 N-末端封端肽的闭环复分解达 2 小时。当复分解不完全时, 将反应溶液排出并且再用新鲜催化剂将树脂处理 2 小时。用 DCE (5×3 分钟)、 CH_2Cl_2 (5×3 分钟) 和甲醇 (3×3 分钟) 洗涤树脂并随后在真空中干燥过夜。通过用三氟乙酸 / 三异丙基硅烷 / 水 (95/2.5/2.5) 的混合物处理 2 小时使肽从树脂上裂解并通过加入冷乙醚而沉淀。通过离心收集沉淀物并用冷乙醚洗涤两次。将粗肽溶解在甲醇中, 过滤去除树脂, 并通过反相 HPLC 纯化, 得到纯肽产物。

[0591] 电喷雾电离质谱 (ESI-MS)

[0592] 肽 9. $\text{C}_{75}\text{H}_{111}\text{N}_{20}\text{O}_{21}$ 的 ESIMS, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 1627.8, 实验值 1627.6。

[0593] 肽 4. $\text{C}_{91}\text{H}_{137}\text{N}_{20}\text{O}_{19}$ 的 ESIMS, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 1814.0, 实验值 1814.0。

[0594] 肽 6. $\text{C}_{82}\text{H}_{123}\text{N}_{20}\text{O}_{19}$ 的 ESIMS, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 1691.9, 实验值 1691.6。

[0595] 肽 5. $\text{C}_{85}\text{H}_{129}\text{N}_{20}\text{O}_{19}$ 的 ESIMS, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 1734.0, 实验值 1734.0。

[0596] 肽 8. $\text{C}_{88}\text{H}_{131}\text{N}_{20}\text{O}_{19}$ 的 ESIMS, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 1772.0, 实验值 1772.0。

[0597] 圆二色性将肽溶解在水中, 达到所述浓度, 并且通过吸光度光谱 (色氨酸的消光系数, $\epsilon_{280} = 5690\text{cm}^{-1}$) 测定浓度。用配备有温度控制器的加斯科 (Jasco) J-710 分光偏振计, 使用以下标准测量参数收集圆二色性光谱: 0.5nm 步进分辨率, 20nm/sec 速度, 10 次累积, 1 秒反应, 1nm 带宽, 0.1cm 路径长度。所有光谱在背景扣除后都转化成等分标度的摩尔椭圆率。在不同温度 (4°C 和从 10°C 到 90°C 每 10°C) 下从 260nm 到 185nm 记录各肽 (94–100 μM) 的温度依赖性圆二色性光谱。在 20°C 下进行肽 4 在不同浓度 (18 μM 、48 μM 、

70 μM 和 118 μM) 下的圆二色性光谱测量。为产生热伸展曲线,在 3 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的温度斜率下从 4 $^{\circ}\text{C}$ 到 95 $^{\circ}\text{C}$ 每 1 $^{\circ}\text{C}$ 都测量各肽 (94–100 μM) 在 222nm 下的椭圆率。为获得 T_m , 我们使用如先前所述的两态模型在 95% 置信区间下分析热伸展曲线 (参看法维林 G. (Favrin, G.); 艾巴克 A. (Irbäck, A.); 萨缪尔森 B. (Samuelsson, B.); 瓦林 S. (Wallin, S.), 生物物理学杂志 (Biophysic. J.), 2003, 85, 1457–1465)。缝合肽 4 和 8 在这个温度范围内不具有协同解链转变点, 并且因此其 T_m 不可以通过这种方法测定。然而, 肽 4 即使在 95 $^{\circ}\text{C}$ 下也仍然保持其 50% 以上的 α 螺旋性。

[0598] 肽消化分析用 0.8mL 消化缓冲液 (0.1M NH_4HCO_3 缓冲液, pH 8.0) 洗涤 0.4mL 固定在琼脂糖 (皮尔斯公司 (Pierce), 目录号 20230) 上的胰蛋白酶。在各次洗涤后通过离心从缓冲液中分离出凝胶。将经洗涤的酶悬浮在 1.6mL 消化缓冲液中。将 350 μL 于消化缓冲液中的肽溶液 (24 μM) 与 150 μL 酶悬浮液混合并且在室温下在快速振荡下将所得混合物培育 10、30、90、135、180 分钟。通过滤出酶来中止培育, 并且通过基于 HPLC 的峰检测在 280nm 下定量滤液中的残余底物。消化分析显示一级动力学。根据 $\ln[S]$ 对时间 (min) 的曲线 ($t_{1/2} = \ln 2 / \text{斜率}$, 斜率: $4.04 \pm 0.16 \times 10^{-5} \text{min}^{-1}$ (4); $7.11 \pm 0.66 \times 10^{-5} \text{min}^{-1}$ (5)) 使用卡雷达 (Kaleida) 图 (西纳基 (Synergy) 软件) 通过线性回归分析测定半衰期 $t_{1/2}$ 。

[0599] 分子模拟研究进行蒙特卡罗 (Monte Carlo) 构象搜索以定位螺旋态中各连接体的所有低能量构象。为产生 MC 构象搜索的起始构象, 使用 MacroModel 软件的 Maestro GUI (MacroModel, 9.1 版, 施勒丁格股份有限公司 (Schrodinger, LLC), 纽约州纽约市 (NewYork, NY), 2005) 构造具有右手螺旋状构象的 15 残基聚丙氨酸肽。手工添加烃交联体, 并且在所有非交联体原子保持冷冻的同时完全最小化。对于各异构体, 进行两种不同的 10,000 步蒙特卡罗构象搜索。对于所有计算, 如 MacroModel (MacroModel, 9.1 版, 施勒丁格股份有限公司, 纽约州纽约市, 2005) 中所实施使用 OPLS2005 力场来评估能量。对于所有最小化, 使用波拉克-里比尔共轭梯度 (Polak-Ribiere Conjugate Gradient; PRCG) 法, 并且将梯度模最小化 (minimization of gradient norm) 的收敛判据设定为 $< 0.05 \text{kJ/mol} \cdot \text{\AA}$ 。我们使用 GB/SA 溶剂化处理 (斯蒂尔 W. C. (Still, W. C.); 特姆普奇克 A. (Tempczyk, A.); 豪莱利 R. C. (Hawlely, R. C.); 亨利克森 T. A. (Hendrickson, T. A.), 分子力学中的一般溶剂化处理 (A General Treatment of Solvation for MolecularMechanics.), 美国化学会志 (J. Am. Chem. Soc.), 1990, 112, 6127–6129), 在 1,2-二氯乙烷中进行将氯仿作为溶剂的所有复分解反应模拟。使用键偶极截距 (bond dipole cutoff) 来截短静电和 GB 项。非键结截距如下: 8 $\text{\AA}$, 范德华力; 99999.0 $\text{\AA}$, 电荷-电荷 (有效无限大); $20^{3/2}$ $\text{\AA}$ (89.4 $\text{\AA}$), 电荷-偶极; 和 20 $\text{\AA}$, 偶极-偶极。将谐波约束 (100kJ/mol) 置于各主链二面角上以在整个搜索期间维持螺旋状构象。在蒙特卡罗搜索的各步骤中, 随机选择 2–5 个交联体二面角, 并且将其值调整 0–180 $^{\circ}$ 。与各烯相邻的 C 端 C–C 键在各步骤期间暂时断裂, 以允许沿交联体的二面角扰动, 并且随后在二面角改变后再连接。在各步骤后进行多达 500 步的最小化 (如果较少步不能达到收敛), 并且保存 50kJ 全局最小值内的构象。在搜索后, 将所有剩余的结构完全最小化, 并且保留 15kJ 全局最小值内的所有构象, 同时去除冗余结构 ($\text{RMSD} < 0.25 \text{\AA}$)。将从第二次操作所得的构象与从第一次操作所得的构象汇集后所获得的新结构的数目微不足道, 表明构象空间已经得到完全探索。

[0600] i, i+4, i+4+7 系统 (肽 4 对 3) 的分子模拟研究分子模拟表明产物 4 的最低能量

双键异构体的能量比 3 的最稳定异构体低约 15kcal/mol (表 6)。这在一定程度上是由于产物 3 中出现的三种顺式戊烷相互作用:两种位于螺连接处,而一种位于钉合物的 N 端连接处(图 11, C 和 D)。在产物 4 中,我们也看到 i, i+4 钉合物中顺式双键有约 2.5kcal/mol 的偏好性。尽管 i, i+7 钉合物中的任一双键定向都不存在表观焓变偏好性,但顺式双键似乎是熵有利的,因为这种异构体具有更低能态(31 对 18, 表 6)。

[0601] 表 6.

[0602]

<i>i, i+4, i+4+7</i>	能量 (kcal/mol) ^a		构象 ^b	
	肽 4	肽 3	肽 4	肽 3
顺/顺	0.1 (-466.4)	15.3 (-451.2)	31	25
顺/反	0.0 (-466.5)	15.8 (-450.7)	18	61
反/顺	2.5 (-464.0)	14.9 (-451.6)	16	32
反/反	2.4 (-464.1)	15.0 (-451.5)	9	45

[0603] ^a 能量是全局最小值相对于最低能量异构体的全局最小值的能量;括号中报导绝对能量。^b 各异构体的 15kJ/mol (3.59kcal) 全局最小值内定位的构象数目。

[0604] i, i+4, i+4+4 系统 (肽 8 对 16) 的分子模拟研究 分子模拟表明产物 8 的最低能量双键异构体的能量比 16 的最稳定异构体低约 14kcal/mol (表 7)。这在一定程度上是由于产物 16 中存在四种顺式戊烷相互作用:两种位于螺连接处,而一种位于交联体与肽主链的各末端连接处(图 12, C 和 D)。我们看到产物 8 的顺/顺异构体是能量上最有利的一种。在 i, i+4 键联中添加反式双键损失约 2kcal, 而用顺式双键取代 i+4, i+4+4 钉合物中的反式双键耗费约 6kcal。有趣的是,产物 16 的最低能量异构体是反/反异构体。添加 N 端顺式键耗费约 0.5kcal, 而在 C 端键联上进行这种取代损失约 1.5kcal。

[0605] 表 7.

[0606]

<i>i, i+4, i+4+4</i>	能量 (kcal/mol) ^a		构象 ^b	
	肽 8	肽 16	肽 8	肽 16
顺/顺	0.0 (-462.0)	15.6 (-446.3)	4	16
顺/反	6.1 (-455.9)	14.1 (-447.9)	12	8
反/顺	2.3 (-459.7)	15.0 (-446.9)	8	17
反/反	8.0 (-453.9)	13.5 (-448.5)	19	8

[0607]

[0608] ^a 能量是全局最小值相对于最低能量异构体的全局最小值的能量;括号中报导绝对能量。^b 各异构体的 15kJ/mol (3.59kcal) 全局最小值内定位的构象数目。

[0609] 多重缝合实例为研究通过三次和三次以上交联稳定的肽的可能性,我们在固体载体上设计肽 17 (图 13) 使其在 i 处含有 S₅, 在 i+4 和 i+8 处含有两个 B₅ 并且在 i+12 处含有 S₅, 并且使用于二氯乙烷溶剂中的 30% 格拉布催化剂使其经受闭环复分解。在所指定时间(图 14) 从反应器皿中取出小份含肽树脂, 并且在裂解后通过 LCMS 分析产物。LCMS 结果明确显示形成单钉合中间体和双钉合中间体, 其中大多数最终被消耗。单一产物峰占产物混合物的 90%, 其具有三重交联产物所预期的分子质量(肽 24)。在 i 和 i+4 带有 B₅ 的模型肽(图 15 中的肽 25) 不产生双钉合化合物 27, 而只提供单钉合产物 26。另外, 在 i 位置含

有 R_5 并且在 $i+4$ 位置含有 S_5 的模型肽 (肽 28) 不经历产生肽 29 的 RCM (图 15)。这项模型研究的结果表明图 13 中所述的肽 24 是三重交联产物的最可能结构。这个结果暗示四个或四个以上的交联体也有可能通过合理设计而引入肽系统中。

[0610] 实例 2. 其它缝合肽

[0611] 其它缝合肽 I : 其它核糖核酸酶 A 类似物

[0612]

表 8.	
肽 Ia:	Ac- R_8 WAETAAB $_5$ KFL R_5 AHA-NH $_2$ (SEQ ID 12) [C $_{91}$ H $_{138}$ N $_{20}$ O $_{19}$ 的 ESIMS, [M/2 + H] $^+$ 计算值 907.5, 实验值 907.6]
肽 Ib:	Ac- R_8 WAETAAB $_5$ KFLAAHS $_8$ -NH $_2$ (SEQ ID 13) [C $_{94}$ H $_{144}$ N $_{20}$ O $_{19}$ 的 ESIMS, [M/2 + H] $^+$ 计算值 928.5, 实验值 928.4]
肽 Ic:	Ac-EWA R_5 TAAB $_5$ KFL S_5 AHA-NH $_2$ (SEQ ID 14) [C $_{88}$ H $_{132}$ N $_{20}$ O $_{19}$ 的 ESIMS, [M/2 + H] $^+$ 计算值 886.5, 实验值 886.4]
肽 Id:	Ac- S_5 EWAB $_5$ TAAB $_5$ KFL S_5 AHA-NH $_2$ (SEQ ID 15) [C $_{98}$ H $_{147}$ N $_{21}$ O $_{20}$ 的 ESIMS, [M/2 + H] $^+$ 计算值 969.1, 实验值 968.8]
肽 Ie:	Ac-连接体 1-EWA S_5 TAAB $_5$ KFLAAHS $_8$ -NH $_2$ (SEQ ID 16) [C $_{101}$ H $_{156}$ N $_{22}$ O $_{23}$ 的 ESIMS, [M/2 + H] $^+$ 计算值 1022.6, 实验值 1022.4]
肽 If:	Ac-连接体 1- R_8 WAETAAB $_5$ KFLAAHS $_8$ -NH $_2$ (SEQ ID 17) [C $_{104}$ H $_{162}$ N $_{22}$ O $_{23}$ 的 ESIMS, [M/2 + H] $^+$ 计算值 1043.6, 实验值 1043.2]
肽 Ig:	Ac-连接体 1-EWA S_5 TAAB $_5$ KFL R_5 AHA-NH $_2$ (SEQ ID 18) [C $_{98}$ H $_{150}$ N $_{22}$ O $_{23}$ 的 ESIMS, [M/2 + H] $^+$ 计算值 1001.6, 实验值 1001.2]
肽 Ih:	FITC-连接体 1- R_8 WAETAAB $_5$ KFLAAHS $_8$ -NH $_2$ (SEQ ID 19) [C $_{123}$ H $_{172}$ N $_{23}$ O $_{27}$ S 的 ESIMS, [M/3 + H] $^+$ 计算值 811.7, 实验值 811.6]
肽 Ii:	FITC-连接体 1-EWA S_5 TAAB $_5$ KFL R_5 AHA-NH $_2$ (SEQ ID 20) [C $_{117}$ H $_{160}$ N $_{23}$ O $_{27}$ S 的 ESIMS, [M/3 + H] $^+$ 计算值 783.7, 实验值 783.6]

[0613] 其它缝合肽 II : FITC 标记的核糖核酸酶 A 类似物

[0614]

表 9.	
肽 IIa:	FITC-连接体 1-EWAETAAAKFLAAHA-NH $_2$ (SEQ ID 21) [C $_{104}$ H $_{139}$ N $_{23}$ O $_{29}$ S 的 ESIMS, [M/2 + H] $^+$ 计算值 1102.5, 实验值 1102.8]
肽 IIb:	FITC-连接体 1-EWA R_5 TAAR $_5$ KFLAAH A_{ib} -NH $_2$ (SEQ ID 22) [C $_{111}$ H $_{151}$ N $_{23}$ O $_{27}$ S 的 ESIMS, [M/2 + H] $^+$ 计算值 1135.0, 实验值 1134.8]
肽 IIc:	FITC-连接体 1-EWA S_5 TAA S_5 KFLAAH A_{ib} -NH $_2$ (SEQ ID 23) [C $_{111}$ H $_{151}$ N $_{23}$ O $_{27}$ S 的 ESIMS, [M/2 + H] $^+$ 计算值 1135.0, 实验值 1134.8]
肽 IId:	FITC-连接体 1-EWA A_{ib} TAAR $_5$ KFLAAHS $_8$ -NH $_2$ (SEQ ID 24) [C $_{114}$ H $_{157}$ N $_{23}$ O $_{27}$ S 的 ESIMS, [M/2 + H] $^+$ 计算值 1156.1, 实验值 1155.6]
肽 IIe:	FITC-连接体 1-EWA S_5 TAAB $_5$ KFLAAHS $_8$ -NH $_2$ (SEQ ID 25) [C $_{120}$ H $_{165}$ N $_{23}$ O $_{27}$ S 的 ESIMS, [M/2 + H] $^+$ 计算值 1196.1, 实验值 1195.6]

[0615] 其它缝合肽 III : 亲水性缝合肽类似物

[0616]

表 10.	
肽 IIIa:	Ac-EWS Aib TDN Aib KQEADRA Aib -NH ₂ (SEQ ID 26) [C ₇₄ H ₁₁₇ N ₂₃ O ₂₈ 的 ESIMS, [M/2 + H] ⁺ 计算值 887.4, 实验值 888.0]
肽 IIIb:	Ac-EWSS ₅ TDNB ₅ KQEADRS ₈ -NH ₂ (SEQ ID 27) [C ₈₉ H ₁₃₉ N ₂₃ O ₂₈ 的 ESIMS, [M/2 + H] ⁺ 计算值 989.0, 实验值 989.2]
肽 IIIc:	Ac-EWSS ₅ TDNB ₅ KQER ₅ DRA-NH ₂ (SEQ ID 28) [C ₈₆ H ₁₃₃ N ₂₃ O ₂₈ 的 ESIMS, [M/2 + H] ⁺ 计算值 968.0, 实验值 968.4]

[0617] 其它缝合肽 IV :靶向 HIV-RRE 的基于 Rev 的肽

[0618]

表 11.	
肽 IVa:	Ac-TRQS ₅ RRNB ₅ RRRWRES ₈ QR-NH ₂ (SEQ ID 29) [C ₁₁₁ H ₁₉₃ N ₄₆ O ₂₄ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 851.5, 实验值 852.0]
肽 IVb:	Ac-TRQS ₅ RRNB ₅ WRRR ₅ RERQR-NH ₂ (SEQ ID 30) [C ₁₀₈ H ₁₈₇ N ₄₆ O ₂₄ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 837.5, 实验值 837.9]
肽 IVc:	FITC-连接体 2-TRQS ₅ RRNB ₅ RRRWRES ₈ QR-NH ₂ (SEQ ID 31) [C ₁₃₃ H ₂₀₇ N ₄₈ O ₂₉ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 990.9, 实验值 991.2]
肽 IVd:	FITC-连接体 2-TRQS ₅ RRNB ₅ WRRR ₅ RERQR-NH ₂ (SEQ ID 32) [C ₁₃₀ H ₂₀₁ N ₄₈ O ₂₉ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 976.8, 实验值 977.2]

[0619] 其它缝合肽 V :靶向 HIF-1 α 的基于 ARNT 的肽

[0620]

表 12.	
肽 Va:	Ac-ILS ₅ MAVB ₅ HMKSLRS ₈ T-NH ₂ (SEQ ID 33) [C ₉₀ H ₁₅₈ N ₂₂ O ₁₈ S ₂ 的 ESIMS, [M/2 + H] ⁺ 计算值 949.6, 实验值 950.0]
肽 Vb:	Ac-ILRMAVS ₅ HMKB ₅ LRGR ₅ -NH ₂ (SEQ ID 34) [C ₈₈ H ₁₅₅ N ₂₅ O ₁₆ S ₂ 的 ESIMS, [M/2 + H] ⁺ 计算值 941.1, 实验值 941.6]
肽 Vc:	FITC-连接体 2-ILS ₅ MAVB ₅ HMKSLRS ₈ T-NH ₂ (SEQ ID 35)
肽 Vd:	FITC-连接体 2-ILRMAVS ₅ HMKB ₅ LRGR-NH ₂ (SEQ ID 36)

[0621] 其它缝合肽 VI :靶向 hDM-2 和 hDMx 的基于 p53 的肽

[0622]

表 13.	
肽 VIa:	Ac-LSS ₅ ETFB ₅ DLWKLLS ₈ EN-NH ₂ (SEQ ID 37) [C ₁₀₄ H ₁₆₂ N ₂₀ O ₂₆ 的 ESIMS, [M/2 + H] ⁺ 计算值 1053.6, 实验值 1054.0]
肽 VIb:	Ac-LSS ₅ ETAB ₅ DLWKLLS ₈ EN-NH ₂ (SEQ ID 38) [C ₉₈ H ₁₅₈ N ₂₀ O ₂₆ 的 ESIMS, [M/2 + H] ⁺ 计算值 1015.6, 实验值 1016.0]
肽 VIc:	FITC-连接体 2-LSS ₅ ETFB ₅ DLWKLLS ₈ EN-NH ₂ (SEQ ID 39) [C ₁₂₆ H ₁₇₆ N ₂₂ O ₃₁ S 的 ESIMS, [M/2 + H] ⁺ 计算值 1262.6, 实验值 1262.8]
肽 VId:	FITC-连接体 2-LSS ₅ ETAB ₅ DLWKLLS ₈ EN-NH ₂ (SEQ ID 40) [C ₁₂₂ H ₁₇₂ N ₂₂ O ₃₁ S 的 ESIMS, [M/2 + H] ⁺ 计算值 1224.6, 实验值 1224.8]
肽 VIe:	生物素-连接体 1-LSS ₅ ETFB ₅ DLWKLLS ₈ EN-NH ₂ (SEQ ID 41) [C ₁₂₂ H ₁₉₂ N ₂₄ O ₃₁ S 的 ESIMS, [M/2 + H] ⁺ 计算值 1260.7, 实验值 1261.2]
肽 VI f:	生物素-连接体 1-LSS ₅ ETAB ₅ DLWKLLS ₈ EN-NH ₂ (SEQ ID 42) [C ₁₁₆ H ₁₈₈ N ₂₄ O ₃₁ S 的 ESIMS, [M/2 + H] ⁺ 计算值 1222.7, 实验值 1222.8]
肽 VIg:	FITC-连接体 2-S ₅ DFSB ₅ YWK ₅ L-NH ₂ (SEQ ID 43) [C ₉₆ H ₁₁₉ N ₁₅ O ₂₀ S 的 ESIMS, [M/2 + H] ⁺ 计算值 916.9, 实验值 917.2]
肽 VIh:	FITC-连接体 2-R ₅ DFSB ₅ YWK ₅ L-NH ₂ (SEQ ID 44) [C ₉₆ H ₁₁₉ N ₁₅ O ₂₀ S 的 ESIMS, [M/2 + H] ⁺ 计算值 916.9, 实验值 917.6]

[0623] 其它缝合肽 VII :靶向 BCL-X_L 的基于 BID-BH3 的肽

[0624]

表 14.	
肽 VIIa:	Ac-EDIIRNIA ₅ HLAB ₅ VGDWN _L DS ₈ SI-NH ₂ (SEQ ID 45) [C ₁₁₇ H ₁₈₅ N ₂₉ O ₃₂ 的 ESIMS, [M/2 + H] ⁺ 计算值 1324.7, 实验值 1325.2]
肽 VIIb:	Ac-NIA ₅ HLAB ₅ VGDWN _L DS ₈ SI-NH ₂ (SEQ ID 46) [C ₉₀ H ₁₃₉ N ₂₁ O ₂₃ 的 ESIMS, [M/2 + H] ⁺ 计算值 1011.58, 实验值 1012.0]
肽 VIIc:	Ac-NIA ₅ HLAB ₅ VGDWN _L DS ₈ -NH ₂ (SEQ ID 47) [C ₈₁ H ₁₂₁ N ₁₉ O ₂₀ 的 ESIMS, [M/2 + H] ⁺ 计算值 911.5, 实验值 912.0]
肽 VIId:	FITC-连接体 2-EDIIRNIA ₅ HLAB ₅ VGDWN _L DS ₈ SI-NH ₂ (SEQ ID 48) [C ₁₃₉ H ₁₉₉ N ₃₁ O ₃₇ S 的 ESIMS, [M/2 + H] ⁺ 计算值 1533.8, 实验值 1534.4]
肽 VIIe:	FITC-连接体 2-NIA ₅ HLAB ₅ VGDWN _L DS ₈ SI-NH ₂ (SEQ ID 49) [C ₁₁₂ H ₁₅₃ N ₂₃ O ₂₈ S 的 ESIMS, [M/2 + H] ⁺ 计算值 1220.6, 实验值 1221.2]
肽 VIIf:	FITC-连接体 2-NIA ₅ HLAB ₅ VGDWN _L DS ₈ -NH ₂ (SEQ ID 50) [C ₁₀₃ H ₁₃₇ N ₂₁ O ₂₅ S 的 ESIMS, [M/2 + H] ⁺ 计算值 1120.6, 实验值 1120.8]

[0625] N_L = 正亮氨酸

[0626] 其它缝合肽 VIII :靶向 Id 蛋白的基于 hE47 的肽

[0627]

表 15.	
肽 VIIIa:	Ac-LS ₅ ILQB ₅ AVQR ₅ ILGLEQQVRER-NH ₂ (SEQ ID 51) [C ₁₁₆ H ₁₉₉ N ₃₁ O ₂₉ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 854.9, 实验值 855.2]
肽 VIIIb:	Ac-LS ₅ ILQB ₅ AVQVILS ₈ LEQQVRER-NH ₂ (SEQ ID 52) [C ₁₂₂ H ₂₁₁ N ₃₁ O ₂₉ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 882.9, 实验值 883.2]
肽 VIIIc:	Ac-LLILQQAVS ₅ VILB ₅ LEQR ₅ VRER-NH ₂ (SEQ ID 53) [C ₁₂₀ H ₂₁₁ N ₃₀ O ₂₈ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 863.9, 实验值 864.0]
肽 VIId:	Ac-LLILQQAVS ₅ VILB ₅ LEQQVRS ₈ R-NH ₂ (SEQ ID 54) [C ₁₂₃ H ₂₁₈ N ₃₁ O ₂₇ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 877.6, 实验值 877.6]
肽 VIIIe:	Ac-LLILS ₅ QAVB ₅ VILR ₅ LEQQVRER-NH ₂ (SEQ ID 55) [C ₁₂₀ H ₂₁₁ N ₃₀ O ₂₈ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 863.9, 实验值 864.4]
肽 VIIIf:	Ac-LLILS ₅ QAVB ₅ VILGLE ₈ QVRER-NH ₂ (SEQ ID 56) [C ₁₂₀ H ₂₁₁ N ₂₉ O ₂₇ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 854.2, 实验值 854.4]
肽 VIIIg:	Ac-LLILS ₅ QAVB ₅ VILB ₅ LEQS ₅ VRER-NH ₂ (SEQ ID 57) [C ₁₂₅ H ₂₁₅ N ₂₉ O ₂₇ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 876.2, 实验值 876.4]
肽 VIIIh:	FITC-连接体 2-LS ₅ ILQB ₅ AVQR ₅ ILGLEQQVRER-NH ₂ (SEQ ID 58) [C ₁₃₈ H ₂₁₆ N ₃₃ O ₃₄ S 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 994.2, 实验值 994.5]
肽 VIIIi:	FITC-连接体 2-LS ₅ ILQB ₅ AVQVILS ₈ LEQQVRER-NH ₂ (SEQ ID 59) [C ₁₄₄ H ₂₂₈ N ₃₃ O ₃₄ S 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1022.2, 实验值 1022.4]
肽 VIIIj:	FITC-连接体 2-LLILQQAVS ₅ VILB ₅ LEQR ₅ VRER-NH ₂ (SEQ ID 60) [C ₁₄₂ H ₂₂₅ N ₃₂ O ₃₃ S 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1003.2, 实验值 1003.6]
肽 VIIIk:	FITC-连接体 2-LLILQQAVS ₅ VILB ₅ LEQQVRS ₈ R-NH ₂ (SEQ ID 61) [C ₁₄₅ H ₂₃₂ N ₃₃ O ₃₂ S 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1016.9, 实验值 1017.2]
肽 VIIIl:	FITC-连接体 2-LLILS ₅ QAVB ₅ VILR ₅ LEQQVRER-NH ₂ (SEQ ID 62) [C ₁₄₂ H ₂₂₅ N ₃₂ O ₃₃ S 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1003.2, 实验值 1003.6]
肽 VIIIm:	FITC-连接体 2-LLILS ₅ QAVB ₅ VILGLE ₈ QVRER-NH ₂ (SEQ ID 63) [C ₁₄₂ H ₂₂₆ N ₃₁ O ₃₂ S 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 993.6, 实验值 994.0]
肽 VIIIn:	FITC-连接体 2-LLILS ₅ QAVB ₅ VILB ₅ LEQS ₅ VRER-NH ₂ (SEQ ID 64) [C ₁₄₇ H ₂₃₂ N ₃₁ O ₃₂ S 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1024.9, 实验值 1015.6]

[0628] 其它缝合肽 IX :靶向 GLP-1 受体的基于 GLP-1 的肽

[0629]

表 16.	
肽 IXa:	HAEGTFTSDVSSYS ₅ EGQB ₅ AKEB ₅ IAWS ₅ VKGR-NH ₂ (SEQ ID 65) [C ₁₅₉ H ₂₄₅ N ₄₀ O ₄₅ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1144.94, 实验值 1145.1]
肽 IXb:	HAEGTFTSDVSSYS ₅ EGQB ₅ AKEFIAS ₈ LVKGR-NH ₂ (SEQ ID 66) [C ₁₅₆ H ₂₄₆ N ₃₉ O ₄₅ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1128.6, 实验值 1128.8]
肽 IXc:	HAEGTFTSDVSSYLEGQS ₅ AKEB ₅ IAWLVS ₈ R-NH ₂ (SEQ ID 67) [C ₁₆₂ H ₂₅₅ N ₄₀ O ₄₅ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1160.3, 实验值 1160.8]

[0630]

肽 IXd:	HAEGTFTSDVSSYLEG S_5 AAKB S_5 FIAB S_5 LVK S_5 R-NH $_2$ (SEQ ID 68) [C $_{160}$ H $_{253}$ N $_{38}$ O $_{42}$ 的 ESIMS, [M/3 + H] $^+$ 计算值 1126.3, 实验值 1126.4]
肽 IXe:	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAK S_5 FIAB S_5 LVK R_5 R-NH $_2$ (SEQ ID 69) [C $_{155}$ H $_{246}$ N $_{39}$ O $_{43}$ 的 ESIMS, [M/3 + H] $^+$ 计算值 1113.9, 实验值 1114.4]
肽 IXf:	HAEGTFTSDR S_8 SSYLEGB S_5 AAKEFI S_8 WLVKGR-NH $_2$ (SEQ ID 70) [C $_{166}$ H $_{256}$ N $_{39}$ O $_{44}$ 的 ESIMS, [M/3 + H] $^+$ 计算值 1166.6, 实验值 1166.4]
肽 IXg:	HAEGTFTSDVSSYLE S_5 QAAB S_5 EFIAWL S_8 KGR-NH $_2$ (SEQ ID 71) [C $_{163}$ H $_{248}$ N $_{39}$ O $_{45}$ 的 ESIMS, [M/3 + H] $^+$ 计算值 1157.2, 实验值 1156.8]
肽 IXh:	HAEGTFTSDVSSR S_8 LEGQAAB S_5 EFIAWL S_8 KGR-NH $_2$ (SEQ ID 72) [C $_{159}$ H $_{248}$ N $_{39}$ O $_{44}$ 的 ESIMS, [M/3 + H] $^+$ 计算值 1135.9, 实验值 1135.6]
肽 IXi:	HAEGTFTSDVSS S_5 YLEB S_5 QAAKEF S_8 AWLVKGR-NH $_2$ (SEQ ID 73) [C $_{165}$ H $_{253}$ N $_{40}$ O $_{44}$ 的 ESIMS, [M/3 + H] $^+$ 计算值 1166.3, 实验值 1166.0]
肽 IXj:	HAEGTFTSD S_5 SSYB S_5 EGQAAK S_8 FLAWLVKGR-NH $_2$ (SEQ ID 74) [C $_{160}$ H $_{245}$ N $_{40}$ O $_{43}$ 的 ESIMS, [M/3 + H] $^+$ 计算值 1138.3, 实验值 1138.0]
肽 IXk:	HAEGTFT S_5 DVSB S_5 YLEGQA S_8 KEFIAWLKGR-NH $_2$ (SEQ ID 75) [C $_{167}$ H $_{257}$ N $_{40}$ O $_{43}$ 的 ESIMS, [M/3 + H] $^+$ 计算值 1170.3, 实验值 1170.0]
肽 IXl:	HAEGTFT S_5 DVSB S_5 YLER S_5 QAAKEFIAWLKGR-NH $_2$ (SEQ ID 76) [C $_{165}$ H $_{253}$ N $_{40}$ O $_{43}$ 的 ESIMS, [M/3 + H] $^+$ 计算值 1161.0, 实验值 1160.8]
肽 IXm:	HAEGTFT S_5 DVSB S_5 YLEB S_5 QAAS S_5 EFIAWLKGR-NH $_2$ (SEQ ID 77) [C $_{169}$ H $_{256}$ N $_{39}$ O $_{43}$ 的 ESIMS, [M/3 + H] $^+$ 计算值 1173.3, 实验值 1173.2]
肽 IXn:	HAEGTFTSDVSS S_5 YLEB S_5 QAAR S_5 EFIAWLKGR-NH $_2$ (SEQ ID 78) [C $_{162}$ H $_{246}$ N $_{39}$ O $_{44}$ 的 ESIMS, [M/3 + H] $^+$ 计算值 1147.3, 实验值 1146.8]

[0631] 其它缝合肽 X: 靶向丙型肝炎病毒的基于 NS5A 的肽

[0632]

表 17.	
肽 Xa:	SGSWLRD S_5 WDWB S_5 CTVLTD S_8 KTWLQSKL-NH $_2$ (SEQ ID 79) [C $_{161}$ H $_{245}$ N $_{38}$ O $_{40}$ S 的 ESIMS, [M/3 + H] $^+$ 计算值 1127.6, 实验值 1127.6]
肽 Xb:	SGSWLRDVWDWL S_5 TVLB S_5 DFKB S_5 WLQ S_5 KL-NH $_2$ (SEQ ID 80) [C $_{174}$ H $_{259}$ N $_{38}$ O $_{37}$ 的 ESIMS, [M/3 + H] $^+$ 计算值 1157.7, 实验值 1157.6]
肽 Xc:	SGSWL S_5 DVWB S_5 WICTVL S_8 DFKTWLQSKL-NH $_2$ (SEQ ID 81) [C $_{167}$ H $_{250}$ N $_{35}$ O $_{37}$ S 的 ESIMS, [M/3 + H] $^+$ 计算值 1123.3, 实验值 1123.6]
肽 Xd:	SGSWL S_5 DVWB S_5 WICR S_5 VLTDFTWLQSKL-NH $_2$ (SEQ ID 82) [C $_{164}$ H $_{244}$ N $_{35}$ O $_{37}$ S 的 ESIMS, [M/3 + H] $^+$ 计算值 1109.3, 实验值 1109.2]
肽 Xe:	SGSWL S_5 DVWB S_5 WICB S_5 VLTS S_5 FKTWLQSKL-NH $_2$ (SEQ ID 83) [C $_{170}$ H $_{254}$ N $_{35}$ O $_{35}$ S 的 ESIMS, [M/3 + H] $^+$ 计算值 1126.0, 实验值 1126.0]
肽 Xf:	SGSWLRDVWS S_5 WICB S_5 VLTD S_8 FKWLQSKL-NH $_2$ (SEQ ID 84) [C $_{169}$ H $_{255}$ N $_{38}$ O $_{36}$ S 的 ESIMS, [M/3 + H] $^+$ 计算值 1141.7, 实验值 1141.6]
肽 Xg:	SGSWLRDVWS S_5 WICB S_5 VLTR S_5 FKTWLQSKL-NH $_2$ (SEQ ID 85) [C $_{166}$ H $_{248}$ N $_{38}$ O $_{35}$ S 的 ESIMS, [M/3 + H] $^+$ 计算值 1123.0, 实验值 1122.8]
肽 Xh:	SGSWLR R_8 VWDWICB S_5 VLTD S_8 FKWLQSKL-NH $_2$ (SEQ ID 86) [C $_{172}$ H $_{261}$ N $_{38}$ O $_{36}$ S 的 ESIMS, [M/3 + H] $^+$ 计算值 1155.7, 实验值 1155.6]
肽 Xi:	Ac-SGSWLRD S_5 WDWB S_5 CTVLTD S_8 KTWLQSKL-NH $_2$ (SEQ ID 87)

[0633]

	[C ₁₆₃ H ₂₄₇ N ₃₈ O ₄₁ S 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1141.6, 实验值 1141.6]
肽 Xj:	Ac-SGSWLRDVWDWLS ₅ TVLB ₅ DFKB ₅ WLQS ₅ KL-NH ₂ (SEQ ID 88) [C ₁₇₆ H ₂₆₁ N ₃₈ O ₃₈ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1171.7, 实验值 1171.6]
肽 Xk:	Ac-SGSWLS ₅ DVWB ₅ WICTVLS ₈ DFKTWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 89) [C ₁₆₉ H ₂₅₂ N ₃₅ O ₃₈ S 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1137.3, 实验值 1137.2]
肽 Xl:	Ac-SGSWLS ₅ DVWB ₅ WICR ₅ VLTDFTKLWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 90) [C ₁₆₆ H ₂₄₆ N ₃₅ O ₃₈ S 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1123.3, 实验值 1123.2]
肽 Xm:	Ac-SGSWLS ₅ DVWB ₅ WICB ₅ VLTS ₅ FKTWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 91) [C ₁₇₂ H ₂₅₆ N ₃₅ O ₃₆ S 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1140.0, 实验值 1140.0]
肽 Xn:	Ac-SGSWLRDVWS ₅ WICB ₅ VLTDFTKLWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 92) [C ₁₇₁ H ₂₅₇ N ₃₈ O ₃₇ S 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1155.7, 实验值 1155.6]
肽 Xo:	Ac-SGSWLRDVWS ₅ WICB ₅ VLTR ₅ FKTWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 93) [C ₁₆₈ H ₂₅₃ N ₃₈ O ₃₆ S 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1137.0, 实验值 1136.8]
肽 Xp:	Ac-SGSWLR ₈ VWDWICB ₅ VLTDFTKLWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 94) [C ₁₇₄ H ₂₆₃ N ₃₈ O ₃₇ S 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1169.7, 实验值 1169.6]
肽 Xq:	Ac-连接体 1-SGSWLRDS ₅ WDWB ₅ CTVLTD ₈ KTWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 95) [C ₁₇₃ H ₂₆₅ N ₄₀ O ₄₅ S 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1218.7, 实验值 1218.6]
肽 Xr:	Ac-连接体 1-SGSWLRDVWDWLS ₅ TVLB ₅ DFKB ₅ WLQS ₅ KL-NH ₂ (SEQ ID 96) [C ₁₈₆ H ₂₇₉ N ₄₀ O ₄₂ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1248.7, 实验值 1248.9]
肽 Xs:	Ac-连接体 1-SGSWLS ₅ DVWB ₅ WICTVLS ₈ DFKTWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 97) [C ₁₇₉ H ₂₇₀ N ₃₇ O ₄₂ S 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1214.4, 实验值 1214.4]
肽 Xt:	Ac-连接体 1-SGSWLS ₅ DVWB ₅ WICR ₅ VLTDFTKLWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 98) [C ₁₇₆ H ₂₆₄ N ₃₇ O ₄₂ S 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1200.3, 实验值 1200.3]
肽 Xu:	Ac-连接体 1-SGSWLS ₅ DVWB ₅ WICB ₅ VLTS ₅ FKTWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 99)
肽 Xv:	Ac-连接体 1-SGSWLRDVW ₅ WICB ₅ VLTDFTKLWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 100) [C ₁₈₁ H ₂₇₅ N ₄₀ O ₄₁ S 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1232.7, 实验值 1232.7]
肽 Xw:	Ac-连接体 1-SGSWLRDVWS ₅ WICB ₅ VLTR ₅ FKTWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 101) [C ₁₇₈ H ₂₇₁ N ₄₀ O ₄₀ S 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1214.0, 实验值 1214.1]
肽 Xx:	Ac-连接体 1-SGSWLR ₈ VWDWICB ₅ VLTDFTKLWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 102) [C ₁₈₄ H ₂₈₁ N ₄₀ O ₄₁ S 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1246.7, 实验值 1246.5]
肽 Xy:	FITC-连接体 1-SGSWLRDS ₅ WDWB ₅ CTVLTD ₈ KTWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 103) [C ₁₉₂ H ₂₇₄ N ₄₁ O ₄₉ S ₂ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1334.4, 实验值 1334.1]
肽 Xz:	FITC-连接体 1-SGSWLRDVWDWLS ₅ TVLB ₅ DFKB ₅ WLQS ₅ KL-NH ₂ (SEQ ID 104) [C ₂₀₅ H ₂₈₈ N ₄₁ O ₄₆ S 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1364.4, 实验值 1364.4]
肽 Xaa:	FITC-连接体 1-SGSWLS ₅ DVWB ₅ WICTVLS ₈ DFKTWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 105) [C ₁₉₈ H ₂₇₉ N ₃₈ O ₄₆ S ₂ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1330.0, 实验值 1330.2]
肽 Xab:	FITC-连接体 1-SGSWLS ₅ DVWB ₅ WICR ₅ VLTDFTKLWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 106) [C ₁₉₅ H ₂₇₃ N ₃₈ O ₄₆ S ₂ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1316.0, 实验值 1316.1]
肽 Xac:	FITC-连接体 1-SGSWLS ₅ DVWB ₅ WICB ₅ VLTS ₅ FKTWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 107)
肽 Xad:	FITC-连接体 1-SGSWLRDVWS ₅ WICB ₅ VLTDFTKLWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID

[0634]

	108) [C ₂₀₀ H ₂₈₁ N ₄₁ O ₄₅ S ₂ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1348.4, 实验值 1348.2]
肽 Xae:	FITC-连接体 1-SGSWLRDVWS ₅ WICB ₅ VLTR ₅ FKTWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 109) [C ₁₉₇ H ₂₈₀ N ₄₁ O ₄₄ S ₂ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1329.7, 实验值 1330.0]
肽 Xaf:	FITC-连接体 1-SGSWLR ₈ VWDWICB ₅ VLTD ₅ FKS ₈ WLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 110) [C ₂₀₃ H ₂₉₀ N ₄₁ O ₄₅ S ₂ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1362.4, 实验值 1362.4]
肽 Xag:	生物素-连接体 1-SGSWLRDS ₅ WDWB ₅ CTVLTD ₈ KTWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 111) [C ₁₈₁ H ₂₇₇ N ₄₂ O ₄₆ S ₂ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1279.7, 实验值 1280.1]
肽 Xah:	生物素-连接体 1-SGSWLRDVWDWIS ₅ TVLB ₅ DFKB ₅ WLQS ₅ KL-NH ₂ (SEQ ID 112) [C ₁₉₄ H ₂₇₆ N ₄₂ O ₄₃ S 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1309.7, 实验值 1310.1]
肽 Xai:	生物素-连接体 1-SGSWLS ₅ DVWB ₅ WICTVLS ₈ DFKTWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 113) [C ₁₈₇ H ₂₈₂ N ₃₉ O ₄₃ S ₂ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1275.4, 实验值 1275.6]
肽 Xaj:	生物素-连接体 1-SGSWLS ₅ DVWB ₅ WICR ₅ VLTD ₅ FKTWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 114) [C ₁₈₄ H ₂₇₆ N ₃₉ O ₄₃ S ₂ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1261.4, 实验值 1261.8]
肽 Xak:	生物素-连接体 1-SGSWLS ₅ DVWB ₅ WICB ₅ VLTS ₅ FKTWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 115)
肽 Xal:	生物素-连接体 1-SGSWLRDVWS ₅ WICB ₅ VLTD ₅ FKS ₈ WLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 116) [C ₁₈₉ H ₂₈₇ N ₄₂ O ₄₂ S ₂ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1293.7, 实验值 1294.2]
肽 Xam:	生物素-连接体 1-SGSWLRDVWS ₅ WICB ₅ VLTR ₅ FKTWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 117) [C ₁₈₆ H ₂₈₃ N ₄₂ O ₄₁ S ₂ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1275.1, 实验值 1275.3]
肽 Xan:	生物素-连接体 1-SGSWLR ₈ VWDWICB ₅ VLTD ₅ FICS ₈ WLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 118) [C ₁₉₂ H ₂₉₃ N ₄₂ O ₄₂ S ₂ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1307.7, 实验值 1308.3]

[0635] 其它缝合肽 XI :靶向 Myc 的基于 Max 的肽

[0636]

表 18.	
肽 XIa:	Ac-KATEYIQYN _L S ₅ RKNB ₅ THQQDIS ₈ DL-NH ₂ (SEQ ID 119) [C ₁₃₃ H ₂₁₂ N ₃₅ O ₃₈ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 992.6, 实验值 992.6]
肽 XIb:	Ac-KATEYIR ₈ YN _L RRKNB ₅ THQQDIS ₈ DL-NH ₂ (SEQ ID 120) [C ₁₃₇ H ₂₂₂ N ₃₇ O ₃₇ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 1015.9, 实验值 1016.3]

[0637] 其它缝合肽 XII :靶向 MITF 的基于 MITF 的肽

[0638]

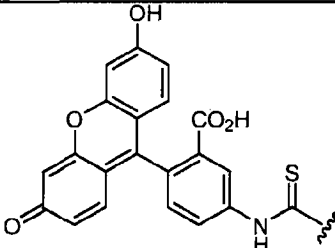
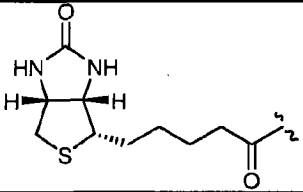
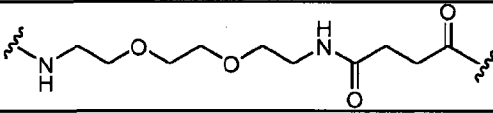
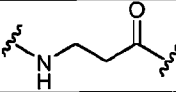
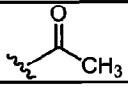
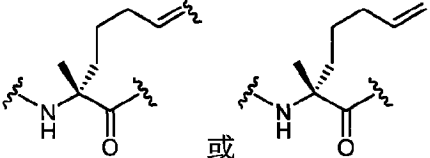
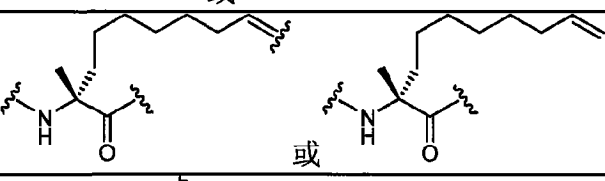
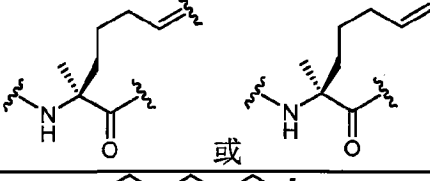
表 19.	
肽 XIIa:	Ac-TILKASVDYS ₅ RKLB ₅ REQQRAS ₈ EL-NH ₂ (SEQ ID 121)

[0639]

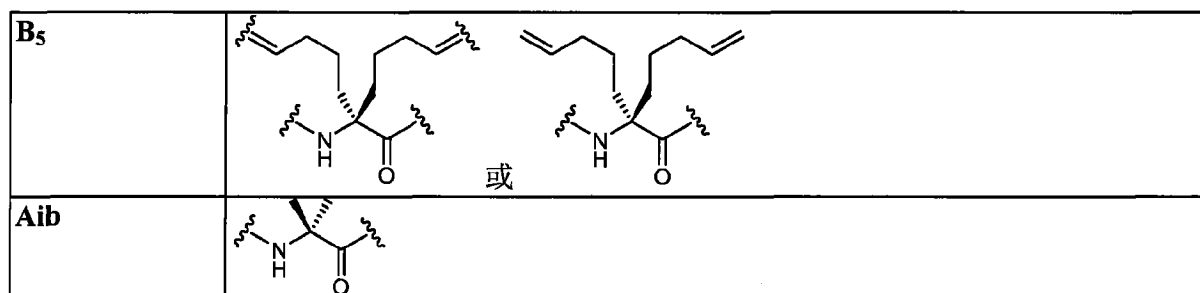
	[C ₁₂₈ H ₂₂₀ N ₃₅ O ₃₃ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 972.6, 实验值 972.8]
肽 XIIb:	Ac-TILKASR ₈ DYIRKLB ₅ REQQRAS ₈ EL-NH ₂ (SEQ ID 122)
	[C ₁₃₂ H ₂₂₈ N ₃₅ O ₃₃ 的 ESIMS, [M/3 + H] ⁺ 计算值 991.3, 实验值 991.4]

[0640] 缩写列表

[0641]

表 20.*	
FITC	
生物素	
连接体 1	
连接体 2	
Ac	
R ₅	
R ₈	
S ₅	
S ₈	

[0642]



[0643] * 其中 $\equiv$ 是指 C-C 双键的 1/2, 其与另一个 C-C 双键的另一个 1/2 连接 (缝合肽的“钉合物”)。

[0644] 其它实施例

[0645] 前述是本发明的某些非限制性优选实施例的描述。所属领域的技术人员应了解, 可在不偏离如随附权利要求书所界定的本发明的精神或范围的情况下对本说明书作出各种改变和修改。

[0001]	序列表			
[0002]	<110> 哈佛大学校长及研究员协会			
[0003]	<120> 缝合多肽			
[0004]	<130>H0824.70040W000			
[0005]	<140>PCT/US 08/058575			
[0006]	<141>2008-03-28			
[0007]	<150>US 60/908,566			
[0008]	<151>2007-03-28			
[0009]	<160>128			
[0010]	<170>PatentIn version 3.5			
[0011]	<210>1			
[0012]	<211>15			
[0013]	<212>PRT			
[0014]	<213> 人工序列			
[0015]	<220>			
[0016]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[0017]	<400>1			
[0018]	Glu Trp Ala Glu Thr Ala Ala Ala Lys Phe Leu Ala Ala His Ala			
[0019]	1	5	10	15
[0020]	<210>2			
[0021]	<211>15			
[0022]	<212>PRT			
[0023]	<213> 人工序列			
[0024]	<220>			
[0025]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[0026]	<220>			
[0027]	<221>MISC_FEATURE			
[0028]	<222>(8)..(8)			
[0029]	<223>Xaa 表示 2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或衍生物			
[0030]	<400>2			
[0031]	Glu Trp Ala Glu Thr Ala Ala Xaa Lys Phe Leu Ala Ala His Ala			
[0032]	1	5	10	15
[0033]	<210>3			
[0034]	<211>15			
[0035]	<212>PRT			
[0036]	<213> 人工序列			
[0037]	<220>			
[0038]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			

[0039]	<220>			
[0040]	<221>misc_feature			
[0041]	<222>(4)..(4)			
[0042]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0043]	<220>			
[0044]	<221>misc_feature			
[0045]	<222>(15)..(15)			
[0046]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物			
[0047]	<400>3			
[0048]	Glu Trp Ala Xaa Thr Ala Ala Ala Lys Phe Leu Ala Ala His Xaa			
[0049]	1	5	10	15
[0050]	<210>4			
[0051]	<211>15			
[0052]	<212>PRT			
[0053]	<213> 人工序列			
[0054]	<220>			
[0055]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[0056]	<220>			
[0057]	<221>misc_feature			
[0058]	<222>(4)..(4)			
[0059]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0060]	<220>			
[0061]	<221>misc_feature			
[0062]	<222>(8)..(8)			
[0063]	<223>Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0064]	<400>4			
[0065]	Glu Trp Ala Xaa Thr Ala Ala Xaa Lys Phe Leu Ala Ala His Ala			
[0066]	1	5	10	15
[0067]	<210>5			
[0068]	<211>15			
[0069]	<212>PRT			
[0070]	<213> 人工序列			
[0071]	<220>			
[0072]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[0073]	<220>			
[0074]	<221>misc_feature			
[0075]	<222>(8)..(8)			
[0076]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0077]	<220>			

[0078]	<221>misc_feature			
[0079]	<222>(15)..(15)			
[0080]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物			
[0081]	<400>5			
[0082]	Glu Trp Ala Glu Thr Ala Ala Xaa Lys Phe Leu Ala Ala His Xaa			
[0083]	1	5	10	15
[0084]	<210>6			
[0085]	<211>15			
[0086]	<212>PRT			
[0087]	<213> 人工序列			
[0088]	<220>			
[0089]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[0090]	<220>			
[0091]	<221>misc_feature			
[0092]	<222>(4)..(4)			
[0093]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0094]	<220>			
[0095]	<221>misc_feature			
[0096]	<222>(8)..(8)			
[0097]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0098]	<400>6			
[0099]	Glu Trp Ala Xaa Thr Ala Ala Xaa Lys Phe Leu Ala Ala His Ala			
[0100]	1	5	10	15
[0101]	<210>7			
[0102]	<211>15			
[0103]	<212>PRT			
[0104]	<213> 人工序列			
[0105]	<220>			
[0106]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[0107]	<220>			
[0108]	<221>misc_feature			
[0109]	<222>(8)..(8)			
[0110]	<223>Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0111]	<220>			
[0112]	<221>misc_feature			
[0113]	<222>(15)..(15)			
[0114]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物			
[0115]	<400>7			
[0116]	Glu Trp Ala Glu Thr Ala Ala Xaa Lys Phe Leu Ala Ala His Xaa			

[0117]	1	5	10	15
[0118]	<210>8			
[0119]	<211>15			
[0120]	<212>PRT			
[0121]	<213> 人工序列			
[0122]	<220>			
[0123]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[0124]	<220>			
[0125]	<221>misc_feature			
[0126]	<222>(4)..(4)			
[0127]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0128]	<220>			
[0129]	<221>misc_feature			
[0130]	<222>(8)..(8)			
[0131]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0132]	<220>			
[0133]	<221>misc_feature			
[0134]	<222>(15)..(15)			
[0135]	<223>Xaa 表示 α - 甲基 - 丙氨酸			
[0136]	<400>8			
[0137]	Glu Trp Ala Xaa Thr Ala Ala Xaa Lys Phe Leu Ala Ala His Xaa			
[0138]	1	5	10	15
[0139]	<210>9			
[0140]	<211>15			
[0141]	<212>PRT			
[0142]	<213> 人工序列			
[0143]	<220>			
[0144]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[0145]	<220>			
[0146]	<221>misc_feature			
[0147]	<222>(4)..(4)			
[0148]	<223>Xaa 表示 α - 甲基 - 丙氨酸			
[0149]	<220>			
[0150]	<221>misc_feature			
[0151]	<222>(8)..(8)			
[0152]	<223>Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0153]	<220>			
[0154]	<221>misc_feature			
[0155]	<222>(15)..(15)			

[0156]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物			
[0157]	<400>9			
[0158]	Glu Trp Ala Xaa Thr Ala Ala Xaa Lys Phe Leu Ala Ala His Xaa			
[0159]	1	5	10	15
[0160]	<210>10			
[0161]	<211>15			
[0162]	<212>PRT			
[0163]	<213> 人工序列			
[0164]	<220>			
[0165]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[0166]	<220>			
[0167]	<221>misc_feature			
[0168]	<222>(4).. (4)			
[0169]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0170]	<220>			
[0171]	<221>misc_feature			
[0172]	<222>(8).. (8)			
[0173]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0174]	<220>			
[0175]	<221>misc_feature			
[0176]	<222>(15).. (15)			
[0177]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物			
[0178]	<400>10			
[0179]	Glu Trp Ala Xaa Thr Ala Ala Xaa Lys Phe Leu Ala Ala His Xaa			
[0180]	1	5	10	15
[0181]	<210>11			
[0182]	<211>15			
[0183]	<212>PRT			
[0184]	<213> 人工序列			
[0185]	<220>			
[0186]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[0187]	<220>			
[0188]	<221>misc_feature			
[0189]	<222>(4).. (4)			
[0190]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0191]	<220>			
[0192]	<221>misc_feature			
[0193]	<222>(8).. (8)			
[0194]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			

[0195]	<220>			
[0196]	<221>misc_feature			
[0197]	<222>(12)..(12)			
[0198]	<223>Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0199]	<400>11			
[0200]	Glu Trp Ala Xaa Thr Ala Ala Xaa Lys Phe Leu Xaa Ala His Ala			
[0201]	1	5	10	15
[0202]	<210>12			
[0203]	<211>15			
[0204]	<212>PRT			
[0205]	<213> 人工序列			
[0206]	<220>			
[0207]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[0208]	<220>			
[0209]	<221>misc_feature			
[0210]	<222>(1)..(1)			
[0211]	<223>Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物			
[0212]	<220>			
[0213]	<221>misc_feature			
[0214]	<222>(8)..(8)			
[0215]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0216]	<220>			
[0217]	<221>misc_feature			
[0218]	<222>(12)..(12)			
[0219]	<223>Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0220]	<400>12			
[0221]	Xaa Trp Ala Glu Thr Ala Ala Xaa Lys Phe Leu Xaa Ala His Ala			
[0222]	1	5	10	15
[0223]	<210>13			
[0224]	<211>15			
[0225]	<212>PRT			
[0226]	<213> 人工序列			
[0227]	<220>			
[0228]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[0229]	<220>			
[0230]	<221>misc_feature			
[0231]	<222>(1)..(1)			
[0232]	<223>Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物			
[0233]	<220>			

[0234]	<221>misc_feature			
[0235]	<222>(8)..(8)			
[0236]	<223>Xaa 表示 2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或衍生物			
[0237]	<220>			
[0238]	<221>misc_feature			
[0239]	<222>(15)..(15)			
[0240]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基-2-甲基癸-9-烯酸或衍生物			
[0241]	<400>13			
[0242]	Xaa Trp Ala Glu Thr Ala Ala Xaa Lys Phe Leu Ala Ala His Xaa			
[0243]	1	5	10	15
[0244]	<210>14			
[0245]	<211>15			
[0246]	<212>PRT			
[0247]	<213>人工序列			
[0248]	<220>			
[0249]	<223>通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[0250]	<220>			
[0251]	<221>misc_feature			
[0252]	<222>(4)..(4)			
[0253]	<223>Xaa 表示 (R)-2-氨基-2-甲基庚-6-烯酸或衍生物			
[0254]	<220>			
[0255]	<221>misc_feature			
[0256]	<222>(8)..(8)			
[0257]	<223>Xaa 表示 2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或衍生物			
[0258]	<220>			
[0259]	<221>misc_feature			
[0260]	<222>(12)..(12)			
[0261]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基-2-甲基庚-6-烯酸或衍生物			
[0262]	<400>14			
[0263]	Glu Trp Ala Xaa Thr Ala Ala Xaa Lys Phe Leu Xaa Ala His Ala			
[0264]	1	5	10	15
[0265]	<210>15			
[0266]	<211>16			
[0267]	<212>PRT			
[0268]	<213>人工序列			
[0269]	<220>			
[0270]	<223>通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[0271]	<220>			
[0272]	<221>misc_feature			

[0273]	<222>(1).. (1)		
[0274]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[0275]	<220>		
[0276]	<221>misc_feature		
[0277]	<222>(5).. (5)		
[0278]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[0279]	<220>		
[0280]	<221>misc_feature		
[0281]	<222>(9).. (9)		
[0282]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[0283]	<220>		
[0284]	<221>misc_feature		
[0285]	<222>(13).. (13)		
[0286]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[0287]	<400>15		
[0288]	Xaa Glu Trp Ala Xaa Thr Ala Ala Xaa Lys Phe Leu Xaa Ala His Ala		
[0289]	1	5	10 15
[0290]	<210>16		
[0291]	<211>15		
[0292]	<212>PRT		
[0293]	<213> 人工序列		
[0294]	<220>		
[0295]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽 - 连接体 1		
[0296]	<220>		
[0297]	<221>misc_feature		
[0298]	<222>(4).. (4)		
[0299]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[0300]	<220>		
[0301]	<221>misc_feature		
[0302]	<222>(8).. (8)		
[0303]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[0304]	<220>		
[0305]	<221>misc_feature		
[0306]	<222>(15).. (15)		
[0307]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物		
[0308]	<400>16		
[0309]	Glu Trp Ala Xaa Thr Ala Ala Xaa Lys Phe Leu Ala Ala His Xaa		
[0310]	1	5	10 15
[0311]	<210>17		

[0312]	<211>15			
[0313]	<212>PRT			
[0314]	<213> 人工序列			
[0315]	<220>			
[0316]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽 - 连接体 1			
[0317]	<220>			
[0318]	<221>misc_feature			
[0319]	<222>(1).. (1)			
[0320]	<223>Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物			
[0321]	<220>			
[0322]	<221>misc_feature			
[0323]	<222>(8).. (8)			
[0324]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0325]	<220>			
[0326]	<221>misc_feature			
[0327]	<222>(15).. (15)			
[0328]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物			
[0329]	<400>17			
[0330]	Xaa Trp Ala Glu Thr Ala Ala Xaa Lys Phe Leu Ala Ala His Xaa			
[0331]	1	5	10	15
[0332]	<210>18			
[0333]	<211>15			
[0334]	<212>PRT			
[0335]	<213> 人工序列			
[0336]	<220>			
[0337]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽 - 连接体 1			
[0338]	<220>			
[0339]	<221>misc_feature			
[0340]	<222>(4).. (4)			
[0341]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0342]	<220>			
[0343]	<221>misc_feature			
[0344]	<222>(8).. (8)			
[0345]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0346]	<220>			
[0347]	<221>misc_feature			
[0348]	<222>(12).. (12)			
[0349]	<223>Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0350]	<400>18			

[0351]	Glu Trp Ala Xaa Thr Ala Ala Xaa Lys Phe Leu Xaa Ala His Ala			
[0352]	1	5	10	15
[0353]	<210>19			
[0354]	<211>15			
[0355]	<212>PRT			
[0356]	<213> 人工序列			
[0357]	<220>			
[0358]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[0359]	<220>			
[0360]	<221>misc_feature			
[0361]	<222>(1)..(1)			
[0362]	<223>Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物			
[0363]	<220>			
[0364]	<221>misc_feature			
[0365]	<222>(8)..(8)			
[0366]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0367]	<220>			
[0368]	<221>misc_feature			
[0369]	<222>(15)..(15)			
[0370]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物			
[0371]	<400>19			
[0372]	Xaa Trp Ala Glu Thr Ala Ala Xaa Lys Phe Leu Ala Ala His Xaa			
[0373]	1	5	10	15
[0374]	<210>20			
[0375]	<211>15			
[0376]	<212>PRT			
[0377]	<213> 人工序列			
[0378]	<220>			
[0379]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[0380]	<220>			
[0381]	<221>misc_feature			
[0382]	<222>(4)..(4)			
[0383]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0384]	<220>			
[0385]	<221>misc_feature			
[0386]	<222>(8)..(8)			
[0387]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0388]	<220>			
[0389]	<221>misc_feature			

[0390]	<222>(12).. (12)			
[0391]	<223>Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0392]	<400>20			
[0393]	Glu Trp Ala Xaa Thr Ala Ala Xaa Lys Phe Leu Xaa Ala His Ala			
[0394]	1	5	10	15
[0395]	<210>21			
[0396]	<211>15			
[0397]	<212>PRT			
[0398]	<213> 人工序列			
[0399]	<220>			
[0400]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[0401]	<400>21			
[0402]	Glu Trp Ala Glu Thr Ala Ala Ala Lys Phe Leu Ala Ala His Ala			
[0403]	1	5	10	15
[0404]	<210>22			
[0405]	<211>15			
[0406]	<212>PRT			
[0407]	<213> 人工序列			
[0408]	<220>			
[0409]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[0410]	<220>			
[0411]	<221>misc_feature			
[0412]	<222>(4).. (4)			
[0413]	<223>Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0414]	<220>			
[0415]	<221>misc_feature			
[0416]	<222>(8).. (8)			
[0417]	<223>Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0418]	<220>			
[0419]	<221>misc_feature			
[0420]	<222>(15).. (15)			
[0421]	<223>Xaa 表示 α - 甲基 - 丙氨酸			
[0422]	<400>22			
[0423]	Glu Trp Ala Xaa Thr Ala Ala Xaa Lys Phe Leu Ala Ala His Xaa			
[0424]	1	5	10	15
[0425]	<210>23			
[0426]	<211>15			
[0427]	<212>PRT			
[0428]	<213> 人工序列			

[0429]	<220>			
[0430]	<223>	通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽		
[0431]	<220>			
[0432]	<221>	misc_feature		
[0433]	<222>	(4).. (4)		
[0434]	<223>	Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[0435]	<220>			
[0436]	<221>	misc_feature		
[0437]	<222>	(8).. (8)		
[0438]	<223>	Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[0439]	<220>			
[0440]	<221>	misc_feature		
[0441]	<222>	(15).. (15)		
[0442]	<223>	Xaa 表示 α - 甲基 - 丙氨酸		
[0443]	<400>	23		
[0444]		Glu Trp Ala Xaa Thr Ala Ala Xaa Lys Phe Leu Ala Ala His Xaa		
[0445]	1	5	10	15
[0446]	<210>	24		
[0447]	<211>	15		
[0448]	<212>	PRT		
[0449]	<213>	人工序列		
[0450]	<220>			
[0451]	<223>	通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽		
[0452]	<220>			
[0453]	<221>	misc_feature		
[0454]	<222>	(4).. (4)		
[0455]	<223>	Xaa 表示 α - 甲基 - 丙氨酸		
[0456]	<220>			
[0457]	<221>	misc_feature		
[0458]	<222>	(8).. (8)		
[0459]	<223>	Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[0460]	<220>			
[0461]	<221>	misc_feature		
[0462]	<222>	(15).. (15)		
[0463]	<223>	Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物		
[0464]	<400>	24		
[0465]		Glu Trp Ala Xaa Thr Ala Ala Xaa Lys Phe Leu Ala Ala His Xaa		
[0466]	1	5	10	15
[0467]	<210>	25		

[0468]	<211>15		
[0469]	<212>PRT		
[0470]	<213> 人工序列		
[0471]	<220>		
[0472]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽		
[0473]	<220>		
[0474]	<221>misc_feature		
[0475]	<222>(4)..(4)		
[0476]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[0477]	<220>		
[0478]	<221>misc_feature		
[0479]	<222>(8)..(8)		
[0480]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[0481]	<220>		
[0482]	<221>misc_feature		
[0483]	<222>(15)..(15)		
[0484]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物		
[0485]	<400>25		
[0486]	Glu Trp Ala Xaa Thr Ala Ala Xaa Lys Phe Leu Ala Ala His Xaa		
[0487]	1	5	10 15
[0488]	<210>26		
[0489]	<211>15		
[0490]	<212>PRT		
[0491]	<213> 人工序列		
[0492]	<220>		
[0493]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽		
[0494]	<220>		
[0495]	<221>misc_feature		
[0496]	<222>(4)..(4)		
[0497]	<223>Xaa 表示 α - 甲基 - 丙氨酸		
[0498]	<220>		
[0499]	<221>misc_feature		
[0500]	<222>(8)..(8)		
[0501]	<223>Xaa 表示 α - 甲基 - 丙氨酸		
[0502]	<220>		
[0503]	<221>misc_feature		
[0504]	<222>(15)..(15)		
[0505]	<223>Xaa 表示 α - 甲基 - 丙氨酸		
[0506]	<400>26		

[0507]	Glu Trp Ser Xaa Thr Asp Asn Xaa Lys Gln Glu Ala Asp Arg Xaa														
[0508]	1			5					10					15	
[0509]	<210>27														
[0510]	<211>15														
[0511]	<212>PRT														
[0512]	<213> 人工序列														
[0513]	<220>														
[0514]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽														
[0515]	<220>														
[0516]	<221>misc_feature														
[0517]	<222>(4)..(4)														
[0518]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物														
[0519]	<220>														
[0520]	<221>misc_feature														
[0521]	<222>(8)..(8)														
[0522]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物														
[0523]	<220>														
[0524]	<221>misc_feature														
[0525]	<222>(15)..(15)														
[0526]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物														
[0527]	<400>27														
[0528]	Glu Trp Ser Xaa Thr Asp Asn Xaa Lys Gln Glu Ala Asp Arg Xaa														
[0529]	1			5					10					15	
[0530]	<210>28														
[0531]	<211>15														
[0532]	<212>PRT														
[0533]	<213> 人工序列														
[0534]	<220>														
[0535]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽														
[0536]	<220>														
[0537]	<221>misc_feature														
[0538]	<222>(4)..(4)														
[0539]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物														
[0540]	<220>														
[0541]	<221>misc_feature														
[0542]	<222>(8)..(8)														
[0543]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物														
[0544]	<220>														
[0545]	<221>misc_feature														

[0546]	<222>(12)..(12)			
[0547]	<223>Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0548]	<400>28			
[0549]	Glu Trp Ser Xaa Thr Asp Asn Xaa Lys Gln Glu Xaa Asp Arg Ala			
[0550]	1	5	10	15
[0551]	<210>29			
[0552]	<211>17			
[0553]	<212>PRT			
[0554]	<213> 人工序列			
[0555]	<220>			
[0556]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[0557]	<220>			
[0558]	<221>misc_feature			
[0559]	<222>(4)..(4)			
[0560]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0561]	<220>			
[0562]	<221>misc_feature			
[0563]	<222>(8)..(8)			
[0564]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0565]	<220>			
[0566]	<221>misc_feature			
[0567]	<222>(15)..(15)			
[0568]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物			
[0569]	<400>29			
[0570]	Thr Arg Gln Xaa Arg Arg Asn Xaa Arg Arg Arg Trp Arg Glu Xaa Gln			
[0571]	1	5	10	15
[0572]	Arg			
[0573]	<210>30			
[0574]	<211>17			
[0575]	<212>PRT			
[0576]	<213> 人工序列			
[0577]	<220>			
[0578]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[0579]	<220>			
[0580]	<221>misc_feature			
[0581]	<222>(4)..(4)			
[0582]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0583]	<220>			
[0584]	<221>misc_feature			

[0585]	<222>(8)..(8)		
[0586]	<223>Xaa 表示 2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或衍生物		
[0587]	<220>		
[0588]	<221>misc_feature		
[0589]	<222>(12)..(12)		
[0590]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基-2-甲基庚-6-烯酸或衍生物		
[0591]	<400>30		
[0592]	Thr Arg Gln Xaa Arg Arg Asn Xaa Trp Arg Arg Xaa Arg Glu Arg Gln		
[0593]	1	5	10 15
[0594]	Arg		
[0595]	<210>31		
[0596]	<211>17		
[0597]	<212>PRT		
[0598]	<213>人工序列		
[0599]	<220>		
[0600]	<223>通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽		
[0601]	<220>		
[0602]	<221>misc_feature		
[0603]	<222>(4)..(4)		
[0604]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基-2-甲基庚-6-烯酸或衍生物		
[0605]	<220>		
[0606]	<221>misc_feature		
[0607]	<222>(8)..(8)		
[0608]	<223>Xaa 表示 2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或衍生物		
[0609]	<220>		
[0610]	<221>misc_feature		
[0611]	<222>(15)..(15)		
[0612]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基-2-甲基癸-9-烯酸或衍生物		
[0613]	<400>31		
[0614]	Thr Arg Gln Xaa Arg Arg Asn Xaa Arg Arg Arg Trp Arg Glu Xaa Gln		
[0615]	1	5	10 15
[0616]	Arg		
[0617]	<210>32		
[0618]	<211>17		
[0619]	<212>PRT		
[0620]	<213>人工序列		
[0621]	<220>		
[0622]	<223>通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽		
[0623]	<220>		

[0624]	<221>misc_feature			
[0625]	<222>(4)..(4)			
[0626]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0627]	<220>			
[0628]	<221>misc_feature			
[0629]	<222>(8)..(8)			
[0630]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0631]	<220>			
[0632]	<221>misc_feature			
[0633]	<222>(12)..(12)			
[0634]	<223>Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0635]	<400>32			
[0636]	Thr Arg Gln Xaa Arg Arg Asn Xaa Trp Arg Arg Xaa Arg Glu Arg Gln			
[0637]	1 5 10 15			
[0638]	Arg			
[0639]	<210>33			
[0640]	<211>15			
[0641]	<212>PRT			
[0642]	<213> 人工序列			
[0643]	<220>			
[0644]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[0645]	<220>			
[0646]	<221>misc_feature			
[0647]	<222>(3)..(3)			
[0648]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0649]	<220>			
[0650]	<221>misc_feature			
[0651]	<222>(7)..(7)			
[0652]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0653]	<220>			
[0654]	<221>misc_feature			
[0655]	<222>(14)..(14)			
[0656]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物			
[0657]	<400>33			
[0658]	Ile Leu Xaa Met Ala Val Xaa His Met Lys Ser Leu Arg Xaa Thr			
[0659]	1 5 10 15			
[0660]	<210>34			
[0661]	<211>15			
[0662]	<212>PRT			

[0663]	<213> 人工序列		
[0664]	<220>		
[0665]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽		
[0666]	<220>		
[0667]	<221>misc_feature		
[0668]	<222>(7)..(7)		
[0669]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[0670]	<220>		
[0671]	<221>misc_feature		
[0672]	<222>(11)..(11)		
[0673]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[0674]	<220>		
[0675]	<221>misc_feature		
[0676]	<222>(15)..(15)		
[0677]	<223>Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[0678]	<400>34		
[0679]	Ile Leu Arg Met Ala Val Xaa His Met Lys Xaa Leu Arg Gly Xaa		
[0680]	1	5	10 15
[0681]	<210>35		
[0682]	<211>15		
[0683]	<212>PRT		
[0684]	<213> 人工序列		
[0685]	<220>		
[0686]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽		
[0687]	<220>		
[0688]	<221>misc_feature		
[0689]	<222>(3)..(3)		
[0690]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[0691]	<220>		
[0692]	<221>misc_feature		
[0693]	<222>(7)..(7)		
[0694]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[0695]	<220>		
[0696]	<221>misc_feature		
[0697]	<222>(14)..(14)		
[0698]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物		
[0699]	<400>35		
[0700]	Ile Leu Xaa Met Ala Val Xaa His Met Lys Ser Leu Arg Xaa Thr		
[0701]	1	5	10 15

[0702]	<210>36		
[0703]	<211>15		
[0704]	<212>PRT		
[0705]	<213> 人工序列		
[0706]	<220>		
[0707]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽		
[0708]	<220>		
[0709]	<221>misc_feature		
[0710]	<222>(7).. (7)		
[0711]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[0712]	<220>		
[0713]	<221>misc_feature		
[0714]	<222>(11).. (11)		
[0715]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[0716]	<400>36		
[0717]	Ile Leu Arg Met Ala Val Xaa His Met Lys Xaa Leu Arg Gly Arg		
[0718]	1	5	10 15
[0719]	<210>37		
[0720]	<211>16		
[0721]	<212>PRT		
[0722]	<213> 人工序列		
[0723]	<220>		
[0724]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽		
[0725]	<220>		
[0726]	<221>misc_feature		
[0727]	<222>(3).. (3)		
[0728]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[0729]	<220>		
[0730]	<221>misc_feature		
[0731]	<222>(7).. (7)		
[0732]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[0733]	<220>		
[0734]	<221>misc_feature		
[0735]	<222>(14).. (14)		
[0736]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物		
[0737]	<400>37		
[0738]	Leu Ser Xaa Glu Thr Phe Xaa Asp Leu Trp Lys Leu Leu Xaa Glu Asn		
[0739]	1	5	10 15
[0740]	<210>38		

[0741]	<211>16		
[0742]	<212>PRT		
[0743]	<213> 人工序列		
[0744]	<220>		
[0745]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽		
[0746]	<220>		
[0747]	<221>misc_feature		
[0748]	<222>(3)..(3)		
[0749]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[0750]	<220>		
[0751]	<221>misc_feature		
[0752]	<222>(7)..(7)		
[0753]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[0754]	<220>		
[0755]	<221>misc_feature		
[0756]	<222>(14)..(14)		
[0757]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物		
[0758]	<400>38		
[0759]	Leu Ser Xaa Glu Thr Ala Xaa Asp Leu Trp Lys Leu Leu Xaa Glu Asn		
[0760]	1	5	10 15
[0761]	<210>39		
[0762]	<211>16		
[0763]	<212>PRT		
[0764]	<213> 人工序列		
[0765]	<220>		
[0766]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽		
[0767]	<220>		
[0768]	<221>misc_feature		
[0769]	<222>(3)..(3)		
[0770]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[0771]	<220>		
[0772]	<221>misc_feature		
[0773]	<222>(7)..(7)		
[0774]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[0775]	<220>		
[0776]	<221>misc_feature		
[0777]	<222>(14)..(14)		
[0778]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物		
[0779]	<400>39		

[0780]	Leu Ser Xaa Glu Thr Phe Xaa Asp Leu Trp Lys Leu Leu Xaa Glu Asn	
[0781]	1	15
[0782]	<210>40	
[0783]	<211>16	
[0784]	<212>PRT	
[0785]	<213> 人工序列	
[0786]	<220>	
[0787]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽	
[0788]	<220>	
[0789]	<221>misc_feature	
[0790]	<222>(3)..(3)	
[0791]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物	
[0792]	<220>	
[0793]	<221>misc_feature	
[0794]	<222>(7)..(7)	
[0795]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物	
[0796]	<220>	
[0797]	<221>misc_feature	
[0798]	<222>(14)..(14)	
[0799]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物	
[0800]	<400>40	
[0801]	Leu Ser Xaa Glu Thr Ala Xaa Asp Leu Trp Lys Leu Leu Xaa Glu Asn	
[0802]	1	15
[0803]	<210>41	
[0804]	<211>16	
[0805]	<212>PRT	
[0806]	<213> 人工序列	
[0807]	<220>	
[0808]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽	
[0809]	<220>	
[0810]	<221>misc_feature	
[0811]	<222>(3)..(3)	
[0812]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物	
[0813]	<220>	
[0814]	<221>misc_feature	
[0815]	<222>(7)..(7)	
[0816]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物	
[0817]	<220>	
[0818]	<221>misc_feature	

[0819]	<222>(14).. (14)
[0820]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物
[0821]	<400>41
[0822]	Leu Ser Xaa Glu Thr Phe Xaa Asp Leu Trp Lys Leu Leu Xaa Glu Asn
[0823]	1 5 10 15
[0824]	<210>42
[0825]	<211>16
[0826]	<212>PRT
[0827]	<213> 人工序列
[0828]	<220>
[0829]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽
[0830]	<220>
[0831]	<221>misc_feature
[0832]	<222>(3).. (3)
[0833]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物
[0834]	<220>
[0835]	<221>misc_feature
[0836]	<222>(7).. (7)
[0837]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物
[0838]	<220>
[0839]	<221>misc_feature
[0840]	<222>(14).. (14)
[0841]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物
[0842]	<400>42
[0843]	Leu Ser Xaa Glu Thr Ala Xaa Asp Leu Trp Lys Leu Leu Xaa Glu Asn
[0844]	1 5 10 15
[0845]	<210>43
[0846]	<211>10
[0847]	<212>PRT
[0848]	<213> 人工序列
[0849]	<220>
[0850]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽
[0851]	<220>
[0852]	<221>misc_feature
[0853]	<222>(1).. (1)
[0854]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物
[0855]	<220>
[0856]	<221>misc_feature
[0857]	<222>(5).. (5)

- [0858] <223>Xaa 表示 2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或钉合衍生物
- [0859] <220>
- [0860] <221>misc_feature
- [0861] <222>(9)..(9)
- [0862] <223>Xaa 表示 (R)-2-氨基-2-甲基庚-6-烯酸或钉合衍生物
- [0863] <400>43
- [0864] Xaa Asp Phe Ser Xaa Tyr Trp Lys Xaa Leu
- [0865] 1 5 10
- [0866] <210>44
- [0867] <211>10
- [0868] <212>PRT
- [0869] <213>人工序列
- [0870] <220>
- [0871] <223>通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽
- [0872] <220>
- [0873] <221>misc_feature
- [0874] <222>(1)..(1)
- [0875] <223>Xaa 表示 (R)-2-氨基-2-甲基庚-6-烯酸或钉合衍生物
- [0876] <220>
- [0877] <221>misc_feature
- [0878] <222>(5)..(5)
- [0879] <223>Xaa 表示 2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或钉合衍生物
- [0880] <220>
- [0881] <221>misc_feature
- [0882] <222>(9)..(9)
- [0883] <223>Xaa 表示 (S)-2-氨基-2-甲基庚-6-烯酸或钉合衍生物
- [0884] <400>44
- [0885] Xaa Asp Phe Ser Xaa Tyr Trp Lys Xaa Leu
- [0886] 1 5 10
- [0887] <210>45
- [0888] <211>22
- [0889] <212>PRT
- [0890] <213>人工序列
- [0891] <220>
- [0892] <223>通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽
- [0893] <220>
- [0894] <221>misc_feature
- [0895] <222>(9)..(9)
- [0896] <223>Xaa 表示 (S)-2-氨基-2-甲基庚-6-烯酸或钉合衍生物

[0897]	<220>
[0898]	<221>misc_feature
[0899]	<222>(13)..(13)
[0900]	<223>Xaa表示2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或衍生物
[0901]	<220>
[0902]	<221>misc_feature
[0903]	<222>(18)..(18)
[0904]	<223>Xaa表示Nle(正亮氨酸)
[0905]	<220>
[0906]	<221>misc_feature
[0907]	<222>(20)..(20)
[0908]	<223>Xaa表示(S)-2-氨基-2-甲基癸-9-烯酸或衍生物
[0909]	<400>45
[0910]	Glu Asp Ile Ile Arg Asn Ile Ala Xaa His Leu Ala Xaa Val Gly Asp
[0911]	1 5 10 15
[0912]	Trp Xaa Asp Xaa Ser Ile
[0913]	20
[0914]	<210>46
[0915]	<211>17
[0916]	<212>PRT
[0917]	<213>人工序列
[0918]	<220>
[0919]	<223>通过基于Fmoc的固相肽合成而合成的合成肽
[0920]	<220>
[0921]	<221>misc_feature
[0922]	<222>(4)..(4)
[0923]	<223>Xaa表示(S)-2-氨基-2-甲基庚-6-烯酸或衍生物
[0924]	<220>
[0925]	<221>misc_feature
[0926]	<222>(8)..(8)
[0927]	<223>Xaa表示2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或衍生物
[0928]	<220>
[0929]	<221>misc_feature
[0930]	<222>(13)..(13)
[0931]	<223>Xaa表示Nle(正亮氨酸)
[0932]	<220>
[0933]	<221>misc_feature
[0934]	<222>(15)..(15)
[0935]	<223>Xaa表示(S)-2-氨基-2-甲基癸-9-烯酸或衍生物

[0936]	<400>46			
[0937]	Asn Ile Ala Xaa His Leu Ala Xaa Val Gly Asp Trp Xaa Asp Xaa Ser			
[0938]	1	5	10	15
[0939]	Ile			
[0940]	<210>47			
[0941]	<211>15			
[0942]	<212>PRT			
[0943]	<213> 人工序列			
[0944]	<220>			
[0945]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[0946]	<220>			
[0947]	<221>misc_feature			
[0948]	<222>(4).. (4)			
[0949]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0950]	<220>			
[0951]	<221>misc_feature			
[0952]	<222>(8).. (8)			
[0953]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[0954]	<220>			
[0955]	<221>misc_feature			
[0956]	<222>(13).. (13)			
[0957]	<223>Xaa 表示 Nle(正亮氨酸)			
[0958]	<220>			
[0959]	<221>misc_feature			
[0960]	<222>(15).. (15)			
[0961]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物			
[0962]	<400>47			
[0963]	Asn Ile Ala Xaa His Leu Ala Xaa Val Gly Asp Trp Xaa Asp Xaa			
[0964]	1	5	10	15
[0965]	<210>48			
[0966]	<211>22			
[0967]	<212>PRT			
[0968]	<213> 人工序列			
[0969]	<220>			
[0970]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[0971]	<220>			
[0972]	<221>misc_feature			
[0973]	<222>(9).. (9)			
[0974]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			

[0975]	<220>
[0976]	<221>misc_feature
[0977]	<222>(13)..(13)
[0978]	<223>Xaa表示2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或钌合衍生物
[0979]	<220>
[0980]	<221>misc_feature
[0981]	<222>(18)..(18)
[0982]	<223>Xaa表示Nle(正亮氨酸)
[0983]	<220>
[0984]	<221>misc_feature
[0985]	<222>(20)..(20)
[0986]	<223>Xaa表示(S)-2-氨基-2-甲基癸-9-烯酸或钌合衍生物
[0987]	<400>48
[0988]	Glu Asp Ile Ile Arg Asn Ile Ala Xaa His Leu Ala Xaa Val Gly Asp
[0989]	1 5 10 15
[0990]	Trp Xaa Asp Xaa Ser Ile
[0991]	20
[0992]	<210>49
[0993]	<211>17
[0994]	<212>PRT
[0995]	<213>人工序列
[0996]	<220>
[0997]	<223>通过基于Fmoc的固相肽合成而合成的合成肽
[0998]	<220>
[0999]	<221>misc_feature
[1000]	<222>(4)..(4)
[1001]	<223>Xaa表示(S)-2-氨基-2-甲基庚-6-烯酸或钌合衍生物
[1002]	<220>
[1003]	<221>misc_feature
[1004]	<222>(8)..(8)
[1005]	<223>Xaa表示2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或钌合衍生物
[1006]	<220>
[1007]	<221>misc_feature
[1008]	<222>(13)..(13)
[1009]	<223>Xaa表示Nle(正亮氨酸)
[1010]	<220>
[1011]	<221>misc_feature
[1012]	<222>(15)..(15)
[1013]	<223>Xaa表示(S)-2-氨基-2-甲基癸-9-烯酸或钌合衍生物

[1014]	<400>49			
[1015]	Asn Ile Ala Xaa His Leu Ala Xaa Val Gly Asp Trp Xaa Asp Xaa Ser			
[1016]	1	5	10	15
[1017]	Ile			
[1018]	<210>50			
[1019]	<211>15			
[1020]	<212>PRT			
[1021]	<213> 人工序列			
[1022]	<220>			
[1023]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[1024]	<220>			
[1025]	<221>misc_feature			
[1026]	<222>(4).. (4)			
[1027]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[1028]	<220>			
[1029]	<221>misc_feature			
[1030]	<222>(8).. (8)			
[1031]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[1032]	<220>			
[1033]	<221>misc_feature			
[1034]	<222>(13).. (13)			
[1035]	<223>Xaa 表示 Nle(正亮氨酸)			
[1036]	<220>			
[1037]	<221>misc_feature			
[1038]	<222>(15).. (15)			
[1039]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物			
[1040]	<400>50			
[1041]	Asn Ile Ala Xaa His Leu Ala Xaa Val Gly Asp Trp Xaa Asp Xaa			
[1042]	1	5	10	15
[1043]	<210>51			
[1044]	<211>21			
[1045]	<212>PRT			
[1046]	<213> 人工序列			
[1047]	<220>			
[1048]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[1049]	<220>			
[1050]	<221>misc_feature			
[1051]	<222>(2).. (2)			
[1052]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			

[1053]	<220>
[1054]	<221>misc_feature
[1055]	<222>(6)..(6)
[1056]	<223>Xaa 表示 2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或钉合衍生物
[1057]	<220>
[1058]	<221>misc_feature
[1059]	<222>(10)..(10)
[1060]	<223>Xaa 表示 (R)-2-氨基-2-甲基庚-6-烯酸或钉合衍生物
[1061]	<400>51
[1062]	Leu Xaa Ile Leu Gln Xaa Ala Val Gln Xaa Ile Leu Gly Leu Glu Gln
[1063]	1 5 10 15
[1064]	Gln Val Arg Glu Arg
[1065]	20
[1066]	<210>52
[1067]	<211>21
[1068]	<212>PRT
[1069]	<213>人工序列
[1070]	<220>
[1071]	<223>通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽
[1072]	<220>
[1073]	<221>misc_feature
[1074]	<222>(2)..(2)
[1075]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基-2-甲基庚-6-烯酸或钉合衍生物
[1076]	<220>
[1077]	<221>misc_feature
[1078]	<222>(6)..(6)
[1079]	<223>Xaa 表示 2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或钉合衍生物
[1080]	<220>
[1081]	<221>misc_feature
[1082]	<222>(13)..(13)
[1083]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基-2-甲基癸-9-烯酸或钉合衍生物
[1084]	<400>52
[1085]	Leu Xaa Ile Leu Gln Xaa Ala Val Gln Val Ile Leu Xaa Leu Glu Gln
[1086]	1 5 10 15
[1087]	Gln Val Arg Glu Arg
[1088]	20
[1089]	<210>53
[1090]	<211>21
[1091]	<212>PRT

[1131]	Leu Leu Ile Leu Gln Gln Ala Val Xaa Val Ile Leu Xaa Leu Glu Gln
[1132]	1 5 10 15
[1133]	Gln Val Arg Xaa Arg
[1134]	20
[1135]	<210>55
[1136]	<211>21
[1137]	<212>PRT
[1138]	<213> 人工序列
[1139]	<220>
[1140]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽
[1141]	<220>
[1142]	<221>misc_feature
[1143]	<222>(5).. (5)
[1144]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物
[1145]	<220>
[1146]	<221>misc_feature
[1147]	<222>(9).. (9)
[1148]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物
[1149]	<220>
[1150]	<221>misc_feature
[1151]	<222>(13).. (13)
[1152]	<223>Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物
[1153]	<400>55
[1154]	Leu Leu Ile Leu Xaa Gln Ala Val Xaa Val Ile Leu Xaa Leu Glu Gln
[1155]	1 5 10 15
[1156]	Gln Val Arg Glu Arg
[1157]	20
[1158]	<210>56
[1159]	<211>21
[1160]	<212>PRT
[1161]	<213> 人工序列
[1162]	<220>
[1163]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成
[1164]	<220>
[1165]	<221>misc_feature
[1166]	<222>(5).. (5)
[1167]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物
[1168]	<220>
[1169]	<221>misc_feature

[1170]	<222>(9)..(9)		
[1171]	<223>Xaa 表示 2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或衍生物		
[1172]	<220>		
[1173]	<221>misc_feature		
[1174]	<222>(16)..(16)		
[1175]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基-2-甲基癸-9-烯酸或衍生物		
[1176]	<400>56		
[1177]	Leu Leu Ile Leu Xaa Gln Ala Val Xaa Val Ile Leu Gly Leu Glu Xaa		
[1178]	1 5 10 15		
[1179]	Gln Val Arg Glu Arg		
[1180]	20		
[1181]	<210>57		
[1182]	<211>21		
[1183]	<212>PRT		
[1184]	<213>人工序列		
[1185]	<220>		
[1186]	<223>通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽		
[1187]	<220>		
[1188]	<221>misc_feature		
[1189]	<222>(5)..(5)		
[1190]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基-2-甲基庚-6-烯酸或衍生物		
[1191]	<220>		
[1192]	<221>misc_feature		
[1193]	<222>(9)..(9)		
[1194]	<223>Xaa 表示 2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或衍生物		
[1195]	<220>		
[1196]	<221>misc_feature		
[1197]	<222>(13)..(13)		
[1198]	<223>Xaa 表示 2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或衍生物		
[1199]	<220>		
[1200]	<221>misc_feature		
[1201]	<222>(17)..(17)		
[1202]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基-2-甲基庚-6-烯酸或衍生物		
[1203]	<400>57		
[1204]	Leu Leu Ile Leu Xaa Gln Ala Val Xaa Val Ile Leu Xaa Leu Glu Gln		
[1205]	1 5 10 15		
[1206]	Xaa Val Arg Glu Arg		
[1207]	20		
[1208]	<210>58		

[1248]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物			
[1249]	<400>59			
[1250]	Leu Xaa Ile Leu Gln Xaa Ala Val Gln Val Ile Leu Xaa Leu Glu Gln			
[1251]	1	5	10	15
[1252]	Gln Val Arg Glu Arg			
[1253]	20			
[1254]	<210>60			
[1255]	<211>21			
[1256]	<212>PRT			
[1257]	<213> 人工序列			
[1258]	<220>			
[1259]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[1260]	<220>			
[1261]	<221>misc_feature			
[1262]	<222>(9).. (9)			
[1263]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[1264]	<220>			
[1265]	<221>misc_feature			
[1266]	<222>(13).. (13)			
[1267]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[1268]	<220>			
[1269]	<221>misc_feature			
[1270]	<222>(17).. (17)			
[1271]	<223>Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[1272]	<400>60			
[1273]	Leu Leu Ile Leu Gln Gln Ala Val Xaa Val Ile Leu Xaa Leu Glu Gln			
[1274]	1	5	10	15
[1275]	Xaa Val Arg Glu Arg			
[1276]	20			
[1277]	<210>61			
[1278]	<211>21			
[1279]	<212>PRT			
[1280]	<213> 人工序列			
[1281]	<220>			
[1282]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[1283]	<220>			
[1284]	<221>misc_feature			
[1285]	<222>(9).. (9)			
[1286]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			

[1287]	<220>
[1288]	<221>misc_feature
[1289]	<222>(13)..(13)
[1290]	<223>Xaa 表示 2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或衍生物
[1291]	<220>
[1292]	<221>misc_feature
[1293]	<222>(20)..(20)
[1294]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基-2-甲基癸-9-烯酸或衍生物
[1295]	<400>61
[1296]	Leu Leu Ile Leu Gln Gln Ala Val Xaa Val Ile Leu Xaa Leu Glu Gln
[1297]	1 5 10 15
[1298]	Gln Val Arg Xaa Arg
[1299]	20
[1300]	<210>62
[1301]	<211>21
[1302]	<212>PRT
[1303]	<213>人工序列
[1304]	<220>
[1305]	<223>通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽
[1306]	<220>
[1307]	<221>misc_feature
[1308]	<222>(5)..(5)
[1309]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基-2-甲基庚-6-烯酸或衍生物
[1310]	<220>
[1311]	<221>misc_feature
[1312]	<222>(9)..(9)
[1313]	<223>Xaa 表示 2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或衍生物
[1314]	<220>
[1315]	<221>misc_feature
[1316]	<222>(13)..(13)
[1317]	<223>Xaa 表示 (R)-2-氨基-2-甲基庚-6-烯酸或衍生物
[1318]	<400>62
[1319]	Leu Leu Ile Leu Xaa Gln Ala Val Xaa Val Ile Leu Xaa Leu Glu Gln
[1320]	1 5 10 15
[1321]	Gln Val Arg Glu Arg
[1322]	20
[1323]	<210>63
[1324]	<211>21
[1325]	<212>PRT

[1365]	<221>misc_feature			
[1366]	<222>(17).. (17)			
[1367]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[1368]	<400>64			
[1369]	Leu Leu Ile Leu Xaa Gln Ala Val Xaa Val Ile Leu Xaa Leu Glu Gln			
[1370]	1	5	10	15
[1371]	Xaa Val Arg Glu Arg			
[1372]	20			
[1373]	<210>65			
[1374]	<211>30			
[1375]	<212>PRT			
[1376]	<213> 人工序列			
[1377]	<220>			
[1378]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[1379]	<220>			
[1380]	<221>misc_feature			
[1381]	<222>(14).. (14)			
[1382]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[1383]	<220>			
[1384]	<221>misc_feature			
[1385]	<222>(18).. (18)			
[1386]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[1387]	<220>			
[1388]	<221>misc_feature			
[1389]	<222>(22).. (22)			
[1390]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[1391]	<220>			
[1392]	<221>misc_feature			
[1393]	<222>(26).. (26)			
[1394]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[1395]	<400>65			
[1396]	His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Xaa Glu Gly			
[1397]	1	5	10	15
[1398]	Gln Xaa Ala Lys Glu Xaa Ile Ala Trp Xaa Val Lys Gly Arg			
[1399]	20	25	30	
[1400]	<210>66			
[1401]	<211>30			
[1402]	<212>PRT			
[1403]	<213> 人工序列			

- [1404] <220>
- [1405] <223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽
- [1406] <220>
- [1407] <221>misc_feature
- [1408] <222>(14)..(14)
- [1409] <223>Xaa 表示 (S)-2-氨基-2-甲基庚-6-烯酸或钉合衍生物
- [1410] <220>
- [1411] <221>misc_feature
- [1412] <222>(18)..(18)
- [1413] <223>Xaa 表示 2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或钉合衍生物
- [1414] <220>
- [1415] <221>misc_feature
- [1416] <222>(25)..(25)
- [1417] <223>Xaa 表示 (S)-2-氨基-2-甲基癸-9-烯酸或钉合衍生物
- [1418] <400>66
- [1419] His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Xaa Glu Gly
- [1420] 1 5 10 15
- [1421] Gln Xaa Ala Lys Glu Phe Ile Ala Xaa Leu Val Lys Gly Arg
- [1422] 20 25 30
- [1423] <210>67
- [1424] <211>30
- [1425] <212>PRT
- [1426] <213>人工序列
- [1427] <220>
- [1428] <223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽
- [1429] <220>
- [1430] <221>misc_feature
- [1431] <222>(18)..(18)
- [1432] <223>Xaa 表示 (S)-2-氨基-2-甲基庚-6-烯酸或钉合衍生物
- [1433] <220>
- [1434] <221>misc_feature
- [1435] <222>(22)..(22)
- [1436] <223>Xaa 表示 2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或钉合衍生物
- [1437] <220>
- [1438] <221>misc_feature
- [1439] <222>(29)..(29)
- [1440] <223>Xaa 表示 (S)-2-氨基-2-甲基癸-9-烯酸或钉合衍生物
- [1441] <400>67
- [1442] His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

[1443]	1	5	10	15
[1444]	Gln Xaa Ala Lys Glu Xaa Ile Ala Trp Leu Val Lys Xaa Arg			
[1445]	20	25	30	
[1446]	<210>68			
[1447]	<211>30			
[1448]	<212>PRr			
[1449]	<213> 人工序列			
[1450]	<220>			
[1451]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[1452]	<220>			
[1453]	<221>misc_feature			
[1454]	<222>(17).. (17)			
[1455]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[1456]	<220>			
[1457]	<221>misc_feature			
[1458]	<222>(21).. (21)			
[1459]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[1460]	<220>			
[1461]	<221>misc_feature			
[1462]	<222>(25).. (25)			
[1463]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[1464]	<220>			
[1465]	<221>misc_feature			
[1466]	<222>(29).. (29)			
[1467]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[1468]	<400>68			
[1469]	His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly			
[1470]	1	5	10	15
[1471]	Xaa Ala Ala Lys Xaa Phe Ile Ala Xaa Leu Val Lys Xaa Arg			
[1472]	20	25	30	
[1473]	<210>69			
[1474]	<211>30			
[1475]	<212>PRT			
[1476]	<213> 人工序列			
[1477]	<220>			
[1478]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[1479]	<220>			
[1480]	<221>misc_feature			
[1481]	<222>(21).. (21)			

[1482]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基-2-甲基庚-6-烯酸或钉合衍生物			
[1483]	<220>			
[1484]	<221>misc_feature			
[1485]	<222>(25)..(25)			
[1486]	<223>Xaa 表示 2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或钉合衍生物			
[1487]	<220>			
[1488]	<221>misc_feature			
[1489]	<222>(29)..(29)			
[1490]	<223>Xaa 表示 (R)-2-氨基-2-甲基庚-6-烯酸或钉合衍生物			
[1491]	<400>69			
[1492]	His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly			
[1493]	1	5	10	15
[1494]	Gln Ala Ala Lys Xaa Phe Ile Ala Xaa Leu Val Lys Xaa Arg			
[1495]	20	25	30	
[1496]	<210>70			
[1497]	<211>30			
[1498]	<212>PRT			
[1499]	<213>人工序列			
[1500]	<220>			
[1501]	<223>通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[1502]	<220>			
[1503]	<221>misc_feature			
[1504]	<222>(10)..(10)			
[1505]	<223>Xaa 表示 (R)-2-氨基-2-甲基癸-9-烯酸或钉合衍生物			
[1506]	<220>			
[1507]	<221>misc_feature			
[1508]	<222>(17)..(17)			
[1509]	<223>Xaa 表示 2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或钉合衍生物			
[1510]	<220>			
[1511]	<221>misc_feature			
[1512]	<222>(24)..(24)			
[1513]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基-2-甲基癸-9-烯酸或钉合衍生物			
[1514]	<400>70			
[1515]	His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Ser Tyr Leu Glu Gly			
[1516]	1	5	10	15
[1517]	Xaa Ala Ala Lys Glu Phe Ile Xaa Trp Leu Val Lys Gly Arg			
[1518]	20	25	30	
[1519]	<210>71			
[1520]	<211>30			

[1521]	<212>PRT
[1522]	<213> 人工序列
[1523]	<220>
[1524]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽
[1525]	<220>
[1526]	<221>misc_feature
[1527]	<222>(16)..(16)
[1528]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钌合衍生物
[1529]	<220>
[1530]	<221>misc_feature
[1531]	<222>(20)..(20)
[1532]	<223>Xaa 表示 2-氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钌合衍生物
[1533]	<220>
[1534]	<221>misc_feature
[1535]	<222>(27)..(27)
[1536]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钌合衍生物
[1537]	<400>71
[1538]	His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa
[1539]	1 5 10 15
[1540]	Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Xaa Lys Gly Arg
[1541]	20 25 30
[1542]	<210>72
[1543]	<211>30
[1544]	<212>PRT
[1545]	<213> 人工序列
[1546]	<220>
[1547]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽
[1548]	<220>
[1549]	<221>misc_feature
[1550]	<222>(13)..(13)
[1551]	<223>Xaa 表示 (R)-2-氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钌合衍生物
[1552]	<220>
[1553]	<221>misc_feature
[1554]	<222>(20)..(20)
[1555]	<223>Xaa 表示 2-氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钌合衍生物
[1556]	<220>
[1557]	<221>misc_feature
[1558]	<222>(27)..(27)
[1559]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钌合衍生物

[1560]	<400>72		
[1561]	His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Xaa Leu Glu Gly		
[1562]	1 5 10 15		
[1563]	Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Xaa Lys Gly Arg		
[1564]	20 25 30		
[1565]	<210>73		
[1566]	<211>30		
[1567]	<212>PRT		
[1568]	<213> 人工序列		
[1569]	<220>		
[1570]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽		
[1571]	<220>		
[1572]	<221>misc_feature		
[1573]	<222>(12).. (12)		
[1574]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[1575]	<220>		
[1576]	<221>misc_feature		
[1577]	<222>(16).. (16)		
[1578]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[1579]	<220>		
[1580]	<221>misc_feature		
[1581]	<222>(23).. (23)		
[1582]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物		
[1583]	<400>73		
[1584]	His Ala Glu Gly Thr Phe Thr SerAsp Val Ser Xaa Tyr Leu Glu Xaa		
[1585]	1 5 10 15		
[1586]	Gln Ala Ala Lys Glu Phe Xaa Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg		
[1587]	20 25 30		
[1588]	<210>74		
[1589]	<211>30		
[1590]	<212>PRT		
[1591]	<213> 人工序列		
[1592]	<220>		
[1593]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽		
[1594]	<220>		
[1595]	<221>misc_feature		
[1596]	<222>(10).. (10)		
[1597]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[1598]	<220>		

[1638]	<220>
[1639]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽
[1640]	<220>
[1641]	<221>misc_feature
[1642]	<222>(8)..(8)
[1643]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钌合衍生物
[1644]	<220>
[1645]	<221>misc_feature
[1646]	<222>(12)..(12)
[1647]	<223>Xaa 表示 2-氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钌合衍生物
[1648]	<220>
[1649]	<221>misc_feature
[1650]	<222>(16)..(16)
[1651]	<223>Xaa 表示 (R)-2-氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钌合衍生物
[1652]	<400>76
[1653]	His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Xaa Asp Val Ser Xaa Tyr Leu Glu Xaa
[1654]	1 5 10 15
[1655]	Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
[1656]	20 25 30
[1657]	<210>77
[1658]	<211>30
[1659]	<212>PRT
[1660]	<213>人工序列
[1661]	<220>
[1662]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽
[1663]	<220>
[1664]	<221>misc_feature
[1665]	<222>(8)..(8)
[1666]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钌合衍生物
[1667]	<220>
[1668]	<221>misc_feature
[1669]	<222>(12)..(12)
[1670]	<223>Xaa 表示 2-氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钌合衍生物
[1671]	<220>
[1672]	<221>misc_feature
[1673]	<222>(16)..(16)
[1674]	<223>Xaa 表示 2-氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钌合衍生物
[1675]	<220>
[1676]	<221>misc feature

[1677]	<222>(20).. (20)			
[1678]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[1679]	<400>77			
[1680]	His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Xaa Asp Val Ser Xaa Tyr Leu Glu Xaa			
[1681]	1 5 10 15			
[1682]	Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg			
[1683]	20 25 30			
[1684]	<210>78			
[1685]	<211>30			
[1686]	<212>PRT			
[1687]	<213> 人工序列			
[1688]	<220>			
[1689]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[1690]	<220>			
[1691]	<221>misc_feature			
[1692]	<222>(12).. (12)			
[1693]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[1694]	<220>			
[1695]	<221>misc_feature			
[1696]	<222>(16).. (16)			
[1697]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[1698]	<220>			
[1699]	<221>misc_feature			
[1700]	<222>(20).. (20)			
[1701]	<223>Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[1702]	<400>78			
[1703]	His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Xaa Ty Leu Glu Xaa			
[1704]	1 5 10 15			
[1705]	Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg			
[1706]	20 25 30			
[1707]	<210>79			
[1708]	<211>27			
[1709]	<212>PRT			
[1710]	<213> 人工序列			
[1711]	<220>			
[1712]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[1713]	<220>			
[1714]	<221>misc_feature			
[1715]	<222>(8).. (8)			

[1716]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[1717]	<220>			
[1718]	<221>misc_feature			
[1719]	<222>(12).. (12)			
[1720]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[1721]	<220>			
[1722]	<221>misc_feature			
[1723]	<222>(19).. (19)			
[1724]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物			
[1725]	<400>79			
[1726]	Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Trp Asp Trp Xaa Cys Thr Val Leu			
[1727]	1	5	10	15
[1728]	Thr Asp Xaa Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu			
[1729]	20		25	
[1730]	<210>80			
[1731]	<211>27			
[1732]	<212>PRT			
[1733]	<213> 人工序列			
[1734]	<220>			
[1735]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[1736]	<220>			
[1737]	<221>misc_feature			
[1738]	<222>(13).. (13)			
[1739]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[1740]	<220>			
[1741]	<221>misc_feature			
[1742]	<222>(17).. (17)			
[1743]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[1744]	<220>			
[1745]	<221>misc_feature			
[1746]	<222>(21).. (21)			
[1747]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[1748]	<220>			
[1749]	<221>misc_feature			
[1750]	<222>(25).. (25)			
[1751]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[1752]	<400>80			
[1753]	Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Asp Trp Ile Xaa Thr Val Leu			
[1754]	1	5	10	15

[1755]	Xaa Asp Phe Lys Xaa Trp Leu Gln Xaa Lys Leu	
[1756]	20	25
[1757]	<210>81	
[1758]	<211>27	
[1759]	<212>PRT	
[1760]	<213> 人工序列	
[1761]	<220>	
[1762]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽	
[1763]	<220>	
[1764]	<221>misc_feature	
[1765]	<222>(6).. (6)	
[1766]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物	
[1767]	<220>	
[1768]	<221>misc_feature	
[1769]	<222>(10).. (10)	
[1770]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物	
[1771]	<220>	
[1772]	<221>misc_feature	
[1773]	<222>(17).. (17)	
[1774]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物	
[1775]	<400>81	
[1776]	Ser Gly Ser Trp Leu Xaa Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Thr Val Leu	
[1777]	1 5 10	15
[1778]	Xaa Asp Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu	
[1779]	20 25	
[1780]	<210>82	
[1781]	<211>27	
[1782]	<212>PRT	
[1783]	<213> 人工序列	
[1784]	<220>	
[1785]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽	
[1786]	<220>	
[1787]	<221>misc_feature	
[1788]	<222>(6).. (6)	
[1789]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物	
[1790]	<220>	
[1791]	<221>misc_feature	
[1792]	<222>(10).. (10)	
[1793]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物	

[1794]	<220>
[1795]	<221>misc_feature
[1796]	<222>(14)..(14)
[1797]	<223>Xaa 表示 (R)-2-氨基-2-甲基庚-6-烯酸或衍生物
[1798]	<400>82
[1799]	Ser Gly Ser Trp Leu Xaa Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu
[1800]	1 5 10 15
[1801]	Thr Asp Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu
[1802]	20 25
[1803]	<210>83
[1804]	<211>27
[1805]	<212>PRT
[1806]	<213>人工序列
[1807]	<220>
[1808]	<223>通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽
[1809]	<220>
[1810]	<221>misc_feature
[1811]	<222>(6)..(6)
[1812]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基-2-甲基庚-6-烯酸或衍生物
[1813]	<220>
[1814]	<221>misc_feature
[1815]	<222>(10)..(10)
[1816]	<223>Xaa 表示 2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或衍生物
[1817]	<220>
[1818]	<221>misc_feature
[1819]	<222>(14)..(14)
[1820]	<223>Xaa 表示 2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或衍生物
[1821]	<220>
[1822]	<221>misc_feature
[1823]	<222>(18)..(18)
[1824]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基-2-甲基庚-6-烯酸或衍生物
[1825]	<400>83
[1826]	Ser Gly Ser Trp Leu Xaa Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu
[1827]	1 5 10 15
[1828]	Thr Xaa Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu
[1829]	20 25
[1830]	<210>84
[1831]	<211>27
[1832]	<212>PRT

[1833]	<213> 人工序列		
[1834]	<220>		
[1835]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽		
[1836]	<220>		
[1837]	<221>misc_feature		
[1838]	<222>(10).. (10)		
[1839]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[1840]	<220>		
[1841]	<221>misc_feature		
[1842]	<222>(14).. (14)		
[1843]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[1844]	<220>		
[1845]	<221>misc_feature		
[1846]	<222>(21).. (21)		
[1847]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物		
[1848]	<400>84		
[1849]	Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu		
[1850]	1	5	10 15
[1851]	Thr Asp Phe Lys Xaa Trp Leu Gln Ser Lys Leu		
[1852]		20	25
[1853]	<210>85		
[1854]	<211>27		
[1855]	<212>PRT		
[1856]	<213> 人工序列		
[1857]	<220>		
[1858]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽		
[1859]	<220>		
[1860]	<221>misc_feature		
[1861]	<222>(10).. (10)		
[1862]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[1863]	<220>		
[1864]	<221>misc_feature		
[1865]	<222>(14).. (14)		
[1866]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[1867]	<220>		
[1868]	<221>misc_feature		
[1869]	<222>(18).. (18)		
[1870]	<223>Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[1871]	<400>85		

[1872]	Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu	
[1873]	1 5 10 15	
[1874]	Thr Xaa Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu	
[1875]	20 25	
[1876]	<210>86	
[1877]	<211>27	
[1878]	<212>PRT	
[1879]	<213> 人工序列	
[1880]	<220>	
[1881]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽	
[1882]	<220>	
[1883]	<221>misc_feature	
[1884]	<222>(7).. (7)	
[1885]	<223>Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物	
[1886]	<220>	
[1887]	<221>misc_feature	
[1888]	<222>(14).. (14)	
[1889]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物	
[1890]	<220>	
[1891]	<221>misc_feature	
[1892]	<222>(21).. (21)	
[1893]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物	
[1894]	<400>86	
[1895]	Ser Gly Ser Trp Leu Arg Xaa Val Trp Asp Trp Ile Cys Xaa Val Leu	
[1896]	1 5 10 15	
[1897]	Thr Asp Phe Lys Xaa Trp Leu Gln Ser Lys Leu	
[1898]	20 25	
[1899]	<210>87	
[1900]	<211>27	
[1901]	<212>PRT	
[1902]	<213> 人工序列	
[1903]	<220>	
[1904]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽	
[1905]	<220>	
[1906]	<221>misc_feature	
[1907]	<222>(8).. (8)	
[1908]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物	
[1909]	<220>	
[1910]	<221>misc_feature	

- [1911] <222>(12).. (12)
- [1912] <223>Xaa 表示 2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或衍生物
- [1913] <220>
- [1914] <221>misc_feature
- [1915] <222>(19).. (19)
- [1916] <223>Xaa 表示 (S)-2-氨基-2-甲基癸-9-烯酸或衍生物
- [1917] <400>87
- [1918] Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Trp Asp Trp Xaa Cys Thr Val Leu
- [1919] 1 5 10 15
- [1920] Thr Asp Xaa Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu
- [1921] 20 25
- [1922] <210>88
- [1923] <211>27
- [1924] <212>PRT
- [1925] <213>人工序列
- [1926] <220>
- [1927] <223>通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽
- [1928] <220>
- [1929] <221>misc_feature
- [1930] <222>(13).. (13)
- [1931] <223>Xaa 表示 (S)-2-氨基-2-甲基庚-6-烯酸或衍生物
- [1932] <220>
- [1933] <221>misc_feature
- [1934] <222>(17).. (17)
- [1935] <223>Xaa 表示 2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或衍生物
- [1936] <220>
- [1937] <221>misc_feature
- [1938] <222>(21).. (21)
- [1939] <223>Xaa 表示 2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或衍生物
- [1940] <220>
- [1941] <221>misc_feature
- [1942] <222>(25).. (25)
- [1943] <223>Xaa 表示 (S)-2-氨基-2-甲基庚-6-烯酸或衍生物
- [1944] <400>88
- [1945] Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Asp Trp Ile Xaa Thr Val Leu
- [1946] 1 5 10 15
- [1947] Xaa Asp Phe Lys Xaa Trp Leu Gln Xaa Lys Leu
- [1948] 20 25
- [1949] <210>89

[1950]	<211>27
[1951]	<212>PRT
[1952]	<213> 人工序列
[1953]	<220>
[1954]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽
[1955]	<220>
[1956]	<221>misc_feature
[1957]	<222>(6)..(6)
[1958]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物
[1959]	<220>
[1960]	<221>misc_feature
[1961]	<222>(10)..(10)
[1962]	<223>Xaa 表示 2-氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物
[1963]	<220>
[1964]	<221>misc_feature
[1965]	<222>(17)..(17)
[1966]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物
[1967]	<400>89
[1968]	Ser Gly Ser Trp Leu Xaa Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Thr Val Leu
[1969]	1 5 10 15
[1970]	Xaa Asp Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu
[1971]	20 25
[1972]	<210>90
[1973]	<211>27
[1974]	<212>PRT
[1975]	<213> 人工序列
[1976]	<220>
[1977]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽
[1978]	<220>
[1979]	<221>misc_feature
[1980]	<222>(6)..(6)
[1981]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物
[1982]	<220>
[1983]	<221>misc_feature
[1984]	<222>(10)..(10)
[1985]	<223>Xaa 表示 2-氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物
[1986]	<220>
[1987]	<221>misc_feature
[1988]	<222>(14)..(14)

[1989]	<223>Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钌合衍生物			
[1990]	<400>90			
[1991]	Ser Gly Ser Trp Leu Xaa Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu			
[1992]	1	5	10	15
[1993]	Thr Asp Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu			
[1994]	20		25	
[1995]	<210>91			
[1996]	<211>27			
[1997]	<212>PRT			
[1998]	<213> 人工序列			
[1999]	<220>			
[2000]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[2001]	<220>			
[2002]	<221>misc_feature			
[2003]	<222>(6).. (6)			
[2004]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钌合衍生物			
[2005]	<220>			
[2006]	<221>misc_feature			
[2007]	<222>(10).. (10)			
[2008]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钌合衍生物			
[2009]	<220>			
[2010]	<221>misc_feature			
[2011]	<222>(14).. (14)			
[2012]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钌合衍生物			
[2013]	<220>			
[2014]	<221>misc_feature			
[2015]	<222>(18).. (18)			
[2016]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钌合衍生物			
[2017]	<400>91			
[2018]	Ser Gly Ser Trp Leu Xaa Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu			
[2019]	1	5	10	15
[2020]	Thr Xaa Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu			
[2021]	20		25	
[2022]	<210>92			
[2023]	<211>27			
[2024]	<212>PRT			
[2025]	<213> 人工序列			
[2026]	<220>			
[2027]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			

[2067]		20	25
[2068]	<210>94		
[2069]	<211>27		
[2070]	<212>PRT		
[2071]	<213> 人工序列		
[2072]	<220>		
[2073]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽		
[2074]	<220>		
[2075]	<221>misc_feature		
[2076]	<222>(7)..(7)		
[2077]	<223>Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物		
[2078]	<220>		
[2079]	<221>misc_feature		
[2080]	<222>(14)..(14)		
[2081]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[2082]	<220>		
[2083]	<221>misc_feature		
[2084]	<222>(21)..(21)		
[2085]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物		
[2086]	<400>94		
[2087]	Ser Gly Ser Trp Leu Arg Xaa Val Trp Asp Trp Ile Cys Xaa Val Leu		
[2088]	1	5	10 15
[2089]	Thr Asp Phe Lys Xaa Trp Leu Gln Ser Lys Leu		
[2090]		20	25
[2091]	<210>95		
[2092]	<211>27		
[2093]	<212>PRT		
[2094]	<213> 人工序列		
[2095]	<220>		
[2096]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽 - 连接体 1		
[2097]	<220>		
[2098]	<221>misc_feature		
[2099]	<222>(8)..(8)		
[2100]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[2101]	<220>		
[2102]	<221>misc_feature		
[2103]	<222>(12)..(12)		
[2104]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[2105]	<220>		

[2106]	<221>misc_feature		
[2107]	<222>(19).. (19)		
[2108]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物		
[2109]	<400>95		
[2110]	Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Trp Asp Trp Xaa Cys Thr Val Leu		
[2111]	1 5 10 15		
[2112]	Thr Asp Xaa Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu		
[2113]	20 25		
[2114]	<210>96		
[2115]	<211>27		
[2116]	<212>PRT		
[2117]	<213> 人工序列		
[2118]	<220>		
[2119]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽 - 连接体 1		
[2120]	<220>		
[2121]	<221>misc_feature		
[2122]	<222>(13).. (13)		
[2123]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[2124]	<220>		
[2125]	<221>misc_feature		
[2126]	<222>(17).. (17)		
[2127]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[2128]	<220>		
[2129]	<221>misc_feature		
[2130]	<222>(21).. (21)		
[2131]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[2132]	<220>		
[2133]	<221>misc_feature		
[2134]	<222>(25).. (25)		
[2135]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[2136]	<400>96		
[2137]	Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Asp Trp Ile Xaa Thr Val Leu		
[2138]	1 5 10 15		
[2139]	Xaa Asp Phe Lys Xaa Trp Leu Gln Xaa Lys Leu		
[2140]	20 25		
[2141]	<210>97		
[2142]	<211>27		
[2143]	<212>PRT		
[2144]	<213> 人工序列		

- [2145] <220>
- [2146] <223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽 - 连接体 1
- [2147] <220>
- [2148] <221>misc_feature
- [2149] <222>(6).. (6)
- [2150] <223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物
- [2151] <220>
- [2152] <221>misc_feature
- [2153] <222>(10).. (10)
- [2154] <223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物
- [2155] <220>
- [2156] <221>misc_feature
- [2157] <222>(17).. (17)
- [2158] <223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物
- [2159] <400>97
- [2160] Ser Gly Ser Trp Leu Xaa Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Thr Val Leu
- [2161] 1 5 10 15
- [2162] Xaa Asp Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu
- [2163] 20 25
- [2164] <210>98
- [2165] <211>27
- [2166] <212>PRT
- [2167] <213> 人工序列
- [2168] <220>
- [2169] <223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽 - 连接体 1
- [2170] <220>
- [2171] <221>misc_feature
- [2172] <222>(6).. (6)
- [2173] <223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物
- [2174] <220>
- [2175] <221>misc_feature
- [2176] <222>(10).. (10)
- [2177] <223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物
- [2178] <220>
- [2179] <221>misc_feature
- [2180] <222>(14).. (14)
- [2181] <223>Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物
- [2182] <400>98
- [2183] Ser Gly Ser Trp Leu Xaa Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu

[2184]	1	5	10	15
[2185]	Thr Asp Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu			
[2186]	20	25		
[2187]	<210>99			
[2188]	<211>27			
[2189]	<212>PRT			
[2190]	<213> 人工序列			
[2191]	<220>			
[2192]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽 - 连接体 1			
[2193]	<220>			
[2194]	<221>misc_feature			
[2195]	<222>(6)..(6)			
[2196]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[2197]	<220>			
[2198]	<221>misc_feature			
[2199]	<222>(10)..(10)			
[2200]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[2201]	<220>			
[2202]	<221>misc_feature			
[2203]	<222>(14)..(14)			
[2204]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[2205]	<220>			
[2206]	<221>misc_feaure			
[2207]	<222>(18)..(18)			
[2208]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[2209]	<400>99			
[2210]	Ser Gly Ser Trp Leu Xaa Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu			
[2211]	1	5	10	15
[2212]	Thr Xaa Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu			
[2213]	20	25		
[2214]	<210>100			
[2215]	<211>27			
[2216]	<212>PRT			
[2217]	<213> 人工序列			
[2218]	<220>			
[2219]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽 - 连接体 1			
[2220]	<220>			
[2221]	<221>misc_feature			
[2222]	<222>(10)..(10)			

[2223]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[2224]	<220>			
[2225]	<221>misc_feature			
[2226]	<222>(14).. (14)			
[2227]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[2228]	<220>			
[2229]	<221>misc_feature			
[2230]	<222>(21).. (21)			
[2231]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物			
[2232]	<400>100			
[2233]	Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu			
[2234]	1	5	10	15
[2235]	Thr Asp Phe Lys Xaa Trp Leu Gln Ser Lys Leu			
[2236]	20	25		
[2237]	<210>101			
[2238]	<211>27			
[2239]	<212>PRT			
[2240]	<213> 人工序列			
[2241]	<220>			
[2242]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽 - 连接体 1			
[2243]	<220>			
[2244]	<221>misc_feature			
[2245]	<222>(10).. (10)			
[2246]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[2247]	<220>			
[2248]	<221>misc_feature			
[2249]	<222>(14).. (14)			
[2250]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[2251]	<220>			
[2252]	<221>misc_feature			
[2253]	<222>(18).. (18)			
[2254]	<223>Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[2255]	<400>101			
[2256]	Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu			
[2257]	1	5	10	15
[2258]	Thr Xaa Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu			
[2259]	20	25		
[2260]	<210>102			
[2261]	<211>27			

[2262]	<212>PRT
[2263]	<213> 人工序列
[2264]	<220>
[2265]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽 - 连接体 1
[2266]	<220>
[2267]	<221>misc_feature
[2268]	<222>(7)..(7)
[2269]	<223>Xaa 表示 (R)-2-氨基 -2-甲基癸 -9-烯酸或钌合衍生物
[2270]	<220>
[2271]	<221>misc_feature
[2272]	<222>(14)..(14)
[2273]	<223>Xaa 表示 2-氨基 -2-(戊 -4-烯基)庚 -6-烯酸或钌合衍生物
[2274]	<220>
[2275]	<221>misc_feature
[2276]	<222>(21)..(21)
[2277]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基 -2-甲基癸 -9-烯酸或钌合衍生物
[2278]	<400>102
[2279]	Ser Gly Ser Trp Leu Arg Xaa Val Trp Asp Trp Ile Cys Xaa Val Leu
[2280]	1 5 10 15
[2281]	Thr Asp Phe Lys Xaa Trp Leu Gln Ser Lys Leu
[2282]	20 25
[2283]	<210>103
[2284]	<211>27
[2285]	<212>PRT
[2286]	<213> 人工序列
[2287]	<220>
[2288]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽
[2289]	<220>
[2290]	<221>misc_feature
[2291]	<222>(8)..(8)
[2292]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基 -2-甲基庚 -6-烯酸或钌合衍生物
[2293]	<220>
[2294]	<221>misc_feature
[2295]	<222>(12)..(12)
[2296]	<223>Xaa 表示 2-氨基 -2-(戊 -4-烯基)庚 -6-烯酸或钌合衍生物
[2297]	<220>
[2298]	<221>misc_feature
[2299]	<222>(19)..(19)
[2300]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基 -2-甲基癸 -9-烯酸或钌合衍生物

[2301]	<400>103		
[2302]	Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Trp Asp Trp Xaa Cys Thr Val Leu		
[2303]	1	5	10 15
[2304]	Thr Asp Xaa Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu		
[2305]		20	25
[2306]	<210>104		
[2307]	<211>27		
[2308]	<212>PRT		
[2309]	<213> 人工序列		
[2310]	<220>		
[2311]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽		
[2312]	<220>		
[2313]	<221>misc_feature		
[2314]	<222>(13).. (13)		
[2315]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[2316]	<220>		
[2317]	<221>misc_feature		
[2318]	<222>(17).. (17)		
[2319]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[2320]	<220>		
[2321]	<221>misc_feature		
[2322]	<222>(21).. (21)		
[2323]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[2324]	<220>		
[2325]	<221>misc_feature		
[2326]	<222>(25).. (25)		
[2327]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[2328]	<400>104		
[2329]	Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Asp Trp Ile Xaa Thr Val Leu		
[2330]	1	5	10 15
[2331]	Xaa Asp Phe Lys Xaa Trp Leu Gln Xaa Lys Leu		
[2332]		20	25
[2333]	<210>105		
[2334]	<211>27		
[2335]	<212>PRT		
[2336]	<213> 人工序列		
[2337]	<220>		
[2338]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽		
[2339]	<220>		

[2340]	<221>misc_feature			
[2341]	<222>(6)..(6)			
[2342]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[2343]	<220>			
[2344]	<221>misc_feature			
[2345]	<222>(10)..(10)			
[2346]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[2347]	<220>			
[2348]	<221>misc_feature			
[2349]	<222>(17)..(17)			
[2350]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物			
[2351]	<400>105			
[2352]	Ser Gly Ser Trp Leu Xaa Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Thr Val Leu			
[2353]	1 5 10 15			
[2354]	Xaa Asp Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu			
[2355]	20 25			
[2356]	<210>106			
[2357]	<211>27			
[2358]	<212>PRT			
[2359]	<213> 人工序列			
[2360]	<220>			
[2361]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[2362]	<220>			
[2363]	<221>misc_feature			
[2364]	<222>(6)..(6)			
[2365]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[2366]	<220>			
[2367]	<221>misc_feature			
[2368]	<222>(10)..(10)			
[2369]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[2370]	<220>			
[2371]	<221>misc_feature			
[2372]	<222>(14)..(14)			
[2373]	<223>Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[2374]	<400>106			
[2375]	Ser Gly Ser Trp Leu Xaa Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu			
[2376]	1 5 10 15			
[2377]	Thr Asp Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu			
[2378]	20 25			

[2379]	<210>107
[2380]	<211>27
[2381]	<212>PRT
[2382]	<213>人工序列
[2383]	<220>
[2384]	<223>通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽
[2385]	<220>
[2386]	<221>misc_feature
[2387]	<222>(6)..(6)
[2388]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基 -2-甲基庚 -6-烯酸或钌合衍生物
[2389]	<220>
[2390]	<221>misc_feature
[2391]	<222>(10)..(10)
[2392]	<223>Xaa 表示 2-氨基 -2-(戊 -4-烯基)庚 -6-烯酸或钌合衍生物
[2393]	<220>
[2394]	<221>misc_feature
[2395]	<222>(14)..(14)
[2396]	<223>Xaa 表示 2-氨基 -2-(戊 -4-烯基)庚 -6-烯酸或钌合衍生物
[2397]	<220>
[2398]	<221>misc_feature
[2399]	<222>(18)..(18)
[2400]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基 -2-甲基庚 -6-烯酸或钌合衍生物
[2401]	<400>107
[2402]	Ser Gly Ser Trp Leu Xaa Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu
[2403]	1 5 10 15
[2404]	Thr Xaa Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu
[2405]	20 25
[2406]	<210>108
[2407]	<211>27
[2408]	<212>PRT
[2409]	<213>人工序列
[2410]	<220>
[2411]	<223>通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽
[2412]	<220>
[2413]	<221>misc_feature
[2414]	<222>(10)..(10)
[2415]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基 -2-甲基庚 -6-烯酸或钌合衍生物
[2416]	<220>
[2417]	<221>misc feature

- [2418] <222>(14).. (14)
- [2419] <223>Xaa 表示 2-氨基 -2-(戊 -4-烯基)庚 -6-烯酸或衍生物
- [2420] <220>
- [2421] <221>misc_feature
- [2422] <222>(21).. (21)
- [2423] <223>Xaa 表示 (S)-2-氨基 -2-甲基癸 -9-烯酸或衍生物
- [2424] <400>108
- [2425] Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu
- [2426] 1 5 10 15
- [2427] ThrAsp Phe Lys Xaa Trp Leu Gln Ser Lys Leu
- [2428] 20 25
- [2429] <210>109
- [2430] <211>27
- [2431] <212>PRT
- [2432] <213>人工序列
- [2433] <220>
- [2434] <223>通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽
- [2435] <220>
- [2436] <221>misc_feature
- [2437] <222>(10).. (10)
- [2438] <223>Xaa 表示 (S)-2-氨基 -2-甲基庚 -6-烯酸或衍生物
- [2439] <220>
- [2440] <221>misc_feature
- [2441] <222>(14).. (14)
- [2442] <223>Xaa 表示 2-氨基 -2-(戊 -4-烯基)庚 -6-烯酸或衍生物
- [2443] <220>
- [2444] <221>misc_feature
- [2445] <222>(18).. (18)
- [2446] <223>Xaa 表示 (R)-2-氨基 -2-甲基庚 -6-烯酸或衍生物
- [2447] <400>109
- [2448] Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu
- [2449] 1 5 10 15
- [2450] Thr Xaa Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu
- [2451] 20 25
- [2452] <210>110
- [2453] <211>27
- [2454] <212>PRT
- [2455] <213>人工序列
- [2456] <220>

[2457]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[2458]	<220>			
[2459]	<221>misc_feature			
[2460]	<222>(7)..(7)			
[2461]	<223>Xaa 表示 (R)-2-氨基-2-甲基庚-6-烯酸或钉合衍生物			
[2462]	<220>			
[2463]	<221>misc_feature			
[2464]	<222>(14)..(14)			
[2465]	<223>Xaa 表示 2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或钉合衍生物			
[2466]	<220>			
[2467]	<221>misc_feature			
[2468]	<222>(21)..(21)			
[2469]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基-2-甲基癸-9-烯酸或钉合衍生物			
[2470]	<400>110			
[2471]	Ser Gly Ser Trp Leu Arg Xaa Val Trp Asp Trp Ile Cys Xaa Val Leu			
[2472]	1	5	10	15
[2473]	Thr Asp Phe Lys Xaa Trp Leu Gln Ser Lys Leu			
[2474]		20	25	
[2475]	<210>111			
[2476]	<211>27			
[2477]	<212>PRT			
[2478]	<213>人工序列			
[2479]	<220>			
[2480]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[2481]	<220>			
[2482]	<221>misc_feature			
[2483]	<222>(8)..(8)			
[2484]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基-2-甲基庚-6-烯酸或钉合衍生物			
[2485]	<220>			
[2486]	<221>misc_feature			
[2487]	<222>(12)..(12)			
[2488]	<223>Xaa 表示 2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或钉合衍生物			
[2489]	<220>			
[2490]	<221>misc_feature			
[2491]	<222>(19)..(19)			
[2492]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基-2-甲基癸-9-烯酸或钉合衍生物			
[2493]	<400>111			
[2494]	Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Trp Asp Trp Xaa Cys Thr Val Leu			
[2495]	1	5	10	15

[2496]	Thr Asp Xaa Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu	
[2497]	20	25
[2498]	<210>112	
[2499]	<211>27	
[2500]	<212>PRT	
[2501]	<213> 人工序列	
[2502]	<220>	
[2503]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽	
[2504]	<220>	
[2505]	<221>misc_feature	
[2506]	<222>(13).. (13)	
[2507]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物	
[2508]	<220>	
[2509]	<221>misc_feature	
[2510]	<222>(17).. (17)	
[2511]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物	
[2512]	<220>	
[2513]	<221>misc_feature	
[2514]	<222>(21).. (21)	
[2515]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物	
[2516]	<220>	
[2517]	<221>misc_feature	
[2518]	<222>(25).. (25)	
[2519]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物	
[2520]	<400>112	
[2521]	Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Asp Trp Ile Xaa Thr Val Leu	
[2522]	1	5 10 15
[2523]	Xaa Asp Phe Lys Xaa Trp Leu Gln Xaa Lys Leu	
[2524]	20	25
[2525]	<210>113	
[2526]	<211>27	
[2527]	<212>PRT	
[2528]	<213> 人工序列	
[2529]	<220>	
[2530]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽	
[2531]	<220>	
[2532]	<221>misc_feature	
[2533]	<222>(6).. (6)	
[2534]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物	

[2535]	<220>			
[2536]	<221>misc_feature			
[2537]	<222>(10).. (10)			
[2538]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[2539]	<220>			
[2540]	<221>misc_feature			
[2541]	<222>(17).. (17)			
[2542]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物			
[2543]	<400>113			
[2544]	Ser Gly Ser Trp Leu Xaa Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Thr Val Leu			
[2545]	1 5 10 15			
[2546]	Xaa Asp Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu			
[2547]	20 25			
[2548]	<210>114			
[2549]	<211>27			
[2550]	<212>PRT			
[2551]	<213> 人工序列			
[2552]	<220>			
[2553]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽			
[2554]	<220>			
[2555]	<221>misc_feature			
[2556]	<222>(6).. (6)			
[2557]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[2558]	<220>			
[2559]	<221>misc_feature			
[2560]	<222>(10).. (10)			
[2561]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[2562]	<220>			
[2563]	<221>misc_feature			
[2564]	<222>(14).. (14)			
[2565]	<223>Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物			
[2566]	<400>114			
[2567]	Ser Gly Ser Trp Leu Xaa Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu			
[2568]	1 5 10 15			
[2569]	Thr Asp Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu			
[2570]	20 25			
[2571]	<210>115			
[2572]	<211>27			
[2573]	<212>PRT			

[2613]	<221>misc_feature		
[2614]	<222>(21)..(21)		
[2615]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物		
[2616]	<400>116		
[2617]	Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu		
[2618]	1 5 10 15		
[2619]	Thr Asp Phe Lys Xaa Trp Leu Gln Ser Lys Leu		
[2620]	20 25		
[2621]	<210>117		
[2622]	<211>27		
[2623]	<212>PRT		
[2624]	<213> 人工序列		
[2625]	<220>		
[2626]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽		
[2627]	<220>		
[2628]	<221>misc_feature		
[2629]	<222>(10)..(10)		
[2630]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[2631]	<220>		
[2632]	<221>misc_feature		
[2633]	<222>(14)..(14)		
[2634]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[2635]	<220>		
[2636]	<221>misc_feature		
[2637]	<222>(18)..(18)		
[2638]	<223>Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[2639]	<400>117		
[2640]	Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Xaa Trp Ile Cys Xaa Val Leu		
[2641]	1 5 10 15		
[2642]	Thr Xaa Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu		
[2643]	20 25		
[2644]	<210>118		
[2645]	<211>27		
[2646]	<212>PRT		
[2647]	<213> 人工序列		
[2648]	<220>		
[2649]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽		
[2650]	<220>		
[2651]	<221>misc_feature		

[2652] <222>(7).. (7)

[2653] <223>Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钌合衍生物

[2654] <220>

[2655] <221>misc_feature

[2656] <222>(14).. (14)

[2657] <223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钌合衍生物

[2658] <220>

[2659] <221>misc_feature

[2660] <222>(21).. (21)

[2661] <223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钌合衍生物

[2662] <400>118

[2663] Ser Gly Ser Trp Leu Arg Xaa Val Trp Asp Trp Ile Cys Xaa Val Leu

[2664] 1 5 10 15

[2665] Thr Asp Phe Lys Xaa Trp Leu Gln Ser Lys Leu

[2666] 20 25

[2667] <210>119

[2668] <211>24

[2669] <212>PRT

[2670] <213> 人工序列

[2671] <220>

[2672] <223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽

[2673] <220>

[2674] <221>misc_feature

[2675] <222>(11).. (11)

[2676] <223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钌合衍生物

[2677] <220>

[2678] <221>misc_feature

[2679] <222>(15).. (15)

[2680] <223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钌合衍生物

[2681] <220>

[2682] <221>misc_feature

[2683] <222>(22).. (22)

[2684] <223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钌合衍生物

[2685] <400>119

[2686] Lys Ala Thr Glu Tyr Ile Gln Tyr Asn Leu Xaa Arg Lys Asn Xaa Thr

[2687] 1 5 10 15

[2688] His Gln Gln Asp Ile Xaa Asp Leu

[2689] 20

[2690] <210>120

[2691]	<211>24
[2692]	<212>PRT
[2693]	<213> 人工序列
[2694]	<220>
[2695]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽
[2696]	<220>
[2697]	<221>misc_feature
[2698]	<222>(7).. (7)
[2699]	<223>Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物
[2700]	<220>
[2701]	<221>misc_feature
[2702]	<222>(15).. (15)
[2703]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物
[2704]	<220>
[2705]	<221>misc_feature
[2706]	<222>(22).. (22)
[2707]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物
[2708]	<400>120
[2709]	Lys Ala Thr Glu Tyr Ile Xaa Tyr Asn Leu Arg Arg Lys Asn Xaa Thr
[2710]	1 5 10 15
[2711]	His Gln Gln Asp Ile Xaa Asp Leu
[2712]	20
[2713]	<210>121
[2714]	<211>23
[2715]	<212>PRT
[2716]	<213> 人工序列
[2717]	<220>
[2718]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽
[2719]	<220>
[2720]	<221>misc_feature
[2721]	<222>(10).. (10)
[2722]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物
[2723]	<220>
[2724]	<221>misc_feature
[2725]	<222>(14).. (14)
[2726]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物
[2727]	<220>
[2728]	<221>misc_feature
[2729]	<222>(21).. (21)

- [2730] <223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物
- [2731] <400>121
- [2732] Thr Ile Leu Lys Ala Ser Val Asp Tyr Xaa Arg Lys Leu Xaa Arg Glu
- [2733] 1 5 10 15
- [2734] Gln Gln Arg Ala Xaa Glu Leu
- [2735] 20
- [2736] <210>122
- [2737] <211>23
- [2738] <212>PRT
- [2739] <213> 人工序列
- [2740] <220>
- [2741] <223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽
- [2742] <220>
- [2743] <221>misc_feature
- [2744] <222>(7).. (7)
- [2745] <223>Xaa 表示 (R)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物
- [2746] <220>
- [2747] <221>misc_feature
- [2748] <222>(14).. (14)
- [2749] <223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物
- [2750] <220>
- [2751] <221>misc_feature
- [2752] <222>(21).. (21)
- [2753] <223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物
- [2754] <400>122
- [2755] Thr Ile Leu Lys Ala Ser Xaa Asp Tyr Ile Arg Lys Leu Xaa Arg Glu
- [2756] 1 5 10 15
- [2757] Gln Gln Arg Ala Xaa Glu Leu
- [2758] 20
- [2759] <210>123
- [2760] <211>13
- [2761] <212>PRT
- [2762] <213> 人工序列
- [2763] <220>
- [2764] <223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽
- [2765] <220>
- [2766] <221>misc_feature
- [2767] <222>(1).. (1)
- [2768] <223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物

[2769]	<220>
[2770]	<221>misc_feature
[2771]	<222>(5)..(5)
[2772]	<223>Xaa 表示 2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或钉合衍生物
[2773]	<220>
[2774]	<221>misc_feature
[2775]	<222>(9)..(9)
[2776]	<223>Xaa 表示 2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或钉合衍生物
[2777]	<220>
[2778]	<221>misc_feature
[2779]	<222>(13)..(13)
[2780]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基-2-甲基庚-6-烯酸或钉合衍生物
[2781]	<400>123
[2782]	Xaa Ala Ala Ala Xaa Ala Ala Ala Xaa Ala Ala Ala Xaa
[2783]	1 5 10
[2784]	<210>124
[2785]	<211>23
[2786]	<212>PRT
[2787]	<213>人工序列
[2788]	<220>
[2789]	<223>通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽
[2790]	<220>
[2791]	<221>misc_feature
[2792]	<222>(13)..(13)
[2793]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基-2-甲基庚-6-烯酸或钉合衍生物
[2794]	<220>
[2795]	<221>misc_feature
[2796]	<222>(18)..(18)
[2797]	<223>Xaa 表示 Nle(正亮氨酸)
[2798]	<400>124
[2799]	Glu Asp Ile Ile Arg Asn Ile Ala Arg His Leu Ala Xaa Val Gly Asp
[2800]	1 5 10 15
[2801]	Ser Xaa Asp Arg Ser Ile Trp
[2802]	20
[2803]	<210>125
[2804]	<211>18
[2805]	<212>PRT
[2806]	<213>人工序列
[2807]	<220>

[2808]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽
[2809]	<220>
[2810]	<221>misc_feature
[2811]	<222>(8)..(8)
[2812]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物
[2813]	<220>
[2814]	<221>misc_feature
[2815]	<222>(13)..(13)
[2816]	<223>Xaa 表示 Nle(正亮氨酸)
[2817]	<400>125
[2818]	Asn Ile Ala Arg His Leu Ala Xaa Val Gly Asp Ser Xaa Asp Arg Ser
[2819]	1 5 10 15
[2820]	Ile Trp
[2821]	<210>126
[2822]	<211>22
[2823]	<212>PRT
[2824]	<213> 人工序列
[2825]	<220>
[2826]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽
[2827]	<220>
[2828]	<221>misc_feature
[2829]	<222>(9)..(9)
[2830]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物
[2831]	<220>
[2832]	<221>misc_feature
[2833]	<222>(13)..(13)
[2834]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物
[2835]	<220>
[2836]	<221>misc_feature
[2837]	<222>(18)..(18)
[2838]	<223>Xaa 表示 Nle(正亮氨酸)
[2839]	<220>
[2840]	<221>misc_feature
[2841]	<222>(20)..(20)
[2842]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物
[2843]	<400>126
[2844]	Glu Asp Ile Ile Arg Asn Ile Ala Xaa His Leu Ala Xaa Val Gly Asp
[2845]	1 5 10 15
[2846]	Ser Xaa Asp Xaa Ser Ile

[2847]	20		
[2848]	<210>127		
[2849]	<211>17		
[2850]	<212>PRT		
[2851]	<213> 人工序列		
[2852]	<220>		
[2853]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽		
[2854]	<220>		
[2855]	<221>misc_feature		
[2856]	<222>(4)..(4)		
[2857]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[2858]	<220>		
[2859]	<221>misc_feature		
[2860]	<222>(8)..(8)		
[2861]	<223>Xaa 表示 2- 氨基 -2-(戊 -4- 烯基) 庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[2862]	<220>		
[2863]	<221>misc_feature		
[2864]	<222>(13)..(13)		
[2865]	<223>Xaa 表示 Nle(正亮氨酸)		
[2866]	<220>		
[2867]	<221>misc_feature		
[2868]	<222>(15)..(15)		
[2869]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基癸 -9- 烯酸或钉合衍生物		
[2870]	<400>127		
[2871]	Asn Ile Ala Xaa His Leu Ala Xaa Val Gly Asp Ser Xaa Asp Xaa Ser		
[2872]	1	5	10 15
[2873]	Ile		
[2874]	<210>128		
[2875]	<211>15		
[2876]	<212>PRT		
[2877]	<213> 人工序列		
[2878]	<220>		
[2879]	<223> 通过基于 Fmoc 的固相肽合成而合成的合成肽		
[2880]	<220>		
[2881]	<221>misc_feature		
[2882]	<222>(4)..(4)		
[2883]	<223>Xaa 表示 (S)-2- 氨基 -2- 甲基庚 -6- 烯酸或钉合衍生物		
[2884]	<220>		
[2885]	<221>misc_feature		

[2886]	<222>(8)..(8)
[2887]	<223>Xaa 表示 2-氨基-2-(戊-4-烯基)庚-6-烯酸或衍生物
[2888]	<220>
[2889]	<221>misc_feature
[2890]	<222>(13)..(13)
[2891]	<223>Xaa 表示 Nle(正亮氨酸)
[2892]	<220>
[2893]	<221>misc_feature
[2894]	<222>(15)..(15)
[2895]	<223>Xaa 表示 (S)-2-氨基-2-甲基癸-9-烯酸或衍生物
[2896]	<400>128
[2897]	Asn Ile Ala Xaa His Leu Ala Xaa Val Gly Asp Ser Xaa Asp Xaa
[2898]	1 5 10 15

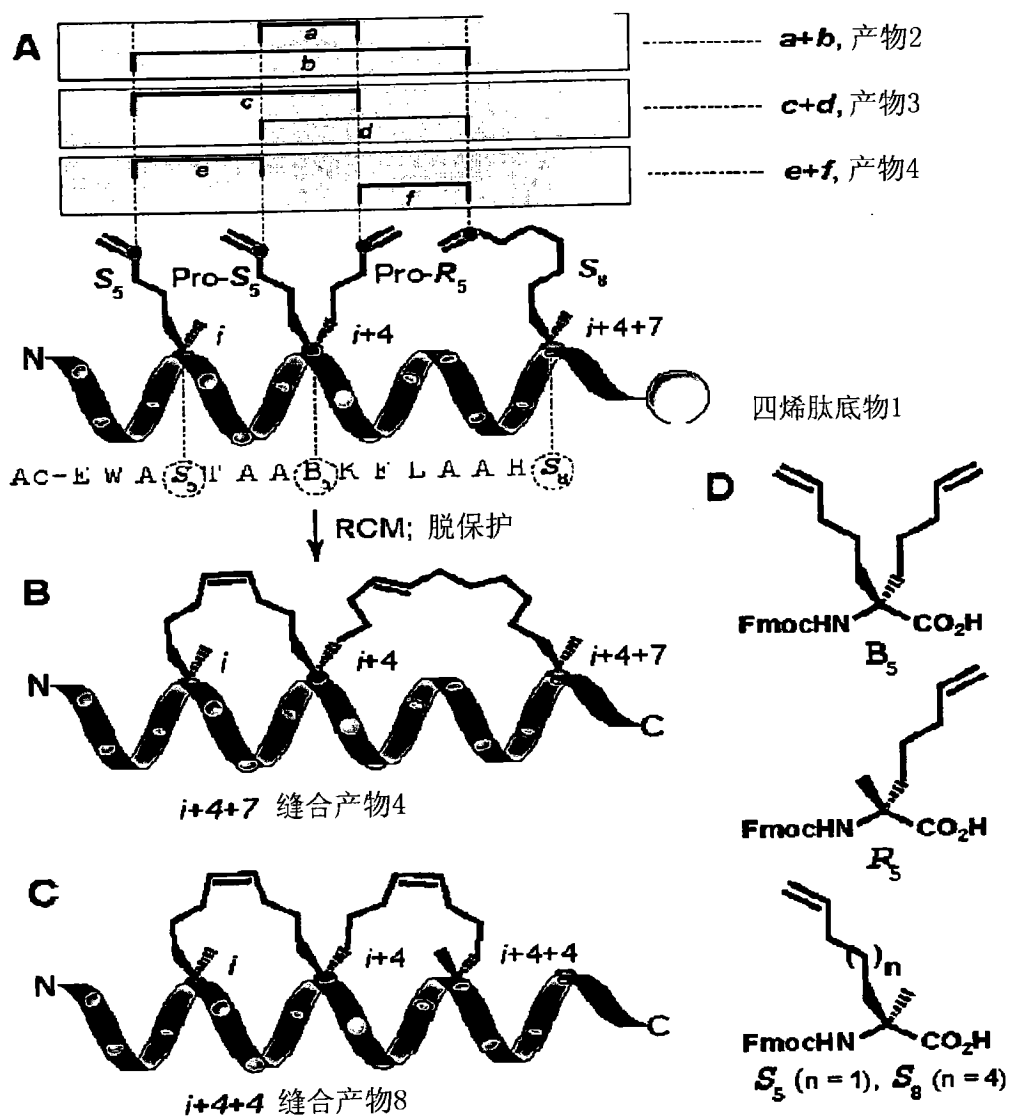


图 1

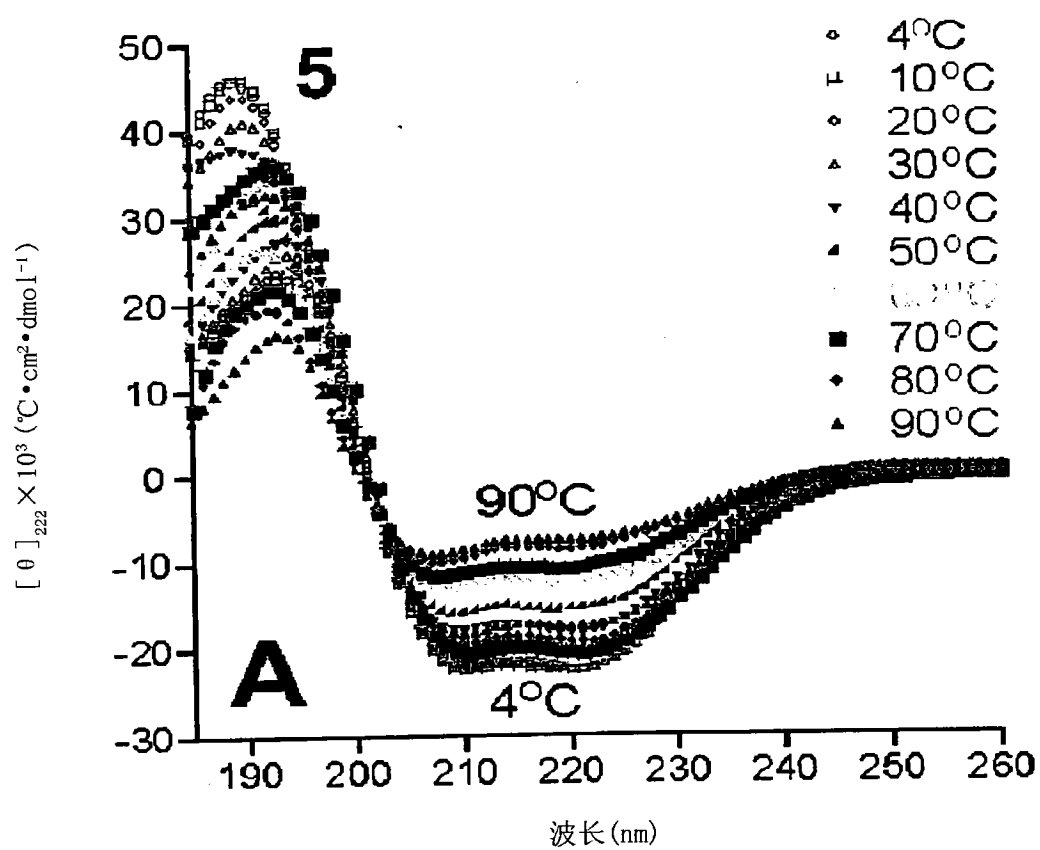


图 2A

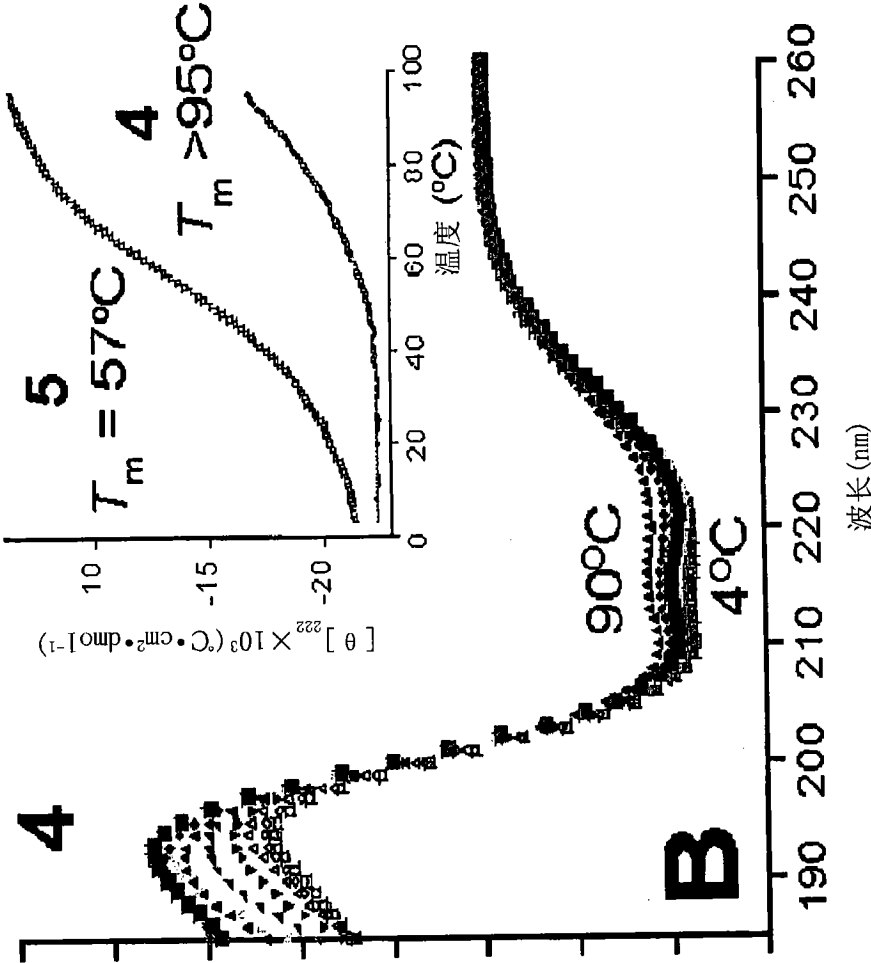


图 2B

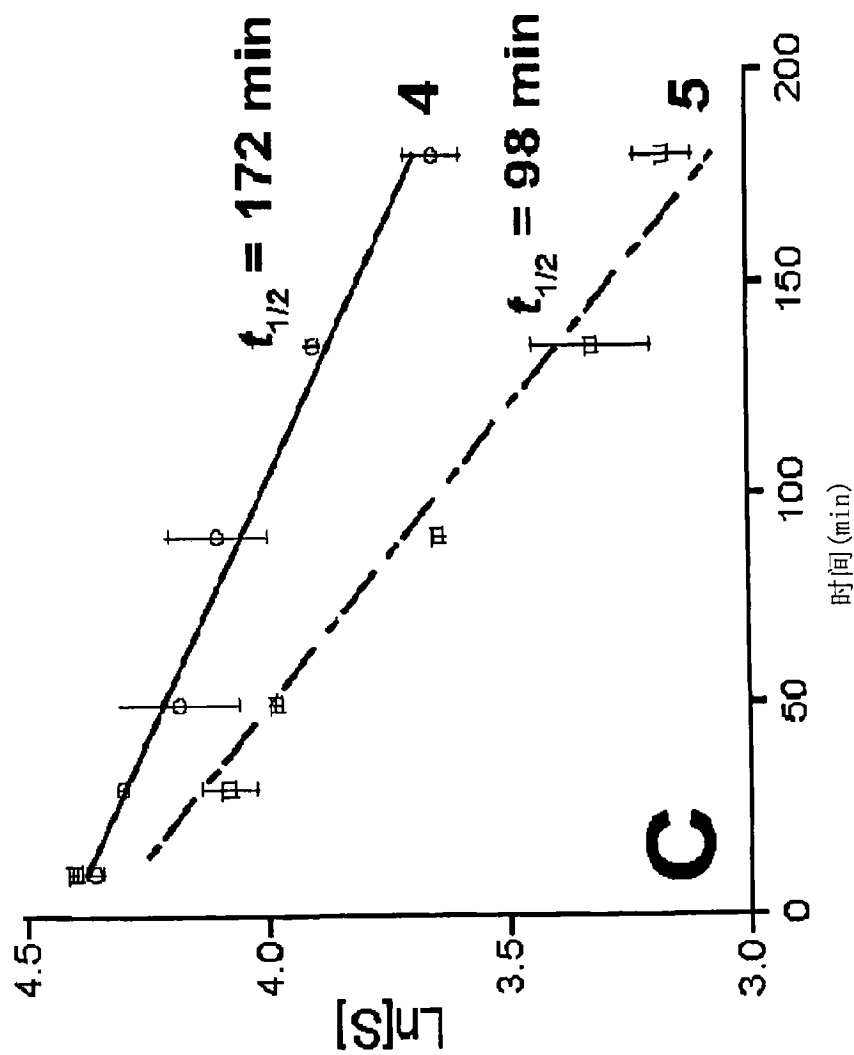


图 2C

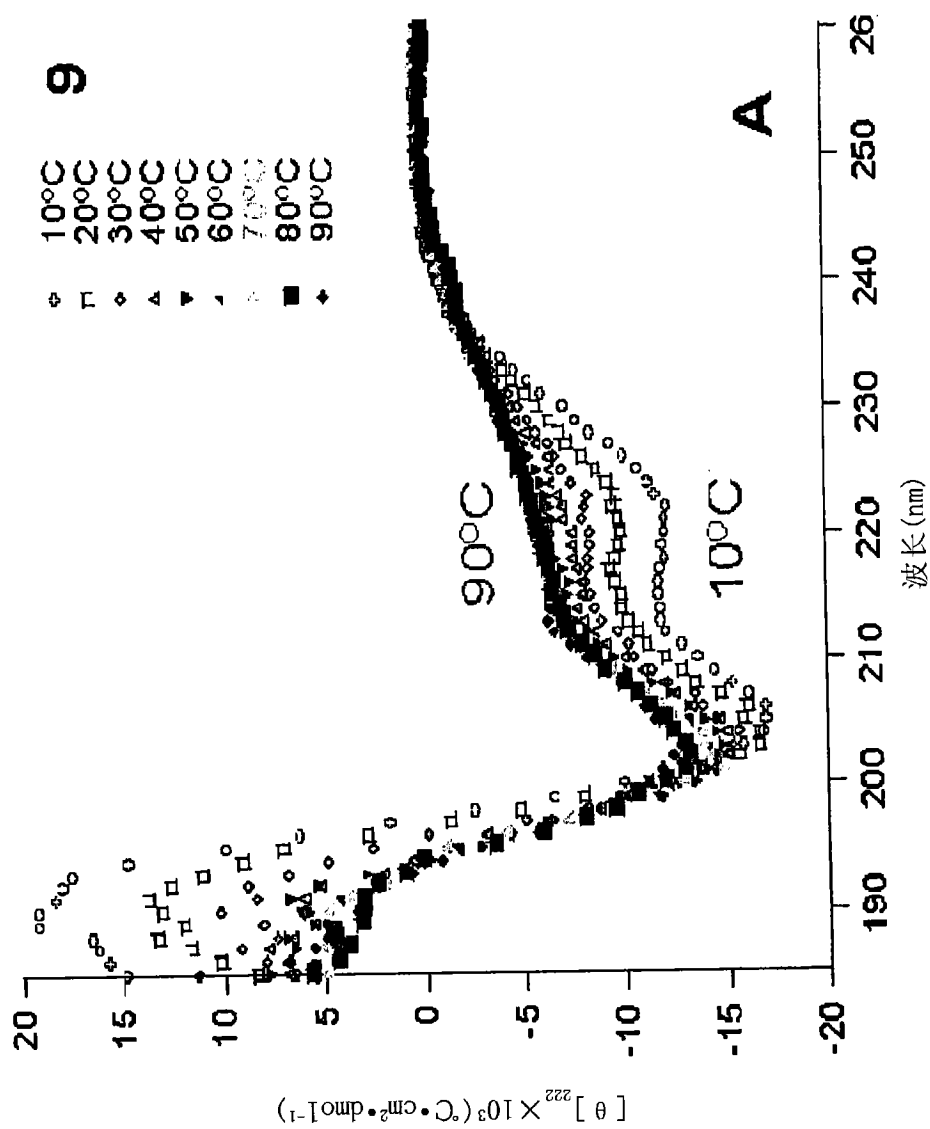


图 3A

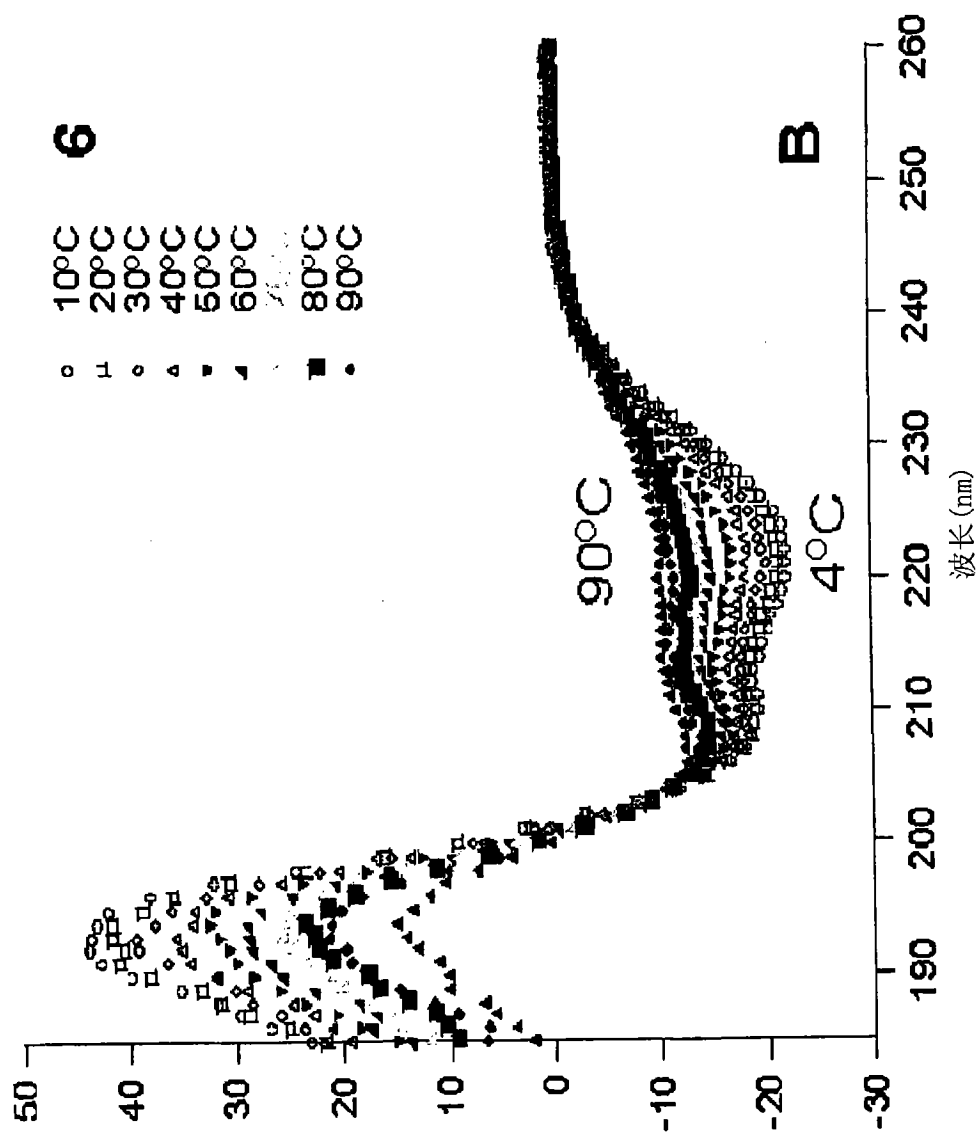


图 3B

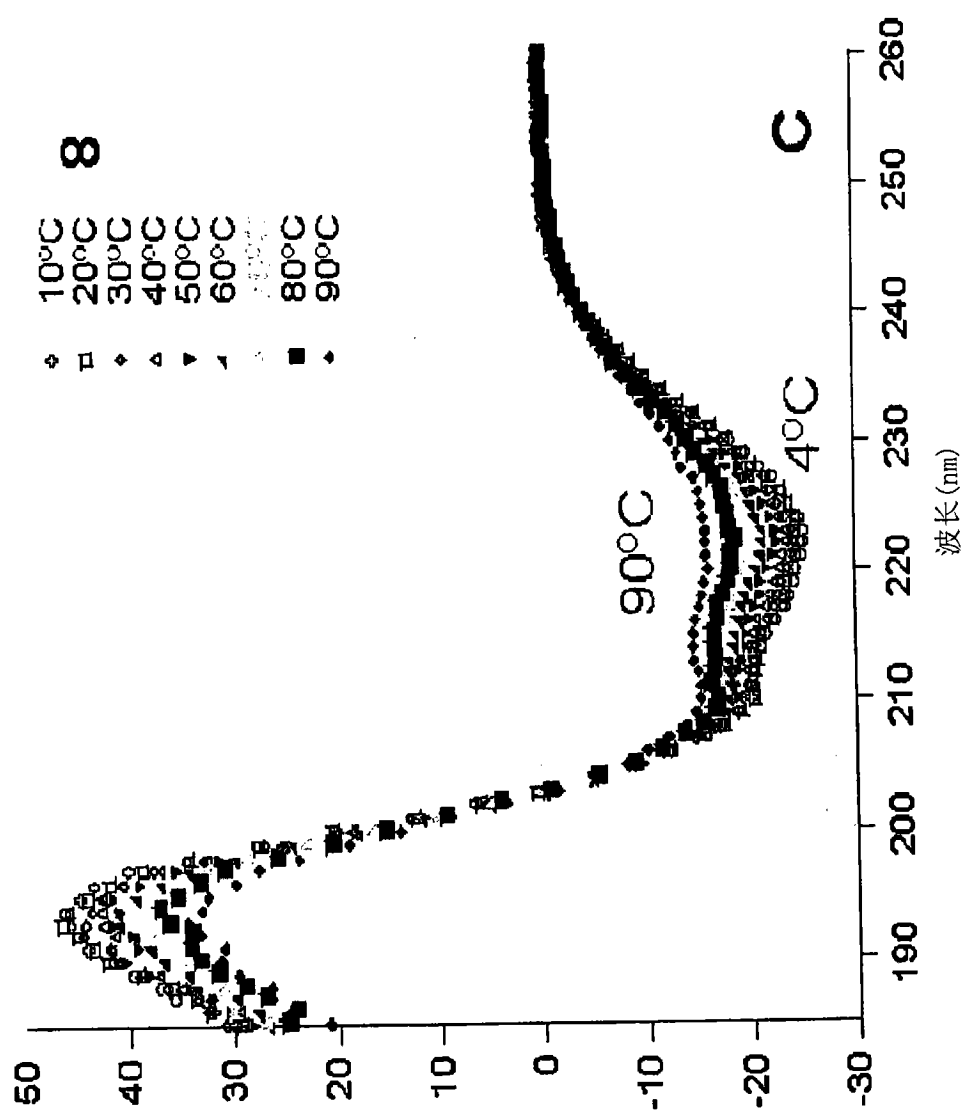


图 3C

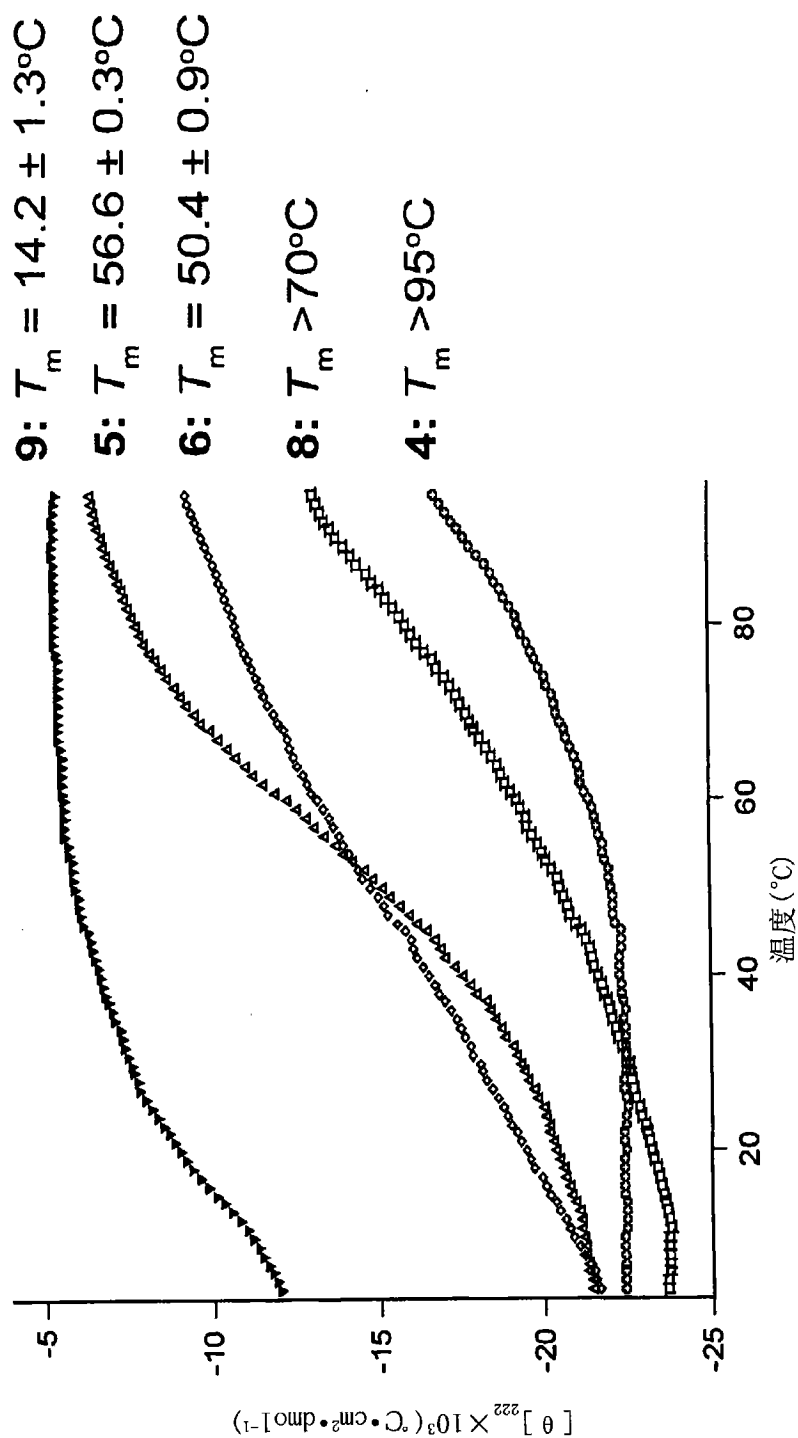


图 4

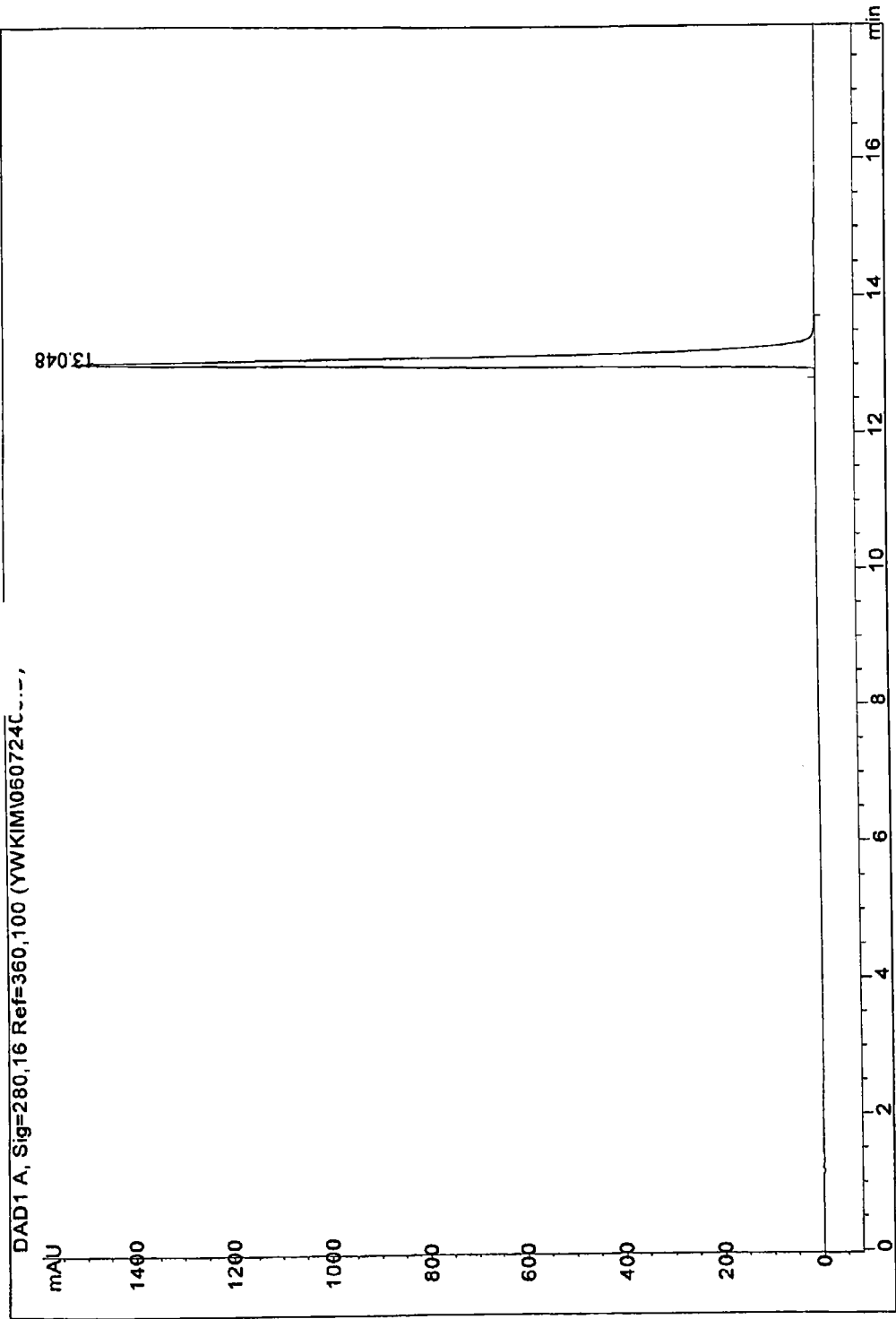


图 5

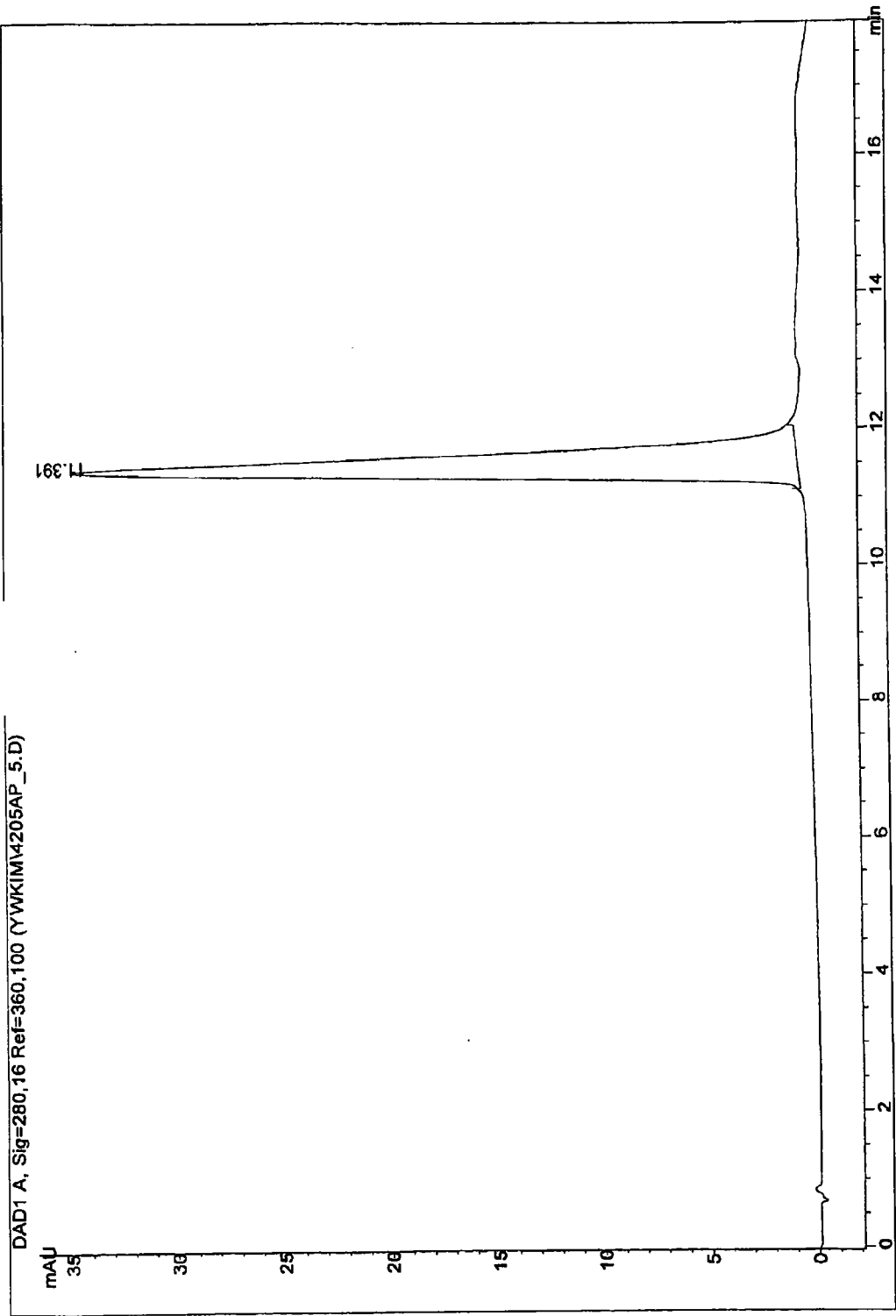


图 6

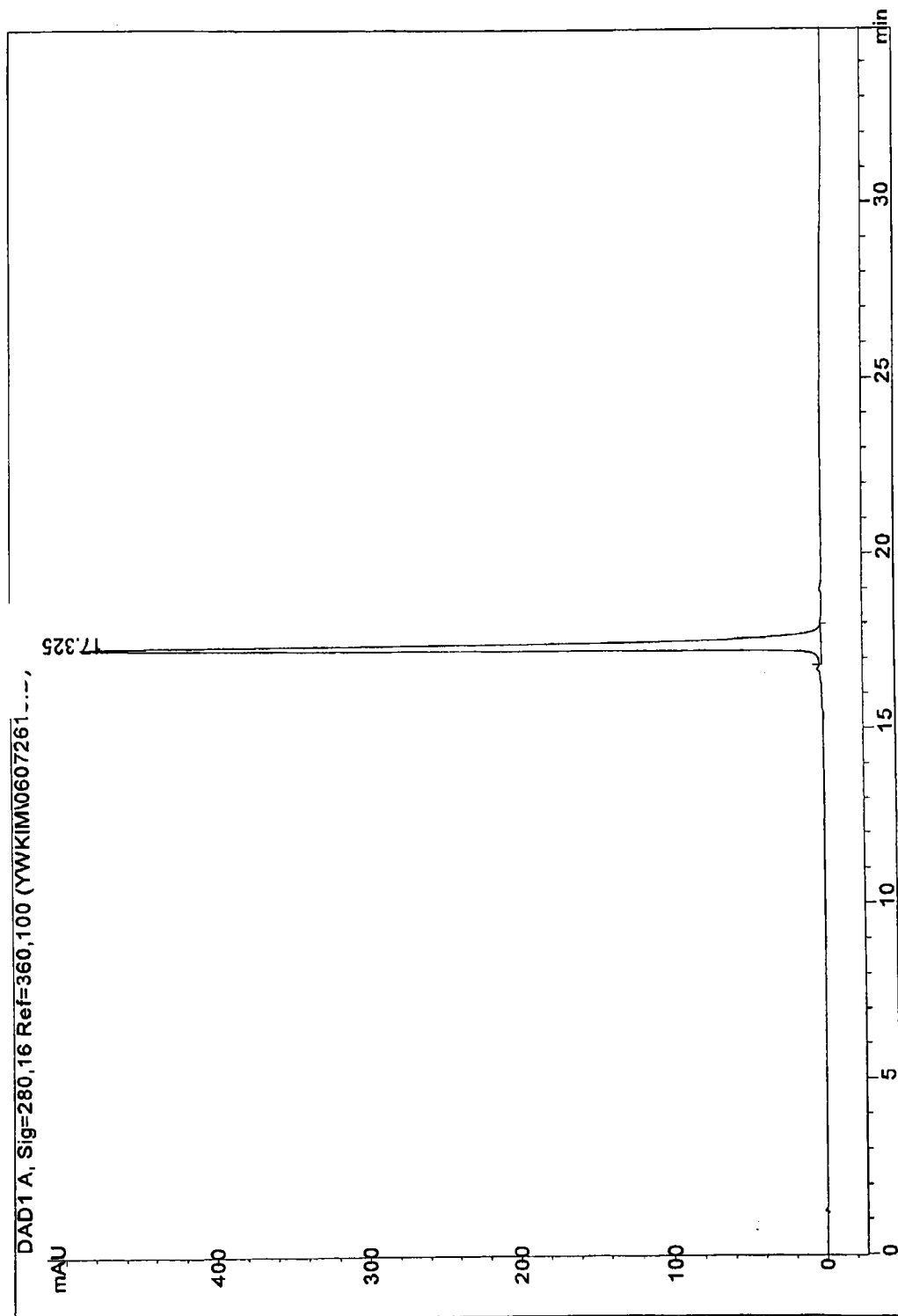


图 7

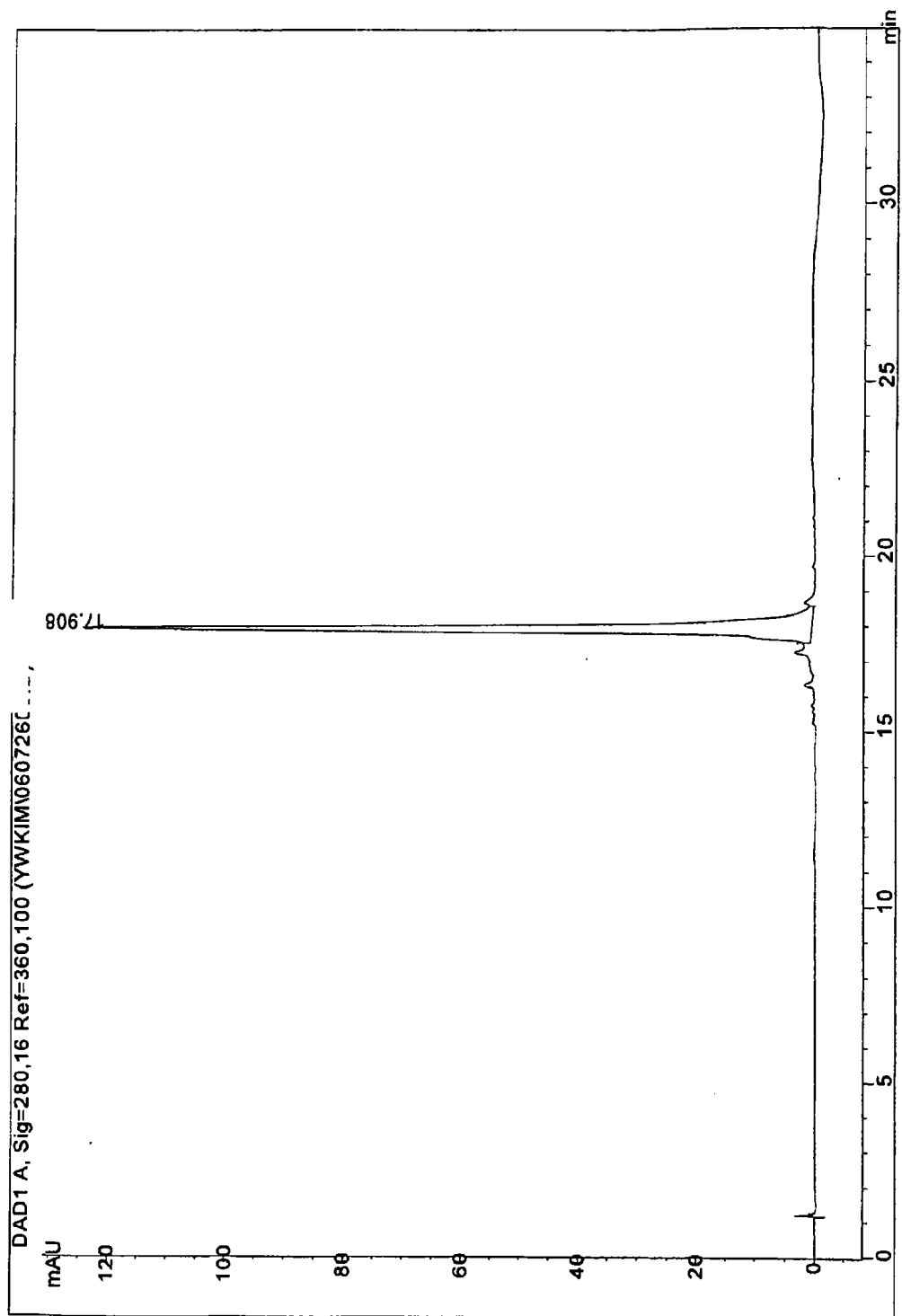


图 8

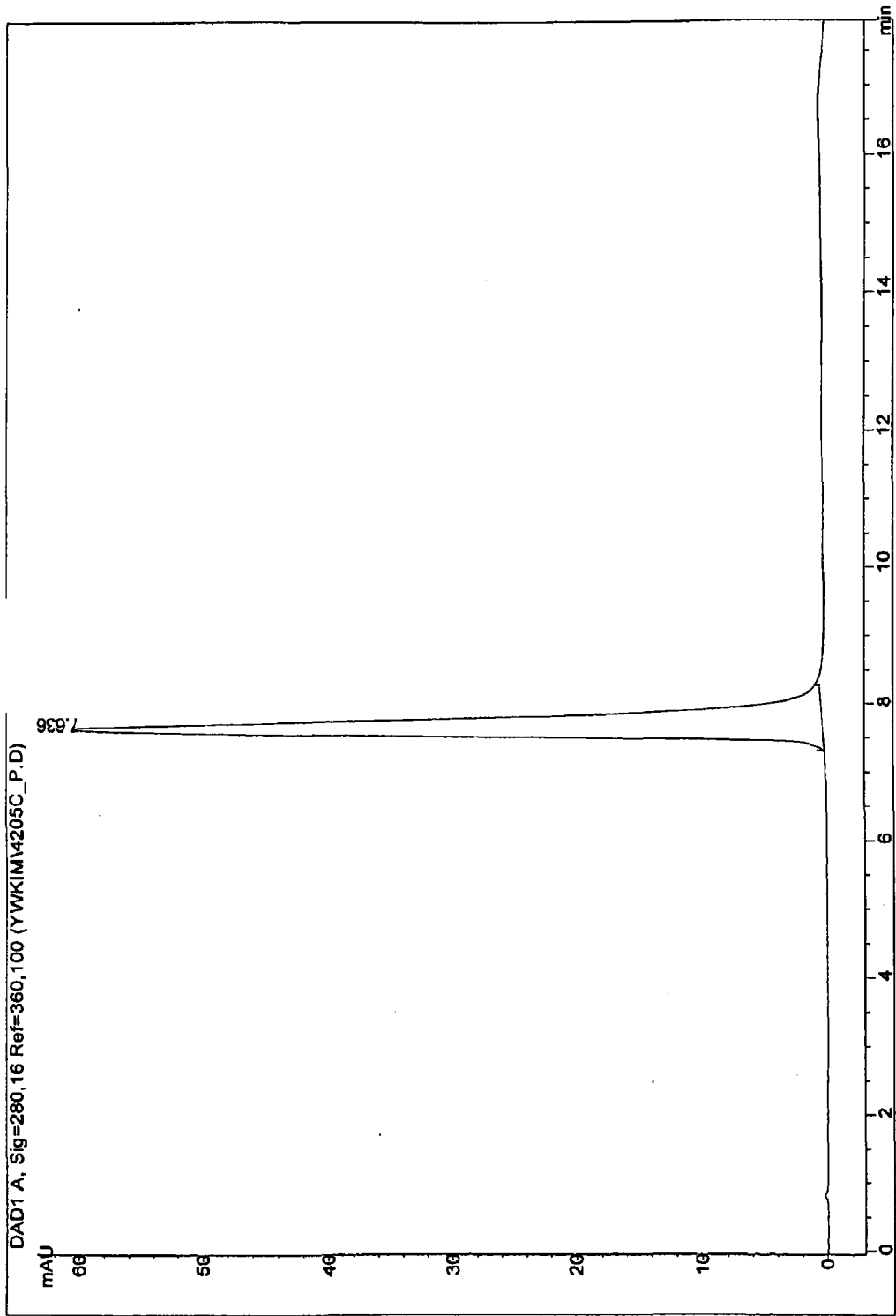


图 9

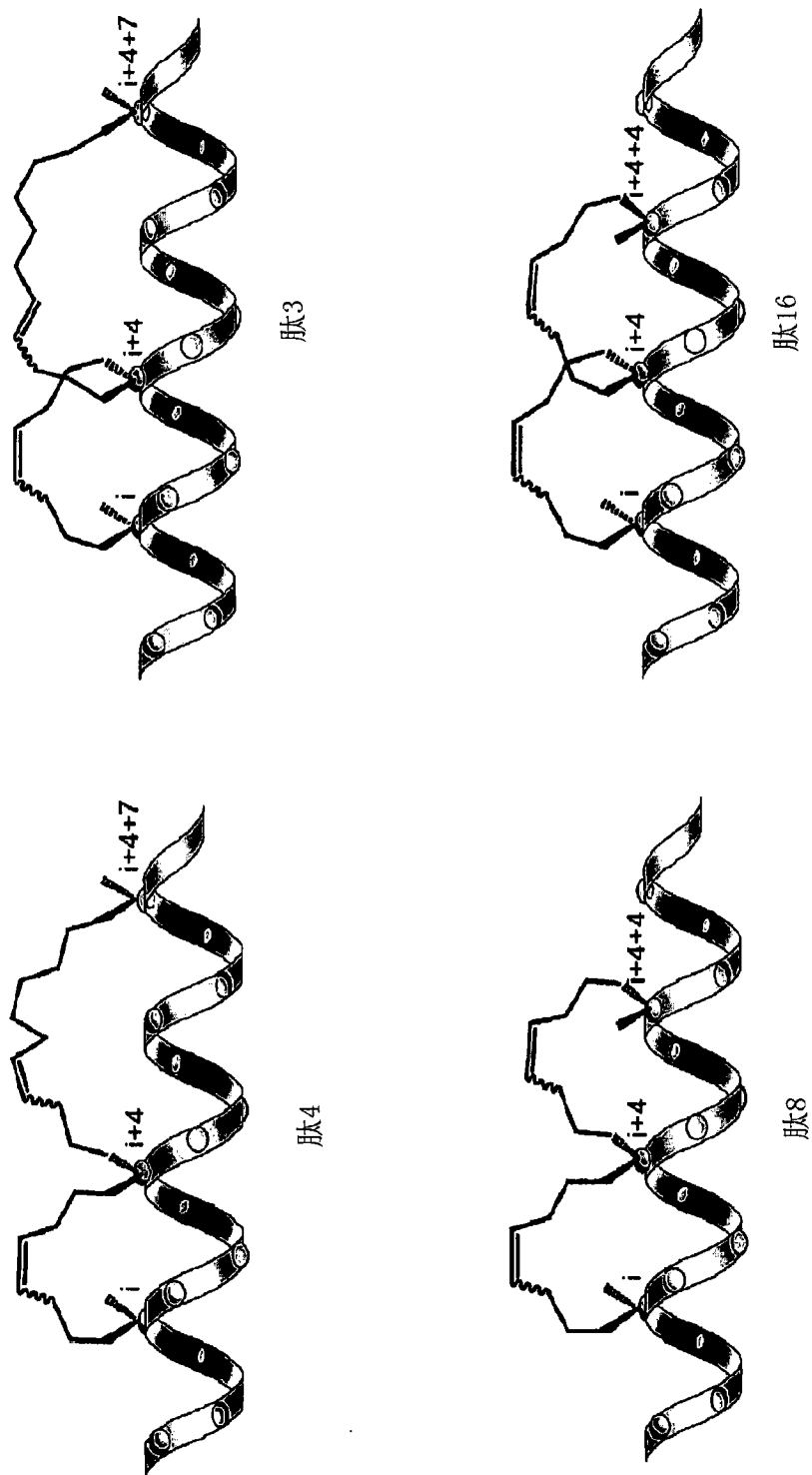


图 10

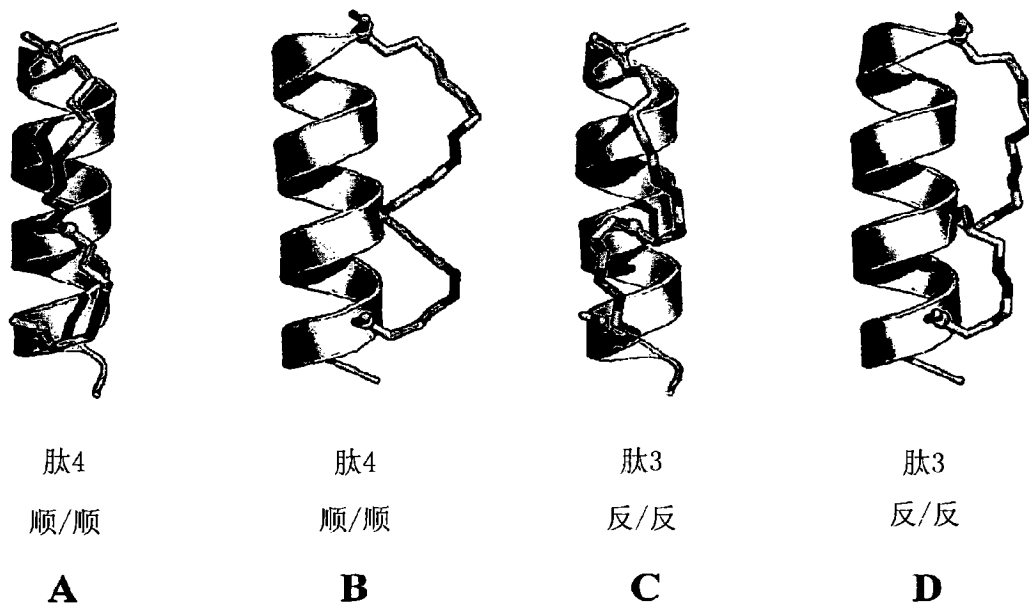


图 11

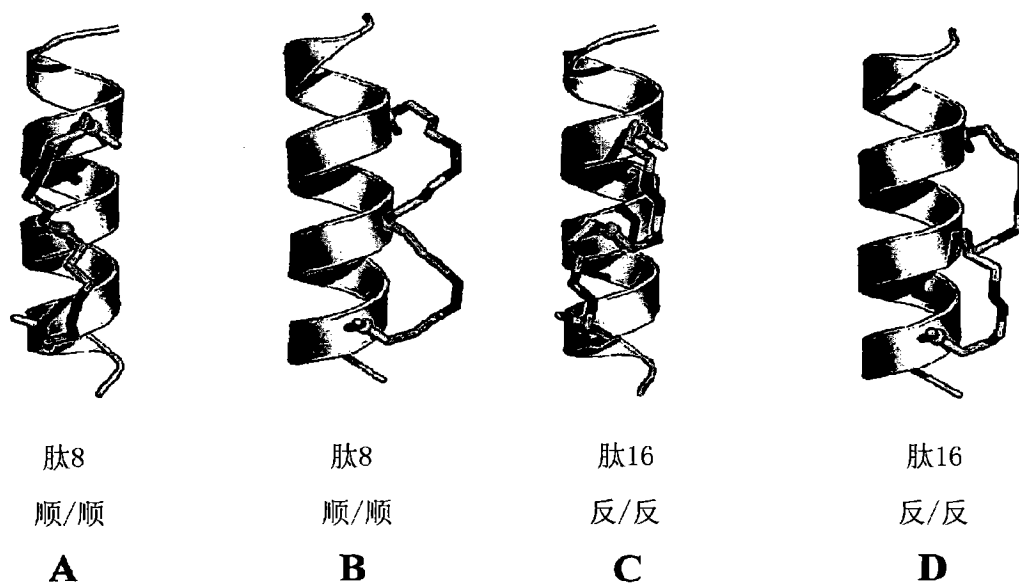


图 12

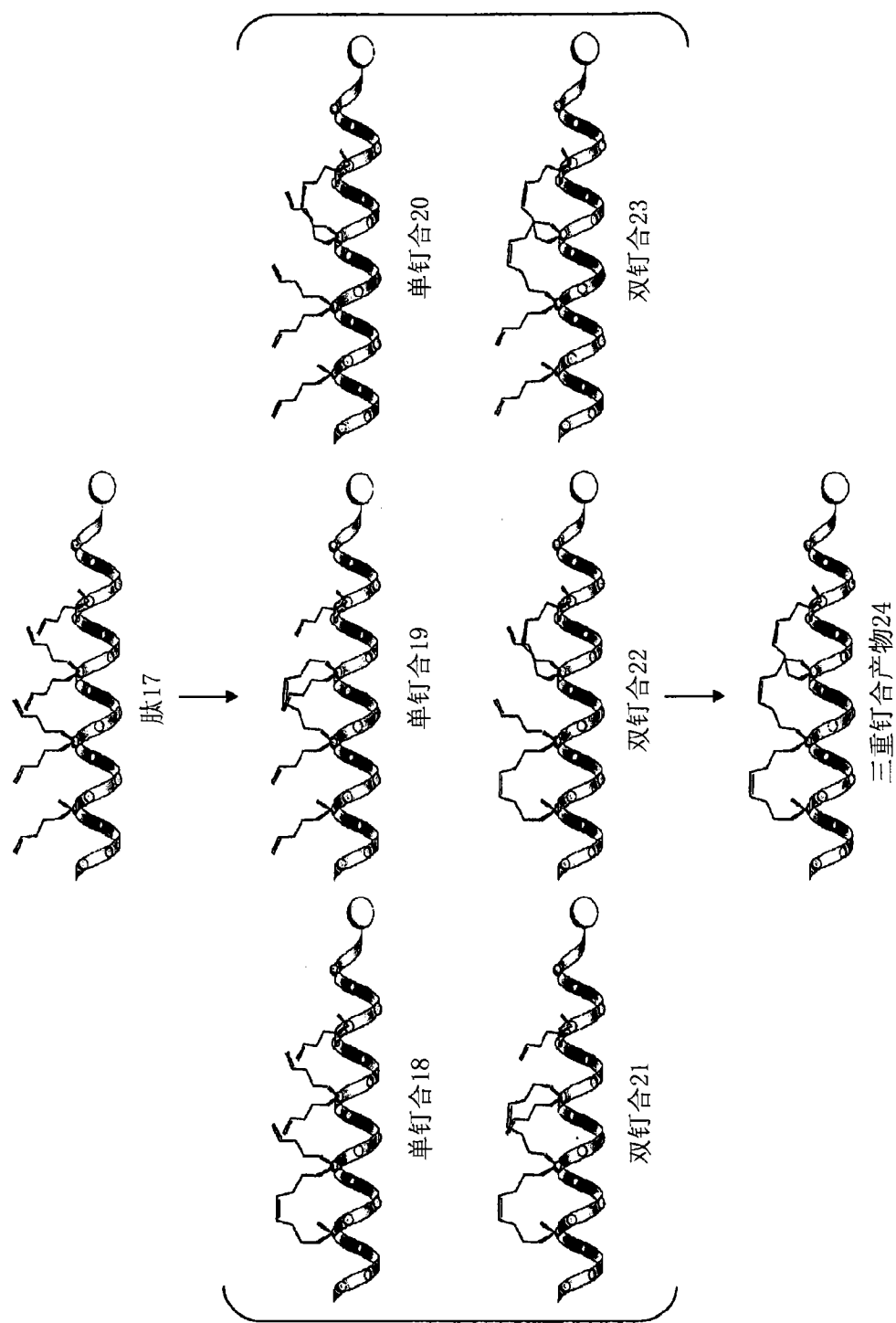


图 13

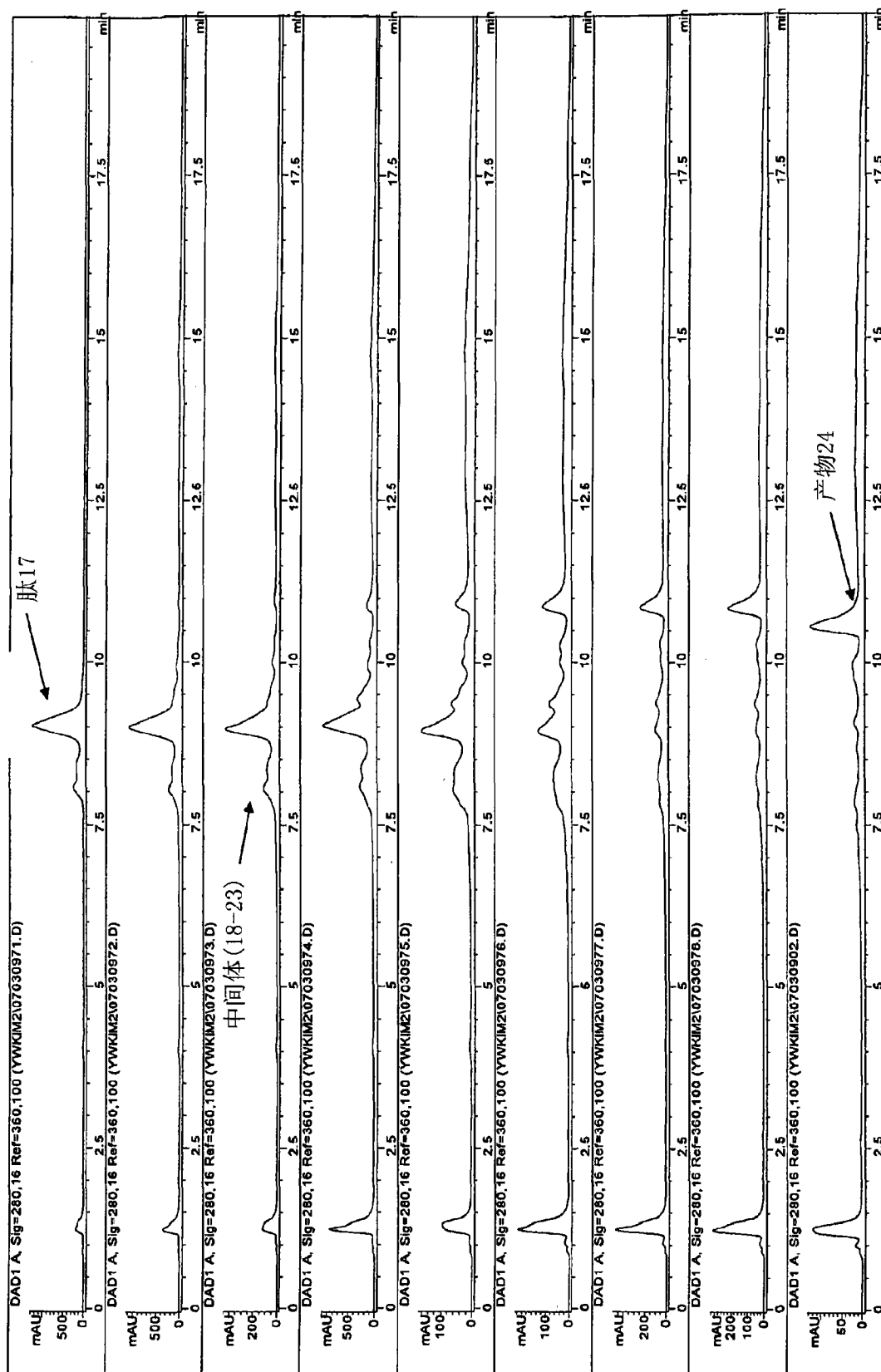


图 14

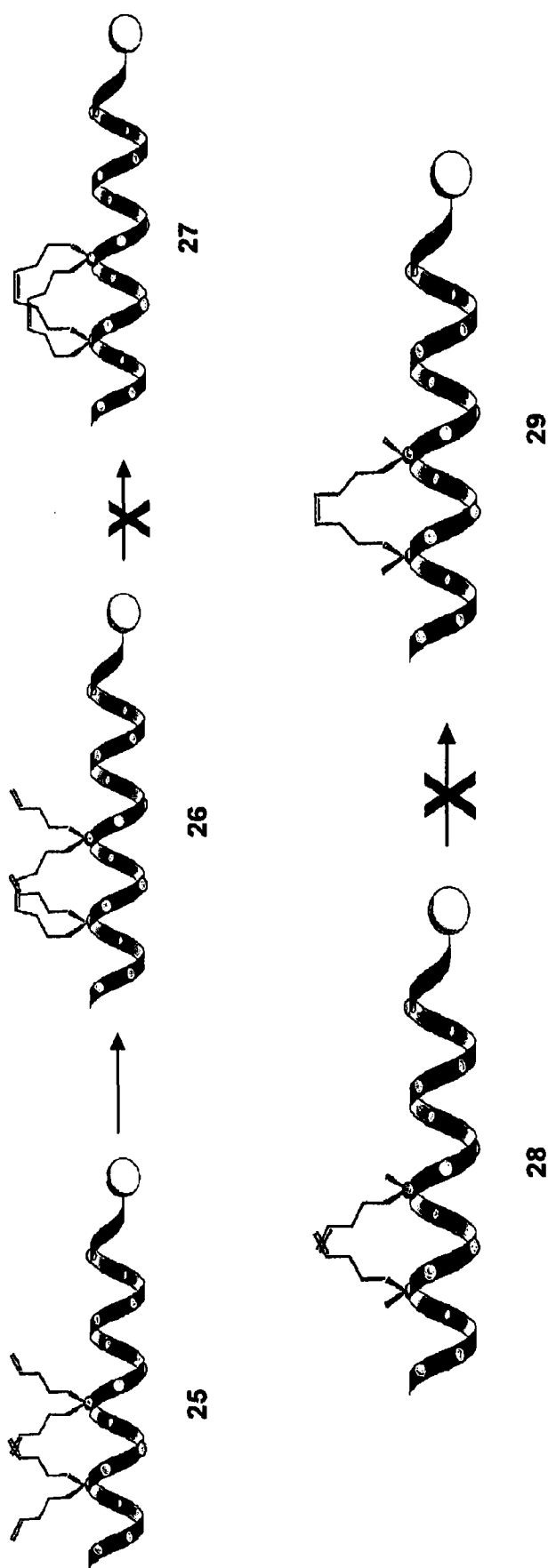


图 15

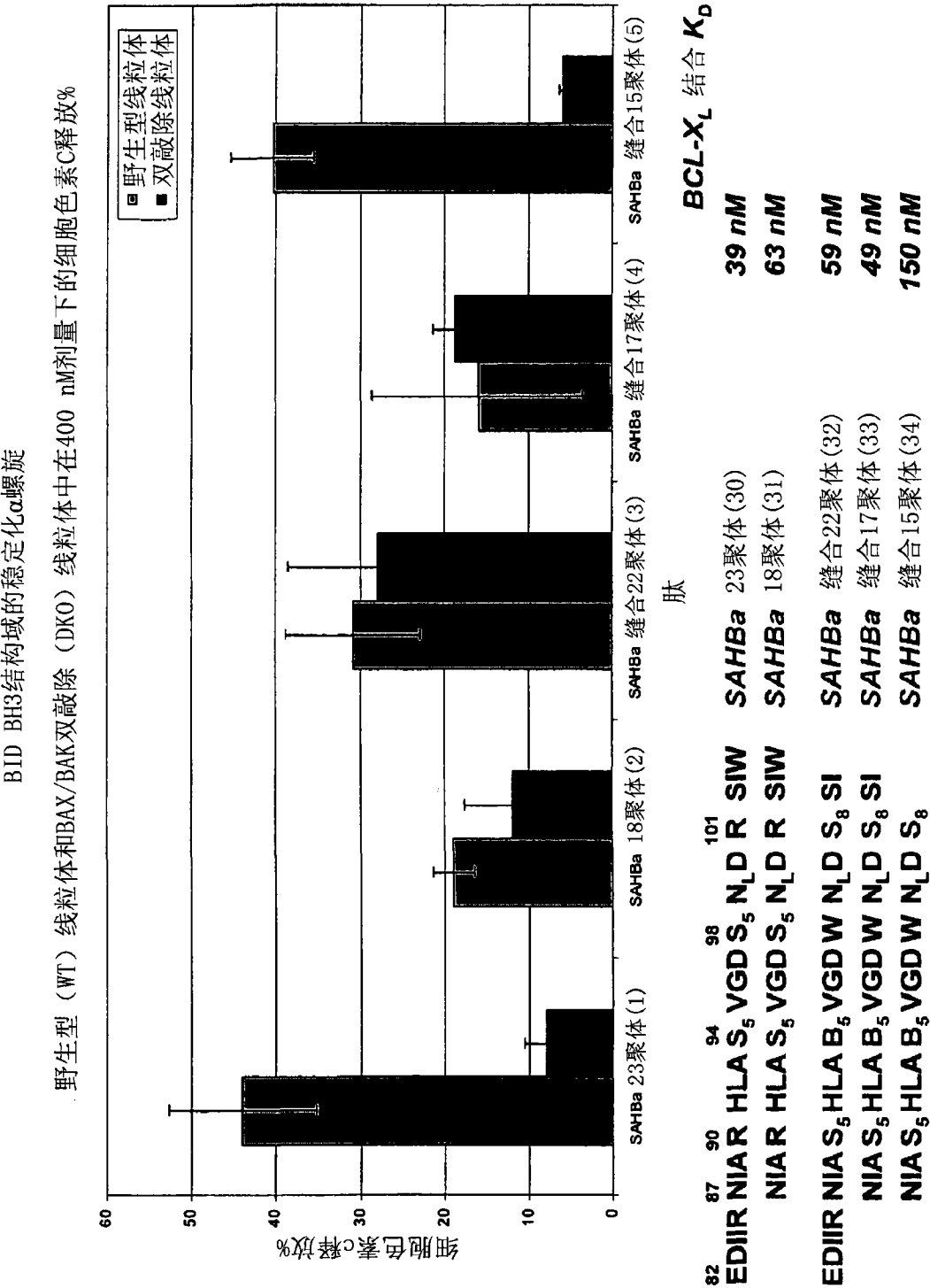


图 16

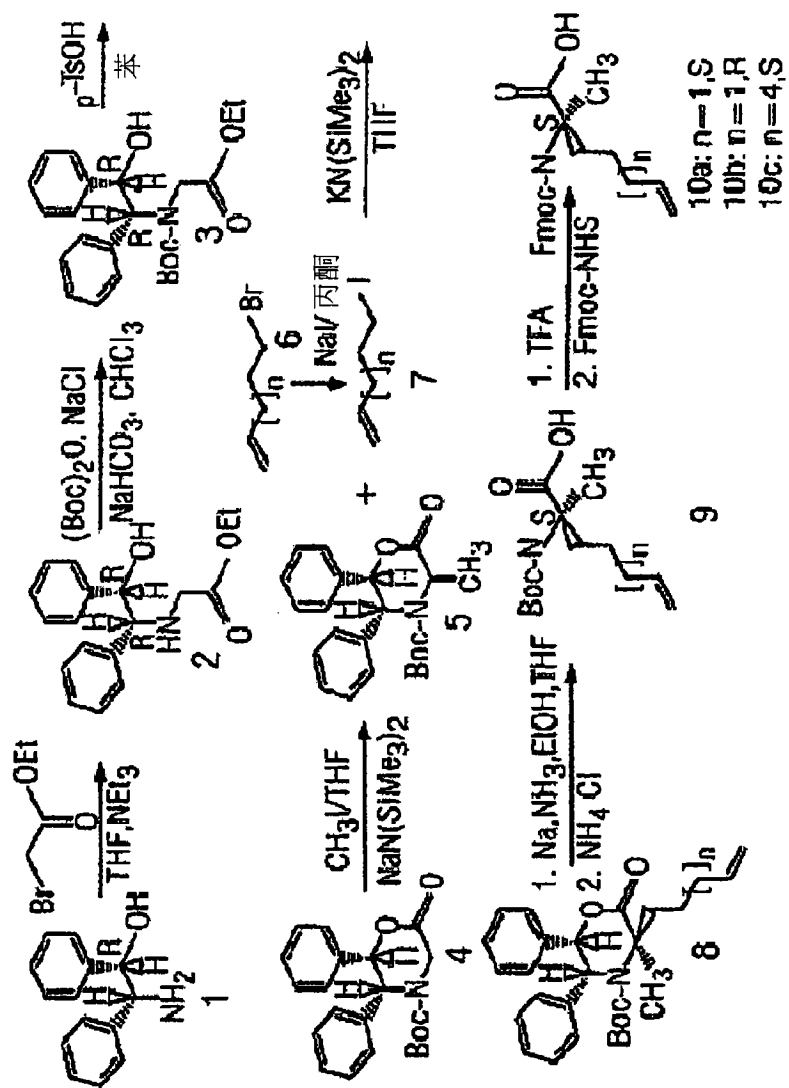


图 17

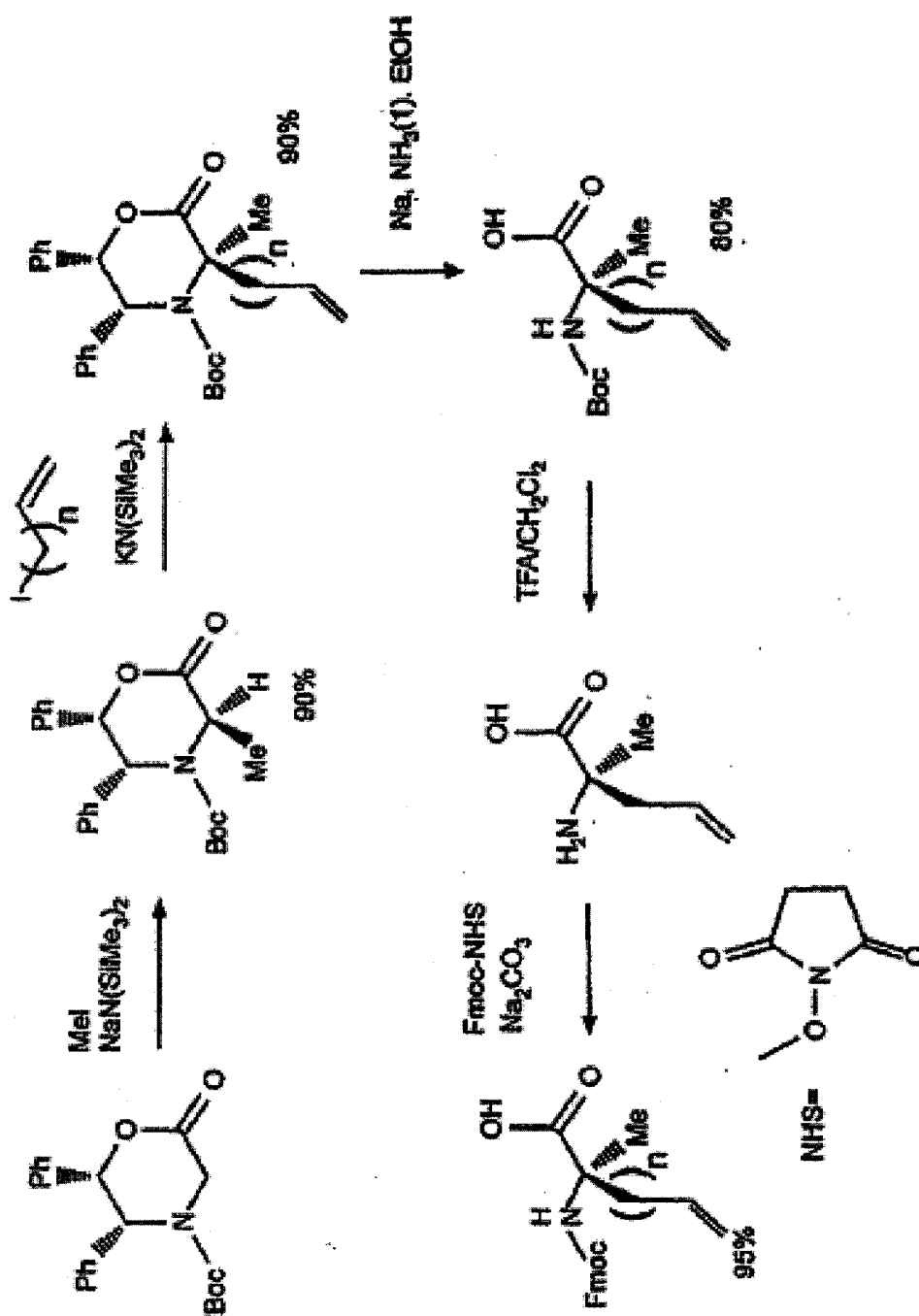


图 18

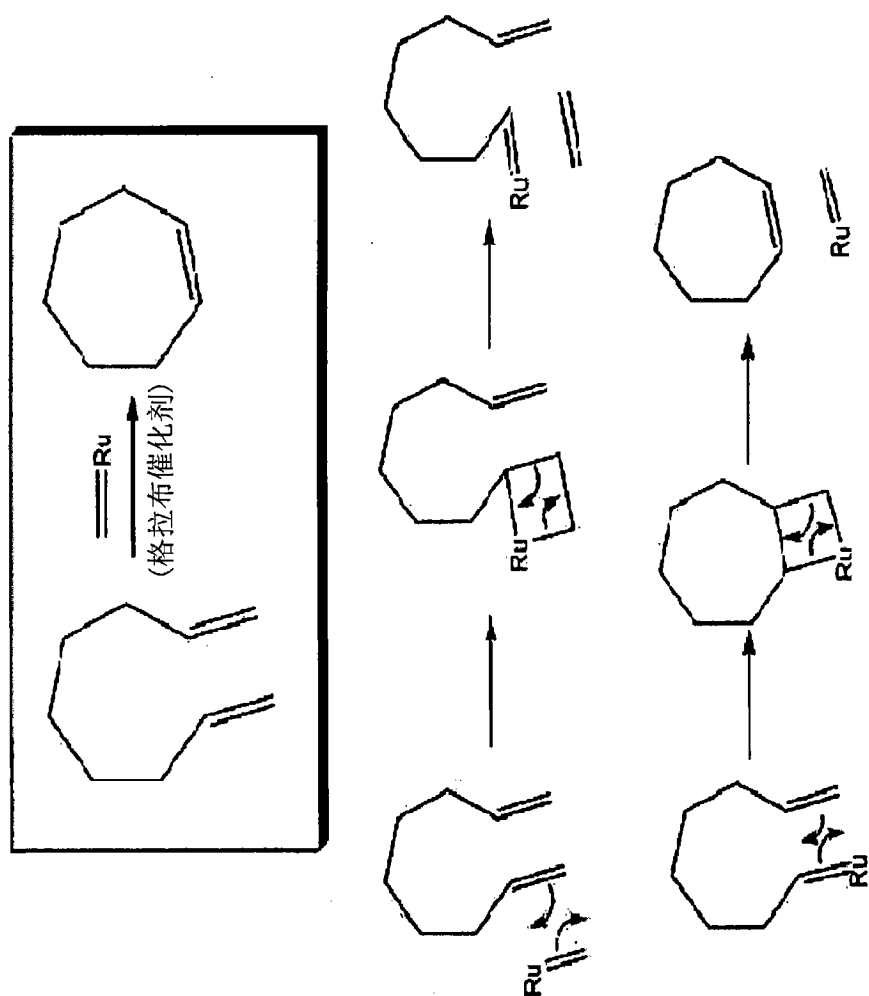


图 19

SAH-p53与SAHBa肽的吸收

SAH-p53

SAHB^A

野生型

钉合

缝合

野生型

釘合

缝合

年

終

DAPI

FITC

DAPI

FITC

5 μ M, 18小时培育

图 20

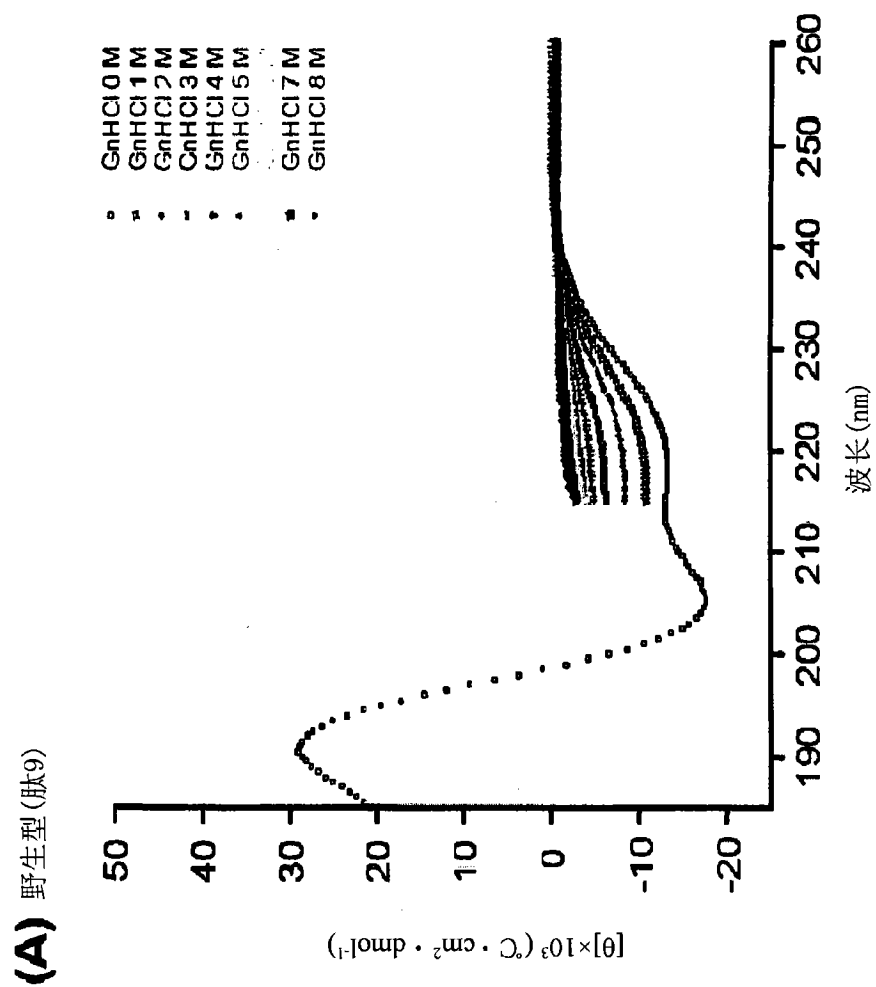


图 21A

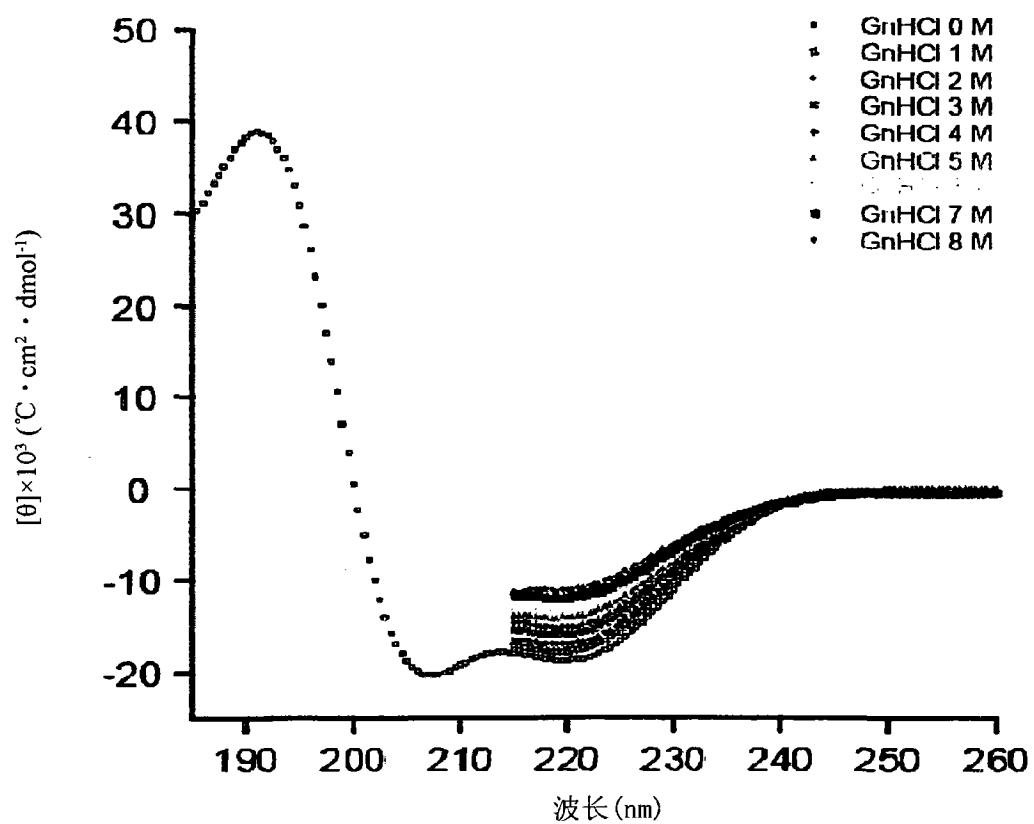
(B) i+7 钉合(肽5)

图 21B

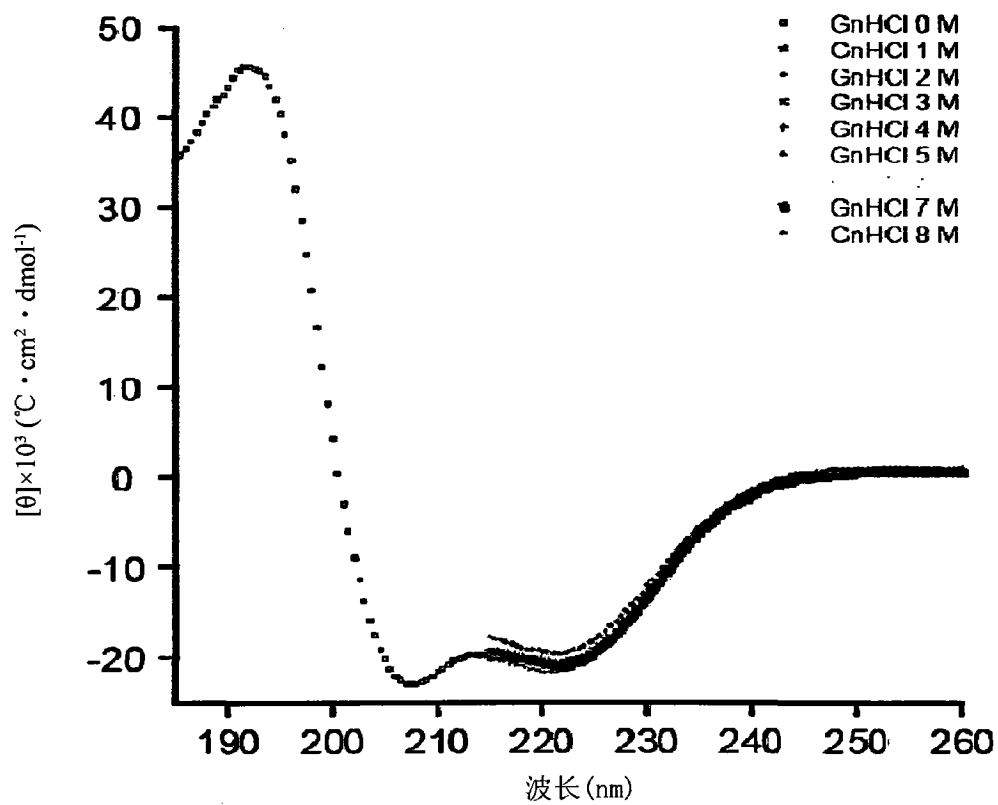
(C) i+4+7 缝合(肽4)

图 21C

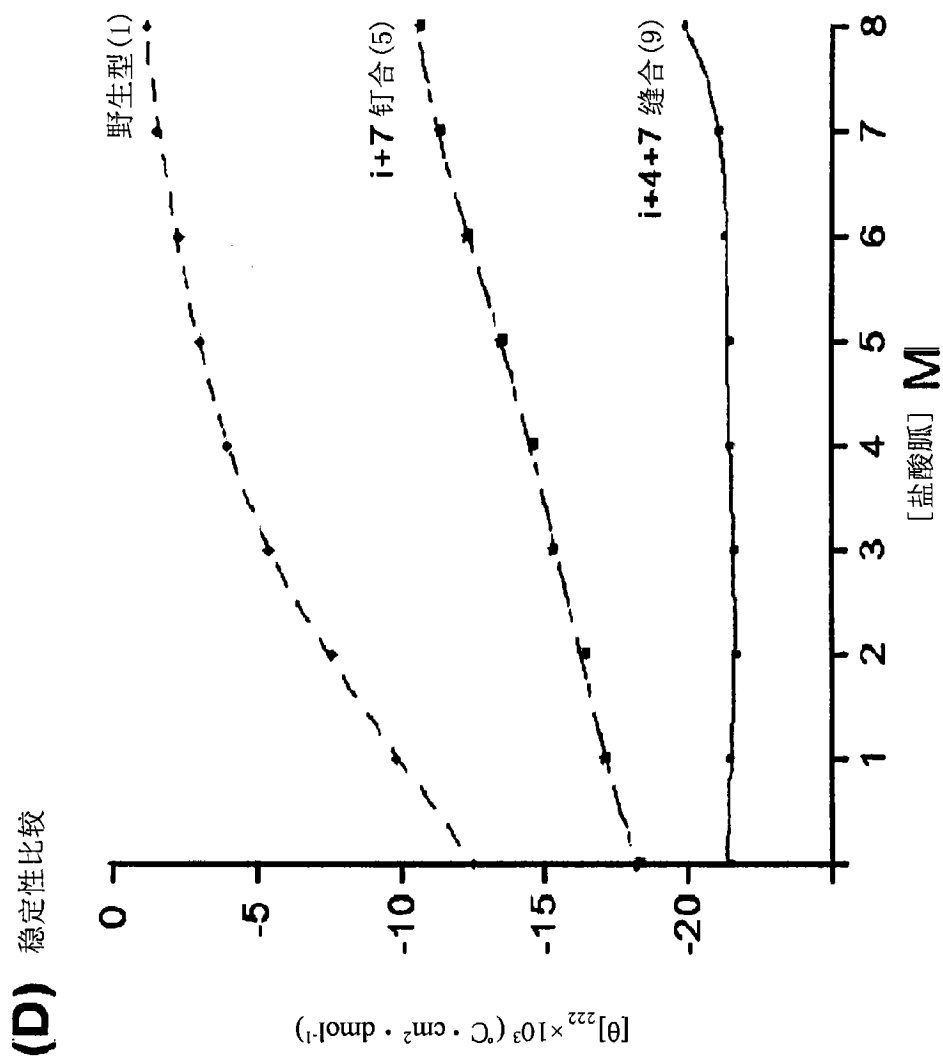


图 21D

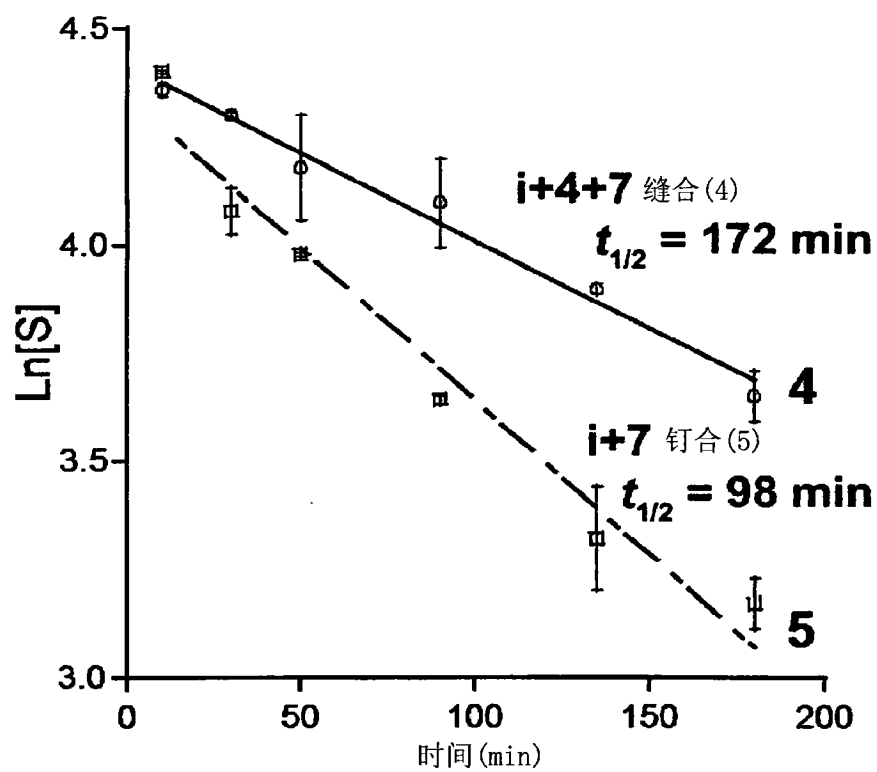
(A) 胰蛋白酶消化

图 22A

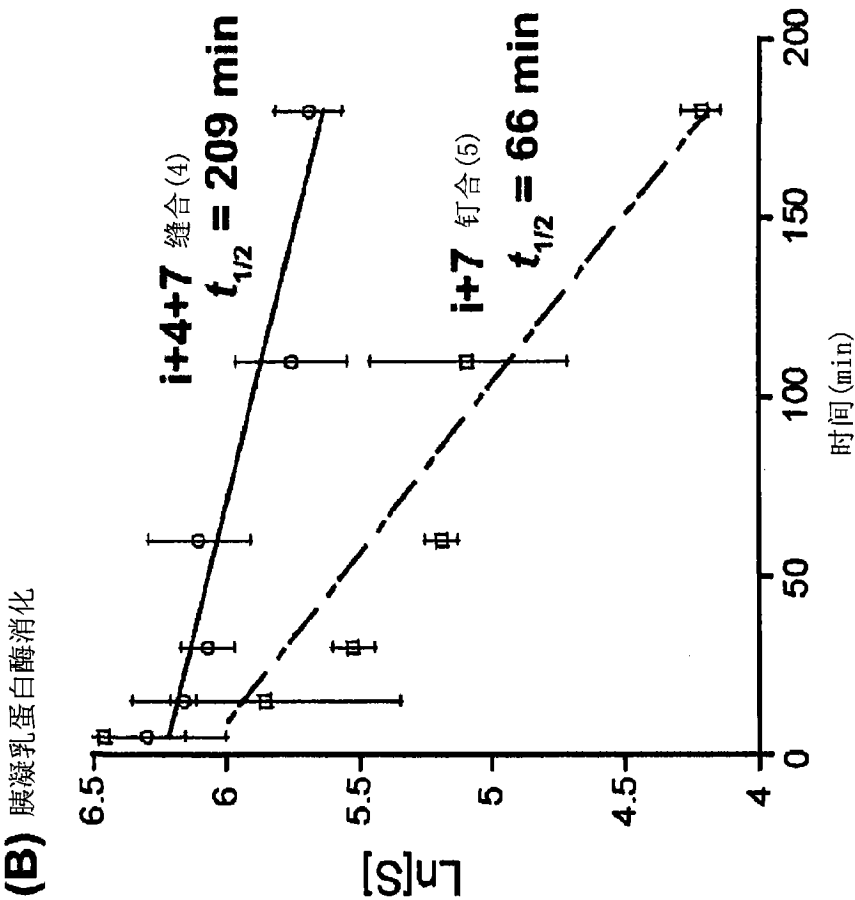


图 22B

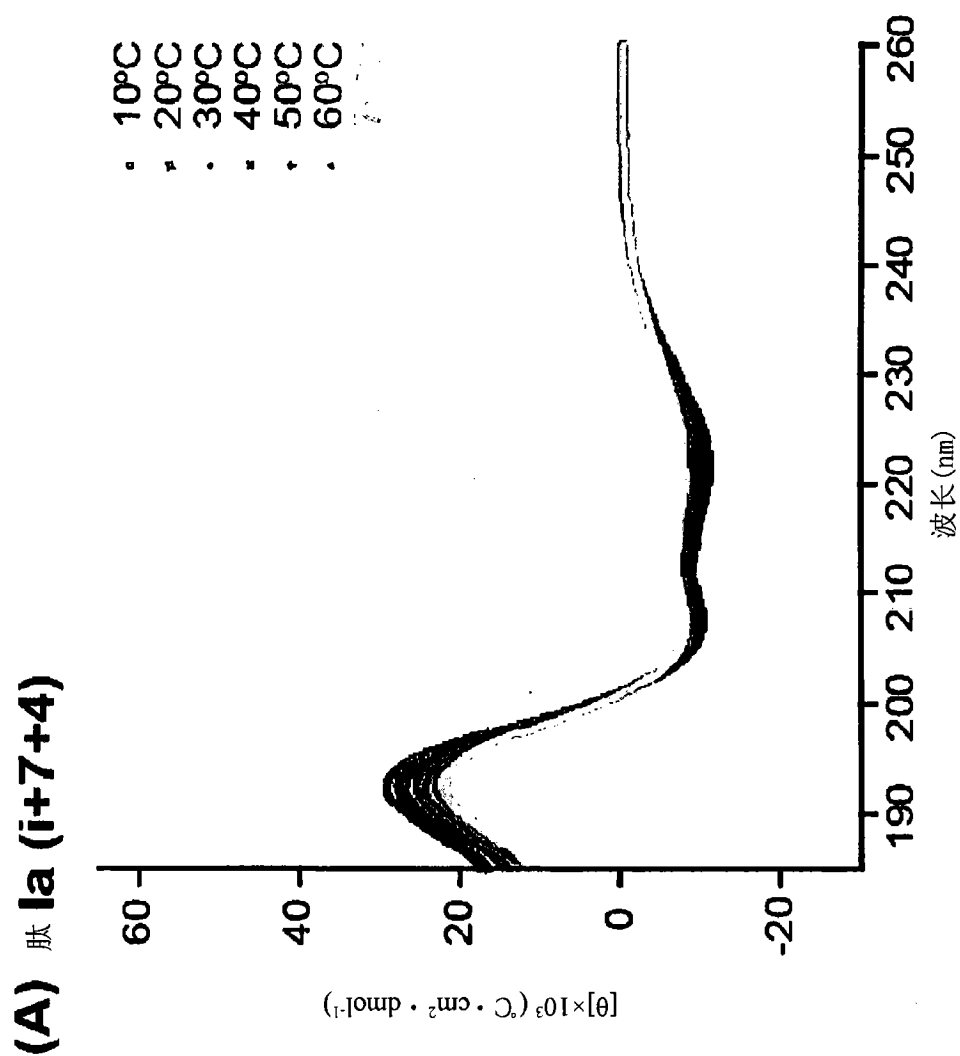


图 23A

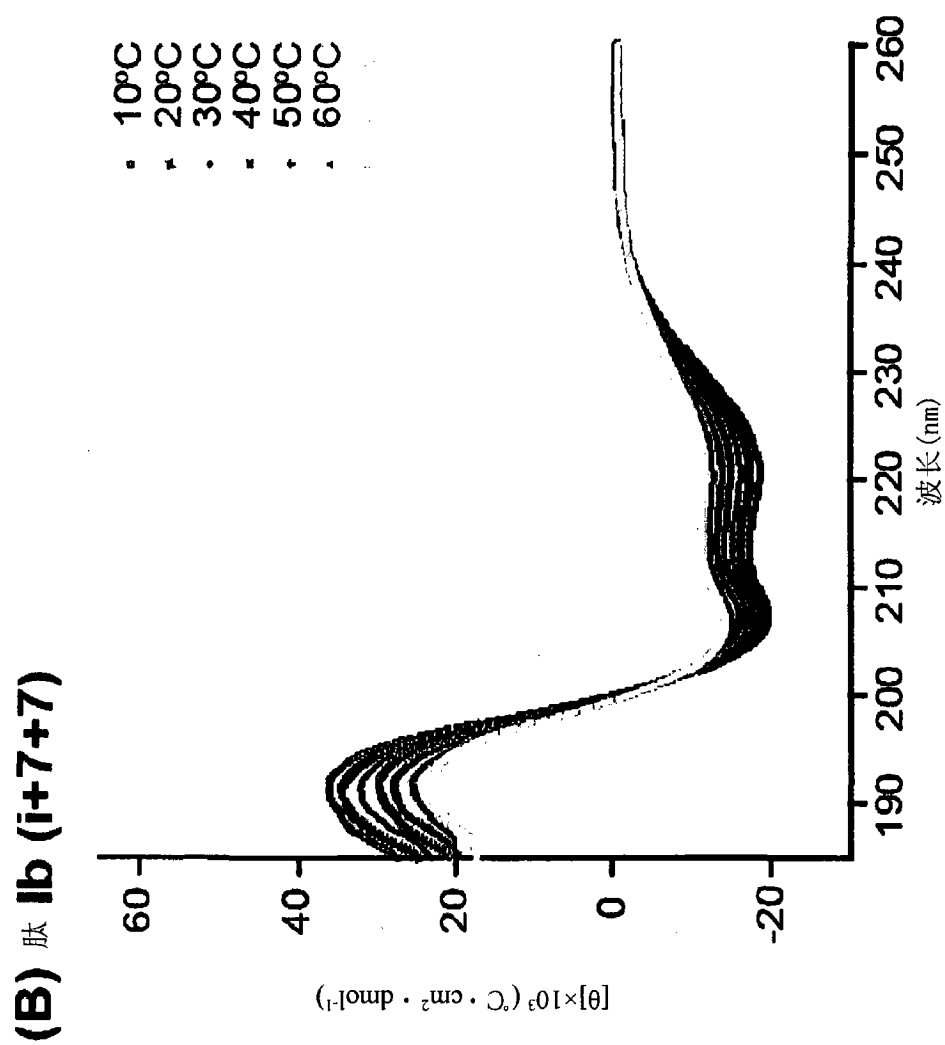


图 23B

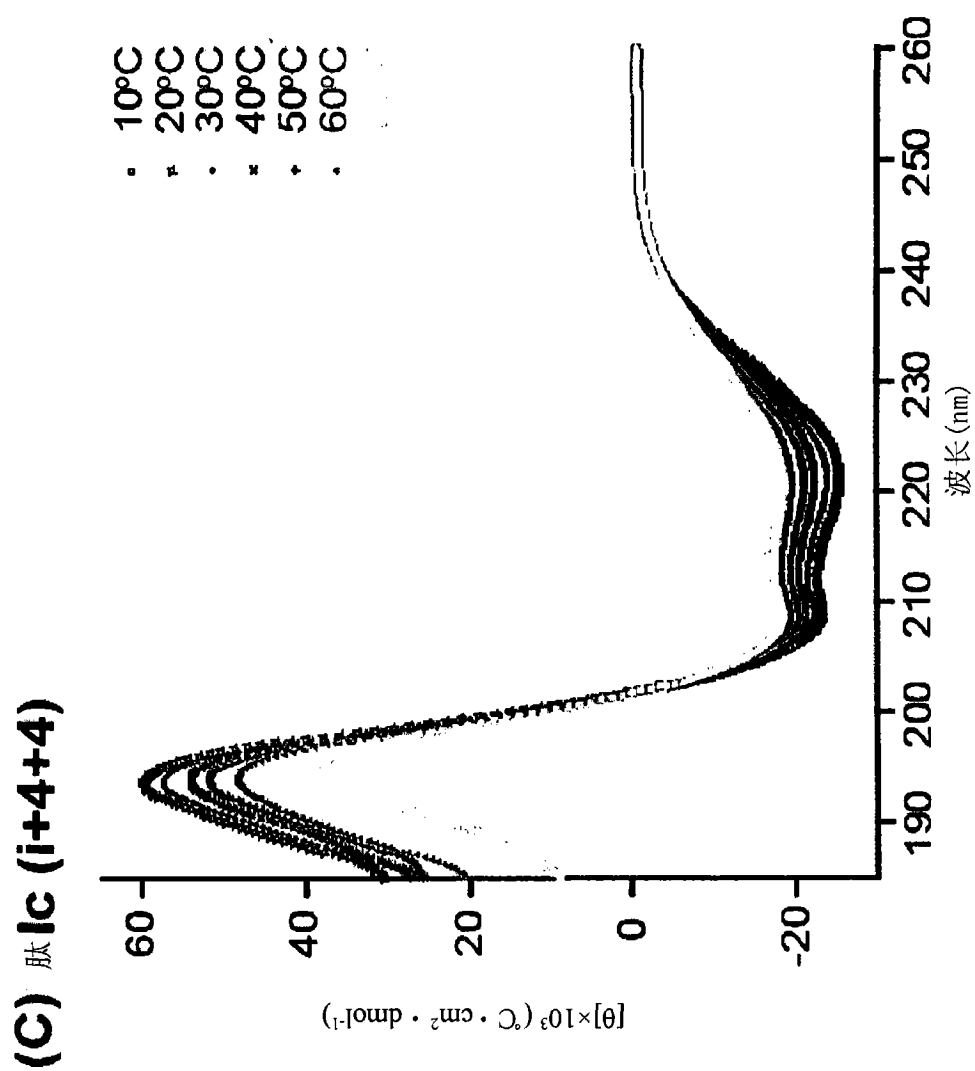


图 23C

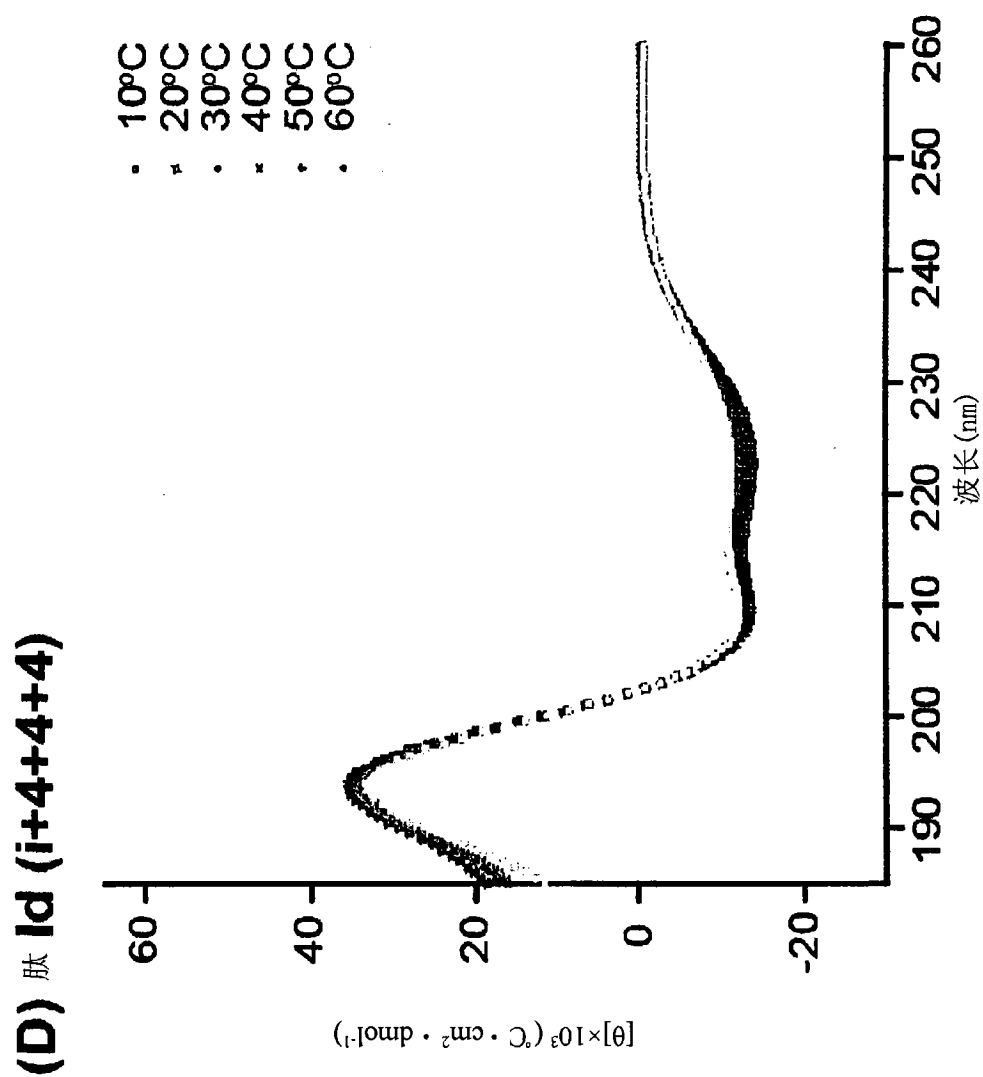


图 23D

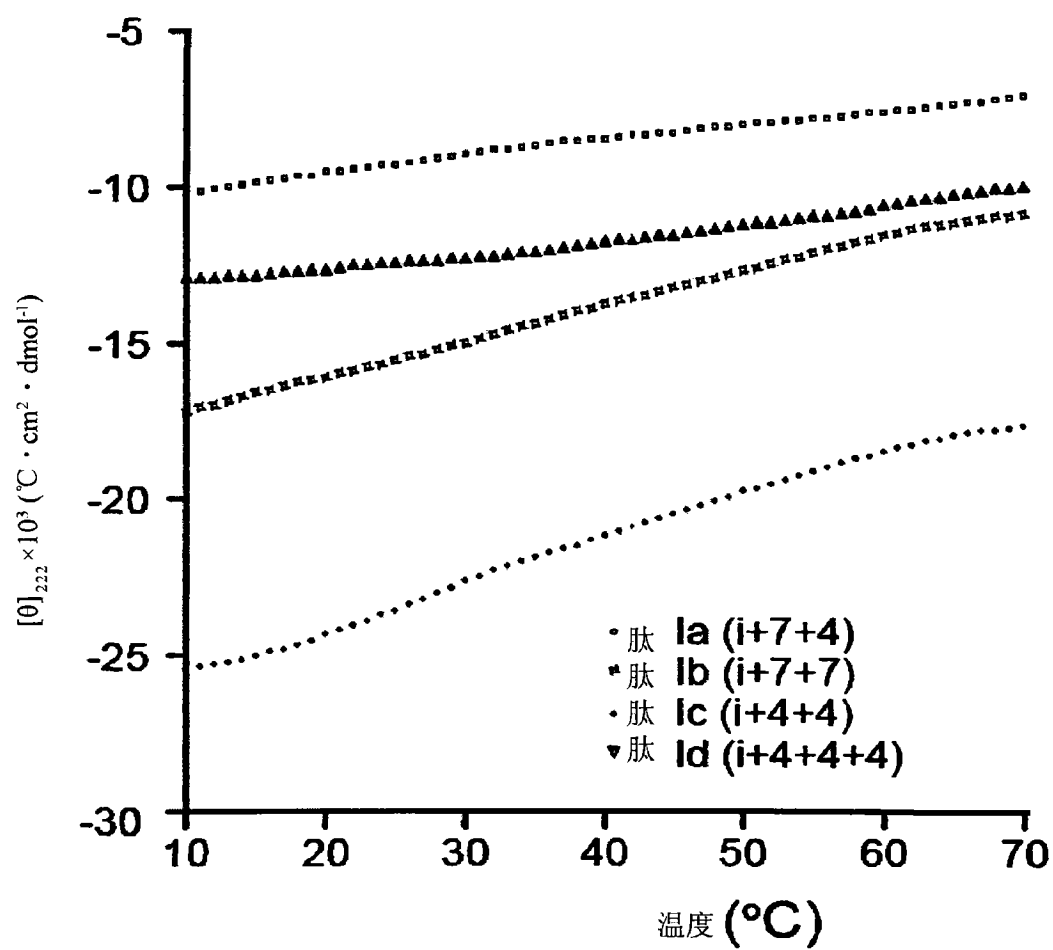
(E) 解链曲线

图 23E

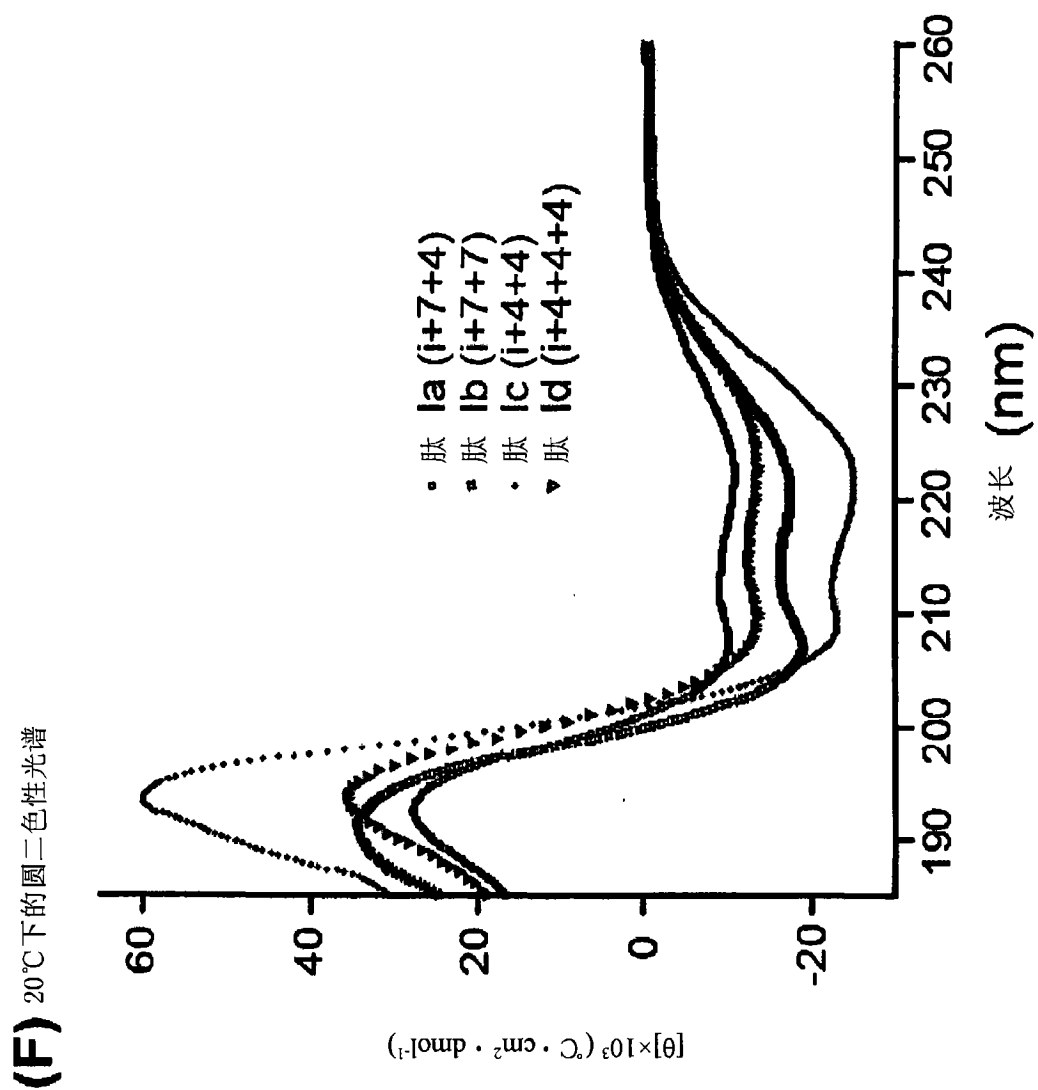


图 23F

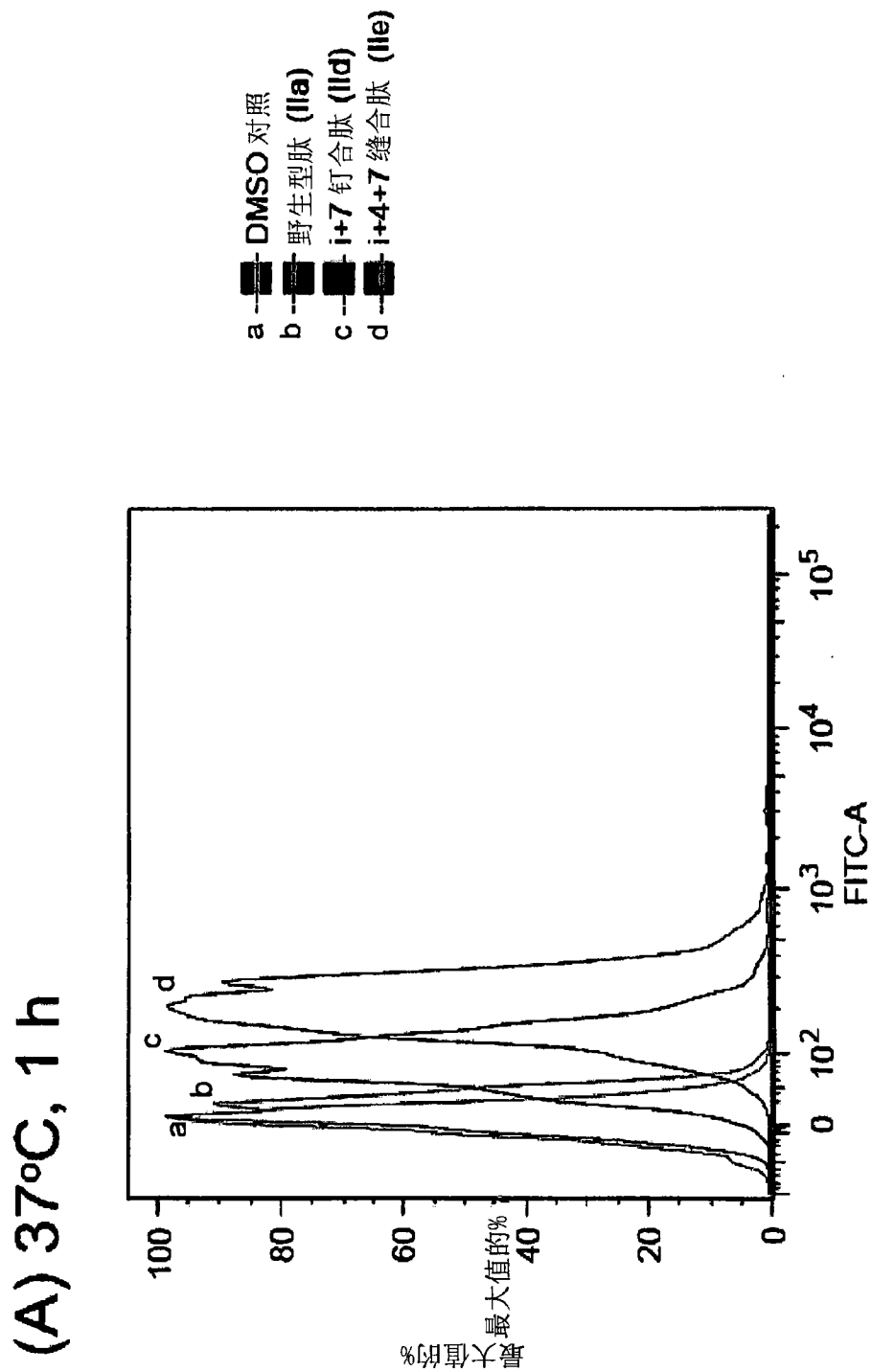


图 24A

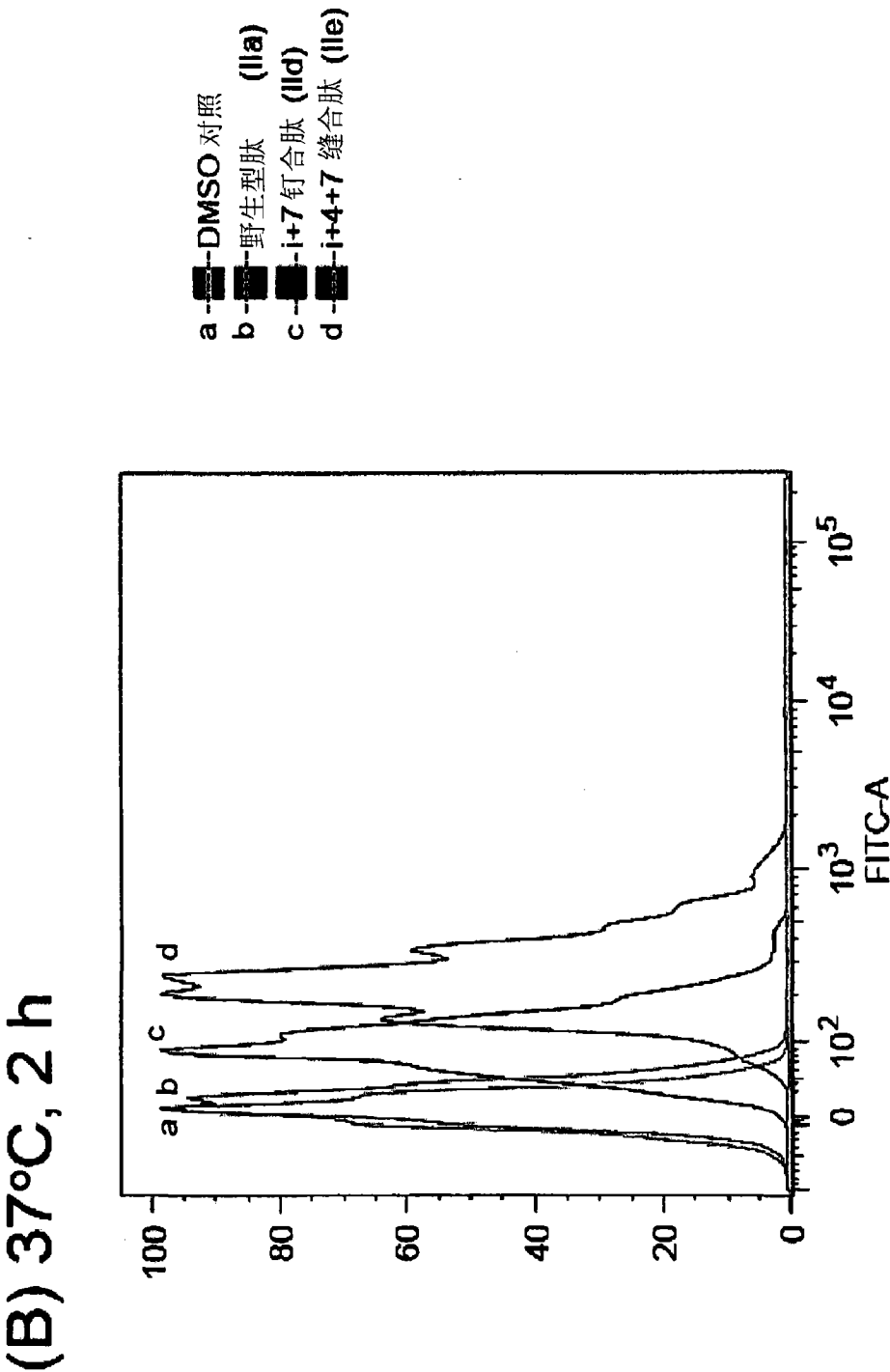


图 24B

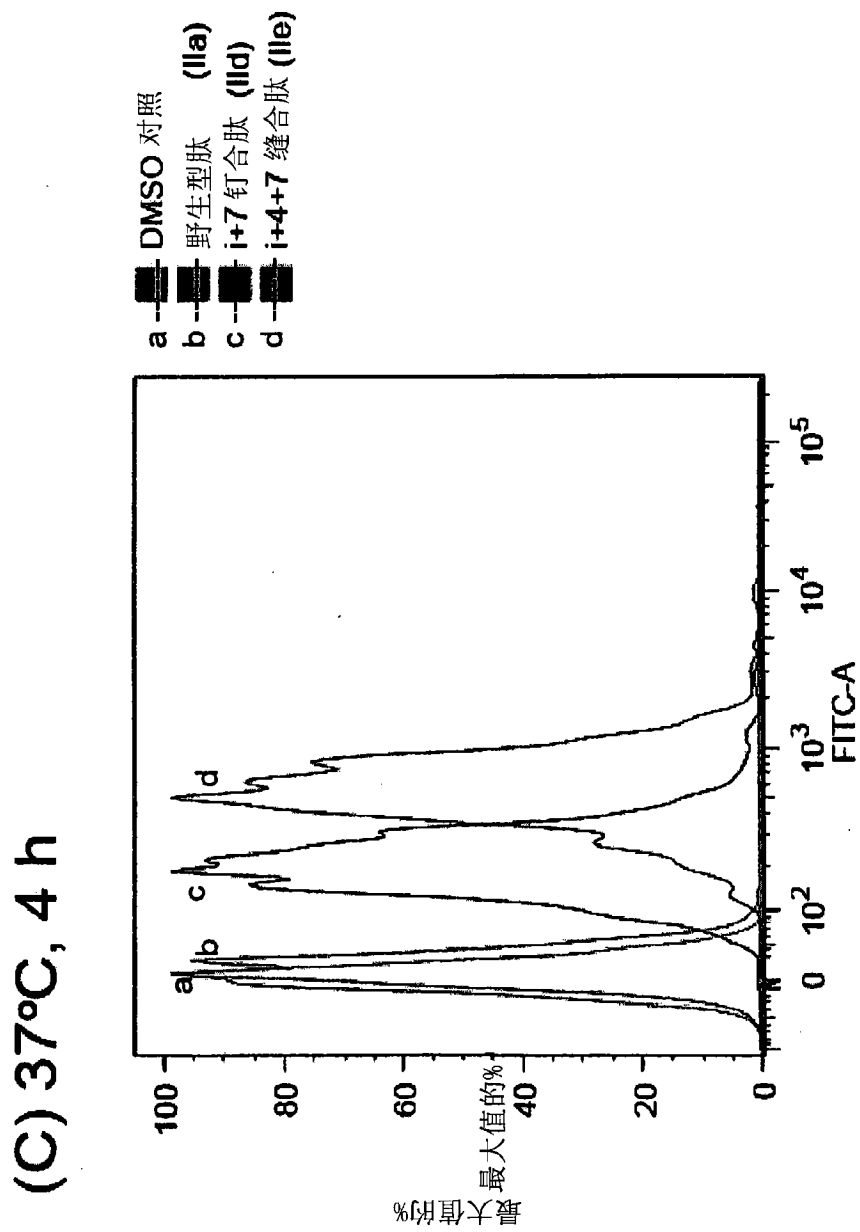


图 24C

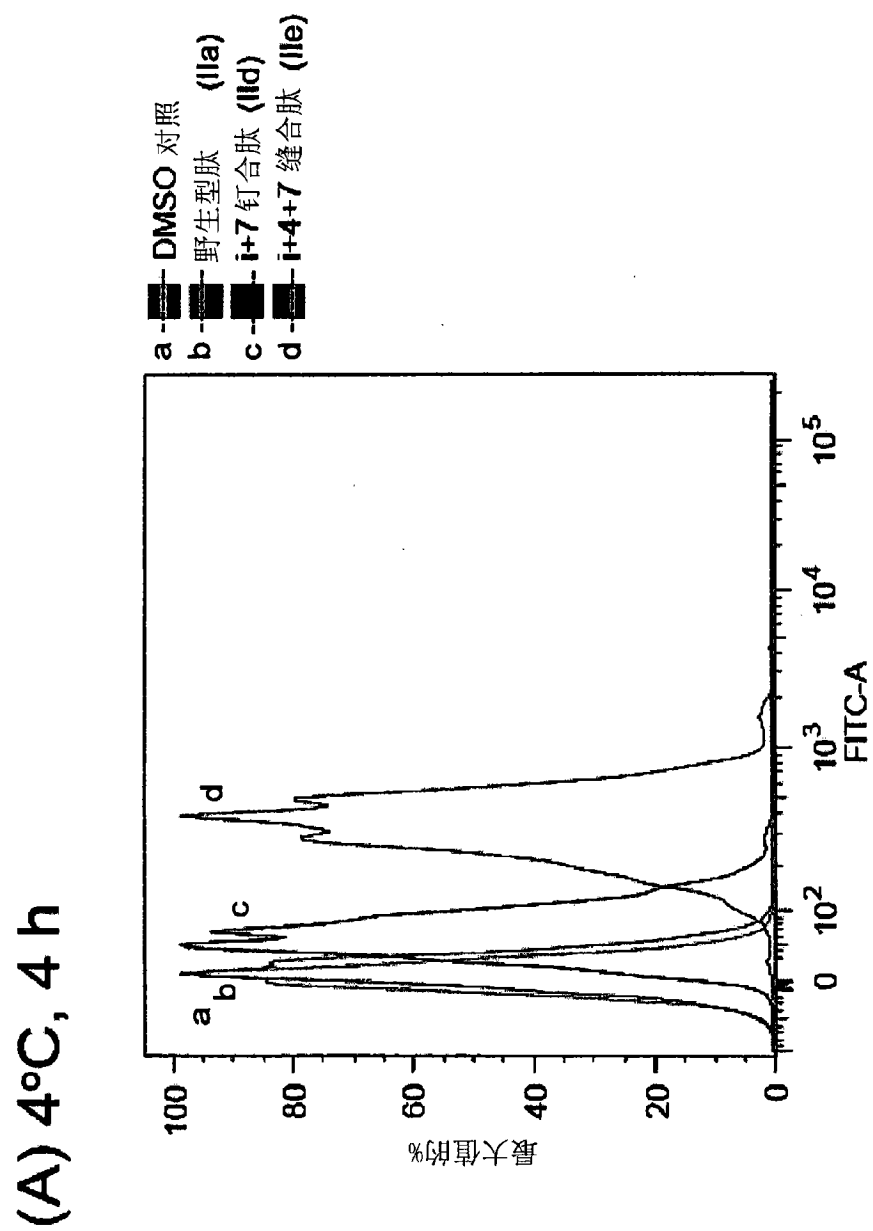


图 25A

(B) i+7 钉合肽 (IId)

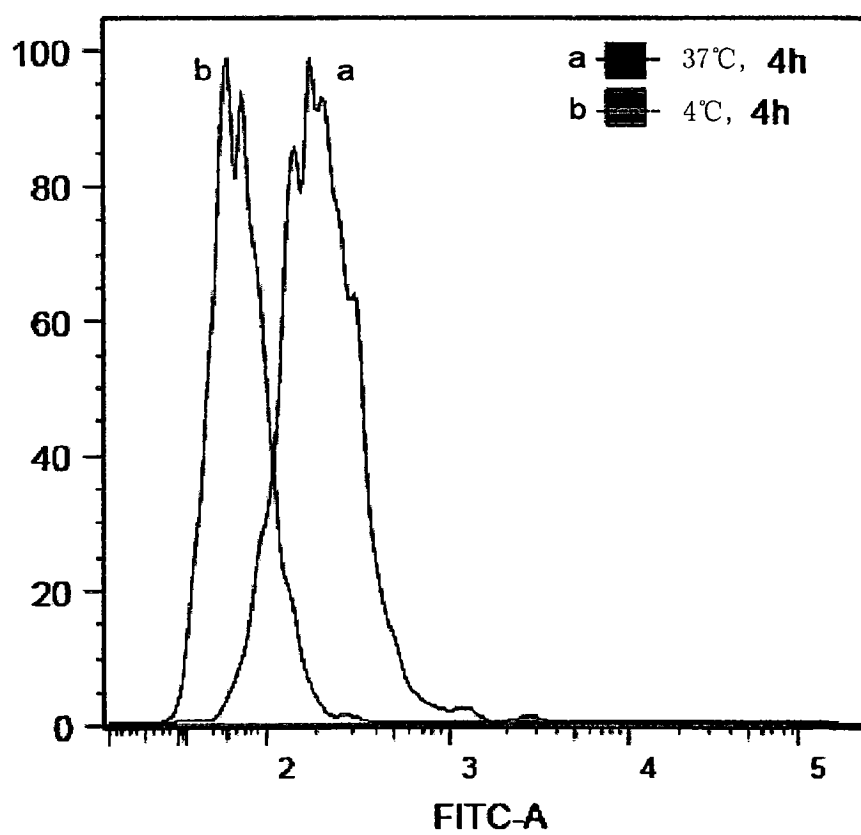


图 25B

(C) i+4+7 缝合肽 (Ile)

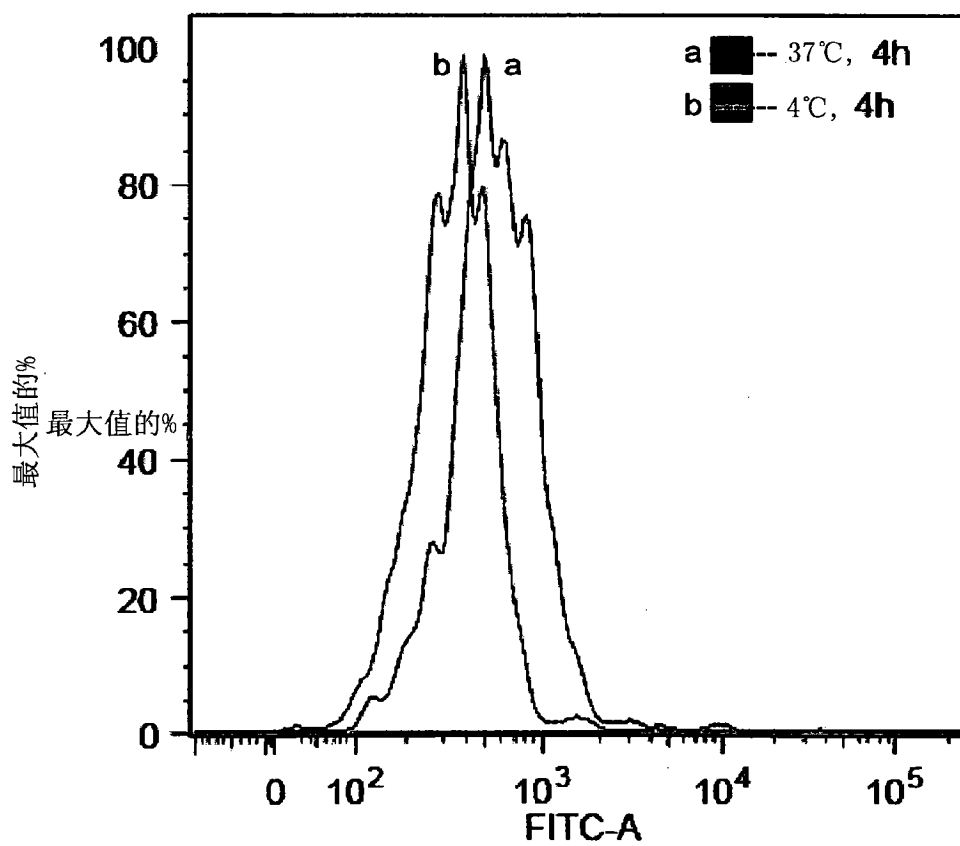


图 25C