(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114269769 B
(45)授权公告日 2024.12.06

(21)申请号 202080037370.6
(22)申请日 2020.05.20
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114269769 A
(43)申请公布日 2022.04.01
(30)优先权数据
10-2019-0059628 2019.05.21 KR
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.11.19
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/KR2020/006594 2020.05.20
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/235932 KO 2020.11.26
(73)专利权人 韩国视角生物株式会社
地址 韩国釜山
(72)发明人 金裕锡 金明焕 金永裪 林泽周 林亨骏 金知英 朴琅瑛
(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100
专利代理师 张静 余颖
(51)Int.Cl.
C07K 7/06(2006.01)
A23L 33/18(2016.01)
A61K 38/08(2019.01)
A61P 29/00(2006.01)
(56)对比文件
CN 104321048 A,2015.01.28
CN 109563134 A,2019.04.02
审查员 李浩然

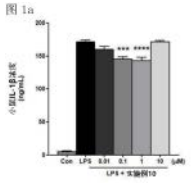
权利要求书1页 说明书49页
序列表42页 附图17页

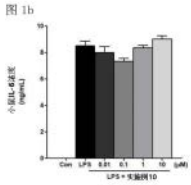
(54)发明名称

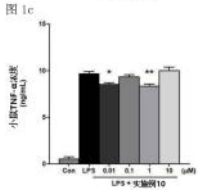
新型肽化合物或其药学上可接受的盐

(57)摘要

本发明涉及新型肽化合物或其药学上可接受的盐。







CN 114269769 B

1.一种选自以下氨基酸序列的新型肽化合物或其药学上可接受的盐：

Hyp-Gly-Gln-Glu-Leu-Leu-Ala,

Hyp-Gly-Gln-Glu-Val-Leu-Ala,或

Hyp-Gly-Gln-Glu-Aib-Leu-Ala。

2.一种Hyp-Gly-Gln-Glu-Aib-Leu-Ala氨基酸序列的新型肽化合物或其药学上可接受的盐。

3.一种用于预防或治疗炎症的药物组合物,其包含权利要求1或2所述的肽作为有效成分。

4.一种具有抗炎效果的化妆品组合物,其包含权利要求1或2所述的肽作为有效成分。

新型肽化合物或其药学上可接受的盐

技术领域

[0001] 本发明各种实施例涉及新型肽化合物或其药学上可接受的盐。具体地,本发明各种实施例涉及具有抗炎症活性的新型肽化合物或其药学上可接受的盐。

背景技术

[0002] 最近,随着经济发展,由于医疗技术的发展和平均寿命的延长,老年人的比例不断增加,由于环境污染和压力增加,而免疫系统异常导致慢性炎症反应,如特应性和哮喘等慢性炎症性疾病呈增加趋势。

[0003] 一般而言,炎症反应是生物组织对抗细菌感染等外界刺激或体内代谢物等内部刺激的一种防御机制,是由作为细胞内各种炎症调节因子的TNFα、IL-1β、IL-6等的细胞因子和一氧化氮(nitric oxide,NO)的产生引起的。此外,脂多糖(lipopolysaccharide,LPS),也称为内毒素,存在于革兰氏阴性菌的细胞外膜中,可诱导巨噬细胞或单核细胞中的细胞内转录因子NF-κB(nuclear facter-κB)活化,从而引起炎性细胞因子、诱导型一氧化氮合酶(iNOS,inducible nitric oxide synthase)和环氧合酶-2(COX-2,cyclooxygenase-2)的基因表达并产生炎症介质。

[0004] 因此,对于炎症反应的调节,iNOS、COX-2或NF-κB的表达以及细胞因子和氧化氮的分泌的调节是关键因素,而调节这些因子活性的物质作为炎症性疾病的预防和治疗剂受到关注。

[0005] 目前用于抗炎目的的物质包括非甾体类如氟芬那酸(flufenamic acid)、布洛芬(ibuprofen)、苄达明(benzydamine)、消炎痛(indomethacin)等;类固醇类如泼尼松龙(prednisolone)、地塞米松(dexamethasone)、氢化可的松(hydrocortisone)和倍他米松(betamethasone)等,但这些物质毒性较强,并有许多严重的副作用,如肝损伤、癌症和中风,而限制了它们的使用。此外,由于不能选择性地作用于引起炎症的物质,因此有时会出现诱发严重免疫抑制的问题。因此,正在开发使用对身体安全且与常规药物相比具有易于长期服用的优点的天然产物的抗炎剂,从天然产物中提取的抗炎物质的情况下,显示功效的有效浓度较弱,并且由于必须在农田等中耕种,因此存在生产成本高等问题。

[0006] 为了改善上述问题,正在开发一种新概念的抗炎剂作为现有化学抗炎剂或使用天然产物的抗炎剂的替代品,尤其,正在进行大量研究以合成具有抗炎症活性的肽。

[0007] 因此,本发明人在继续研究显示出优异抗炎症活性的物质的过程中,开发出了仅使用9个氨基酸残基就可以经济地大量生产的肽,并且确认到上述肽不具有细胞毒性并且具有优异的抗炎症活性,由此完成了本发明。

发明内容

[0008] 技术问题

[0009] 本发明各种实施例提供新型肽化合物或其药学上可接受的盐。

[0010] 解决问题的手段

[0011] 本发明一实施例的新型肽化合物或其药学上可接受的盐如下化学式1所示。

[0012] 化学式1:A1-A2-A3-A4-A5,

[0013] 上述化学式1中,A1至A5通过如下化学式2所示的肽键连接,A1为取代或未取代的脯氨酸(Proline)或谷氨酰胺(Glutamine),

[0014] A2为取代或未取代的甘氨酸(Glycine)或天冬氨酸(Aspartic acid),

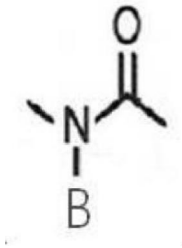
[0015] A3为取代或未取代的谷氨酰胺或甘氨酸,

[0016] A4为取代或未取代的天冬氨酸(Aspartic acid)或亮氨酸(Leucine),

[0017] A5为取代或未取代的甘氨酸或丙氨酸(Alanine),

[0018] A1至A5中0个至2个能够独立地由选自由取代或未取代的甘氨酸、丙氨酸、丝氨酸(Serine)、苏氨酸(Threonine)、半胱氨酸(Cystenie)、缬氨酸(Valine)、亮氨酸(Leucine)、异亮氨酸(Isoleucine)、蛋氨酸(Methionine)、脯氨酸(Proline)、苯丙氨酸(Phenylalanine)、酪氨酸(Tyosine)、色氨酸(Tryptophan)、天冬氨酸(Aspartic acid)、谷氨酸(Glutamic acid)、天冬酰胺(Asparagine)、谷氨酰胺(Glutamine)、组氨酸(Histidine)、赖氨酸(Lysine)以及精氨酸(Arginine)组成的组中的一种取代,

[0019] 化学式2:

[0020] 

,

[0021] 其中,B为氢,或与A1至A5中至少一个连接以进行环化。

[0022] 发明的效果

[0023] 本发明可以提供可以用于各种领域的各种结构的新型肽化合物或其药学上可接受的盐。

[0024] 本发明的新型肽化合物或其药学上可接受的盐仅具有5-8个氨基酸残基而可以经济地大量生产。并且,不具有细胞毒性,具有优异的安全性和突出的抗炎症活性。

附图说明

[0025] 图1a、1b及1c分别示出LPS刺激巨噬细胞中测定经过实施例10处理的IL-1β、IL-6及TNFα的表达量的结果。

[0026] 图2a、2b及2c分别示出LPS刺激巨噬细胞中测定经过实施例32处理的IL-1β、IL-6及TNFα的表达量的结果。

[0027] 图3a、3b及3c分别示出LPS刺激巨噬细胞中测定经过实施例41处理的IL-1β、IL-6及TNFα的表达量的结果。

[0028] 图4a、4b及4c分别示出LPS刺激巨噬细胞中测定经过实施例55处理的IL-1β、IL-6及TNFα的表达量的结果。

[0029] 图5a,5b及5c分别示出LPS刺激巨噬细胞中测定经过实施例59处理的IL-1β、IL-6及TNFα的表达量的结果。

[0030] 图6a,6b及6c分别示出LPS刺激巨噬细胞中测定经过实施例91处理的IL-1β、IL-6及TNFα的表达量的结果。

[0031] 图7a,7b及7c分别示出LPS刺激巨噬细胞中测定经过实施例30处理的IL-1β、IL-6及TNFα的表达量的结果。

[0032] 图8a,8b及8c分别示出LPS刺激巨噬细胞中测定经过实施例11处理的IL-1β、IL-6及TNFα的表达量的结果。

[0033] 图9a,9b及9c分别示出LPS刺激巨噬细胞中测定经过实施例86处理的IL-1β、IL-6及TNFα的表达量的结果。

[0034] 图10a,10b及10c分别示出LPS刺激巨噬细胞中测定经过实施例103处理的IL-1β、IL-6及TNFα的表达量的结果。

[0035] 图11a,11b及11c分别示出LPS刺激巨噬细胞中测定经过实施例104处理的IL-1β、IL-6及TNFα的表达量的结果。

具体实施方式

[0036] 以下,参照附图描述本说明书的各种实施例。实施例及其中使用的术语并非旨在将本文档中描述的技术限制为特定实施方式,而应理解为包括该实施例的各种变更、等同物和/或替代物。

[0037] 本发明一实施例的新型肽化合物或其药学上可接受的盐如下化学式1所示。

[0038] 化学式1:A1-A2-A3-A4-A5,

[0039] 上述化学式1中,A1至A5通过如下化学式2所示的肽键连接,

[0040] A1为取代或未取代的脯氨酸或谷氨酰胺,

[0041] A2为取代或未取代的甘氨酸或天冬氨酸,

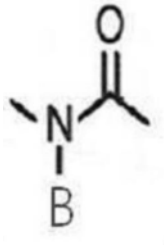
[0042] A3为取代或未取代的谷氨酰胺或甘氨酸,

[0043] A4为取代或未取代的天冬氨酸或亮氨酸,

[0044] A5为取代或未取代的甘氨酸或丙氨酸,

[0045] A1至A5中0个至2个能够独立地由选自由取代或未取代的甘氨酸、丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、蛋氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、组氨酸、赖氨酸以及精氨酸组成的组中的一种取代,

[0046] 化学式2:

[0047] 

,

[0048] 其中,B为氢,或与A1至A5中至少一个连接以进行环化。

[0049] 本发明一实施例的新型肽化合物或其药学上可接受的盐如下化学式3所示。

[0050] 化学式3:A1-A2-A3-A4-A5-A6,

[0051] 上述化学式3中,A1至A6通过如下化学式2所示的肽键连接,

[0052] A1为取代或未取代的脯氨酸或谷氨酰胺,

[0053] A2为取代或未取代的甘氨酸或天冬氨酸,

[0054] A3为取代或未取代的谷氨酰胺或甘氨酸,

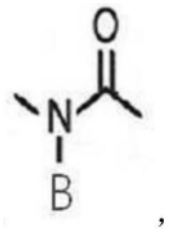
[0055] A4为取代或未取代的天冬氨酸或亮氨酸,

[0056] A5为取代或未取代的甘氨酸或丙氨酸,

[0057] A6为取代或未取代的亮氨酸或甘氨酸,

[0058] A1至A6中0个至2个能够独立地由选自由取代或未取代的甘氨酸、丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、蛋氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、组氨酸、赖氨酸以及精氨酸组成的组中的一种取代,

[0059] 化学式2:

[0060] 

,

[0061] 其中,B为氢,或与A1至A6中至少一个连接以进行环化。

[0062] 本发明一实施例的新型肽化合物或其药学上可接受的盐如下化学式4所示。

[0063] 化学式4:A1-A2-A3-A4-A5-A6-A7,

[0064] 上述化学式4中,A1至A7通过如下化学式2所示的肽键连接,

[0065] A1为取代或未取代的脯氨酸或谷氨酰胺,

[0066] A2为取代或未取代的甘氨酸或天冬氨酸,

[0067] A3为取代或未取代的谷氨酰胺或甘氨酸,

[0068] A4为取代或未取代的天冬氨酸或亮氨酸,

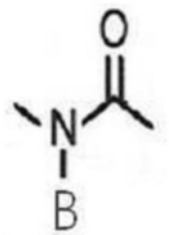
[0069] A5为取代或未取代的甘氨酸或丙氨酸,

[0070] A6为取代或未取代的亮氨酸或甘氨酸,

[0071] A7为取代或未取代的丙氨酸或脯氨酸,

[0072] A1至A7中0个至3个能够独立地由选自由取代或未取代的甘氨酸、丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、蛋氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、组氨酸、赖氨酸以及精氨酸组成的组中的一种取代,

[0073] 化学式2:

[0074] 

,

[0075] 其中,B为氢,或与A1至A7中至少一个连接以进行环化。

[0076] 本发明一实施例的新型肽化合物或其药学上可接受的盐如下化学式5所示。

[0077] 化学式5:A1-A2-A3-A4-A5-A6-A7-A8,

[0078] 上述化学式5中,A1至A8通过如下化学式2所示的肽键连接,

[0079] A1为取代或未取代的脯氨酸或谷氨酰胺,

[0080] A2为取代或未取代的甘氨酸或天冬氨酸,

[0081] A3为取代或未取代的谷氨酰胺或甘氨酸,

[0082] A4为取代或未取代的天冬氨酸或亮氨酸,

[0083] A5为取代或未取代的甘氨酸或丙氨酸,

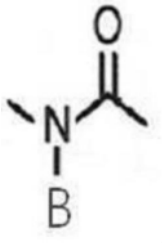
[0084] A6为取代或未取代的亮氨酸或甘氨酸,

[0085] A7为取代或未取代的丙氨酸或脯氨酸,

[0086] A8为取代或未取代的甘氨酸或赖氨酸,

[0087] A1至A8中0个至3个能够独立地由选自由取代或未取代的甘氨酸、丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、蛋氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、组氨酸、赖氨酸以及精氨酸组成的组中的一种取代,

[0088] 化学式2:

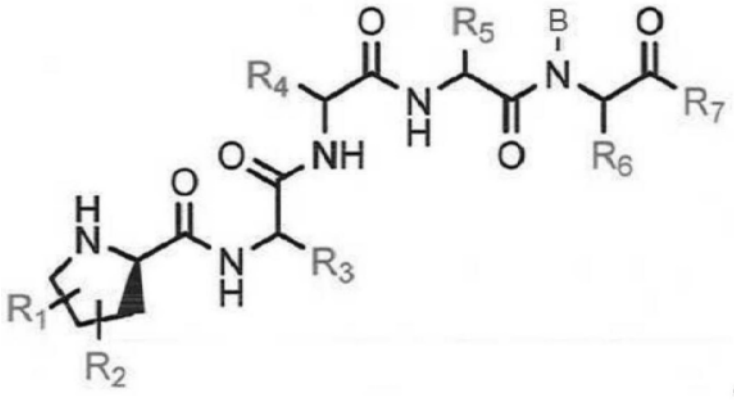
[0089] 

,

[0090] 其中,B为氢,或与A1至A8中至少一个连接以进行环化。

[0091] 本发明一实施例的新型肽化合物或其药学上可接受的盐如下化学式6所示。

[0092] 化学式6:

[0093] 

,

[0094] 其中,R_1及R_2各自独立为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、-X2、-Rb、-O-、=O、-CH_2Orb或-ORb,X2为卤素,Rb为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{5-12}芳基、取代或未取代的C_{7-12}芳烷基或取代或未取代的杂环基,

[0095] R_3至R_7为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{1-10}烷氧基、取代或未取代的C_{1-10}卤代烷基、取代或未取代的C_{2-10}烯基、取代或未取代的C_{2-10}炔基、取代或未取代的

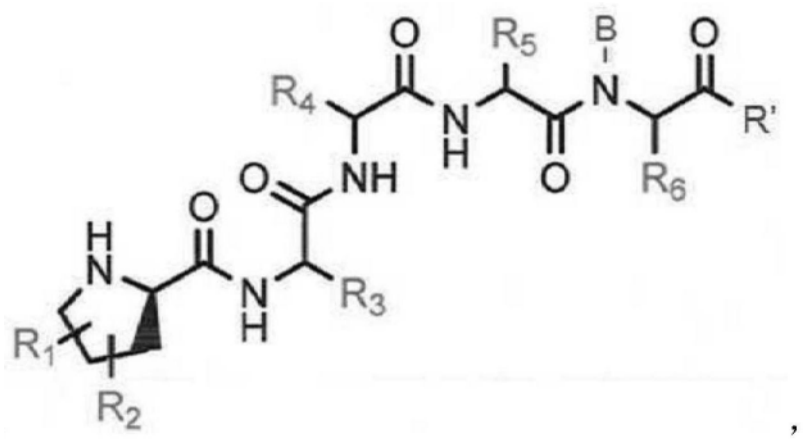
C_{1-10}亚烷基、取代或未取代的C_{1-10}亚烯基、取代或未取代的C_{1-10}亚炔基、取代或未取代的C_{5-12}芳基、取代或未取代的C_{7-12}芳烷基、取代或未取代的C_{5-14}芳炔基、取代或未取代的C_{8-16}芳烯基、取代或未取代的C_{3-10}杂烷基、取代或未取代的C_{3-10}环烷基、取代或未取代的C_{3-10}杂环烷基或取代或未取代的C_{5-12}杂芳基，上述杂烷基、杂环烷基或杂芳基包括至少一个N、O或S，

[0096] 上述取代由非氢取代基取代，非氢取代基能够选自由-RX、-Ra、-O-、=O、-ORa、-SRa、-S-、-N(Ra)2、-N+(Ra)3、=NRa、-C(RX)3、-CN、-OCN、-SCN、-N=C=O、-NSC、-NO、-NO2、=N-OH、=N2、-N3、-NHC(=O)Ra、-C(=O)Ra、-C(=O)NRaRa、-S(=O)2O-、-S(=O)2OH、-S(=O)2Ra、-OS(=O)2ORa、-S(=O)2NRa、-S(=O)Ra、-OP(=O)(ORa)2、-C(=O)Ra、亚烷基-C(=O)Ra、-C(=S)Ra、-C(=O)ORa、亚烷基-C(=O)ORa、-C(=O)O-、亚烷基-C(=O)O-、-C(=S)ORa、-C(=O)SRa、-C(=S)SRa、-C(=O)NRaRa、亚烷基-C(=O)NRaRa、-C(=S)NRaRa及-C(-NRa)NRaNRa组成的组中的至少一个，RX为F、Cl、Br或I，Ra为H、C_{1-6}烷基、C_{5-12}芳基、C_{7-12}芳烷基或杂环基，

[0097] B为氢，或与R_5至R_6中至少一个连接以进行环化。

[0098] 本发明一实施例的新型肽化合物或其药学上可接受的盐如下化学式7所示。

[0099] 化学式7：

[0100] 

，

[0101] 其中，R_1及R_2各自独立为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、-X2、-Rb、-O-、=O、-CH_2Orb或-ORb，X2为卤素，Rb为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{5-12}芳基、取代或未取代的C_{7-12}芳烷基或取代或未取代的杂环基，

[0102] R_3至R_6为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{1-10}烷氧基、取代或未取代的C_{1-10}卤代烷基、取代或未取代的C_{2-10}烯基、取代或未取代的C_{2-10}炔基、取代或未取代的C_{1-10}亚烷基、取代或未取代的C_{1-10}亚烯基、取代或未取代的C_{1-10}亚炔基、取代或未取代的C_{5-12}芳基、取代或未取代的C_{7-12}芳烷基、取代或未取代的C_{5-14}芳炔基、取代或未取代的C_{8-16}芳烯基、取代或未取代的C_{3-10}杂烷基、取代或未取代的C_{3-10}环烷基、取代或未取代的C_{3-10}杂环烷基或取代或未取代的C_{5-12}杂芳基，上述杂烷基、杂环烷基或杂芳基包括至少一个N、O或S，

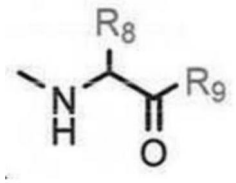
[0103] 上述取代由非氢取代基取代，非氢取代基能够选自由-RX、-Ra、-O-、=O、-ORa、-SRa、-S-、-N(Ra)2、-N+(Ra)3、=NRa、-C(RX)3、-CN、-OCN、-SCN、-N=C=O、-NSC、-NO、-NO2、=N-OH、=N2、-N3、-NHC(=O)Ra、-C(=O)Ra、-C(=O)NRaRa、-S(=O)2O-、-S(=O)2OH、-S

(=O)2Ra、-OS(=O)2ORa、-S(=O)2NRa、-S(=O)Ra、-OP(=O)(ORa)2、-C(=O)Ra、亚烷基-C(=O)Ra、-C(=S)Ra、-C(=O)ORa、亚烷基-C(=O)ORa、-C(=O)O-、亚烷基-C(=O)O-、-C(=S)ORa、-C(=O)SRa、-C(=S)SRa、-C(=O)NRaRa、亚烷基-C(=O)NRaRa、-C(=S)NRaRa及-C(-NRa)NRaNRa组成的组中的至少一个,RX为F、Cl、Br或I,Ra为H、C_{1-6}烷基、C_{5-12}芳基、C_{7-12}芳烷基或杂环基,

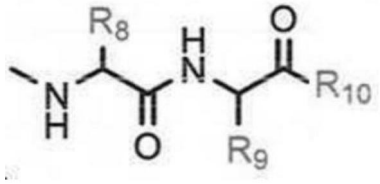
[0104] B为氢,或与R_5至R_6以及R'中至少一个连接以进行环化,

[0105] R'如下化学式8至10中任一个所示。

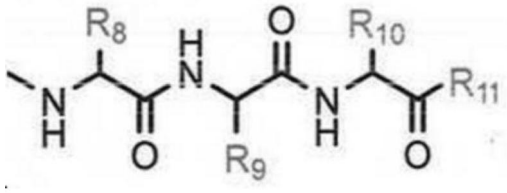
[0106] 化学式8:

[0107] ,

[0108] 化学式9:

[0109] ,

[0110] 化学式10:

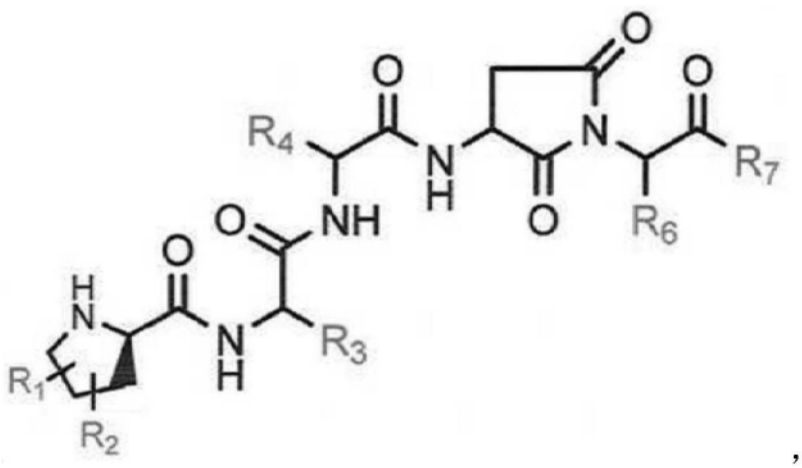
[0111] ,

[0112] 其中,R_8至R_{11}为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{1-10}烷氧基、取代或未取代的C_{1-10}卤代烷基、取代或未取代的C_{2-10}烯基、取代或未取代的C_{2-10}炔基、取代或未取代的C_{1-10}亚烷基、取代或未取代的C_{1-10}亚烯基、取代或未取代的C_{1-10}亚炔基、取代或未取代的C_{5-12}芳基、取代或未取代的C_{7-12}芳烷基、取代或未取代的C_{5-14}芳炔基、取代或未取代的C_{8-16}芳烯基、取代或未取代的C_{3-10}杂烷基、取代或未取代的C_{3-10}环烷基、取代或未取代的C_{3-10}杂环烷基或取代或未取代的C_{5-12}杂芳基,上述杂烷基、杂环烷基或杂芳基包括至少一个N、O或S,

[0113] 上述取代由非氢取代基取代,非氢取代基能够选自由-RX、-Ra、-O-、=O、-ORa、-SRa、-S-、-N(Ra)2、-N+(Ra)3、=NRa、-C(RX)3、-CN、-OCN、-SCN、-N=C=O、-NSC、-NO、-NO2、=N-OH、=N2、-N3、-NHC(=O)Ra、-C(=O)Ra、-C(=O)NRaRa、-S(=O)2O-、-S(=O)2OH、-S(=O)2Ra、-OS(=O)2ORa、-S(=O)2NRa、-S(=O)Ra、-OP(=O)(ORa)2、-C(=O)Ra、亚烷基-C(=O)Ra、-C(=S)Ra、-C(=O)ORa、亚烷基-C(=O)ORa、-C(=O)O-、亚烷基-C(=O)O-、-C(=S)ORa、-C(=O)SRa、-C(=S)SRa、-C(=O)NRaRa、亚烷基-C(=O)NRaRa、-C(=S)NRaRa及-C(-NRa)NRaNRa组成的组中的至少一个,RX为F、Cl、Br或I,Ra为H、C_{1-6}烷基、C_{5-12}芳基、C_{7-12}芳烷基或杂环基。

[0114] 本发明一实施例的新型肽化合物或其药学上可接受的盐如下化学式11所示。

[0115] 化学式11：

[0116] 

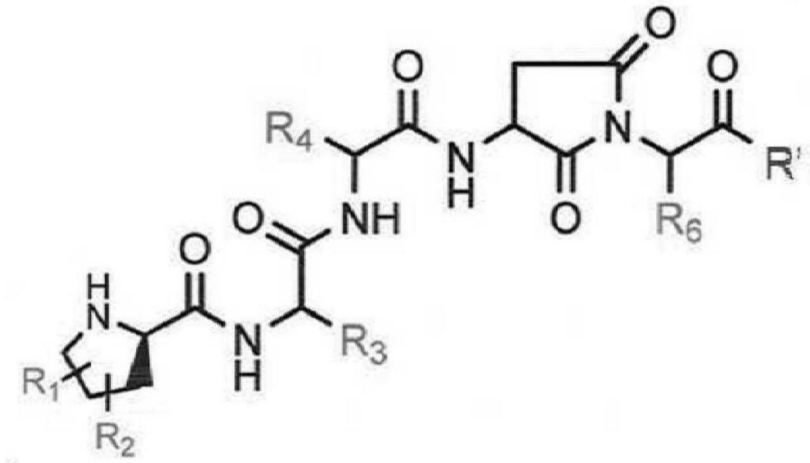
[0117] 其中，R_1及R_2各自独立为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、-X2、-Rb、-O-、=O、$-CH_2$Orb或-ORb，X2为卤素，Rb为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{5-12}芳基、取代或未取代的C_{7-12}芳烷基或取代或未取代的杂环基，

[0118] R_3、R_4、R_6及R_7为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{1-10}烷氧基、取代或未取代的C_{1-10}卤代烷基、取代或未取代的C_{2-10}烯基、取代或未取代的C_{2-10}炔基、取代或未取代的C_{1-10}亚烷基、取代或未取代的C_{1-10}亚烯基、取代或未取代的C_{1-10}亚炔基、取代或未取代的C_{5-12}芳基、取代或未取代的C_{7-12}芳烷基、取代或未取代的C_{5-14}芳炔基、取代或未取代的C_{8-16}芳烯基、取代或未取代的C_{3-10}杂烷基、取代或未取代的C_{3-10}环烷基、取代或未取代的C_{3-10}杂环烷基或取代或未取代的C_{5-12}杂芳基，上述杂烷基、杂环烷基或杂芳基包括至少一个N、O或S，

[0119] 上述取代由非氢取代基取代，非氢取代基能够选自由-RX、-Ra、-O-、=O、-ORa、-SRa、-S-、-N(Ra)2、-N+(Ra)3、=NRa、-C(RX)3、-CN、-OCN、-SCN、-N=C=O、-NSC、-NO、-NO2、=N-OH、=N2、-N3、-NHC(=O)Ra、-C(=O)Ra、-C(=O)NRaRa、-S(=O)2O-、-S(=O)2OH、-S(=O)2Ra、-OS(=O)2ORa、-S(=O)2NRa、-S(=O)Ra、-OP(=O)(ORa)2、-C(=O)Ra、亚烷基-C(=O)Ra、-C(=S)Ra、-C(=O)ORa、亚烷基-C(=O)ORa、-C(=O)O-、亚烷基-C(=O)O-、-C(=S)ORa、-C(=O)SRa、-C(=S)SRa、-C(=O)NRaRa、亚烷基-C(=O)NRaRa、-C(=S)NRaRa及-C(-NRa)NRaNRa组成的组中的至少一个，RX为F、Cl、Br或I，Ra为H、C_{1-6}烷基、C_{5-12}芳基、C_{7-12}芳烷基或杂环基。

[0120] 本发明一实施例的新型肽化合物或其药学上可接受的盐如下化学式12所示。

[0121] 化学式12：

[0122] 

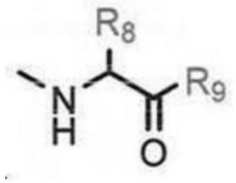
[0123] 其中,R_1及R_2各自独立为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、-X2、-Rb、-O-、=O、-CH_2Orb或-ORb,X2为卤素,Rb为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{5-12}芳基、取代或未取代的C_{7-12}芳烷基或取代或未取代的杂环基,

[0124] R_3、R_4及R_6为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{1-10}烷氧基、取代或未取代的C_{1-10}卤代烷基、取代或未取代的C_{2-10}烯基、取代或未取代的C_{2-10}炔基、取代或未取代的C_{1-10}亚烷基、取代或未取代的C_{1-10}亚烯基、取代或未取代的C_{1-10}亚炔基、取代或未取代的C_{5-12}芳基、取代或未取代的C_{7-12}芳烷基、取代或未取代的C_{5-14}芳炔基、取代或未取代的C_{8-16}芳烯基、取代或未取代的C_{3-10}杂烷基、取代或未取代的C_{3-10}环烷基、取代或未取代的C_{3-10}杂环烷基或取代或未取代的C_{5-12}杂芳基,上述杂烷基、杂环烷基或杂芳基包括至少一个N、O或S,

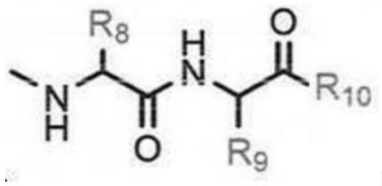
[0125] 上述取代由非氢取代基取代,非氢取代基能够选自由-RX、-Ra、-O-、=O、-ORa、-SRa、-S-、-N(Ra)2、-N+(Ra)3、=NRa、-C(RX)3、-CN、-OCN、-SCN、-N=C=O、-NSC、-NO、-NO2、=N-OH、=N2、-N3、-NHC(=O)Ra、-C(=O)Ra、-C(=O)NRaRa、-S(=O)2O-、-S(=O)2OH、-S(=O)2Ra、-OS(=O)2ORa、-S(=O)2NRa、-S(=O)Ra、-OP(=O)(ORa)2、-C(=O)Ra、亚烷基-C(=O)Ra、-C(=S)Ra、-C(=O)ORa、亚烷基-C(=O)ORa、-C(=O)O-、亚烷基-C(=O)O-、-C(=S)ORa、-C(=O)SRa、-C(=S)SRa、-C(=O)NRaRa、亚烷基-C(=O)NRaRa、-C(=S)NRaRa及-C(-NRa)NRaNRa组成的组中的至少一个,RX为F、Cl、Br或I,Ra为H、C_{1-6}烷基、C_{5-12}芳基、C_{7-12}芳烷基或杂环基,

[0126] R'如下化学式13至15中任一个所示。

[0127] 化学式13:

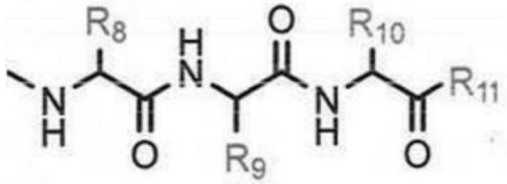
[0128] 

[0129] 化学式14:

[0130] 

，

[0131] 化学式15：

[0132] 

，

[0133] 其中，R_8至R_{11}为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{1-10}烷氧基、取代或未取代的C_{1-10}卤代烷基、取代或未取代的C_{2-10}烯基、取代或未取代的C_{2-10}炔基、取代或未取代的C_{1-10}亚烷基、取代或未取代的C_{1-10}亚烯基、取代或未取代的C_{1-10}亚炔基、取代或未取代的C_{5-12}芳基、取代或未取代的C_{7-12}芳烷基、取代或未取代的C_{5-14}芳炔基、取代或未取代的C_{8-16}芳烯基、取代或未取代的C_{3-10}杂烷基、取代或未取代的C_{3-10}环烷基、取代或未取代的C_{3-10}杂环烷基或取代或未取代的C_{5-12}杂芳基，上述杂烷基、杂环烷基或杂芳基包括至少一个N、O或S，

[0134] 上述取代由非氢取代基取代，非氢取代基能够选自由-RX、-Ra、-O-、=O、-ORa、-SRa、-S-、-N(Ra)2、-N+(Ra)3、=NRa、-C(RX)3、-CN、-OCN、-SCN、-N=C=O、-NSC、-NO、-NO2、=N-OH、=N2、-N3、-NHC(=O)Ra、-C(=O)Ra、-C(=O)NRaRa、-S(=O)2O-、-S(=O)2OH、-S(=O)2Ra、-OS(=O)2ORa、-S(=O)2NRa、-S(=O)Ra、-OP(=O)(ORa)2、-C(=O)Ra、亚烷基-C(=O)Ra、-C(=S)Ra、-C(=O)ORa、亚烷基-C(=O)ORa、-C(=O)O-、亚烷基-C(=O)O-、-C(=S)ORa、-C(=O)SRa、-C(=S)SRa、-C(=O)NRaRa、亚烷基-C(=O)NRaRa、-C(=S)NRaRa及-C(-NRa)NRaNRa组成的组中的至少一个，RX为F、Cl、Br或I，Ra为H、C_{1-6}烷基、C_{5-12}芳基、C_{7-12}芳烷基或杂环基。

[0135] 本发明一实施例的新型肽化合物或其药学上可接受的盐，Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys的氨基酸序列中具有连续或不连续的5mer至8mer的构型，

[0136] 上述5mer至8mer是线性或至少部分环化。

[0137] 另一方面，至少部分环化的肽可以为包含Asu的肽。其中，Asu为天冬酰亚胺(Aspartimide)或氨基琥珀酰亚胺。

[0138] 本发明一实施例的新型肽化合物或其药学上可接受的盐，Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys的氨基酸序列中具有连续或不连续的5mer至8mer的构型，

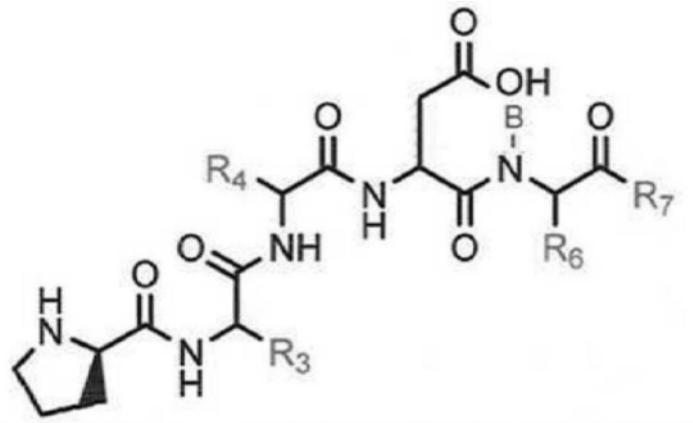
[0139] 上述5mer至8mer是线性或至少部分环化，

[0140] 上述5mer至8mer的构型中至少一个氨基酸具有由选自由取代或未取代的甘氨酸、丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、蛋氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、组氨酸、赖氨酸以及精氨酸组成的组中的一个取代的构型。

[0141] 另一方面，至少部分环化的肽可以为包含Asu的肽。其中，Asu为天冬酰亚胺或氨基琥珀酰亚胺。

[0142] 本发明一实施例的新型肽化合物或其药学上可接受的盐如下化学式16所示。

[0143] 化学式16：

[0144] 

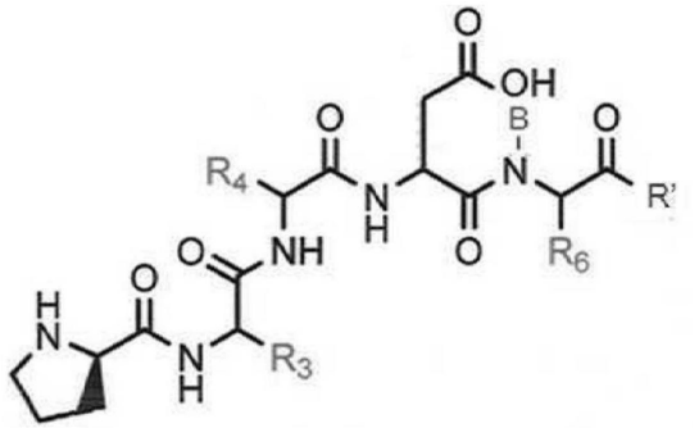
[0145] R_3、R_4、R_6及R_7为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{1-10}烷氧基、取代或未取代的C_{1-10}卤代烷基、取代或未取代的C_{2-10}烯基、取代或未取代的C_{2-10}炔基、取代或未取代的C_{1-10}亚烷基、取代或未取代的C_{1-10}亚烯基、取代或未取代的C_{1-10}亚炔基、取代或未取代的C_{5-12}芳基、取代或未取代的C_{7-12}芳烷基、取代或未取代的C_{5-14}芳炔基、取代或未取代的C_{8-16}芳烯基、取代或未取代的C_{3-10}杂烷基、取代或未取代的C_{3-10}环烷基、取代或未取代的C_{3-10}杂环烷基或取代或未取代的C_{5-12}杂芳基，上述杂烷基、杂环烷基或杂芳基包括至少一个N、O或S，

[0146] 上述取代由非氢取代基取代，非氢取代基能够选自由-RX、-Ra、-O-、=O、-ORa、-SRa、-S-、-N(Ra)2、-N+(Ra)3、=NRa、-C(RX)3、-CN、-OCN、-SCN、-N=C=O、-NSC、-NO、-NO2、=N-OH、=N2、-N3、-NHC(=O)Ra、-C(=O)Ra、-C(=O)NRaRa、-S(=O)2O-、-S(=O)2OH、-S(=O)2Ra、-OS(=O)2ORa、-S(=O)2NRa、-S(=O)Ra、-OP(=O)(ORa)2、-C(=O)Ra、亚烷基-C(=O)Ra、-C(=S)Ra、-C(=O)ORa、亚烷基-C(=O)ORa、-C(=O)O-、亚烷基-C(=O)O-、-C(=S)ORa、-C(=O)SRa、-C(=S)SRa、-C(=O)NRaRa、亚烷基-C(=O)NRaRa、-C(=S)NRaRa及-C(-NRa)NRaNRa组成的组中的至少一个，RX为F、Cl、Br或I，Ra为H、C_{1-6}烷基、C_{5-12}芳基、C_{7-12}芳烷基或杂环基，

[0147] B为氢，或与天冬氨酸及R_6中至少一个连接以进行环化。

[0148] 本发明一实施例的新型肽化合物或其药学上可接受的盐如下化学式17所示。

[0149] 化学式17：

[0150] 

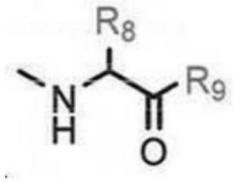
[0151] R_3、R_4及R_6为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{1-10}烷氧基、取代或未取代的C_{1-10}卤代烷基、取代或未取代的C_{2-10}烯基、取代或未取代的C_{2-10}炔基、取代或未取代的C_{1-10}亚烷基、取代或未取代的C_{1-10}亚烯基、取代或未取代的C_{1-10}亚炔基、取代或未取代的C_{5-12}芳基、取代或未取代的C_{7-12}芳烷基、取代或未取代的C_{5-14}芳炔基、取代或未取代的C_{8-16}芳烯基、取代或未取代的C_{3-10}杂烷基、取代或未取代的C_{3-10}环烷基、取代或未取代的C_{3-10}杂环烷基或取代或未取代的C_{5-12}杂芳基，上述杂烷基、杂环烷基或杂芳基包括至少一个N、O或S，

[0152] 上述取代由非氢取代基取代，非氢取代基能够选自由-RX、-Ra、-O-、=O、-ORa、-SRa、-S-、-N(Ra)2、-N+(Ra)3、=NRa、-C(RX)3、-CN、-OCN、-SCN、-N=C=O、-NSC、-NO、-NO2、=N-OH、=N2、-N3、-NHC(=O)Ra、-C(=O)Ra、-C(=O)NRaRa、-S(=O)2O-、-S(=O)2OH、-S(=O)2Ra、-OS(=O)2ORa、-S(=O)2NRa、-S(=O)Ra、-OP(=O)(ORa)2、-C(=O)Ra、亚烷基-C(=O)Ra、-C(=S)Ra、-C(=O)ORa、亚烷基-C(=O)ORa、-C(=O)O-、亚烷基-C(=O)O-、-C(=S)ORa、-C(=O)SRa、-C(=S)SRa、-C(=O)NRaRa、亚烷基-C(=O)NRaRa、-C(=S)NRaRa及-C(-NRa)NRaNRa组成的组中的至少一个，RX为F、Cl、Br或I，Ra为H、C_{1-6}烷基、C_{5-12}芳基、C_{7-12}芳烷基或杂环基，

[0153] B为氢，或与天冬氨酸及R_6中至少一个连接以进行环化，

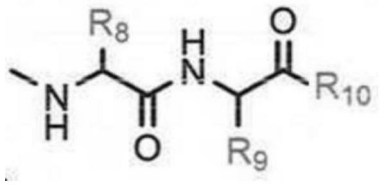
[0154] R'如下化学式8至10中任一个所示。

[0155] 化学式8：

[0156] 

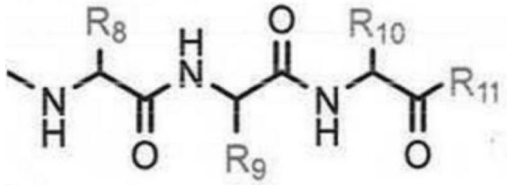
，

[0157] 化学式9：

[0158] 

，

[0159] 化学式10：

[0160] 

，

[0161] 其中，R_8至R_{11}为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{1-10}烷氧基、取代或未取代的C_{1-10}卤代烷基、取代或未取代的C_{2-10}烯基、取代或未取代的C_{2-10}炔基、取代或未取代的C_{1-10}亚烷基、取代或未取代的C_{1-10}亚烯基、取代或未取代的C_{1-10}亚炔基、取代或未取代的C_{5-12}芳基、取代或未取代的C_{7-12}芳烷基、取代或未取代的C_{5-14}芳炔基、取代或未取代的C_{8-16}芳烯基、取代或未取代的C_{3-10}杂烷基、取代或未取代的C_{3-10}环烷基、取代或未取代的C_{3-10}杂环烷基或取代或未取代的C_{5-12}杂芳基，上述杂烷基、杂环烷基或杂芳基包括至少一个

N、O或S，

[0162] 上述取代由非氢取代基取代，非氢取代基能够选自由-RX、-Ra、-O-、=O、-ORa、-SRa、-S-、-N(Ra)2、-N+(Ra)3、=NRa、-C(RX)3、-CN、-OCN、-SCN、-N=C=O、-NSC、-NO、-NO2、=N-OH、=N2、-N3、-NHC(=O)Ra、-C(=O)Ra、-C(=O)NRaRa、-S(=O)2O-、-S(=O)2OH、-S(=O)2Ra、-OS(=O)2ORa、-S(=O)2NRa、-S(=O)Ra、-OP(=O)(ORa)2、-C(=O)Ra、亚烷基-C(=O)Ra、-C(=S)Ra、-C(=O)ORa、亚烷基-C(=O)ORa、-C(=O)O-、亚烷基-C(=O)O-、-C(=S)ORa、-C(=O)SRa、-C(=S)SRa、-C(=O)NRaRa、亚烷基-C(=O)NRaRa、-C(=S)NRaRa及-C(-NRa)NRaNRa组成的组中的至少一个，RX为F、Cl、Br或I，Ra为H、C_{1-6}烷基、C_{5-12}芳基、C_{7-12}芳烷基或杂环基。

[0163] 本发明一实施例的新型肽化合物或其药学上可接受的盐如下化学式17所示。

[0164] 化学式17：X_1-X_2-X_3-X_4-X_5，

[0165] 上述化学式17中，

[0166] X_1为选自由Hyp、D Hyp、cis-4F-Pro、trans-4NH_2-Pro、4,4-二氟-Pro、4-亚甲基-Pro、4,4-二甲基Pro以及Pro组成的组中的一种，

[0167] X_2为选自由Gly、Ala、Val以及Leu组成的组中的一种，

[0168] X_3为Gln或D Gln，

[0169] X_4为选自由Asp、Ala、由异丙酯取代的Asp、D Asp、Glu、Leu以及Asu组成的组中的一种，

[0170] X_5为选自由Val、Leu、Ala、Gly、Aib以及由异丙酯取代的Gly组成的组中的一种。

[0171] 本发明一实施例的新型肽化合物或其药学上可接受的盐如下化学式18所示。

[0172] 化学式18：X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6，

[0173] 上述化学式18中，

[0174] X_1为选自由Hyp、D Hyp、cis-4F-Pro、trans-4NH_2-Pro、4,4-二氟-Pro、4-亚甲基-Pro、4,4-二甲基Pro以及Pro组成的组中的一种，

[0175] X_2为选自由Gly、Ala、Val以及Leu组成的组中的一种，

[0176] X_3为Gln或D Gln，

[0177] X_4为选自由Asp、Ala、由异丙酯取代的Asp、D Asp、Glu、Leu、Asu、Asn、His以及Aib组成的组中的一种，

[0178] X_5为选自由Val、Leu、Ala、Gly、Aib以及由异丙酯取代的Gly组成的组中的一种，

[0179] X_6为选自由Leu、D Leu、由异丙酯取代的Leu以及Val组成的组中的一种。

[0180] 本发明一实施例的新型肽化合物或其药学上可接受的盐如下化学式19所示。

[0181] 化学式19：X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7，

[0182] 上述化学式19中，

[0183] X_1为选自由Hyp、D Hyp、cis-4F-Pro、trans-4NH_2-Pro、4,4-二氟-Pro、4-亚甲基-Pro、4,4-二甲基Pro以及Pro组成的组中的一种，

[0184] X_2为选自由Gly、Ala、Val以及Leu组成的组中的一种，

[0185] X_3为Gln或D Gln，

[0186] X_4为选自由Asp、Ala、由异丙酯取代的Asp、D Asp、Glu、Leu、Asu、Asn、His以及Aib组成的组中的一种，

[0187] X_5为选自由Val、Leu、Ala、Gly、Aib,由异丙酯取代的Gly、tert Leu、Phenyl Gly组成的组中的一种,

[0188] X_6为选自由Leu、D Leu、由异丙酯取代的Leu以及Val组成的组中的一种,

[0189] X_7为选自由Ala、D Ala以及由异丙酯取代的Ala组成的组中的一种。

[0190] 本发明一实施例的新型肽化合物或其药学上可接受的盐如下化学式20所示。

[0191] 化学式20:X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7-X_8,

[0192] 上述化学式20中,

[0193] X_1为选自由Hyp、D Hyp、cis-4F-Pro、trans-4NH_2-Pro、4,4-二氟-Pro、4-亚甲基-Pro、4,4-二甲基Pro以及Pro组成的组中的一种,

[0194] X_2为选自由Gly、Ala、Val以及Leu组成的组中的一种,

[0195] X_3为Gln或D Gln,

[0196] X_4为选自由Asp、Ala、由异丙酯取代的Asp、D Asp、Glu、Leu以及Asu组成的组中的一种,

[0197] X_5为选自由Val、Leu、Ala、Gly、Aib以及由异丙酯取代的Gly组成的组中的一种,

[0198] X_6为选自由Leu、D Leu、由异丙酯取代的Leu以及Val组成的组中的一种,

[0199] X_7为选自由Ala、D Ala以及由异丙酯取代的Ala组成的组中的一种,

[0200] X_8为Gly。

[0201] 本发明一实施例的新型肽化合物或其药学上可接受的盐如下化学式21所示。

[0202] 化学式21:X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6,

[0203] 上述化学式21中,

[0204] X_1为Gln或Gly,

[0205] X_2为选自由Leu、Gln、Asp、Glu以及Asu组成的组中的一种,

[0206] X_3为选自由Gly、Asp以及Ala组成的组中的一种,

[0207] X_4为Leu或Gly,

[0208] X_5为选自由Ala、Leu以及Pro组成的组中的一种,

[0209] X_6为选自由Gly、Ala以及Lys组成的组中的一种。

[0210] 本发明一实施例的新型肽化合物或其药学上可接受的盐如下化学式22所示。

[0211] 化学式22:X_1-Gly-X_3-X_4-Gly-Pro-Lys,

[0212] 上述化学式22中,

[0213] X_1为选自由Asp、Leu、Hyp及Asu组成的组中的一种,

[0214] X_3为Leu或Gln,

[0215] X_4为Ala或Asp。

[0216] 本发明一实施例的新型肽化合物或其药学上可接受的盐如下化学式23所示。

[0217] 化学式23:Gln-X_2-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys,

[0218] 上述化学式23中,

[0219] X_2为Asp、Leu以及Asu中至少一个。

[0220] 上述化学式17至23中,Hyp为(2S,4R)Trans-4-羟基-L-脯氨酸,Gly为甘氨酸,Gln为谷氨酰胺,Asp为天冬氨酸,Leu为亮氨酸,Ala为丙氨酸,Pro为脯氨酸,Val为缬氨酸,Tert-Leu为L-α-叔丁基甘氨酸,Asu为天冬酰亚胺或氨基琥珀酰亚胺,Lys为赖氨酸,异丙酯

为氨基酸末端基团由异丙酯取代的衍生物,Aib为2-氨基异丁酸,cis-4F-Pro为Cis-4-氟-L-脯氨酸,trans-4NH_2-Pro为Trans-4-氨基-L-脯氨酸,4,4-二氟-Pro为4-二氟-L-脯氨酸,4-亚甲基-Pro为4-亚甲基-L-脯氨酸,4,4-二甲基Pro为4,4-二甲基-L-脯氨酸,D Hyp为trans-4-羟基-D-脯氨酸,D Gln为D-谷氨酰胺,D Asp为D-天冬氨酸,D Leu为D-亮氨酸,Asn为天冬酰胺,His为组氨酸。

[0221] 本发明的新型肽化合物或其药学上可接受的盐仅具有5-8个氨基酸残基而可以经济地大量生产。

[0222] 如上所述的新型肽化合物或其药学上可接受的盐不具有细胞毒性,具有优异的安全性和抗炎症活性。本发明中所使用的术语“抗炎症”表示预防、治疗或改善炎症。其中,上述炎症表示外源感染原(细菌、真菌、病毒、各类过敏原等)导致的感染、伤口、手术、烧伤、冻伤、电刺激和化学物质等诱发的疾病,上述疾病包括皮肤炎、炎症性肠病、胃溃疡、结肠炎、膀胱炎、鼻炎、扁桃体炎、哮喘等,并不特别局限于此。

[0223] 本发明提供用于预防或治疗炎症的药物组合物,包含如上所述的新型肽化合物或其药学上可接受的盐作为有效成分。

[0224] 本发明的用于预防或治疗炎症的药物组合物可以包含0.001μM至10μM的浓度的新型肽化合物或其药学上可接受的盐。包含小于0.001μM的浓度的抗炎症活性的肽的组合物的抗炎症效果较弱,浓度超过10μM的情况下,效果随浓度增加的增加不成比例而效率低下,并且无法确保剂型的稳定性。

[0225] 本发明的用于预防或治疗炎症的药物组合物可以是各种口服或非口服剂型。在配制制剂的情况下,可以使用常用的填充剂、增量剂、粘合剂、润湿剂、崩解剂、表面活性剂等稀释剂或赋形剂来制备。用于口服给药的固体制剂包括片剂、丸剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂等,此类固体制剂可以在一种或多种化合物中添加至少一种赋形剂,例如淀粉、碳酸钙、蔗糖(sucrose)或乳糖(lactose)、明胶等来制备。并且,除了赋形剂之外,还可以使用润滑剂如硬脂酸镁、滑石等。

[0226] 用于口服给药的液体制剂可以包括混悬剂、内服液体制剂、乳剂、糖浆剂等,除了水和液体石蜡等常用的单纯稀释剂外,还可以加入各种赋形剂,例如润湿剂、甜味剂、香料、防腐剂等。

[0227] 用于非口服给药的制剂可以包括无菌水溶液、非水溶剂、混悬剂、乳剂、冻干制剂和栓剂。非水溶剂和悬浮液可包括丙二醇(propylene glycol)、聚乙二醇、植物油(如橄榄油)以及可注射的酯(如油酸乙酯)等。作为栓剂的基质,可以使用witepsol、聚乙二醇、吐温(tween)61、可可油、月桂酸甘油酯、甘油明胶等。

[0228] 本发明的组合物的给药形式可以使用盐的形式,并且可以单独使用或与其他活性化合物组合使用以及以适当的组使用。例如,上述盐可以使用盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢氟酸、氢溴酸、甲酸乙酸、酒石酸、乳酸、柠檬酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、甲磺酸、苯磺酸酸、甲苯磺酸、萘磺酸等。

[0229] 本发明的组合物可以根据需要进行非口服给药或口服给药,可以分1次～数次给药,给药量为每天每1kg体重0.1～500mg、1～100mg。特定患者的剂量可根据患者的体重、年龄、性别、健康状况、饮食、给药时间、给药方法、排泄率、疾病严重程度等而变化。

[0230] 本发明的组合物可以按照常规方法配置成散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、混悬剂、乳

剂、糖浆剂和气雾剂等口服剂型,软膏剂和乳膏剂等外用剂,栓剂和无菌注射液等任意形式来使用。

[0231] 本发明的组合物可以通过各种途径例如非口服和口服给药给哺乳动物,例如大鼠、小鼠、家畜和人,并且可以预期所有给药方式,例如口服、直肠或静脉内、肌肉内、皮下、宫内硬膜或脑室内(intracerebroventricular)注射给药。

[0232] 另一方面,本发明的组合物没有严重的毒性和副作用,因此即使为了预防目的而长期使用,也可以放心使用。

[0233] 本发明提供用于预防或改善炎症的食品组合物,包含如上所述的新型肽化合物或其药学上可接受的盐作为有效成分。

[0234] 本发明的用于预防或改善炎症的食品组合物可以包含0.001μM至10μM的浓度的新型肽化合物或其药学上可接受的盐。包含小于0.001μM的浓度的抗炎症活性的肽的组合物的抗炎症效果较弱,浓度超过10μM的情况下,效果随浓度增加的增加不成比例而效率低下,并且无法确保剂型的稳定性。

[0235] 上述用于预防或改善炎症的食品组合物优选为粉剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂或饮料,但不限于此。

[0236] 本发明的食品可以直接添加本发明的新型肽化合物或其药学上可接受的盐,或与其他食品或食品成分一起使用,并且可以根据常规方法适当地使用。

[0237] 上述食品的种类不受限制。可以添加本发明的新型肽化合物或其药学上可接受的盐的食品的示例包括肉类、香肠、面包、巧克力、糖果类、零食类、饼干类、比萨、拉面、其他面条、口香糖、冰淇淋等乳制品、各种汤、饮料、茶、饮品、酒精饮料和复合维生素等,包括常规意义上的所有食品。

[0238] 本发明的饮料组合物可含有各种调味剂或天然碳水化合物等作为附加成分,如常规饮料。如上所述的天然碳水化合物是葡萄糖、果糖等单糖类,麦芽糖、蔗糖等二糖类,糊精、环糊精等多糖类,木糖醇、山梨糖醇、赤藓糖醇等糖醇类。作为甜味剂,可以使用索马甜、甜菊提取物等天然甜味剂,或糖精、阿斯巴甜等合成甜味剂等。

[0239] 除上述之外,本发明的食品还可含有各种营养素、维生素、电解质、风味剂、着色剂、果胶酸及其盐、海藻酸及其盐、有机酸、保护胶体增稠剂、pH调节剂、稳定剂、防腐剂、甘油、酒精、碳酸饮料中使用的碳酸化剂等。此外,它还可含有用于制备天然果汁、果汁饮料及蔬菜饮料的果肉。这些成分可以单独使用或组合使用。这些添加剂的比例并不重要,但通常选择在每100重量份本发明组合物包含0.01至0.1重量份的范围。

[0240] 本发明的用于预防或改善炎症的食品组合物可以用作饲料添加剂或饲料。

[0241] 在用作饲料添加剂的情况下,上述组合物可以制备成20至90%高浓缩液或粉末或颗粒。上述饲料添加剂还可包含柠檬酸、富马酸、己二酸、乳酸、苹果酸等有机酸,磷酸钠、磷酸钾、酸式焦磷酸、聚磷酸盐(多磷酸盐)等磷酸盐,多酚、儿茶素、α-生育酚、迷迭香提取物、维生素C、绿茶提取物、甘草提取物、壳聚糖、单宁酸、植酸等天然抗氧化剂中至少一种。在用作饲料的情况下,上述组合物可以以常规饲料形式配制,并且可以同时包含常规饲料成分。

[0242] 饲料添加剂及饲料包括:谷物,如磨碎或压碎的小麦、燕麦、大麦、玉米和大米;植物蛋白饲料,如油菜、大豆和向日葵作为主成分;动物蛋白饲料,如血粉、肉粉、骨粉、鱼粉,还可包括糖类和乳制品,如由各种奶粉和乳清粉制成的干燥成分等,此外还可以包括营养

补充剂、消化吸收促进剂、生长促进剂等。

[0243] 饲料添加剂可以单独或与其他饲料添加剂一起混合在可食用载体来给予动物。此外,饲料添加剂可以很容易地作为追肥给予动物,直接将它们与动物饲料混合,或以与饲料分开的口服制剂形式给药。当饲料添加剂与动物饲料分开给药时,它可以与本领域公知的药学上可接受的可食用载体组合以制备速释或缓释制剂。这种可食用载体可以是固体或液体,例如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、大豆片、花生油、橄榄油、芝麻油和丙二醇。当使用固体载体时,饲料添加剂可以是片剂、胶囊剂、散剂、锭剂或含糖片剂,或微分散形式的追肥。当使用液体载体时,饲料添加剂可以是明胶软胶囊或糖浆或悬浮液、乳液或溶液的剂型。

[0244] 并且,上述饲料添加剂及饲料可含有助剂,例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶解促进剂等。饲料添加剂可以通过浸渍、喷雾或混合添加到动物饲料中使用。

[0245] 本发明的饲料或饲料添加剂可应用于多种动物饲料,包括哺乳动物、家禽和鱼。

[0246] 上述哺乳动物不仅包括猪、牛、羊、山羊、实验室啮齿动物和实验用啮齿动物,而且包括宠物(如狗、猫)等,上述家禽包括鸡、火鸡、鸭、鹅、野鸡和鹌鹑等,上述鱼包括鳟鱼等,但不限于此。

[0247] 一具体例中,上述饲料或饲料添加剂可以用于预防或治疗宠物的炎症。上述宠物包括狗、猫、老鼠、兔子等,但不限于此。

[0248] 本发明提供化妆品组合物,包含如上所述的新型肽化合物或其药学上可接受的盐作为有效成分,具有抗炎症效果。

[0249] 本发明的化妆品组合物可以包含0.001μM至10μM的浓度的新型肽化合物或其药学上可接受的盐。包含小于0.001μM的浓度的抗炎症活性的肽的组合物的抗炎症效果较弱,浓度超过10μM的情况下,效果随浓度增加的增加不成比例而效率低下,并且无法确保剂型的稳定性。

[0250] 在将本发明的组合物用作化妆品组合物的情况下,除了包含如上所述的新型肽化合物或其药学上可接受的盐作为有效成分之外,还可包含化妆品组合物中通常所使用的成分。例如,可包括常规助剂及载体,如抗氧化剂、稳定剂、增溶剂、维生素、颜料及香料。

[0251] 上述化妆品组合物可以制备成本领域常规制备的任何制剂,例如溶液、悬浮液、乳液、糊剂、凝胶、霜剂、乳液、粉、肥皂、含表面活性剂的清洁剂、油、粉底、乳液粉底、蜡粉底和喷雾等,但不限于此。更具体地,可以以滋养霜、收敛化妆水、柔软化妆水、乳液、精华素、营养凝胶或按摩霜的形式制备。

[0252] 在上述化妆品组合物的剂型为糊剂、霜剂或凝胶剂的情况下,可以使用动物油、植物油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅、膨润土、二氧化硅、滑石或氧化锌等作为载体组分。

[0253] 在上述化妆品组合物的剂型为粉或喷雾剂的情况下,可以使用乳糖、滑石、二氧化硅、氢氧化铝、硅酸钙或聚酰胺粉末作为载体组分,尤其在喷雾剂的情况下,额外包括推进剂,如氯氟烃、丙烷/丁烷或二甲醚。

[0254] 在上述化妆品组合物的剂型为溶液或乳液的情况下,可以使用溶剂、增溶剂或乳化剂作为载体组分,例如水、乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁基乙二醇油、甘油脂肪酸酯、聚乙二醇或脱水山梨糖醇的脂肪酸酯。

[0255] 在上述化妆品组合物的剂型为悬浮液的情况下,可以使用液体稀释剂如水、乙醇

或丙二醇,悬浮剂如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯;结晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂或黄蓍胶作为载体组分。

[0256] 在上述化妆品组合物的剂型为含表面活性剂的清洁剂的情况下,可以使用脂肪醇硫酸盐、脂肪醇醚硫酸盐、磺基琥珀酸单酯、羟乙磺酸盐、咪唑啉衍生物、牛磺酸甲酯、肌氨酸盐、脂肪酸酰胺醚硫酸盐、烷基酰胺甜菜碱、脂肪醇、脂肪酸甘油酯、脂肪酸二乙醇酰胺、植物油、羊毛脂衍生物或乙氧基化甘油脂肪酸酯等作为载体组分。

[0257] 本发明的实施方式

[0258] 以下,通过实施例更详细地描述本发明。这些实施例只是用于更加具体说明本发明,本发明的范围不限于这些实施例。

[0259] 实施例:肽的制备

[0260] 制备以下表1中记载的实施例10至125的肽。

[0261] 表1

[0262]

No	实施例	Sequence
1	实施例10	Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly
2	实施例11	Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu
3	实施例12	Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-Ala
4	实施例13	Hyp-Gly-Gln-Ala-Gly
5	实施例14	Hyp-Gly-Gln-Ala-Gly-Leu-Ala
6	实施例15	Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-Ala-Gly
7	实施例16	Gln-Asp-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys
8	实施例17	Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly
9	实施例18	Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys
10	实施例19	Asp-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys
11	实施例20	Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys
12	实施例21	Hyp-Gly-Gln-Asp-Val
13	实施例22	Hyp-Gly-Gln-Asp-Val-Leu
14	实施例23	Hyp-Gly-Gln-Asp-Val-Leu-Ala

[0263]

15	实施例24	Hyp-Gly-Gln-Asp-Val-Leu-Ala-Gly
16	实施例25	Leu-Ala-Gly-Pro-Lys
17	实施例26	Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys
18	实施例27	Hyp-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys
19	实施例28	Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly-Pro-Lys
20	实施例29	Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-Ala
21	实施例30	Gln-Asp-Gly-Leu-Ala-Gly
22	实施例31	Asp-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro
23	实施例32	Hyp-Gly-Gln-Asp-Leu
24	实施例33	Hyp-Gly-Gln-Asp-Ala
25	实施例34	Hyp-Gly-Gln-Asp-Val-Leu
26	实施例35	Hyp-Gly-Gln-Asp-Leu-Leu
27	实施例36	Hyp-Gly-Gln-Asp-Ala-Leu
28	实施例37	Hyp-Gly-Gln-Asp-Val-Leu-Ala
29	实施例38	Hyp-Gly-Gln-Asp-Leu-Leu-Ala
30	实施例39	Hyp-Gly-Gln-Asp-Ala-Leu-Ala
31	实施例40	D Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly
32	实施例41	cis-4F-Pro-Gly-Gln-Asp-Gly
33	实施例42	trans-4NH2-Pro-Gly-Gln-Asp-Gly
34	实施例43	4,4-二氟-Pro-Gly-Gln-Asp-Gly
35	实施例44	4-亚甲基-Pro-Gly-Gln-Asp-Gly
36	实施例45	D Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu
37	实施例46	cis-4F-Pro-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu
38	实施例47	trans-4NH2-Pro-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu
39	实施例48	4,4-二氟-Pro-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu
40	实施例49	4-亚甲基-Pro-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu
41	实施例50	D Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-Ala
42	实施例51	cis-4F Pro-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-Ala
43	实施例52	trans-4NH2-Pro-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-Ala
44	实施例53	4,4-二氟-Pro-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-Ala
45	实施例54	4-亚甲基-Pro-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-Ala
46	实施例55	4,4-二甲基 Pro-Gly-Gln-Asp-Gly
47	实施例56	4,4-二甲基 Pro-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu
48	实施例57	4,4-二甲基 Pro -Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-Ala
49	实施例58	Hyp-Gly-D Gln-Asp-Gly

[0264]

50	实施例59	Hyp-Gly-Gln-D Asp-Gly
51	实施例60	Hyp-Gly-D Gln-Asp-Gly-Leu
52	实施例61	Hyp-Gly-Gln-D Asp-Gly-Leu
53	实施例62	Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly-D Leu
54	实施例63	Hyp-Gly-D Gln-Asp-Gly-Leu-Ala
55	实施例64	Hyp-Gly-Gln-D Asp-Gly-Leu-Ala
56	实施例65	Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly-D Leu-Ala
57	实施例66	Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-D Ala
58	实施例67	Hyp-Gly-Gln-Glu-Gly
59	实施例68	Hyp-Gly-Gln-Glu-Gly-Leu
60	实施例69	Hyp-Gly-Gln-Glu-Gly-Leu-Ala
61	实施例70	Gln-Glu-Gly-Leu-Ala-Gly
62	实施例71	Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly-Val
63	实施例72	Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly-Val-Ala
64	实施例73	Hyp-Ala-Gln-Asp-Gly
65	实施例74	Hyp-Val-Gln-Asp-Gly
66	实施例75	Hyp-Leu-Gln-Asp-Gly
67	实施例76	Pro-Gly-Gln-Asp-Gly
68	实施例77	Pro-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu
69	实施例78	Pro-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-Ala
70	实施例79	Hyp-Gly-Gln-Asn-Gly-Leu-Ala
71	实施例80	Hyp-Gly-Gln-His-Gly-Leu-Ala
72	实施例81	Hyp-Gly-Gln-Asn-Gly-Leu
73	实施例82	Hyp-Gly-Gln-His-Gly-Leu
74	实施例83	Hyp-Gly-Gln-Asp-Aib-Leu-Ala
75	实施例84	Hyp-Gly-Gln-Aib-Gly-Leu
76	实施例85	Hyp-Gly-Gln-Asp-Aib
77	实施例86	Hyp-Gly-Gln-Glu-Leu-Leu-Ala
78	实施例87	Hyp-Gly-Gln-Glu-Val-Leu-Ala
79	实施例88	Hyp-Gly-Gln-Glu-Leu-Leu
80	实施例89	Hyp-Gly-Gln-Glu-Val-Leu
81	实施例90	Hyp-Gly-Gln-Glu-Leu
82	实施例91	Hyp-Gly-Gln-Glu-Val
83	实施例92	Hyp-Gly-Gln-Glu-Aib-Leu-Ala
84	实施例93	Hyp-Gly-Gln-Glu-tert Leu-Leu-Ala

[0265]

85	实施例94	Hyp-Gly-Gln-Glu-Phenyl Gly-Leu-Ala
86	实施例95	Hyp-Gly-Gln-Leu-Val
87	实施例96	Hyp-Gly-Gln-Leu-Leu-Leu-Ala
88	实施例97	Hyp-Gly-Gln-Leu-Val-Leu-Ala
89	实施例98	Hyp-Gly-Gln-Leu-Leu-Leu
90	实施例99	Hyp-Gly-Gln-Leu-Val-Leu
91	实施例100	Hyp-Gly-Gln-Asu-Gly
92	实施例101	Hyp-Gly-Gln-Asu-Gly-Leu
93	实施例102	Hyp-Gly-Gln-Asu-Gly-Leu-Ala
94	实施例103	Hyp-Gly-Gln-Asu-Gly-Leu-Ala-Gly
95	实施例104	Gln-Asu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys
96	实施例105	Asu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys
97	实施例106	Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly（异丙酯）
98	实施例107	Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu（异丙酯）
99	实施例108	Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-Ala（异丙酯）
100	实施例109	Hyp-Gly-Gln-Asu-Gly（异丙酯）
101	实施例110	Hyp-Gly-Gln-Asp（异丙酯）-Gly（异丙酯）
102	实施例111	Hyp-Gly-Gln-Asu-Gly-Leu（异丙酯）
103	实施例112	Hyp-Gly-Gln-Asp（异丙酯）-Gly-Leu（异丙酯）
104	实施例113	Hyp-Gly-Gln-Asu-Gly-Leu-Ala（异丙酯）
105	实施例114	Hyp-Gly-Gln-Asp（异丙酯）-Gly-Leu-Ala（异丙酯）
106	实施例115	Hyp-Gly-Gln-Asp（异丙酯）-Gly
107	实施例116	Hyp-Gly-Gln-Asp（异丙酯）-Gly-Leu
108	实施例117	Hyp-Gly-Gln-Asp（异丙酯）-Gly-Leu-Ala
109	实施例118	Gln-Asu-Gly-Leu-Ala-Gly
114	实施例119	Hyp-Gly-Gln-Ala-Val
115	实施例120	Hyp-Gly-Gln-Ala-Leu
116	实施例121	Hyp-Gly-Gln-Leu-Leu
117	实施例122	Hyp-Gly-Gln-Ala-Gly-Leu
118	实施例123	Hyp-Gly-Gln-Ala-Leu-Leu
119	实施例124	Hyp-Gly-Gln-Ala-Val-Leu
120	实施例125	Hyp-Gly-Gln-D Asp-Leu

[0266] (1)实施例1(Trityl resin-Lys(Boc)步骤)

[0267] 2-氯三苯甲基氯树脂(2-Chlorotrityl resin)150g中加入二氯甲烷(以下,MC)2.2L,搅拌1小时后脱水。另一反应器中加入Fmoc-Lys(Boc)-OH 205.22g、MC 1.8L以及N,N-

二异丙基乙胺(以下,DIEA)153ml,搅拌10分钟溶解后,加入到含有resin的反应器,常温下搅拌4小时。搅拌后脱水。脱水的固体中加入MC 1.8L,搅拌10分钟后脱水,此过程重复两次。加入MC 1530ml、MeOH 180ml、DIEA 90ml溶液,搅拌30分钟后脱水,此过程重复两次。用氮气干燥15小时后,将干燥后的固体在25℃下真空干燥15小时,得到最终固体267g。计算加载率,结果是0.82mmol/g。

[0268] (2)实施例2(Trityl resin-Pro步骤)

[0269] 使用Fmoc-Pro-OH,使用与实施例1相同的方法计算加载率,结果是共0.61mmol/g。

[0270] (3)实施例3(Trityl resin-Gly步骤)

[0271] 使用Fmoc-Gly-OH,使用与实施例1相同的方法计算加载率,结果是共0.96mmol/g。

[0272] (4)实施例4(Trityl resin-Ala步骤)

[0273] 使用Fmoc-Ala-OH,使用与实施例1相同的方法计算加载率,结果是共0.87mmol/g。

[0274] (5)实施例5(Trityl resin-Leu步骤)

[0275] 使用Fmoc-Leu-OH,使用与实施例1相同的方法计算加载率,结果是共0.97mmol/g。

[0276] (6)实施例6(Trityl resin-Asp(OtBu)步骤)

[0277] 使用Fmoc-Asp(OtBu)-OH,使用与实施例1相同的方法计算加载率,结果是共0.94mmol/g。

[0278] (7)实施例7(Trityl resin-Glu(OtBu)步骤)

[0279] 使用Fmoc-Glu(OtBu)-OH,使用与实施例1相同的方法计算加载率,结果是共0.62mmol/g。

[0280] (8)实施例8(Trityl resin-Val步骤)

[0281] 使用Fmoc-Val-OH,使用与实施例1相同的方法计算加载率,结果是共0.992mmol/g。

[0282] (9)实施例9(Cleavage步骤)

[0283] 完成合成的引入三苯甲基的树脂上结合了所需氨基酸构型的化合物中加入20%piperidie/DMF(dimethylformamide)99ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 99ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 99ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入MC 30ml、TFA(trifluoroacetic acid)70ml以及H_2O 1ml,溶解后加入反应器。常温下搅拌4小时,过滤。将滤液减压浓缩至滤液体积的1/2。将浓缩液反向滴加到含有IPE(Isopropyl Ether)300ml的反应器,搅拌30分钟。将析出的固体脱水,得到粗(crude)固体。

[0284] (10)实施例10

[0285] 使用与实施例3相同的方法加载的甘氨酸50mmol中加入20%哌啶(piperidine)/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Asp(OtBu)-OH 41.15g、1-羟基-1H-苯并三唑(以下,HOBt)13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Gly反应器后,加入二异丙基碳二亚胺(diisopropylcarbodiimide)(以下,DIC)31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体16.7g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.8g。

[0286] (11)实施例11

[0287] 使用与实施例5相同的方法加载的亮氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Gly-OH 29.7g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Leu反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体21.1g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体2.1g。

[0288] (12)实施例12

[0289] 使用与实施例4相同的方法加载的Alalnine 50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 35.3g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Ala反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体24.4g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体2.0g。

[0290] (13)实施例13

[0291] 使用与实施例3相同的方法加载的甘氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Ala-OH 31.1g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Gly反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体24.4g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.6g。

[0292] (14)实施例14

[0293] 使用与实施例4相同的方法加载的丙氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 31.1g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Ala反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体20.2g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.9g。

[0294] (15)实施例15

[0295] 使用与实施例3相同的方法加载的甘氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Ala-OH 31.13g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Gly反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体27.5g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经

过冷冻干燥得到最终固体2.1g。

[0296] (16)实施例16

[0297] 使用与实施例1相同的方法加载的Lycine 50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Pro-OH 33.73g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Lys反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体28.3g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体2.2g。

[0298] (17)实施例17

[0299] 使用与实施例3相同的方法加载的甘氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Ala-OH 31.13g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Gly反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体23.1g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体2.0g。

[0300] (18)实施例18

[0301] 使用与实施例1相同的方法加载的Lycine 50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Pro-OH 33.73g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Lys反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体26.4g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体2.9g。

[0302] (19)实施例19

[0303] 使用与实施例1相同的方法加载的Lycine 50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Pro-OH 33.73g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Lys反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体21.37g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体2.2g。

[0304] (20)实施例20

[0305] 使用与实施例1相同的方法加载的Lycine 50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Pro-OH 33.73g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Lys反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂

解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体23.25g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.8g。

[0306] (21)实施例21

[0307] 使用与实施例1相同的方法加载的缬氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Asp(OtBu)-OH 41.14g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Val反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体23.25g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.8g。

[0308] (22)实施例22

[0309] 使用与实施例5相同的方法加载的亮氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Val-OH 33.93g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Leu反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体20.76g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.4g。

[0310] (23)实施例23

[0311] 使用与实施例4相同的方法加载的丙氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 35.34g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Ala反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体20.76g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.8g。

[0312] (24)实施例24

[0313] 使用与实施例3相同的方法加载的甘氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Ala-OH 35.34g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Gly反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体30.26g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.9g。

[0314] (25)实施例25

[0315] 使用与实施例1相同的方法加载的赖氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Pro-OH 35.34g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Lys反应器后,加入

DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体16.16g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体2.7g。

[0316] (26)实施例26

[0317] 使用与实施例1相同的方法加载的赖氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Pro-OH 33.73g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Lys反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体18.63g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体3.0g。

[0318] (27)实施例27

[0319] 使用与实施例1相同的方法加载的赖氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Pro-OH 33.73g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Lys反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体18.63g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体3.0g。

[0320] (28)实施例28

[0321] 使用与实施例1相同的方法加载的赖氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Pro-OH 33.73g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Lys反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体21.35g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体2.7g。

[0322] (29)实施例29

[0323] 使用与实施例4相同的方法加载的丙氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 35.34g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Ala反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体20.80g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体3.3g。

[0324] (30)实施例30

[0325] 使用与实施例3相同的方法加载的甘氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Ala-OH

31.13g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Gly反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体19.28g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.9g。

[0326] (31)实施例31

[0327] 使用与实施例2相同的方法加载的脯氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Gly-OH 29.73g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Pro反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体18.87g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体2.4g。

[0328] (32)实施例32

[0329] 使用与实施例5相同的方法加载的亮氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Asp(OtBu)-OH 41.14g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Leu反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体20.30g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体2.0g。

[0330] (33)实施例33

[0331] 使用与实施例4相同的方法加载的丙氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Asp(OtBu)-OH 41.14g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Ala反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体17.10g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体2.5g。

[0332] (34)实施例34

[0333] 使用与实施例5相同的方法加载的亮氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Val-OH 33.93g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Leu反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体20.62g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体2.1g。

[0334] (35)实施例35

[0335] 使用与实施例5相同的方法加载的亮氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。

加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 35.34g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Leu反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体22.48g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体2.0g。

[0336] (36)实施例36

[0337] 使用与实施例5相同的方法加载的亮氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Ala-OH 31.13g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Leu反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体22.12g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体2.1g。

[0338] (37)实施例37

[0339] 使用与实施例4相同的方法加载的丙氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 35.34g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Ala反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体22.32g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.9g。

[0340] (38)实施例38

[0341] 使用与实施例4相同的方法加载的丙氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 35.34g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Ala反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体24.80g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体2.1g。

[0342] (39)实施例39

[0343] 使用与实施例4相同的方法加载的丙氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 35.34g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Ala反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体24.50g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体2.7g。

[0344] (40)实施例40

[0345] 使用与实施例3相同的方法加载的甘氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅

拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Asp(OtBu)-OH 41.14g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Gly反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体15.26g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体2.4g。

[0346] (41)实施例41

[0347] 使用与实施例3相同的方法加载的甘氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Asp(OtBu)-OH 41.14g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Gly反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体15.91g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.5g。

[0348] (42)实施例42

[0349] 使用与实施例3相同的方法加载的甘氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Asp(OtBu)-OH 41.14g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Gly反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体19.82g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.6g。

[0350] (43)实施例43

[0351] 使用与实施例3相同的方法加载的甘氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Asp(OtBu)-OH 41.14g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Gly反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体17.90g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体0.9g。

[0352] (44)实施例44

[0353] 使用与实施例3相同的方法加载的甘氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Asp(OtBu)-OH 41.14g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Gly反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体14.32g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.7g。

[0354] (45)实施例45

[0355] 使用与实施例5相同的方法加载的亮氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Gly-OH 29.73g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Leu反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体18.62g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.2g。

[0356] (46)实施例46

[0357] 使用与实施例5相同的方法加载的亮氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Gly-OH 29.73g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Leu反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体20.00g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.5g。

[0358] (47)实施例47

[0359] 使用与实施例5相同的方法加载的亮氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Gly-OH 29.73g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Leu反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体17.81g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.2g。

[0360] (48)实施例48

[0361] 使用与实施例5相同的方法加载的亮氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Gly-OH 29.73g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Leu反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体17.81g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.2g。

[0362] (49)实施例49

[0363] 使用与实施例5相同的方法加载的亮氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Gly-OH 29.73g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Leu反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体21.54g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体2.4g。

[0364] (50)实施例50

[0365] 使用与实施例4相同的方法加载的丙氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 35.34g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Ala反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体18.23g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.6g。

[0366] (51)实施例51

[0367] 使用与实施例4相同的方法加载的丙氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 35.34g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Ala反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体9.14g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.5g。

[0368] (52)实施例52

[0369] 使用与实施例4相同的方法加载的丙氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 35.34g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Ala反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体17.23g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.5g。

[0370] (53)实施例53

[0371] 使用与实施例4相同的方法加载的丙氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 35.34g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Ala反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体10.56g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体0.9g。

[0372] (54)实施例54

[0373] 使用与实施例4相同的方法加载的丙氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 35.34g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Ala反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体13.94g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经

过冷冻干燥得到最终固体1.2g。

[0374] (55)实施例55

[0375] 使用与实施例3相同的方法加载的甘氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Asp(OtBu)-OH 41.15g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Gly反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体17.29g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.8g。

[0376] (56)实施例56

[0377] 使用与实施例5相同的方法加载的亮氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Gly-OH 29.73g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Leu反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体18.69g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.1g。

[0378] (57)实施例57

[0379] 使用与实施例4相同的方法加载的丙氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 35.34g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Ala反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体21.09g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体2.1g。

[0380] (58)实施例58

[0381] 使用与实施例3相同的方法加载的甘氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Asp(OtBu)-OH 41.15g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Gly反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体15.67g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.3g。

[0382] (59)实施例59

[0383] 使用与实施例3相同的方法加载的甘氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-D Asp(OtBu)-OH 41.15g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Gly反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过

程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体17.21g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体2.2g。

[0384] (60)实施例60

[0385] 使用与实施例5相同的方法加载的亮氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Gly-OH 29.73g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Leu反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体20.48g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.9g。

[0386] (61)实施例61

[0387] 使用与实施例5相同的方法加载的亮氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Gly-OH 29.73g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Leu反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体21.32g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.6g。

[0388] (62)实施例62

[0389] 使用与实施例5相同的方法加载的D亮氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Gly-OH 29.73g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-D Leu反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体24.76g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.9g。

[0390] (63)实施例63

[0391] 使用与实施例4相同的方法加载的丙氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 29.73g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Ala反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体23.68g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.6g。

[0392] (64)实施例64

[0393] 使用与实施例4相同的方法加载的丙氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 29.73g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Ala反应器后,加入

DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体24.15g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.7g。

[0394] (65)实施例65

[0395] 使用与实施例4相同的方法加载的丙氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-D Leu-OH 29.73g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Ala反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体26.98g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.7g。

[0396] (66)实施例66

[0397] 使用与实施例4相同的方法加载的D丙氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 29.73g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-D Ala反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体22.78g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.9g。

[0398] (67)实施例67

[0399] 使用与实施例3相同的方法加载的甘氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Glu(OtBu)-OH 42.54g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Gly反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体17.18g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.6g。

[0400] (68)实施例68

[0401] 使用与实施例5相同的方法加载的亮氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Gly-OH 29.73g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Leu反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体19.11g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体2.8g。

[0402] (69)实施例69

[0403] 使用与实施例4相同的方法加载的丙氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH

35.34g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Ala反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体20.40g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体2.2g。

[0404] (70)实施例70

[0405] 使用与实施例3相同的方法加载的甘氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Ala-OH 35.34g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Gly反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体17.78g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体3.1g。

[0406] (71)实施例71

[0407] 使用与实施例8相同的方法加载的缬氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Gly-OH 29.73g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Val反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体15.24g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.1g。

[0408] (72)实施例72

[0409] 使用与实施例4相同的方法加载的丙氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Val-OH 33.93g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Ala反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体22.23g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体0.8g。

[0410] (73)实施例73

[0411] 使用与实施例3相同的方法加载的甘氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Asp(OtBu)-OH 41.14g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Gly反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体18.04g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体2.6g。

[0412] (74)实施例74

[0413] 使用与实施例3相同的方法加载的甘氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。

加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Asp(OtBu)-OH 41.14g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Gly反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体18.17g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体2.1g。

[0414] (75)实施例75

[0415] 使用与实施例3相同的方法加载的甘氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Asp(OtBu)-OH 41.14g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Gly反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体16.94g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.6g。

[0416] (76)实施例76

[0417] 使用与实施例3相同的方法加载的甘氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Asp(OtBu)-OH 41.14g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Gly反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体16.87g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体2.1g。

[0418] (77)实施例77

[0419] 使用与实施例5相同的方法加载的亮氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Gly-OH 29.73g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Leu反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体19.35g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.8g。

[0420] (78)实施例78

[0421] 使用与实施例4相同的方法加载的丙氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 35.34g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Ala反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体19.90g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体2.2g。

[0422] (79)实施例79

[0423] 使用与实施例4相同的方法加载的丙氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅

拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 35.34g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Ala反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体14.37g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.8g。

[0424] (80)实施例80

[0425] 使用与实施例4相同的方法加载的丙氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 35.34g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Ala反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体21.38g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体2.3g。

[0426] (81)实施例81

[0427] 使用与实施例5相同的方法加载的亮氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Gly-OH 29.73g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Leu反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体23.27g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.7g。

[0428] (82)实施例82

[0429] 使用与实施例5相同的方法加载的亮氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Gly-OH 29.73g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Leu反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体20.64g。将粗固体3g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.3g。

[0430] (83)实施例83

[0431] 使用与实施例4相同的方法加载的丙氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 35.34g、HOBt 13.52g、DMF 450ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Ala反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体14.68g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体0.5g。

[0432] (84)实施例84

[0433] 使用与实施例5相同的方法加载的亮氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Gly-OH 29.73g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Leu反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体14.68g。将粗固体3g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.0g。

[0434] (85)实施例85

[0435] 使用与实施例4相同的方法加载的Aib(alpa-Me-Ala)50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Asp(OtBu)-OH 41.14g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Aib反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体8.96g。将粗固体1.5g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体0.3g。

[0436] (86)实施例86

[0437] 使用与实施例4相同的方法加载的丙氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 35.34g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Ala反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体15.41g。将粗固体5g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.42g。

[0438] (87)实施例87

[0439] 使用与实施例4相同的方法加载的丙氨酸50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 35.34g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Ala反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体17.53g。将粗固体3g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体0.53g。

[0440] (88)实施例88

[0441] 使用与实施例5相同的方法加载的Leu 50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 35.34g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Leu反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体20.76g。将粗固体5g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体2.3g。

[0442] (89)实施例89

[0443] 使用与实施例5相同的方法加载的Leu 50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Val-OH 33.93g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Leu反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体18.81g。将粗固体5g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.6g。

[0444] (90)实施例90

[0445] 使用与实施例5相同的方法加载的Leu 50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Glu(OtBu)-OH 42.54g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Leu反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体18.66g。将粗固体5g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体2.6g。

[0446] (91)实施例91

[0447] 使用与实施例8相同的方法加载的Val 50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Glu(OtBu)-OH 42.54g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Val反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体19.74g。将粗固体5g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体0.4g。

[0448] (92)实施例92

[0449] 使用与实施例4相同的方法加载的Ala 50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 35.34g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Ala反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体22.48g。将粗固体3g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体0.11g。

[0450] (93)实施例93

[0451] 使用与实施例4相同的方法加载的Ala 50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 35.34g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Ala反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体20.35g。将粗固体3g通过Prep LC纯化后,经

过冷冻干燥得到最终固体0.65g。

[0452] (94)实施例94

[0453] 使用与实施例4相同的方法加载的Ala 50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 35.34g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Ala反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体23.91g。将粗固体3g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体0.67g。

[0454] (95)实施例95

[0455] 使用与实施例8相同的方法加载的Val 50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 35.34g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Val反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体15.41g。将粗固体3g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.17g。

[0456] (96)实施例96

[0457] 使用与实施例4相同的方法加载的Ala 50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 35.34g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Ala反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体22.60g。将粗固体5g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.27g。

[0458] (97)实施例97

[0459] 使用与实施例4相同的方法加载的Ala 50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 35.34g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Ala反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体19.39g。将粗固体3g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.08g。

[0460] (98)实施例98

[0461] 使用与实施例5相同的方法加载的Leu 50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH (35.34g)、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Leu反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行

裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体20.26g。将粗固体3g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.46g。

[0462] (99)实施例99

[0463] 使用与实施例5相同的方法加载的Leu 50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Val-OH 33.93g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Leu反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体20.76g。将粗固体3g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.13g。

[0464] (100)实施例100

[0465] 加入实施例10中得到的粗固体5g后,加入甲苯(Toluene)240mL。将反应器升温至110℃,反应进行24小时。反应结束后,冷却至常温,将固体脱水,得到4.4g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.15g。

[0466] (101)实施例101

[0467] 加入实施例11中得到的粗固体4g后,加入甲苯192mL。将反应器升温至110℃,反应进行24小时。反应结束后,冷却至常温,将固体脱水,得到3.7g。将粗固体3g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体0.86g。

[0468] (102)实施例102

[0469] 加入实施例12中得到的粗固体5g后,加入甲苯240mL。将反应器升温至110℃,反应进行24小时。反应结束后,冷却至常温,将固体脱水,得到3.9g。将粗固体3g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.15g。

[0470] (103)实施例103

[0471] 加入实施例15中得到的粗固体4g后,加入甲苯192mL。将反应器升温至110℃,反应进行24小时。反应结束后,冷却至常温,将固体脱水,得到3.7g。将粗固体3.5g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.41g。

[0472] (104)实施例104

[0473] 加入实施例16中得到的粗固体5g后,加入甲苯240mL。将反应器升温至110℃,反应进行24小时。反应结束后,冷却至常温,将固体脱水,得到4.9g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体2.14g。

[0474] (105)实施例105

[0475] 加入实施例19中得到的粗固体4g后,加入甲苯192mL。将反应器升温至110℃,反应进行24小时。反应结束后,冷却至常温,将固体脱水,得到3.7g。将粗固体3.5g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.49g。

[0476] (106)实施例106

[0477] 加入实施例10中得到的粗固体1g,加入异丙醇(IPA,Isopropyl Alcohol)4mL。加入H_2SO_4 0.62mL,回流搅拌,利用HPLC确认反应完成。冷却至常温,脱水,得到粗固体0.95g。将粗固体0.5g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体0.14g。

[0478] (107)实施例107

[0479] 加入实施例11中得到的粗固体3g后,加入IPA 12mL。加入H_2SO_4 1.86mL,回流搅拌,利用HPLC确认反应完成。冷却至常温,脱水,得到粗固体2.1g。将粗固体2g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体0.57g。

[0480] (108)实施例108

[0481] 加入实施例12中得到的粗固体4g后,加入IPA16mL。加入H_2SO_4 2.48mL,回流搅拌,利用HPLC确认反应完成。冷却至常温,脱水,得到粗固体3.0g。将粗固体2g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体0.62g。

[0482] (109)实施例109

[0483] 加入实施例100中得到的粗固体1g后,加入IPA 4mL。加入H_2SO_4 0.62mL,回流搅拌,利用HPLC确认反应完成。冷却至常温,脱水,得到粗固体0.72g。将粗固体0.5g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体0.11g。

[0484] (110)实施例110

[0485] 加入实施例100中得到的粗固体1g后,加入IPA 4mL。加入H_2SO_4 0.62mL,回流搅拌,利用HPLC确认反应完成。冷却至常温,脱水,得到粗固体0.52g。将粗固体0.5g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体0.08g。

[0486] (111)实施例111

[0487] 加入实施例101中得到的粗固体1g后,加入IPA 4mL。加入H_2SO_4 0.62mL,回流搅拌,利用HPLC确认反应完成。冷却至常温,脱水,得到粗固体0.59g。将粗固体0.5g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体0.14g。

[0488] (112)实施例112

[0489] 加入实施例101中得到的粗固体1g后,加入IPA 4mL。加入H_2SO_4 0.62mL,回流搅拌,利用HPLC确认反应完成。冷却至常温,脱水,得到粗固体0.64g。将粗固体0.5g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体0.12g。

[0490] (113)实施例113

[0491] 加入实施例102中得到的粗固体1g后,加入IPA 4mL。加入H_2SO_4 0.62mL,回流搅拌,利用HPLC确认反应完成。冷却至常温,脱水,得到粗固体0.39g。将粗固体0.3g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体0.07g。

[0492] (114)实施例114

[0493] 加入实施例102中得到的粗固体1g后,加入IPA 4mL。加入H_2SO_4 0.62mL,回流搅拌,利用HPLC确认反应完成。冷却至常温,脱水,得到粗固体0.79g。将粗固体0.5g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体0.20g。

[0494] (115)实施例115

[0495] 加入实施例10中得到的粗固体1g后,加入IPA 4mL。加入H_2SO_4 0.62mL,回流搅拌,利用HPLC确认反应完成。冷却至常温,脱水,得到粗固体0.48g。将粗固体0.3g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体0.08g。

[0496] (116)实施例116

[0497] 加入实施例11中得到的粗固体1g后,加入IPA 4mL。加入H_2SO_4 0.62mL,回流搅拌,利用HPLC确认反应完成。冷却至常温,脱水,得到粗固体0.81g。将粗固体0.5g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体0.10g。

[0498] (117)实施例117

[0499] 加入实施例12中得到的粗固体1g后,加入IPA 4mL。加入H_2SO_4 0.62mL,回流搅拌,利用HPLC确认反应完成。冷却至常温,脱水,得到粗固体0.69g。将粗固体0.5g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体0.11g。

[0500] (118)实施例118

[0501] 加入实施例30中得到的粗固体1g后,加入IPA 4mL。加入H_2SO_4 (0.62mL),回流搅拌,利用HPLC确认反应完成。冷却至常温,脱水,得到粗固体0.48g。将粗固体0.4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体0.27g。

[0502] (119)实施例119

[0503] 使用与实施例8相同的方法加载的Val 50mmol中加入20%哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Ala-OH 31.13g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Val反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体11.94g。将粗固体3g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.07g。

[0504] (120)实施例120

[0505] 使用与实施例5相同的方法加载的Leu 50mmol中加入20%哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Ala-OH 31.13g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Leu反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体13.57g。将粗固体3g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.44g。

[0506] (121)实施例121

[0507] 使用与实施例5相同的方法加载的Leu 50mmol中加入20%哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 31.13g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Leu反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体12.91g。将粗固体3g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体0.89g。

[0508] (122)实施例122

[0509] 使用与实施例5相同的方法加载的Leu 50mmol中加入20%哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Gly-OH (29.73g)、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Leu反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体11.82g。将粗固体3g通过Prep LC纯化后,

经过冷冻干燥得到最终固体1.26g。

[0510] (123)实施例123

[0511] 使用与实施例5相同的方法加载的Leu 50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Leu-OH 31.13g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Leu反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体12.44g。将粗固体3g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.08g。

[0512] (124)实施例124

[0513] 使用与实施例5相同的方法加载的Leu 50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-Val-OH 33.93g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Leu反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体10.47g。将粗固体3g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体1.20g。

[0514] (125)实施例125

[0515] 使用与实施例5相同的方法加载的Leu 50mmol中加入20％哌啶/DMF 400ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入DMF 450ml,搅拌10分钟后脱水。此过程重复两次。加入MC 450ml后,搅拌10分钟后脱水。此过程重复三次。另一反应器中加入Fmoc-D Asp(OtBu)-OH 41.15g、HOBt 13.52g、DMF 900ml,搅拌10分钟溶解。将溶液加入Trityl-Leu反应器后,加入DIC 31.32ml,常温下搅拌4小时并脱水。根据表1的氨基酸构型,重复一系列过程并进行裂解(Cleavage)步骤(实施例9),可以得到粗固体8.41g。将粗固体4g通过Prep LC纯化后,经过冷冻干燥得到最终固体2.06g。

[0516] 实验例1:评估溶解稳定性

[0517] 对上述实施例10至125的肽分别以1mg/1ml的浓度的溶解状态,在40℃、RH 75％的储存条件下储存7天,并确认含量变化。结果如下表2。

[0518] 表2

[0519]

No.	实施例	初始 含量（%）	第1天 含量（%）	第3天 含量（%）	第7天 含量（%）
1	实施例10	98.76	NT	86.65	78.68
2	实施例11	98.96	91.37	81.21	64.19
3	实施例12	95.31	89.90	79.04	58.75
4	实施例13	98.51	98.39	98.04	97.64
5	实施例14	97.13	96.58	96.07	95.55
6	实施例15	91.84	91.06	81.63	70.56
7	实施例16	80.41	47.33	16.48	10.78
8	实施例17	96.55	96.53	96.69	96.27
9	实施例18	82.99	53.91	36.72	13.41
10	实施例19	95.90	89.94	79.26	71.50
11	实施例20	99.35	98.77	99.69	99.66
12	实施例21	84.05	79.91	77.37	69.10
13	实施例22	88.14	85.47	83.10	82.67
14	实施例23	96.40	95.25	94.22	90.56
15	实施例24	96.57	96.14	95.71	95.13
16	实施例25	89.14	85.76	81.09	77.40
17	实施例26	92.17	89.41	87.99	85.43
18	实施例27	98.24	98.16	98.15	98.16
19	实施例28	99.14	98.50	97.37	96.19
20	实施例29	95.19	93.74	92.16	90.82
21	实施例30	96.44	95.61	94.27	91.57
22	实施例31	91.42	85.08	78.24	60.99
23	实施例32	98.05	96.81	93.57	90.50
24	实施例33	99.46	96.68	89.94	86.76
25	实施例34	97.18	97.05	95.50	91.59
26	实施例35	98.51	97.50	95.78	93.68

[0520]

27	实施例36	95.40	94.13	90.58	85.95
28	实施例37	98.59	98.64	97.76	93.55
29	实施例38	97.06	92.19	88.19	85.93
30	实施例39	93.03	91.76	88.16	85.50
31	实施例40	89.95	81.96	70.04	51.11
32	实施例41	96.95	93.20	91.07	85.34
33	实施例42	71.84	65.09	52.07	37.87
34	实施例43	99.47	86.75	65.09	48.43
35	实施例44	99.11	89.07	78.54	56.03
36	实施例45	94.45	86.74	69.07	56.03
37	实施例46	93.29	87.32	81.37	62.32
38	实施例47	94.90	84.03	75.02	51.42
39	实施例48	92.71	84.40	76.53	53.82
40	实施例49	94.35	86.53	79.49	60.01
41	实施例50	96.67	89.44	80.15	56.11
42	实施例51	92.07	83.35	72.55	49.31
43	实施例52	96.55	86.35	74.65	54.51
44	实施例53	94.88	87.14	76.02	62.88
45	实施例54	95.42	83.66	73.59	62.48
46	实施例55	97.82	94.34	90.29	81.00
47	实施例56	90.94	84.52	79.98	51.41
48	实施例57	91.95	75.20	71.82	53.88
49	实施例58	98.03	98.01	97.85	97.56
50	实施例59	98.78	98.78	98.76	98.75
51	实施例60	97.21	92.72	88.92	58.84
52	实施例61	92.80	87.65	83.70	56.36
53	实施例62	97.24	92.60	84.99	70.41
54	实施例63	94.37	88.74	81.41	64.20
55	实施例64	96.19	91.62	86.18	48.37
56	实施例65	95.64	92.97	86.96	75.40
57	实施例66	96.42	89.15	79.64	60.49
58	实施例67	98.36	99.14	98.75	98.07
59	实施例68	98.71	98.25	97.51	96.93
60	实施例69	97.12	96.94	96.32	95.69
61	实施例70	92.41	90.84	88.52	85.77

[0521]

62	实施例71	95.21	93.07	88.76	82.04
63	实施例72	97.08	95.91	90.84	82.07
64	实施例73	92.11	89.07	82.64	75.49
65	实施例74	98.01	92.95	85.57	79.66
66	实施例75	98.53	91.10	75.24	61.06
67	实施例76	95.07	90.01	82.34	69.13
68	实施例77	92.01	86.66	80.88	69.44
69	实施例78	97.41	92.18	85.14	74.01
70	实施例79	94.36	97.87	81.04	76.89
71	实施例80	98.44	97.18	97.13	97.07
72	实施例81	95.87	93.01	92.10	89.51
73	实施例82	97.54	92.51	85.09	79.04
74	实施例83	95.42	95.35	94.70	94.00
75	实施例84	97.78	97.91	97.29	96.49
76	实施例85	92.62	92.08	88.07	75.04
77	实施例86	98.16	97.40	97.77	97.55
78	实施例87	99.14	98.07	96.57	94.38
79	实施例88	99.23	98.94	98.07	97.37
80	实施例89	99.57	99.07	98.81	98.43
81	实施例90	98.68	98.58	98.32	97.94
82	实施例91	99.08	99.10	98.74	98.68
83	实施例92	96.92	97.05	96.92	96.56
84	实施例93	98.39	98.35	98.05	97.79
85	实施例94	98.59	98.77	98.43	98.15
86	实施例95	98.64	98.62	98.10	97.78
87	实施例96	98.07	97.14	96.64	96.02
88	实施例97	97.08	95.01	94.31	94.08
89	实施例98	99.03	99.07	98.86	98.74
90	实施例99	99.45	99.44	99.28	99.15
91	实施例100	97.58	93.43	85.30	74.12
92	实施例101	88.72	86.61	86.38	83.40
93	实施例102	92.47	90.18	85.07	81.09
94	实施例103	97.09	97.20	96.90	94.88
95	实施例104	94.22	96.52	93.78	93.01
96	实施例105	89.11	54.80	41.83	31.24

[0522]

97	实施例106	89.54	81.47	75.61	68.25
98	实施例107	87.55	76.34	65.41	58.41
99	实施例108	79.49	67.07	62.81	59.24
100	实施例109	85.34	79.15	69.45	59.07
101	实施例110	98.00	85.18	72.44	91.84
102	实施例111	97.48	90.71	82.07	69.37
103	实施例112	95.34	92.78	86.07	80.91
104	实施例113	93.25	92.40	85.41	72.35
105	实施例114	84.91	75.01	56.84	32.74
106	实施例115	92.71	88.57	82.00	71.64
107	实施例116	88.64	85.82	84.31	83.50
108	实施例117	94.77	90.61	85.37	76.88
109	实施例118	96.15	92.71	85.67	79.33
114	实施例119	96.39	96.33	96.18	95.89
115	实施例120	99.07	98.87	98.73	98.44
116	实施例121	99.39	99.29	99.13	99.22
117	实施例122	98.82	98.66	98.56	98.27
118	实施例123	99.26	99.14	98.98	98.86
119	实施例124	99.40	99.22	99.11	98.97
120	实施例125	98.28	97.15	95.07	88.48

[0523] 参考上述表2可知,大部分实施例中,7天之后含量维持50％以上,稳定性非常优异。

[0524] 实验例2:利用小鼠巨噬细胞评估抗炎症效果(in vitro)

[0525] 针对上述实施例中的典型实施例评估抗炎作用。具体地,氨基酸残基为5个的典型实施例是实施例10,32,41,55,59及91,氨基酸残基为6个的典型实施例是实施例11及30,氨基酸残基为7个的典型实施例是实施例86,氨基酸残基为8个的典型实施例是实施例103及104,为了确认这些实施例是否具有抗炎症效果,使用作为巨噬细胞(macrophage;monocyte)细胞株(cell line)的Raw 264.7细胞,通过酶联免疫吸附测定法(ELISA,Enzyme-linked immunosorbent assay)确认炎症性细胞因子(inflammatory cytokine)的分泌量变化。

[0526] 具体地,针对Raw264.7细胞(Korean Cell Line Bank,40071),分别以10nM、100nM、1μM、10μM的浓度稀释实施例前处理(pretreatment)1小时,之后加入1μg/ml浓度的LPS(Sigma,L6529)来诱导炎症反应。诱导24小时后,回收并分析细胞培养上清液(cell supernatant)。使用Mouse IL-6Quantikine ELISA Kit(R&D systems,M6000B)、TNF-alpha Quantikine ELISA Kit(R&D systems,MTA00B)和Mouse IL-1beta/IL-1F2Quantikine ELISA Kit(R&D systems,MLB00C),按照制造商手册进行酶联免疫吸附测定。

[0527] 结果,参照图1a,5mer的实施例10中在100nM及1μM浓度下显著降低了由LPS增加的IL-1β水平(level),参照图1c,在10nM及1μM的浓度下显著降低了由LPS增加的TNFα水平。

[0528] 参照图2a,5mer的实施例32中在10nM、100nM及1μM浓度下显著降低了由LPS增加的IL-1β水平。

[0529] 参照图3a,5mer的实施例41中在100nM及1μM的浓度下分别显著降低了由LPS增加的IL-1β水平和IL-6水平。

[0530] 参照图4a及图5a,5mer的实施例55和59中在100nM浓度下显著降低了由LPS增加的IL-1β水平。

[0531] 参照图6a及6b,5mer的实施例91中在全部浓度(10nM,100nM,1μM,10μM)下降低了由LPS增加的IL-1β水平,1μM浓度下仅使由LPS增加的IL-6水平显著降低了。

[0532] 参照图7b,6mer的实施例30中在10nM浓度下显著降低了由LPS增加的IL-6水平。

[0533] 参照图8c,6mer的实施例11中在10μM的浓度下显著降低了由LPS增加的TNFα水平。

[0534] 参照图9a,7mer的实施例86中在10nM、1μM、10μM浓度下显著降低了由LPS增加的IL-1β水平。

[0535] 参照图10a,8mer的实施例103中在1μM浓度下显著降低了由LPS增加的IL-1β水平,

[0536] 参照图11c,8mer的实施例104中在10nM的浓度下显著降低了由LPS增加的TNFα水平。

[0537] 即,在本发明的典型实施例中,即,在实施例10、32、41、55、59、86、91及103中通过调节从免疫细胞分泌的IL-1β的分泌来表现出显著的抗炎症效果,实施例30、32、41以及91中通过调节IL-6的分泌,实施例10、11、59以及104中通过调节TNFα的分泌来表现出显著的抗炎症活性。

[0538] 如上所述的实施例描述的特征、结构、效果等包括在本发明的至少一个实施例中,并且不一定仅限于一个实施例。此外,各实施例中示出的特征、结构、效果等可以由实施例所属领域的普通技术人员针对其他实施例进行组合或修改。因此,与这些组合和修改相关的内容应被解释为包含在本发明的范围内。

[0539] 并且,虽然以上以实施例为中心描述了本发明,但是这些仅是示例而不是限制本发明,本发明所属领域的普通技术人员将理解,在不脱离本实施例的本质特征的情况下,以上未示例的各种修改和应用是可能的。例如,实施例中具体示出的各个部件可以通过修改来实现。并且与这些修改和应用相关的差异应当被理解为包括在所附发明要求保护范围所限定的本发明的范围内。

[0001] 序列表

[0002] <110> 韩国视角生物株式会社(EYEBIO KOREA)

[0003] <120> 新型肽化合物或其药学上可接受的盐

[0004] <130> EYEB20P-0001-KR-PRI

[0005] <150> KR 10-2019-0059628

[0006] <151> 2019-05-21

[0007] <160> 116

[0008] <170> KoPatentIn 3.0

[0009] <210> 1

[0010] <211> 5

[0011] <212> PRT

[0012] <213> 人工序列

[0013] <220>

[0014] <223> 实施例10

[0015] <220>

[0016] <221> MISC_FEATURE

[0017] <222> (1)

[0018] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸

[0019] <400> 1

[0020] Xaa Gly Gln Asp Gly

[0021] 1 5

[0022] <210> 2

[0023] <211> 6

[0024] <212> PRT

[0025] <213> 人工序列

[0026] <220>

[0027] <223> 实施例11

[0028] <220>

[0029] <221> MISC_FEATURE

[0030] <222> (1)

[0031] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸

[0032] <400> 2

[0033] Xaa Gly Gln Asp Gly Leu

[0034] 1 5

[0035] <210> 3

[0036] <211> 7

[0037] <212> PRT

[0038] <213> 人工序列

[0039] <220>

[0040] <223> 实施例12

[0041] <220>

[0042] <221> MISC_FEATURE

[0043] <222> (1)

[0044] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸

[0045] <400> 3

[0046] Xaa Gly Gln Asp Gly Leu Ala

[0047] 1 5

[0048] <210> 4

[0049] <211> 5

[0050] <212> PRT

[0051] <213> 人工序列

[0052] <220>

[0053] <223> 实施例13

[0054] <220>

[0055] <221> MISC_FEATURE

[0056] <222> (1)

[0057] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸

[0058] <400> 4

[0059] Xaa Gly Gln Ala Gly

[0060] 1 5

[0061] <210> 5

[0062] <211> 7

[0063] <212> PRT

[0064] <213> 人工序列

[0065] <220>

[0066] <223> 实施例14

[0067] <220>

[0068] <221> MISC_FEATURE

[0069] <222> (1)

[0070] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸

[0071] <400> 5

[0072] Xaa Gly Gln Ala Gly Leu Ala

[0073] 1 5

[0074] <210> 6

[0075] <211> 8

[0076] <212> PRT

[0077] <213> 人工序列

[0078] <220>

[0079] <223> 实施例15

[0080] <220>

[0081] <221> MISC_FEATURE

[0082] <222> (1)

[0083] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸

[0084] <400> 6

[0085] Xaa Gly Gln Asp Gly Leu Ala Gly

[0086] 1 5

[0087] <210> 7

[0088] <211> 8

[0089] <212> PRT

[0090] <213> 人工序列

[0091] <220>

[0092] <223> 实施例16

[0093] <400> 7

[0094] Gln Asp Gly Leu Ala Gly Pro Lys

[0095] 1 5

[0096] <210> 8

[0097] <211> 8

[0098] <212> PRT

[0099] <213> 人工序列

[0100] <220>

[0101] <223> 实施例17

[0102] <220>

[0103] <221> MISC_FEATURE

[0104] <222> (1)

[0105] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸

[0106] <400> 8

[0107] Xaa Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly

[0108] 1 5

[0109] <210> 9

[0110] <211> 8

[0111] <212> PRT

[0112] <213> 人工序列

[0113] <220>

[0114] <223> 实施例18

[0115] <400> 9

[0116] Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys

[0117] 1 5

[0118] <210> 10

[0119] <211> 7

[0120] <212> PRT

[0121] <213> 人工序列

[0122] <220>

[0123] <223> 实施例19

[0124] <400> 10

[0125] Asp Gly Leu Ala Gly Pro Lys

[0126] 1 5

[0127] <210> 11

[0128] <211> 7

[0129] <212> PRT

[0130] <213> 人工序列

[0131] <220>

[0132] <223> 实施例20

[0133] <400> 11

[0134] Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys

[0135] 1 5

[0136] <210> 12

[0137] <211> 5

[0138] <212> PRT

[0139] <213> 人工序列

[0140] <220>

[0141] <223> 实施例21

[0142] <220>

[0143] <221> MISC_FEATURE

[0144] <222> (1)

[0145] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸

[0146] <400> 12

[0147] Xaa Gly Gln Asp Val

[0148] 1 5

[0149] <210> 13

[0150] <211> 6

[0151] <212> PRT

[0152] <213> 人工序列

[0153] <220>

[0154] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸

[0155] <220>

[0156] <221> MISC_FEATURE
[0157] <222> (1)
[0158] <223> 1位的X是反式-4-羟基-L-脯氨酸
[0159] <400> 13
[0160] Xaa Gly Gln Asp Val Leu
[0161] 1 5
[0162] <210> 14
[0163] <211> 7
[0164] <212> PRT
[0165] <213> 人工序列
[0166] <220>
[0167] <223> 实施例23
[0168] <220>
[0169] <221> MISC_FEATURE
[0170] <222> (1)
[0171] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[0172] <400> 14
[0173] Xaa Gly Gln Asp Val Leu Ala
[0174] 1 5
[0175] <210> 15
[0176] <211> 8
[0177] <212> PRT
[0178] <213> 人工序列
[0179] <220>
[0180] <223> 实施例24
[0181] <220>
[0182] <221> MISC_FEATURE
[0183] <222> (1)
[0184] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[0185] <400> 15
[0186] Xaa Gly Gln Asp Val Leu Ala Gly
[0187] 1 5
[0188] <210> 16
[0189] <211> 5
[0190] <212> PRT
[0191] <213> 人工序列
[0192] <220>
[0193] <223> 实施例25
[0194] <400> 16

[0195] Leu Ala Gly Pro Lys

[0196] 1 5

[0197] <210> 17

[0198] <211> 6

[0199] <212> PRT

[0200] <213> 人工序列

[0201] <220>

[0202] <223> 实施例26

[0203] <400> 17

[0204] Gly Leu Ala Gly Pro Lys

[0205] 1 5

[0206] <210> 18

[0207] <211> 7

[0208] <212> PRT

[0209] <213> 人工序列

[0210] <220>

[0211] <223> 实施例27

[0212] <220>

[0213] <221> MISC_FEATURE

[0214] <222> (1)

[0215] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸

[0216] <400> 18

[0217] Xaa Gly Leu Ala Gly Pro Lys

[0218] 1 5

[0219] <210> 19

[0220] <211> 7

[0221] <212> PRT

[0222] <213> 人工序列

[0223] <220>

[0224] <223> 实施例28

[0225] <220>

[0226] <221> MISC_FEATURE

[0227] <222> (1)

[0228] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸

[0229] <400> 19

[0230] Xaa Gly Gln Asp Gly Pro Lys

[0231] 1 5

[0232] <210> 20

[0233] <211> 6

[0234] <212> PRT
[0235] <213> 人工序列
[0236] <220>
[0237] <223> 实施例29
[0238] <400> 20
[0239] Gly Gln Asp Gly Leu Ala
[0240] 1 5
[0241] <210> 21
[0242] <211> 6
[0243] <212> PRT
[0244] <213> 人工序列
[0245] <220>
[0246] <223> 实施例30
[0247] <400> 21
[0248] Gln Asp Gly Leu Ala Gly
[0249] 1 5
[0250] <210> 22
[0251] <211> 6
[0252] <212> PRT
[0253] <213> 人工序列
[0254] <220>
[0255] <223> 实施例31
[0256] <400> 22
[0257] Asp Gly Leu Ala Gly Pro
[0258] 1 5
[0259] <210> 23
[0260] <211> 5
[0261] <212> PRT
[0262] <213> 人工序列
[0263] <220>
[0264] <223> 实施例32
[0265] <220>
[0266] <221> MISC_FEATURE
[0267] <222> (1)
[0268] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[0269] <400> 23
[0270] Xaa Gly Gln Asp Leu
[0271] 1 5
[0272] <210> 24

[0273] <211> 5
[0274] <212> PRT
[0275] <213> 人工序列
[0276] <220>
[0277] <223> 实施例33
[0278] <220>
[0279] <221> MISC_FEATURE
[0280] <222> (1)
[0281] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[0282] <400> 24
[0283] Xaa Gly Gln Asp Ala
[0284] 1 5
[0285] <210> 25
[0286] <211> 6
[0287] <212> PRT
[0288] <213> 人工序列
[0289] <220>
[0290] <223> 实施例34
[0291] <220>
[0292] <221> MISC_FEATURE
[0293] <222> (1)
[0294] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[0295] <400> 25
[0296] Xaa Gly Gln Asp Val Leu
[0297] 1 5
[0298] <210> 26
[0299] <211> 6
[0300] <212> PRT
[0301] <213> 人工序列
[0302] <220>
[0303] <223> 实施例35
[0304] <220>
[0305] <221> MISC_FEATURE
[0306] <222> (1)
[0307] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[0308] <400> 26
[0309] Xaa Gly Gln Asp Leu Leu
[0310] 1 5
[0311] <210> 27

[0312] <211> 6
[0313] <212> PRT
[0314] <213> 人工序列
[0315] <220>
[0316] <223> 实施例36
[0317] <220>
[0318] <221> MISC_FEATURE
[0319] <222> (1)
[0320] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[0321] <400> 27
[0322] Xaa Gly Gln Asp Ala Leu
[0323] 1 5
[0324] <210> 28
[0325] <211> 7
[0326] <212> PRT
[0327] <213> 人工序列
[0328] <220>
[0329] <223> 实施例37
[0330] <220>
[0331] <221> MISC_FEATURE
[0332] <222> (1)
[0333] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[0334] <400> 28
[0335] Xaa Gly Gln Asp Val Leu Ala
[0336] 1 5
[0337] <210> 29
[0338] <211> 7
[0339] <212> PRT
[0340] <213> 人工序列
[0341] <220>
[0342] <223> 实施例38
[0343] <220>
[0344] <221> MISC_FEATURE
[0345] <222> (1)
[0346] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[0347] <400> 29
[0348] Xaa Gly Gln Asp Leu Leu Ala
[0349] 1 5
[0350] <210> 30

[0351] <211> 7
[0352] <212> PRT
[0353] <213> 人工序列
[0354] <220>
[0355] <223> 实施例39
[0356] <220>
[0357] <221> MISC_FEATURE
[0358] <222> (1)
[0359] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[0360] <400> 30
[0361] Xaa Gly Gln Asp Ala Leu Ala
[0362] 1 5
[0363] <210> 31
[0364] <211> 5
[0365] <212> PRT
[0366] <213> 人工序列
[0367] <220>
[0368] <223> 实施例40
[0369] <220>
[0370] <221> MISC_FEATURE
[0371] <222> (1)
[0372] <223> 1位的Xaa是反式-4-羟基-D-脯氨酸
[0373] <400> 31
[0374] Xaa Gly Gln Asp Gly
[0375] 1 5
[0376] <210> 32
[0377] <211> 5
[0378] <212> PRT
[0379] <213> 人工序列
[0380] <220>
[0381] <223> 实施例41
[0382] <220>
[0383] <221> MISC_FEATURE
[0384] <222> (1)
[0385] <223> 1位的Xaa是顺式-4-氟-L-脯氨酸
[0386] <400> 32
[0387] Xaa Gly Gln Asp Gly
[0388] 1 5
[0389] <210> 33

[0390] <211> 5
[0391] <212> PRT
[0392] <213> 人工序列
[0393] <220>
[0394] <223> 实施例42
[0395] <220>
[0396] <221> MISC_FEATURE
[0397] <222> (1)
[0398] <223> 1位的Xaa是反式-4-氨基-L-脯氨酸
[0399] <400> 33
[0400] Xaa Gly Gln Asp Gly
[0401] 1 5
[0402] <210> 34
[0403] <211> 5
[0404] <212> PRT
[0405] <213> 人工序列
[0406] <220>
[0407] <223> 实施例43
[0408] <220>
[0409] <221> MISC_FEATURE
[0410] <222> (1)
[0411] <223> 1位置Xaa是4-二氟-L-脯氨酸
[0412] <400> 34
[0413] Xaa Gly Gln Asp Gly
[0414] 1 5
[0415] <210> 35
[0416] <211> 5
[0417] <212> PRT
[0418] <213> 人工序列
[0419] <220>
[0420] <223> 实施例44
[0421] <220>
[0422] <221> MISC_FEATURE
[0423] <222> (1)
[0424] <223> 1位的Xaa是4-亚甲基-L-脯氨酸
[0425] <400> 35
[0426] Xaa Gly Gln Asp Gly
[0427] 1 5
[0428] <210> 36

[0429] <211> 6
[0430] <212> PRT
[0431] <213> 人工序列
[0432] <220>
[0433] <223> 实施例45
[0434] <220>
[0435] <221> MISC_FEATURE
[0436] <222> (1)
[0437] <223> 1位的Xaa是反式-4-羟基-D-脯氨酸
[0438] <400> 36
[0439] Xaa Gly Gln Asp Gly Leu
[0440] 1 5
[0441] <210> 37
[0442] <211> 6
[0443] <212> PRT
[0444] <213> 人工序列
[0445] <220>
[0446] <223> 实施例46
[0447] <220>
[0448] <221> MISC_FEATURE
[0449] <222> (1)
[0450] <223> 1位的Xaa是顺式-4-氟-L-脯氨酸
[0451] <400> 37
[0452] Xaa Gly Gln Asp Gly Leu
[0453] 1 5
[0454] <210> 38
[0455] <211> 6
[0456] <212> PRT
[0457] <213> 人工序列
[0458] <220>
[0459] <223> 实施例47
[0460] <220>
[0461] <221> MISC_FEATURE
[0462] <222> (1)
[0463] <223> 1位的Xaa是反式-4-氨基-L-脯氨酸
[0464] <400> 38
[0465] Xaa Gly Gln Asp Gly Leu
[0466] 1 5
[0467] <210> 39

[0468] <211> 6
[0469] <212> PRT
[0470] <213> 人工序列
[0471] <220>
[0472] <223> 实施例48
[0473] <220>
[0474] <221> MISC_FEATURE
[0475] <222> (1)
[0476] <223> 1位置Xaa是4-二氟-L-脯氨酸
[0477] <400> 39
[0478] Xaa Gly Gln Asp Gly Leu
[0479] 1 5
[0480] <210> 40
[0481] <211> 6
[0482] <212> PRT
[0483] <213> 人工序列
[0484] <220>
[0485] <223> 实施例49
[0486] <220>
[0487] <221> MISC_FEATURE
[0488] <222> (1)
[0489] <223> 1位的Xaa是4-亚甲基-L-脯氨酸
[0490] <400> 40
[0491] Xaa Gly Gln Asp Gly Leu
[0492] 1 5
[0493] <210> 41
[0494] <211> 7
[0495] <212> PRT
[0496] <213> 人工序列
[0497] <220>
[0498] <223> 实施例50
[0499] <220>
[0500] <221> MISC_FEATURE
[0501] <222> (1)
[0502] <223> 1位的Xaa是反式-4-羟基-D-脯氨酸
[0503] <400> 41
[0504] Xaa Gly Gln Asp Gly Leu Ala
[0505] 1 5
[0506] <210> 42

[0507] <211> 7
[0508] <212> PRT
[0509] <213> 人工序列
[0510] <220>
[0511] <223> 实施例51
[0512] <220>
[0513] <221> MISC_FEATURE
[0514] <222> (1)
[0515] <223> 1位的Xaa是顺式-4-氟-L-脯氨酸
[0516] <400> 42
[0517] Xaa Gly Gln Asp Gly Leu Ala
[0518] 1 5
[0519] <210> 43
[0520] <211> 7
[0521] <212> PRT
[0522] <213> 人工序列
[0523] <220>
[0524] <223> 实施例52
[0525] <220>
[0526] <221> MISC_FEATURE
[0527] <222> (1)
[0528] <223> 1位的Xaa是反式-4-氨基-L-脯氨酸
[0529] <400> 43
[0530] Xaa Gly Gln Asp Gly Leu Ala
[0531] 1 5
[0532] <210> 44
[0533] <211> 7
[0534] <212> PRT
[0535] <213> 人工序列
[0536] <220>
[0537] <223> 实施例53
[0538] <220>
[0539] <221> MISC_FEATURE
[0540] <222> (1)
[0541] <223> 1位置Xaa是4-二氟-L-脯氨酸
[0542] <400> 44
[0543] Xaa Gly Gln Asp Gly Leu Ala
[0544] 1 5
[0545] <210> 45

[0546] <211> 7
[0547] <212> PRT
[0548] <213> 人工序列
[0549] <220>
[0550] <223> 实施例54
[0551] <220>
[0552] <221> MISC_FEATURE
[0553] <222> (1)
[0554] <223> 1位的Xaa是4-亚甲基-L-脯氨酸
[0555] <400> 45
[0556] Xaa Gly Gln Asp Gly Leu Ala
[0557] 1 5
[0558] <210> 46
[0559] <211> 5
[0560] <212> PRT
[0561] <213> 人工序列
[0562] <220>
[0563] <223> 实施例55
[0564] <220>
[0565] <221> MISC_FEATURE
[0566] <222> (1)
[0567] <223> 1位的Xaa是4,4-二甲基-L-脯氨酸
[0568] <400> 46
[0569] Xaa Gly Gln Asp Gly
[0570] 1 5
[0571] <210> 47
[0572] <211> 6
[0573] <212> PRT
[0574] <213> 人工序列
[0575] <220>
[0576] <223> 实施例56
[0577] <220>
[0578] <221> MISC_FEATURE
[0579] <222> (1)
[0580] <223> 1位的Xaa是4,4-二甲基-L-脯氨酸
[0581] <400> 47
[0582] Xaa Gly Gln Asp Gly Leu
[0583] 1 5
[0584] <210> 48

[0585] <211> 7
[0586] <212> PRT
[0587] <213> 人工序列
[0588] <220>
[0589] <223> 实施例57
[0590] <220>
[0591] <221> MISC_FEATURE
[0592] <222> (1)
[0593] <223> 1位的Xaa是4,4-二甲基-L-脯氨酸
[0594] <400> 48
[0595] Xaa Gly Gln Asp Gly Leu Ala
[0596] 1 5
[0597] <210> 49
[0598] <211> 5
[0599] <212> PRT
[0600] <213> 人工序列
[0601] <220>
[0602] <223> 实施例58
[0603] <220>
[0604] <221> MISC_FEATURE
[0605] <222> (1)
[0606] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[0607] <220>
[0608] <221> MISC_FEATURE
[0609] <222> (3)
[0610] <223> 3位的Xaa是D-谷氨酰胺
[0611] <400> 49
[0612] Xaa Gly Xaa Asp Gly
[0613] 1 5
[0614] <210> 50
[0615] <211> 5
[0616] <212> PRT
[0617] <213> 人工序列
[0618] <220>
[0619] <223> 实施例59
[0620] <220>
[0621] <221> MISC_FEATURE
[0622] <222> (1)
[0623] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸

[0624] <220>
[0625] <221> MISC_FEATURE
[0626] <222> (4)
[0627] <223> 4位的Xaa是D-天冬氨酸
[0628] <400> 50
[0629] Xaa Gly Gln Xaa Gly
[0630] 1 5
[0631] <210> 51
[0632] <211> 6
[0633] <212> PRT
[0634] <213> 人工序列
[0635] <220>
[0636] <223> 实施例60
[0637] <220>
[0638] <221> MISC_FEATURE
[0639] <222> (1)
[0640] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[0641] <220>
[0642] <221> MISC_FEATURE
[0643] <222> (3)
[0644] <223> 3位的Xaa是D-谷氨酰胺
[0645] <400> 51
[0646] Xaa Gly Xaa Asp Gly Leu
[0647] 1 5
[0648] <210> 52
[0649] <211> 6
[0650] <212> PRT
[0651] <213> 人工序列
[0652] <220>
[0653] <223> 实施例61
[0654] <220>
[0655] <221> MISC_FEATURE
[0656] <222> (1)
[0657] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[0658] <220>
[0659] <221> MISC_FEATURE
[0660] <222> (4)
[0661] <223> 4位的Xaa是D-天冬氨酸
[0662] <400> 52

[0663] Xaa Gly Gln Xaa Gly Leu

[0664] 1 5

[0665] <210> 53

[0666] <211> 6

[0667] <212> PRT

[0668] <213> 人工序列

[0669] <220>

[0670] <223> 实施例62

[0671] <220>

[0672] <221> MISC_FEATURE

[0673] <222> (1)

[0674] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸

[0675] <220>

[0676] <221> MISC_FEATURE

[0677] <222> (6)

[0678] <223> 6位的Xaa是D-亮氨酸

[0679] <400> 53

[0680] Xaa Gly Gln Asp Gly Xaa

[0681] 1 5

[0682] <210> 54

[0683] <211> 7

[0684] <212> PRT

[0685] <213> 人工序列

[0686] <220>

[0687] <223> 实施例63

[0688] <220>

[0689] <221> MISC_FEATURE

[0690] <222> (1)

[0691] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸

[0692] <220>

[0693] <221> MISC_FEATURE

[0694] <222> (3)

[0695] <223> 3位的Xaa是D-谷氨酰胺

[0696] <400> 54

[0697] Xaa Gly Xaa Asp Gly Leu Ala

[0698] 1 5

[0699] <210> 55

[0700] <211> 7

[0701] <212> PRT

[0702] <213> 人工序列
[0703] <220>
[0704] <223> 实施例64
[0705] <220>
[0706] <221> MISC_FEATURE
[0707] <222> (1)
[0708] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[0709] <220>
[0710] <221> MISC_FEATURE
[0711] <222> (4)
[0712] <223> 4位的Xaa是D-天冬氨酸
[0713] <400> 55
[0714] Xaa Gly Gln Xaa Gly Leu Ala
[0715] 1 5
[0716] <210> 56
[0717] <211> 7
[0718] <212> PRT
[0719] <213> 人工序列
[0720] <220>
[0721] <223> 实施例65
[0722] <220>
[0723] <221> MISC_FEATURE
[0724] <222> (1)
[0725] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[0726] <220>
[0727] <221> MISC_FEATURE
[0728] <222> (6)
[0729] <223> 6位的Xaa是D-亮氨酸
[0730] <400> 56
[0731] Xaa Gly Gln Asp Gly Xaa Ala
[0732] 1 5
[0733] <210> 57
[0734] <211> 7
[0735] <212> PRT
[0736] <213> 人工序列
[0737] <220>
[0738] <223> 实施例66
[0739] <220>
[0740] <221> MISC_FEATURE

[0741] <222> (1)
[0742] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[0743] <220>
[0744] <221> MISC_FEATURE
[0745] <222> (7)
[0746] <223> 7位的Xaa是D-丙氨酸
[0747] <400> 57
[0748] Xaa Gly Gln Asp Gly Leu Xaa
[0749] 1 5
[0750] <210> 58
[0751] <211> 5
[0752] <212> PRT
[0753] <213> 人工序列
[0754] <220>
[0755] <223> 实施例67
[0756] <220>
[0757] <221> MISC_FEATURE
[0758] <222> (1)
[0759] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[0760] <400> 58
[0761] Xaa Gly Gln Glu Gly
[0762] 1 5
[0763] <210> 59
[0764] <211> 6
[0765] <212> PRT
[0766] <213> 人工序列
[0767] <220>
[0768] <223> 实施例68
[0769] <220>
[0770] <221> MISC_FEATURE
[0771] <222> (1)
[0772] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[0773] <400> 59
[0774] Xaa Gly Gln Glu Gly Leu
[0775] 1 5
[0776] <210> 60
[0777] <211> 7
[0778] <212> PRT
[0779] <213> 人工序列

[0780] <220>

[0781] <223> 实施例69

[0782] <220>

[0783] <221> MISC_FEATURE

[0784] <222> (1)

[0785] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸

[0786] <400> 60

[0787] Xaa Gly Gln Glu Gly Leu Ala

[0788] 1 5

[0789] <210> 61

[0790] <211> 6

[0791] <212> PRT

[0792] <213> 人工序列

[0793] <220>

[0794] <223> 实施例70

[0795] <400> 61

[0796] Gln Glu Gly Leu Ala Gly

[0797] 1 5

[0798] <210> 62

[0799] <211> 6

[0800] <212> PRT

[0801] <213> 人工序列

[0802] <220>

[0803] <223> 实施例71

[0804] <220>

[0805] <221> MISC_FEATURE

[0806] <222> (1)

[0807] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸

[0808] <400> 62

[0809] Xaa Gly Gln Asp Gly Val

[0810] 1 5

[0811] <210> 63

[0812] <211> 7

[0813] <212> PRT

[0814] <213> 人工序列

[0815] <220>

[0816] <223> 实施例72

[0817] <220>

[0818] <221> MISC_FEATURE

[0819] <222> (1)
[0820] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[0821] <400> 63
[0822] Xaa Gly Gln Asp Gly Val Ala
[0823] 1 5
[0824] <210> 64
[0825] <211> 5
[0826] <212> PRT
[0827] <213> 人工序列
[0828] <220>
[0829] <223> 实施例73
[0830] <220>
[0831] <221> MISC_FEATURE
[0832] <222> (1)
[0833] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[0834] <400> 64
[0835] Xaa Ala Gln Asp Gly
[0836] 1 5
[0837] <210> 65
[0838] <211> 5
[0839] <212> PRT
[0840] <213> 人工序列
[0841] <220>
[0842] <223> 实施例74
[0843] <220>
[0844] <221> MISC_FEATURE
[0845] <222> (1)
[0846] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[0847] <400> 65
[0848] Xaa Val Gln Asp Gly
[0849] 1 5
[0850] <210> 66
[0851] <211> 5
[0852] <212> PRT
[0853] <213> 人工序列
[0854] <220>
[0855] <223> 实施例75
[0856] <220>
[0857] <221> MISC_FEATURE

[0858] <222> (1)

[0859] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸

[0860] <400> 66

[0861] Xaa Leu Gln Asp Gly

[0862] 1 5

[0863] <210> 67

[0864] <211> 5

[0865] <212> PRT

[0866] <213> 人工序列

[0867] <220>

[0868] <223> 实施例76

[0869] <400> 67

[0870] Pro Gly Gln Asp Gly

[0871] 1 5

[0872] <210> 68

[0873] <211> 6

[0874] <212> PRT

[0875] <213> 人工序列

[0876] <220>

[0877] <223> 实施例77

[0878] <400> 68

[0879] Pro Gly Gln Asp Gly Leu

[0880] 1 5

[0881] <210> 69

[0882] <211> 7

[0883] <212> PRT

[0884] <213> 人工序列

[0885] <220>

[0886] <223> 实施例78

[0887] <400> 69

[0888] Pro Gly Gln Asp Gly Leu Ala

[0889] 1 5

[0890] <210> 70

[0891] <211> 7

[0892] <212> PRT

[0893] <213> 人工序列

[0894] <220>

[0895] <223> 实施例79

[0896] <220>

[0897] <221> MISC_FEATURE
[0898] <222> (1)
[0899] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[0900] <400> 70
[0901] Xaa Gly Gln Asn Gly Leu Ala
[0902] 1 5
[0903] <210> 71
[0904] <211> 7
[0905] <212> PRT
[0906] <213> 人工序列
[0907] <220>
[0908] <223> 实施例80
[0909] <220>
[0910] <221> MISC_FEATURE
[0911] <222> (1)
[0912] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[0913] <400> 71
[0914] Xaa Gly Gln His Gly Leu Ala
[0915] 1 5
[0916] <210> 72
[0917] <211> 6
[0918] <212> PRT
[0919] <213> 人工序列
[0920] <220>
[0921] <223> 实施例81
[0922] <220>
[0923] <221> MISC_FEATURE
[0924] <222> (1)
[0925] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[0926] <400> 72
[0927] Xaa Gly Gln Asn Gly Leu
[0928] 1 5
[0929] <210> 73
[0930] <211> 6
[0931] <212> PRT
[0932] <213> 人工序列
[0933] <220>
[0934] <223> 实施例82
[0935] <220>

[0936] <221> MISC_FEATURE
[0937] <222> (1)
[0938] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[0939] <400> 73
[0940] Xaa Gly Gln His Gly Leu
[0941] 1 5
[0942] <210> 74
[0943] <211> 7
[0944] <212> PRT
[0945] <213> 人工序列
[0946] <220>
[0947] <223> 实施例83
[0948] <220>
[0949] <221> MISC_FEATURE
[0950] <222> (1)
[0951] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[0952] <220>
[0953] <221> MISC_FEATURE
[0954] <222> (5)
[0955] <223> 5位的Xaa是2-氨基异丁酸
[0956] <400> 74
[0957] Xaa Gly Gln Asp Xaa Leu Ala
[0958] 1 5
[0959] <210> 75
[0960] <211> 6
[0961] <212> PRT
[0962] <213> 人工序列
[0963] <220>
[0964] <223> 实施例84
[0965] <220>
[0966] <221> MISC_FEATURE
[0967] <222> (1)
[0968] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[0969] <220>
[0970] <221> MISC_FEATURE
[0971] <222> (4)
[0972] <223> 4位的Xaa是2-氨基异丁酸
[0973] <400> 75
[0974] Xaa Gly Gln Xaa Gly Leu

[0975] 1 5

[0976] <210> 76

[0977] <211> 5

[0978] <212> PRT

[0979] <213> 人工序列

[0980] <220>

[0981] <223> 实施例85

[0982] <220>

[0983] <221> MISC_FEATURE

[0984] <222> (1)

[0985] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸

[0986] <220>

[0987] <221> MISC_FEATURE

[0988] <222> (5)

[0989] <223> 5位的Xaa是2-氨基异丁酸

[0990] <400> 76

[0991] Xaa Gly Gln Asp Xaa

[0992] 1 5

[0993] <210> 77

[0994] <211> 7

[0995] <212> PRT

[0996] <213> 人工序列

[0997] <220>

[0998] <223> 实施例86

[0999] <220>

[1000] <221> MISC_FEATURE

[1001] <222> (1)

[1002] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸

[1003] <400> 77

[1004] Xaa Gly Gln Glu Leu Leu Ala

[1005] 1 5

[1006] <210> 78

[1007] <211> 7

[1008] <212> PRT

[1009] <213> 人工序列

[1010] <220>

[1011] <223> 实施例87

[1012] <220>

[1013] <221> MISC_FEATURE

[1014] <222> (1)
[1015] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[1016] <400> 78
[1017] Xaa Gly Gln Glu Val Leu Ala
[1018] 1 5
[1019] <210> 79
[1020] <211> 6
[1021] <212> PRT
[1022] <213> 人工序列
[1023] <220>
[1024] <223> 实施例88
[1025] <220>
[1026] <221> MISC_FEATURE
[1027] <222> (1)
[1028] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[1029] <400> 79
[1030] Xaa Gly Gln Glu Leu Leu
[1031] 1 5
[1032] <210> 80
[1033] <211> 6
[1034] <212> PRT
[1035] <213> 人工序列
[1036] <220>
[1037] <223> 实施例89
[1038] <220>
[1039] <221> MISC_FEATURE
[1040] <222> (1)
[1041] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[1042] <400> 80
[1043] Xaa Gly Gln Glu Val Leu
[1044] 1 5
[1045] <210> 81
[1046] <211> 5
[1047] <212> PRT
[1048] <213> 人工序列
[1049] <220>
[1050] <223> 实施例90
[1051] <220>
[1052] <221> MISC_FEATURE

[1053] <222> (1)
[1054] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[1055] <400> 81
[1056] Xaa Gly Gln Glu Leu
[1057] 1 5
[1058] <210> 82
[1059] <211> 5
[1060] <212> PRT
[1061] <213> 人工序列
[1062] <220>
[1063] <223> 实施例91
[1064] <220>
[1065] <221> MISC_FEATURE
[1066] <222> (1)
[1067] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[1068] <400> 82
[1069] Xaa Gly Gln Glu Val
[1070] 1 5
[1071] <210> 83
[1072] <211> 7
[1073] <212> PRT
[1074] <213> 人工序列
[1075] <220>
[1076] <223> 实施例92
[1077] <220>
[1078] <221> MISC_FEATURE
[1079] <222> (1)
[1080] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[1081] <220>
[1082] <221> MISC_FEATURE
[1083] <222> (5)
[1084] <223> 5位的Xaa是2-氨基异丁酸
[1085] <400> 83
[1086] Xaa Gly Gln Glu Xaa Leu Ala
[1087] 1 5
[1088] <210> 84
[1089] <211> 7
[1090] <212> PRT
[1091] <213> 人工序列

[1092] <220>
[1093] <223> 实施例93
[1094] <220>
[1095] <221> MISC_FEATURE
[1096] <222> (1)
[1097] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[1098] <220>
[1099] <221> MISC_FEATURE
[1100] <222> (5)
[1101] <223> 5位的Xaa是L-a-叔丁基甘氨酸
[1102] <400> 84
[1103] Xaa Gly Gln Glu Xaa Leu Ala
[1104] 1 5
[1105] <210> 85
[1106] <211> 7
[1107] <212> PRT
[1108] <213> 人工序列
[1109] <220>
[1110] <223> 实施例94
[1111] <220>
[1112] <221> MISC_FEATURE
[1113] <222> (1)
[1114] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[1115] <220>
[1116] <221> MISC_FEATURE
[1117] <222> (5)
[1118] <223> 5位的Xaa是苯基甘氨酸
[1119] <400> 85
[1120] Xaa Gly Gln Glu Xaa Leu Ala
[1121] 1 5
[1122] <210> 86
[1123] <211> 5
[1124] <212> PRT
[1125] <213> 人工序列
[1126] <220>
[1127] <223> 实施例95
[1128] <220>
[1129] <221> MISC_FEATURE
[1130] <222> (1)

[1131] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸

[1132] <400> 86

[1133] Xaa Gly Gln Leu Val

[1134] 1 5

[1135] <210> 87

[1136] <211> 7

[1137] <212> PRT

[1138] <213> 人工序列

[1139] <220>

[1140] <223> 实施例96

[1141] <220>

[1142] <221> MISC_FEATURE

[1143] <222> (1)

[1144] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸

[1145] <400> 87

[1146] Xaa Gly Gln Leu Leu Leu Ala

[1147] 1 5

[1148] <210> 88

[1149] <211> 7

[1150] <212> PRT

[1151] <213> 人工序列

[1152] <220>

[1153] <223> 实施例97

[1154] <220>

[1155] <221> MISC_FEATURE

[1156] <222> (1)

[1157] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸

[1158] <400> 88

[1159] Xaa Gly Gln Leu Val Leu Ala

[1160] 1 5

[1161] <210> 89

[1162] <211> 6

[1163] <212> PRT

[1164] <213> 人工序列

[1165] <220>

[1166] <223> 实施例98

[1167] <220>

[1168] <221> MISC_FEATURE

[1169] <222> (1)

[1170] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[1171] <400> 89
[1172] Xaa Gly Gln Leu Leu Leu
[1173] 1 5
[1174] <210> 90
[1175] <211> 6
[1176] <212> PRT
[1177] <213> 人工序列
[1178] <220>
[1179] <223> 实施例99
[1180] <220>
[1181] <221> MISC_FEATURE
[1182] <222> (1)
[1183] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[1184] <400> 90
[1185] Xaa Gly Gln Leu Val Leu
[1186] 1 5
[1187] <210> 91
[1188] <211> 5
[1189] <212> PRT
[1190] <213> 人工序列
[1191] <220>
[1192] <223> 实施例100
[1193] <220>
[1194] <221> MISC_FEATURE
[1195] <222> (1)
[1196] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[1197] <220>
[1198] <221> MISC_FEATURE
[1199] <222> (4)
[1200] <223> 4位的Xaa是阿帕酰亚胺(apartimide)或氨基琥珀酰亚胺
[1201] <400> 91
[1202] Xaa Gly Gln Xaa Gly
[1203] 1 5
[1204] <210> 92
[1205] <211> 6
[1206] <212> PRT
[1207] <213> 人工序列
[1208] <220>

[1209] <223> 实施例101
[1210] <220>
[1211] <221> MISC_FEATURE
[1212] <222> (1)
[1213] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[1214] <220>
[1215] <221> MISC_FEATURE
[1216] <222> (4)
[1217] <223> 4位的Xaa是阿帕酰亚胺(apartimide)或氨基琥珀酰亚胺
[1218] <400> 92
[1219] Xaa Gly Gln Xaa Gly Leu
[1220] 1 5
[1221] <210> 93
[1222] <211> 7
[1223] <212> PRT
[1224] <213> 人工序列
[1225] <220>
[1226] <223> 实施例102
[1227] <220>
[1228] <221> MISC_FEATURE
[1229] <222> (1)
[1230] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[1231] <220>
[1232] <221> MISC_FEATURE
[1233] <222> (4)
[1234] <223> 4位的Xaa是阿帕酰亚胺(apartimide)或氨基琥珀酰亚胺
[1235] <400> 93
[1236] Xaa Gly Gln Xaa Gly Leu Ala
[1237] 1 5
[1238] <210> 94
[1239] <211> 8
[1240] <212> PRT
[1241] <213> 人工序列
[1242] <220>
[1243] <223> 实施例103
[1244] <220>
[1245] <221> MISC_FEATURE
[1246] <222> (1)
[1247] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸

[1248] <220>
[1249] <221> MISC_FEATURE
[1250] <222> (4)
[1251] <223> 4位的Xaa是阿帕酰亚胺(apartimide)或氨基琥珀酰亚胺
[1252] <400> 94
[1253] Xaa Gly Gln Xaa Gly Leu Ala Gly
[1254] 1 5
[1255] <210> 95
[1256] <211> 8
[1257] <212> PRT
[1258] <213> 人工序列
[1259] <220>
[1260] <223> 实施例104
[1261] <220>
[1262] <221> MISC_FEATURE
[1263] <222> (2)
[1264] <223> 2位的Xaa是阿帕酰亚胺(apartimide)或氨基琥珀酰亚胺
[1265] <400> 95
[1266] Gln Xaa Gly Leu Ala Gly Pro Lys
[1267] 1 5
[1268] <210> 96
[1269] <211> 7
[1270] <212> PRT
[1271] <213> 人工序列
[1272] <220>
[1273] <223> 实施例105
[1274] <220>
[1275] <221> MISC_FEATURE
[1276] <222> (1)
[1277] <223> 1位的Xaa是阿帕酰亚胺(apartimide)或氨基琥珀酰亚胺
[1278] <400> 96
[1279] Xaa Gly Leu Ala Gly Pro Lys
[1280] 1 5
[1281] <210> 97
[1282] <211> 5
[1283] <212> PRT
[1284] <213> 人工序列
[1285] <220>
[1286] <223> 实施例106

[1287] <220>
[1288] <221> MISC_FEATURE
[1289] <222> (1)
[1290] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[1291] <220>
[1292] <221> MISC_FEATURE
[1293] <222> (5)
[1294] <223> 5位的Xaa是被异丙酯取代的甘氨酸
[1295] <400> 97
[1296] Xaa Gly Gln Asp Xaa
[1297] 1 5
[1298] <210> 98
[1299] <211> 6
[1300] <212> PRT
[1301] <213> 人工序列
[1302] <220>
[1303] <223> 实施例107
[1304] <220>
[1305] <221> MISC_FEATURE
[1306] <222> (1)
[1307] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[1308] <220>
[1309] <221> MISC_FEATURE
[1310] <222> (6)
[1311] <223> 6位的Xaa是被异丙酯取代的亮氨酸
[1312] <400> 98
[1313] Xaa Gly Gln Asp Gly Xaa
[1314] 1 5
[1315] <210> 99
[1316] <211> 7
[1317] <212> PRT
[1318] <213> 人工序列
[1319] <220>
[1320] <223> 实施例108
[1321] <220>
[1322] <221> MISC_FEATURE
[1323] <222> (1)
[1324] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[1325] <220>

[1326] <221> MISC_FEATURE
[1327] <222> (7)
[1328] <223> 7位的Xaa是被异丙酯取代的丙氨酸
[1329] <400> 99
[1330] Xaa Gly Gln Asp Gly Leu Xaa
[1331] 1 5
[1332] <210> 100
[1333] <211> 5
[1334] <212> PRT
[1335] <213> 人工序列
[1336] <220>
[1337] <223> 实施例109
[1338] <220>
[1339] <221> MISC_FEATURE
[1340] <222> (1)
[1341] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[1342] <220>
[1343] <221> MISC_FEATURE
[1344] <222> (4)
[1345] <223> 4位的Xaa是阿帕酰亚胺(apartimide)或氨基琥珀酰亚胺
[1346] <220>
[1347] <221> MISC_FEATURE
[1348] <222> (5)
[1349] <223> 5位的Xaa是被异丙酯取代的甘氨酸
[1350] <400> 100
[1351] Xaa Gly Gln Xaa Xaa
[1352] 1 5
[1353] <210> 101
[1354] <211> 5
[1355] <212> PRT
[1356] <213> 人工序列
[1357] <220>
[1358] <223> 实施例110
[1359] <220>
[1360] <221> MISC_FEATURE
[1361] <222> (1)
[1362] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[1363] <220>
[1364] <221> MISC_FEATURE

[1365] <222> (4)
[1366] <223> 4位的Xaa是被异丙酯取代的天冬氨酸
[1367] <220>
[1368] <221> MISC_FEATURE
[1369] <222> (5)
[1370] <223> 5位的Xaa是被异丙酯取代的甘氨酸
[1371] <400> 101
[1372] Xaa Gly Gln Xaa Xaa
[1373] 1 5
[1374] <210> 102
[1375] <211> 6
[1376] <212> PRT
[1377] <213> 人工序列
[1378] <220>
[1379] <223> 实施例111
[1380] <220>
[1381] <221> MISC_FEATURE
[1382] <222> (1)
[1383] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[1384] <220>
[1385] <221> MISC_FEATURE
[1386] <222> (4)
[1387] <223> 4位的Xaa是阿帕酰亚胺(apartimide)或氨基琥珀酰亚胺
[1388] <220>
[1389] <221> MISC_FEATURE
[1390] <222> (6)
[1391] <223> 6位的Xaa是被异丙酯取代的亮氨酸
[1392] <400> 102
[1393] Xaa Gly Gln Xaa Gly Xaa
[1394] 1 5
[1395] <210> 103
[1396] <211> 6
[1397] <212> PRT
[1398] <213> 人工序列
[1399] <220>
[1400] <223> 实施例112
[1401] <220>
[1402] <221> MISC_FEATURE
[1403] <222> (1)

[1404] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[1405] <220>
[1406] <221> MISC_FEATURE
[1407] <222> (4)
[1408] <223> 4位的Xaa是被异丙酯取代的天冬氨酸
[1409] <220>
[1410] <221> MISC_FEATURE
[1411] <222> (6)
[1412] <223> 6位的Xaa是被异丙酯取代的亮氨酸
[1413] <400> 103
[1414] Xaa Gly Gln Xaa Gly Xaa
[1415] 1 5
[1416] <210> 104
[1417] <211> 7
[1418] <212> PRT
[1419] <213> 人工序列
[1420] <220>
[1421] <223> 实施例113
[1422] <220>
[1423] <221> MISC_FEATURE
[1424] <222> (1)
[1425] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[1426] <220>
[1427] <221> MISC_FEATURE
[1428] <222> (4)
[1429] <223> 4位的Xaa是阿帕酰亚胺(apartimide)或氨基琥珀酰亚胺
[1430] <220>
[1431] <221> MISC_FEATURE
[1432] <222> (7)
[1433] <223> 7位的Xaa是被异丙酯取代的丙氨酸
[1434] <400> 104
[1435] Xaa Gly Gln Xaa Gly Leu Xaa
[1436] 1 5
[1437] <210> 105
[1438] <211> 7
[1439] <212> PRT
[1440] <213> 人工序列
[1441] <220>
[1442] <223> 实施例114

[1443] <220>
[1444] <221> MISC_FEATURE
[1445] <222> (1)
[1446] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[1447] <220>
[1448] <221> MISC_FEATURE
[1449] <222> (4)
[1450] <223> 4位的Xaa是被异丙酯取代的天冬氨酸
[1451] <220>
[1452] <221> MISC_FEATURE
[1453] <222> (7)
[1454] <223> 7位的Xaa是被异丙酯取代的丙氨酸
[1455] <400> 105
[1456] Xaa Gly Gln Xaa Gly Leu Xaa
[1457] 1 5
[1458] <210> 106
[1459] <211> 5
[1460] <212> PRT
[1461] <213> 人工序列
[1462] <220>
[1463] <223> 实施例115
[1464] <220>
[1465] <221> MISC_FEATURE
[1466] <222> (1)
[1467] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[1468] <220>
[1469] <221> MISC_FEATURE
[1470] <222> (4)
[1471] <223> 4位的Xaa是被异丙酯取代的天冬氨酸
[1472] <400> 106
[1473] Xaa Gly Gln Xaa Gly
[1474] 1 5
[1475] <210> 107
[1476] <211> 6
[1477] <212> PRT
[1478] <213> 人工序列
[1479] <220>
[1480] <223> 实施例116
[1481] <220>

[1482] <221> MISC_FEATURE
[1483] <222> (1)
[1484] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[1485] <220>
[1486] <221> MISC_FEATURE
[1487] <222> (4)
[1488] <223> 4位的Xaa是被异丙酯取代的天冬氨酸
[1489] <400> 107
[1490] Xaa Gly Gln Xaa Gly Leu
[1491] 1 5
[1492] <210> 108
[1493] <211> 7
[1494] <212> PRT
[1495] <213> 人工序列
[1496] <220>
[1497] <223> 实施例117
[1498] <220>
[1499] <221> MISC_FEATURE
[1500] <222> (1)
[1501] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[1502] <220>
[1503] <221> MISC_FEATURE
[1504] <222> (4)
[1505] <223> 4位的Xaa是被异丙酯取代的天冬氨酸
[1506] <400> 108
[1507] Xaa Gly Gln Xaa Gly Leu Ala
[1508] 1 5
[1509] <210> 109
[1510] <211> 6
[1511] <212> PRT
[1512] <213> 人工序列
[1513] <220>
[1514] <223> 实施例118
[1515] <220>
[1516] <221> MISC_FEATURE
[1517] <222> (2)
[1518] <223> 2位的Xaa是阿帕酰亚胺(apartimide)或氨基琥珀酰亚胺
[1519] <400> 109
[1520] Gln Xaa Gly Leu Ala Gly

[1521] 1 5

[1522] <210> 110

[1523] <211> 5

[1524] <212> PRT

[1525] <213> 人工序列

[1526] <220>

[1527] <223> 实施例119

[1528] <220>

[1529] <221> MISC_FEATURE

[1530] <222> (1)

[1531] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸

[1532] <400> 110

[1533] Xaa Gly Gln Ala Val

[1534] 1 5

[1535] <210> 111

[1536] <211> 5

[1537] <212> PRT

[1538] <213> 人工序列

[1539] <220>

[1540] <223> 实施例120

[1541] <220>

[1542] <221> MISC_FEATURE

[1543] <222> (1)

[1544] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸

[1545] <400> 111

[1546] Xaa Gly Gln Ala Leu

[1547] 1 5

[1548] <210> 112

[1549] <211> 5

[1550] <212> PRT

[1551] <213> 人工序列

[1552] <220>

[1553] <223> 实施例121

[1554] <220>

[1555] <221> MISC_FEATURE

[1556] <222> (1)

[1557] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸

[1558] <400> 112

[1559] Xaa Gly Gln Leu Leu

[1560] 1 5
[1561] <210> 113
[1562] <211> 6
[1563] <212> PRT
[1564] <213> 人工序列
[1565] <220>
[1566] <223> 实施例122
[1567] <220>
[1568] <221> MISC_FEATURE
[1569] <222> (1)
[1570] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[1571] <400> 113
[1572] Xaa Gly Gln Ala Gly Leu
[1573] 1 5
[1574] <210> 114
[1575] <211> 6
[1576] <212> PRT
[1577] <213> 人工序列
[1578] <220>
[1579] <223> 实施例123
[1580] <220>
[1581] <221> MISC_FEATURE
[1582] <222> (1)
[1583] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[1584] <400> 114
[1585] Xaa Gly Gln Ala Leu Leu
[1586] 1 5
[1587] <210> 115
[1588] <211> 6
[1589] <212> PRT
[1590] <213> 人工序列
[1591] <220>
[1592] <223> 实施例124
[1593] <220>
[1594] <221> MISC_FEATURE
[1595] <222> (1)
[1596] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸
[1597] <400> 115
[1598] Xaa Gly Gln Ala Val Leu

[1599] 1 5

[1600] <210> 116

[1601] <211> 5

[1602] <212> PRT

[1603] <213> 人工序列

[1604] <220>

[1605] <223> 实施例125

[1606] <220>

[1607] <221> MISC_FEATURE

[1608] <222> (1)

[1609] <223> 1位的Xaa是(2S,4R)反式-4-羟基-L-脯氨酸

[1610] <220>

[1611] <221> MISC_FEATURE

[1612] <222> (4)

[1613] <223> 4位的Xaa是D-天冬氨酸

[1614] <400> 116

[1615] Xaa Gly Gln Xaa Leu

[1616] 1 5

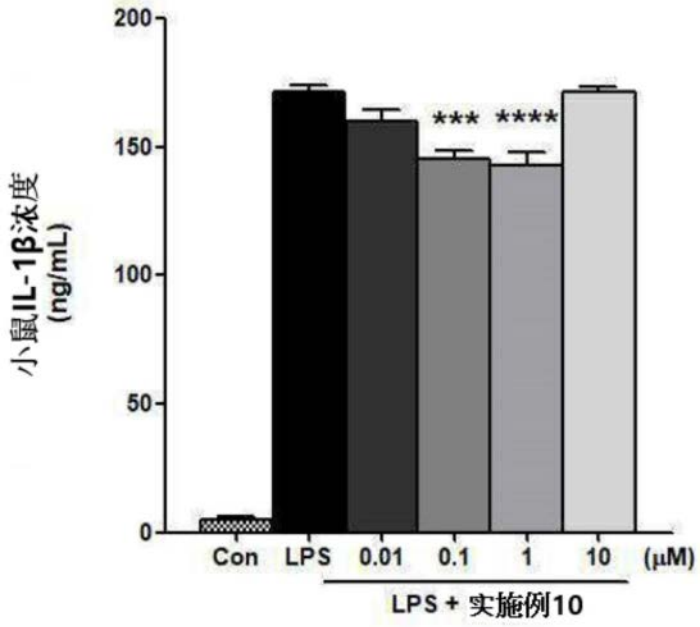

小鼠IL-1β浓度
(ng/mL)
200
150
100
50
0
***
****
Con
LPS
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS + 实施例10

图1a

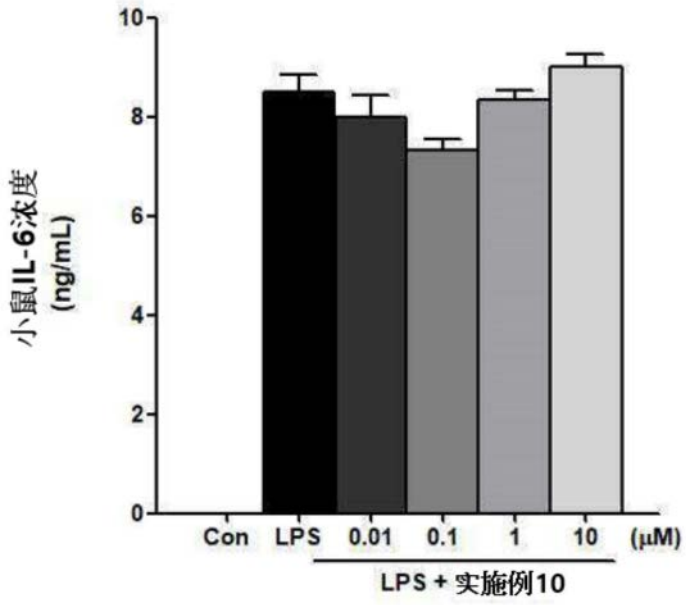

小鼠IL-6浓度
(ng/mL)
10
8
6
4
2
0
Con
LPS
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS + 实施例10

图1b

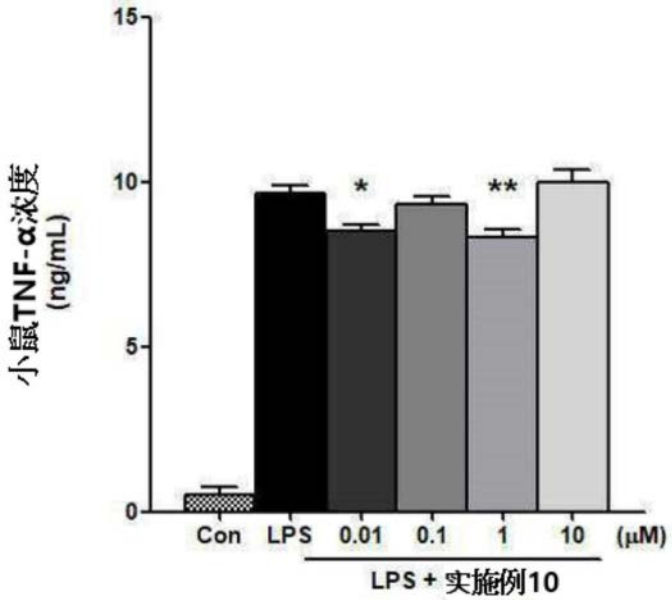

小鼠TNF-α浓度
(ng/mL)
15
10
5
0
*
**
Con
LPS
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS + 实施例10

图1c

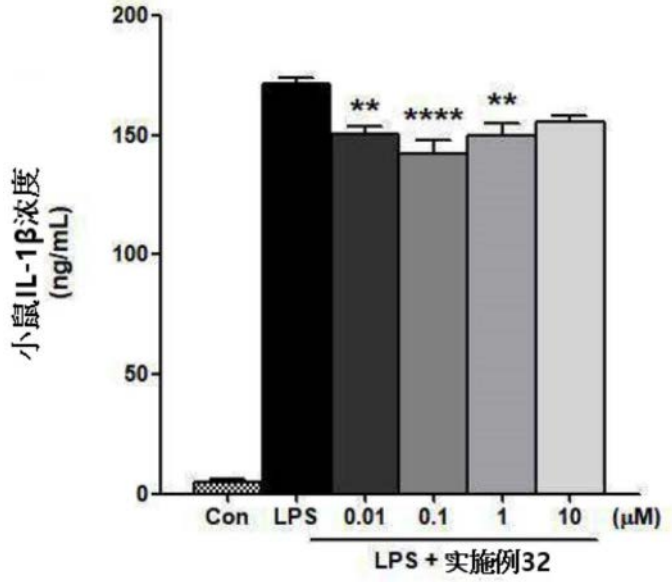

小鼠IL-1β浓度
(ng/mL)
200
150
100
50
0
**
****
**
Con
LPS
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS + 实施例32

图2a

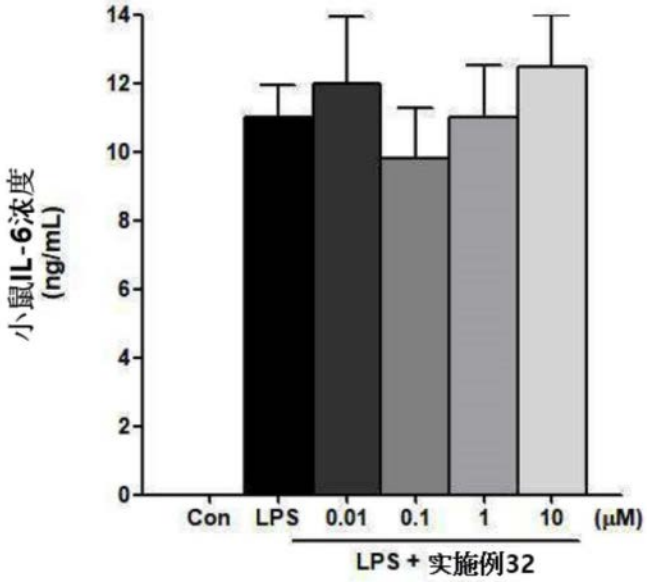

小鼠IL-6浓度
(ng/mL)
14
12
10
8
6
4
2
0
Con
LPS
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS + 实施例32

图2b

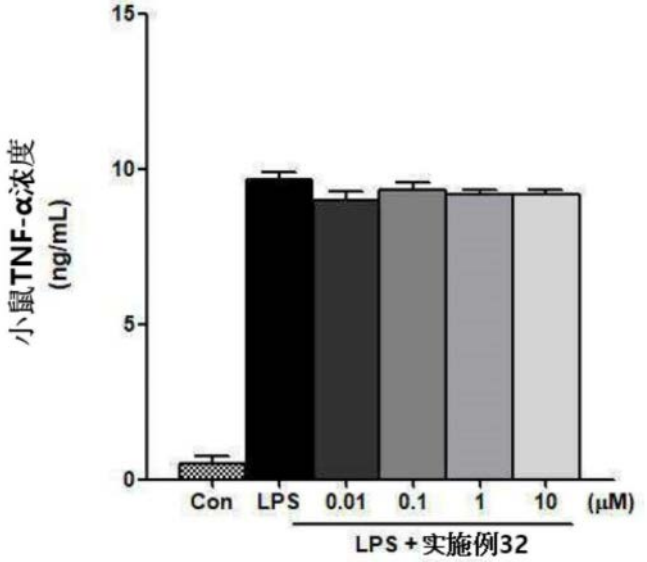

小鼠TNF-α浓度
(ng/mL)
15
10
5
0
Con
LPS
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS+实施例32

图2c

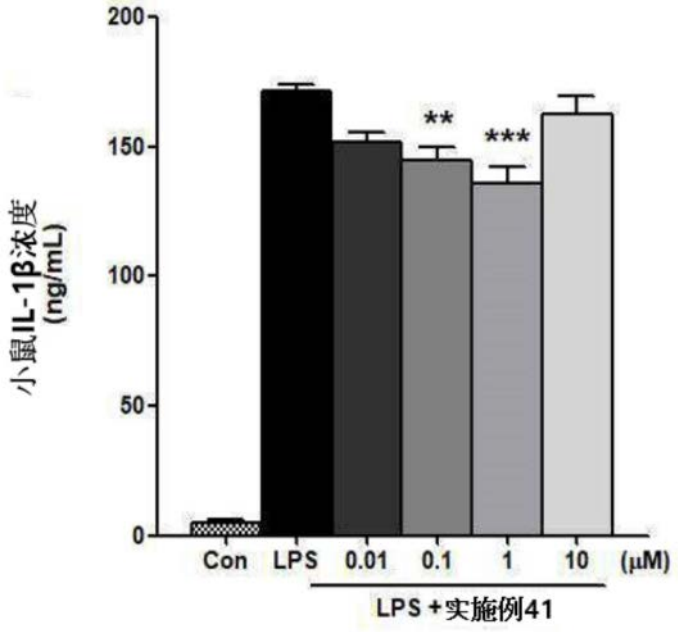

小鼠IL-1β浓度
(ng/mL)
200
150
100
50
0
**
***
Con
LPS
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS +实施例41

图3a

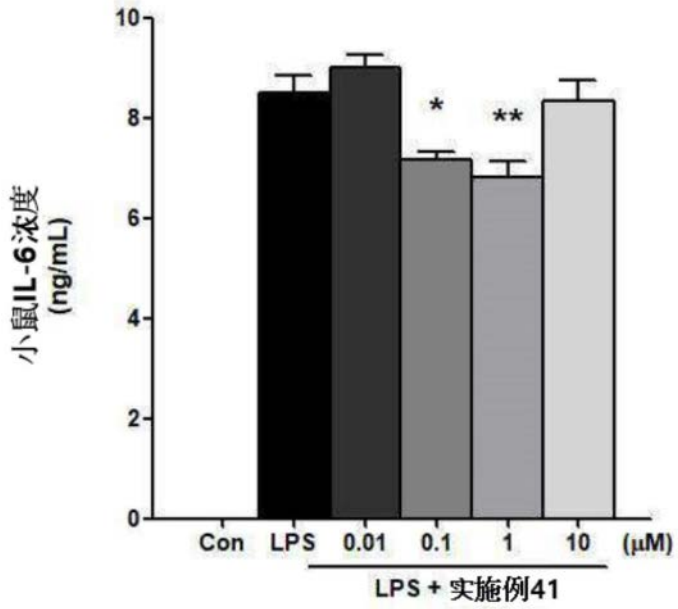

小鼠IL-6浓度
(ng/mL)
10
8
6
4
2
0
*
**
Con
LPS
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS + 实施例41

图3b

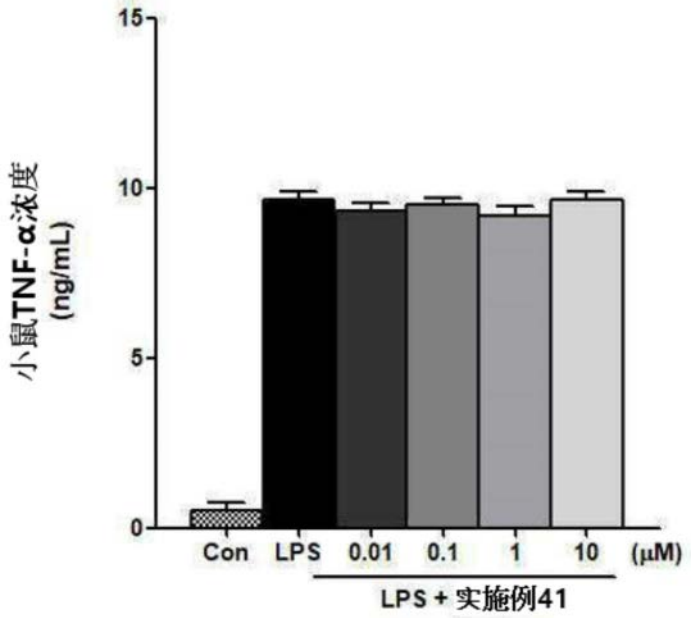

15
10
5
0
小鼠TNF-α浓度
(ng/mL)
Con
LPS
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS + 实施例41

图3c

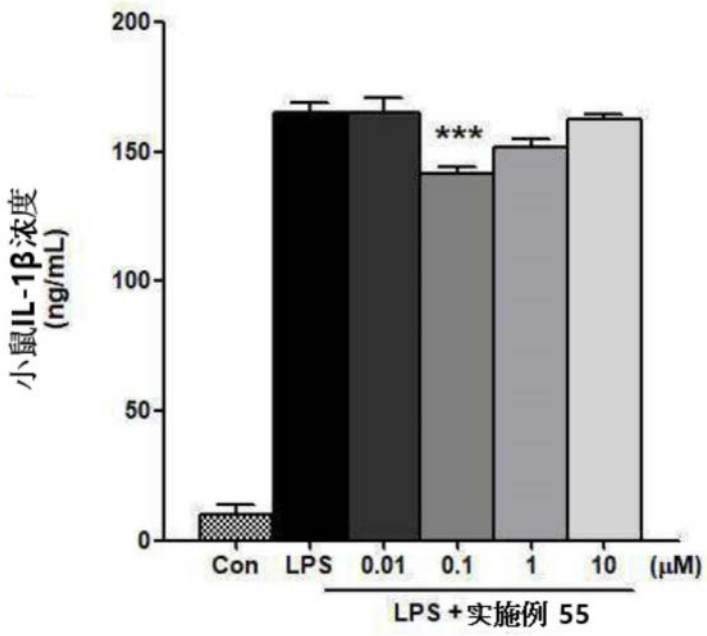

200
150
100
50
0
小鼠IL-1β浓度
(ng/mL)
***
Con
LPS
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS + 实施例 55

图4a

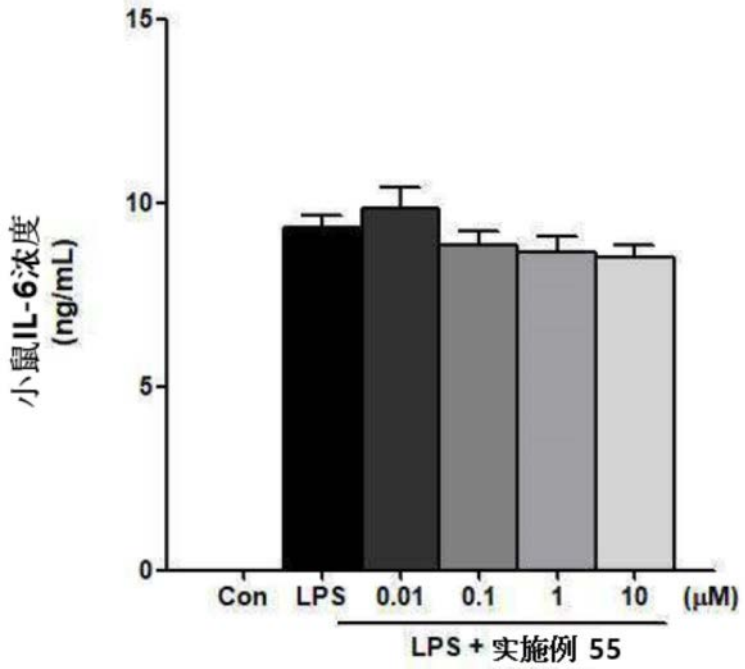

小鼠IL-6浓度
(ng/mL)
15
10
5
0
Con
LPS
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS + 实施例 55

图4b

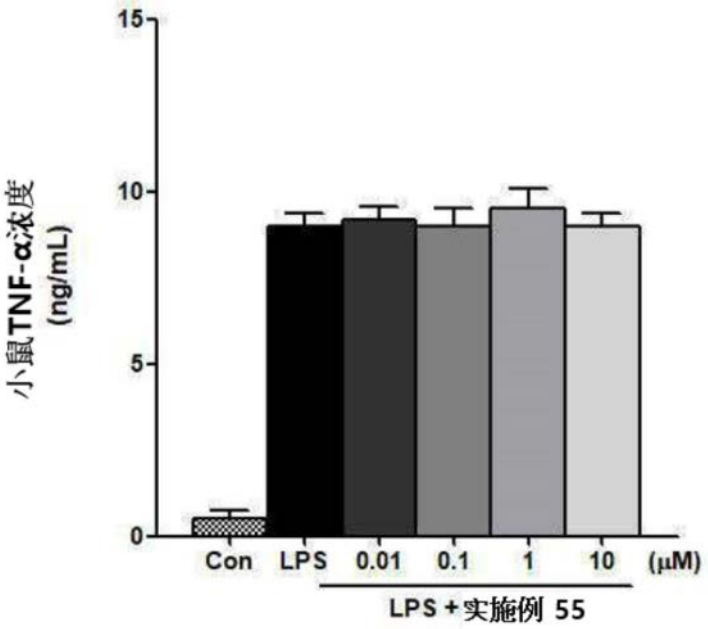

小鼠TNF-α浓度
(ng/mL)
15
10
5
0
Con
LPS
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS + 实施例 55

图4c

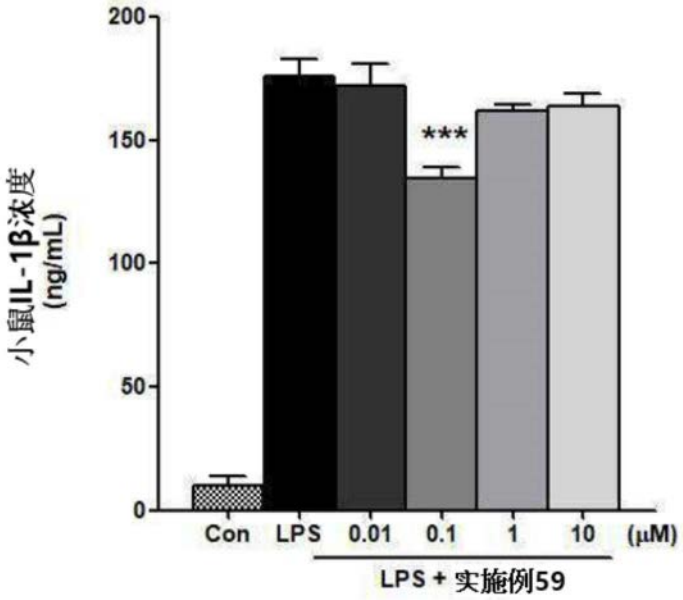

小鼠IL-1β浓度
(ng/mL)
200
150
100
50
0
***
Con
LPS
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS + 实施例59

图5a

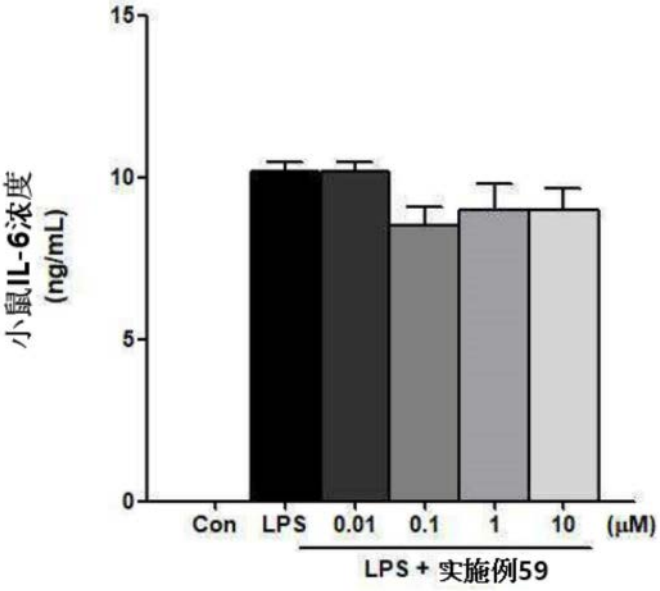

小鼠IL-6浓度
(ng/mL)
15
10
5
0
Con
LPS
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS + 实施例59

图5b

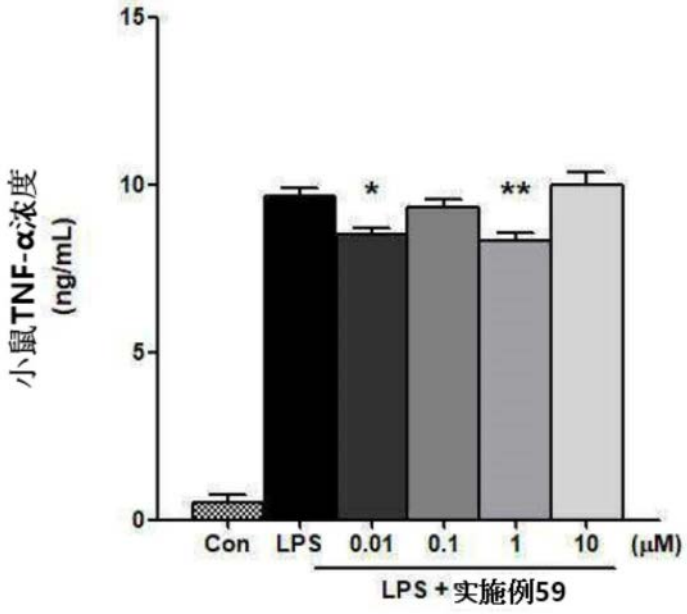

小鼠TNF-α浓度
(ng/mL)
15
10
5
0
*
**
Con
LPS
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS + 实施例59

图5c

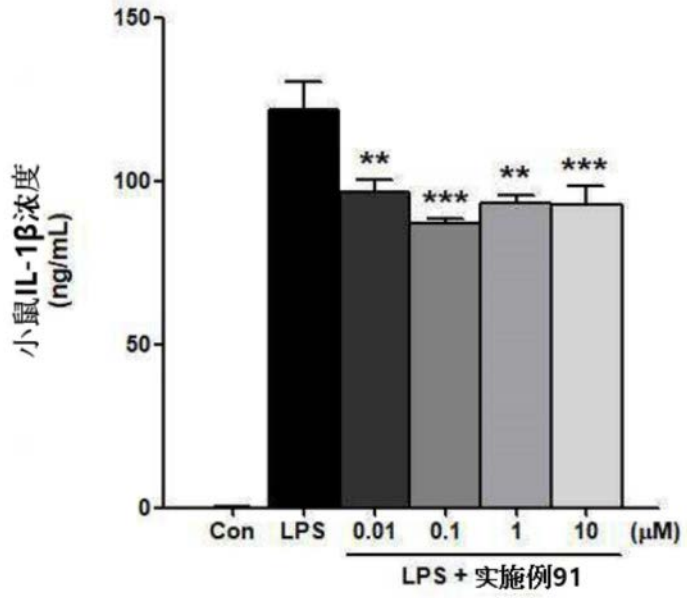

小鼠IL-1β浓度
(ng/mL)
150
100
50
0
**
***
**
***
Con
LPS
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS + 实施例91

图6a

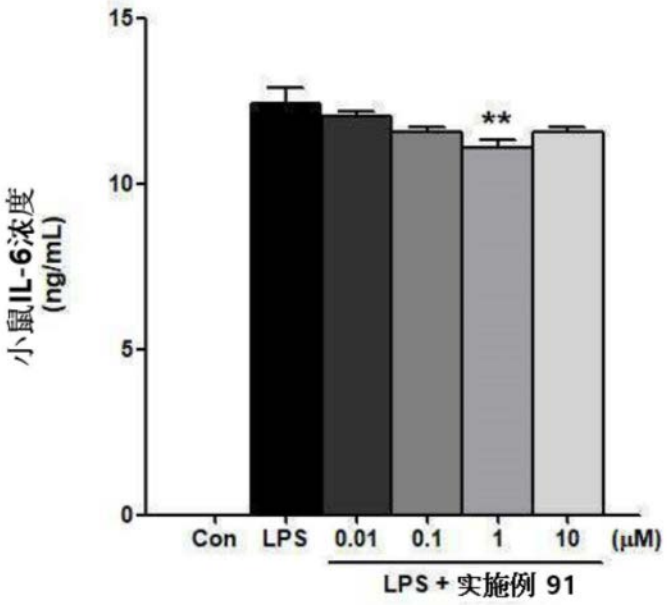

15
10
5
0
小鼠IL-6浓度
(ng/mL)
**
Con
LPS
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS + 实施例 91

图6b

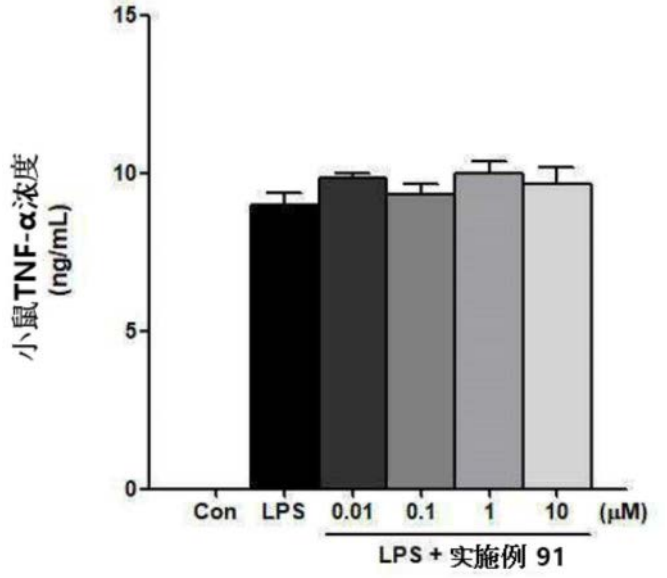

15
10
5
0
小鼠TNF-α浓度
(ng/mL)
Con
LPS
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS + 实施例 91

图6c

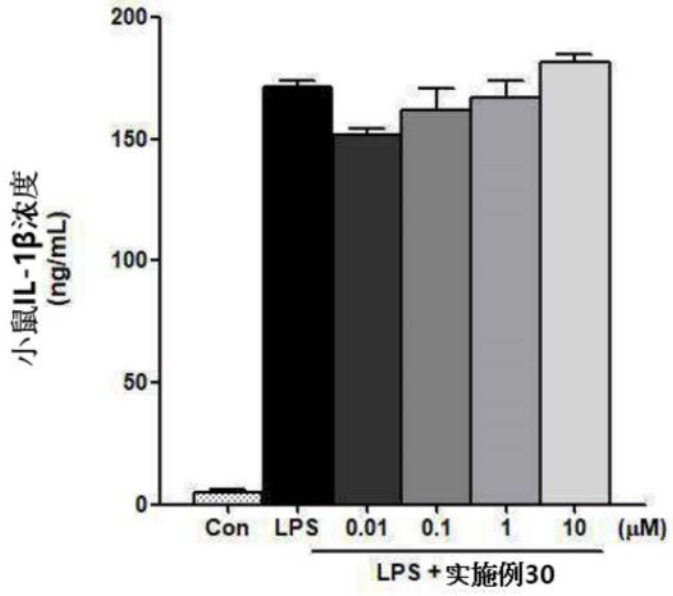

小鼠IL-1β浓度
(ng/mL)
200
150
100
50
0
Con
LPS
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS+实施例30

图7a

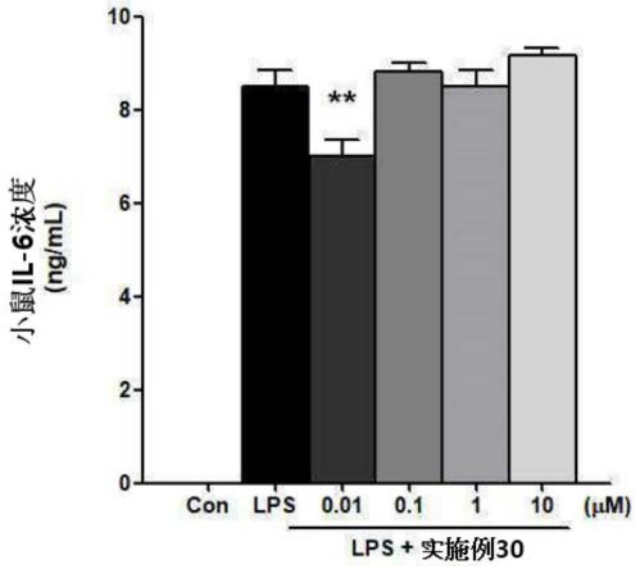

小鼠IL-6浓度
(ng/mL)
10
8
6
4
2
0
**
Con
LPS
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS + 实施例30

图7b

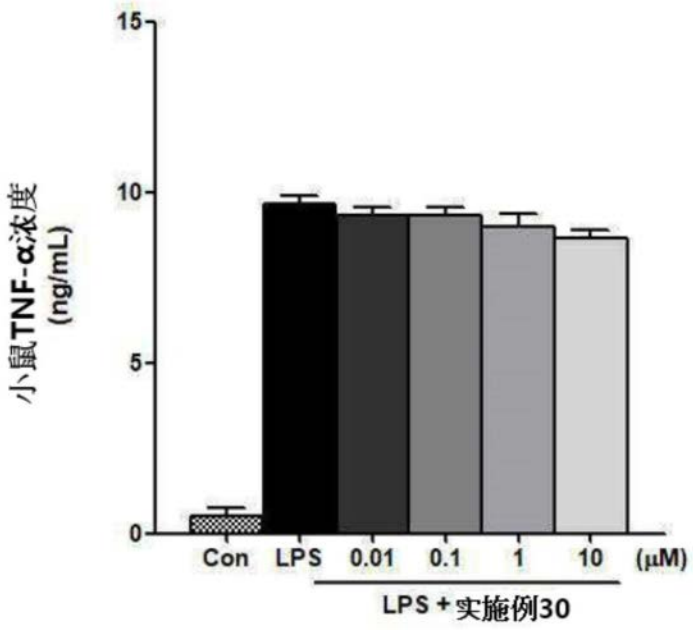

小鼠TNF-α浓度
(ng/mL)
15
10
5
0
Con
LPS
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS + 实施例30

图7c

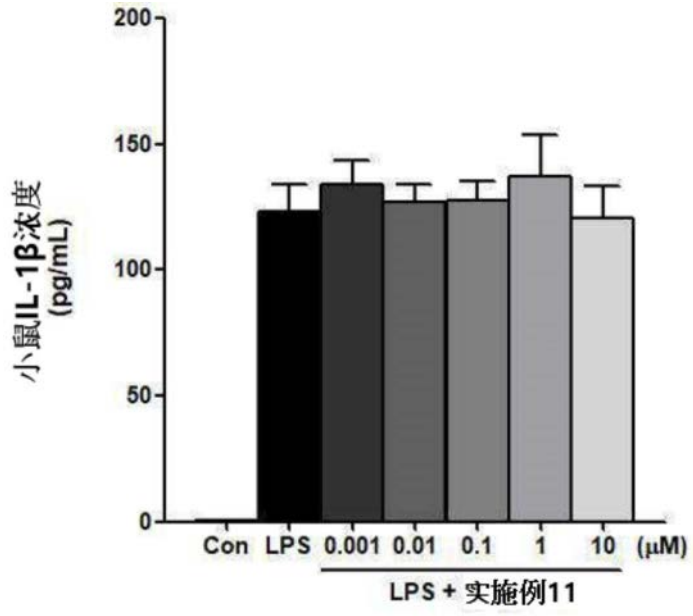

小鼠IL-1β浓度
(pg/mL)
200
150
100
50
0
Con
LPS
0.001
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS + 实施例11

图8a

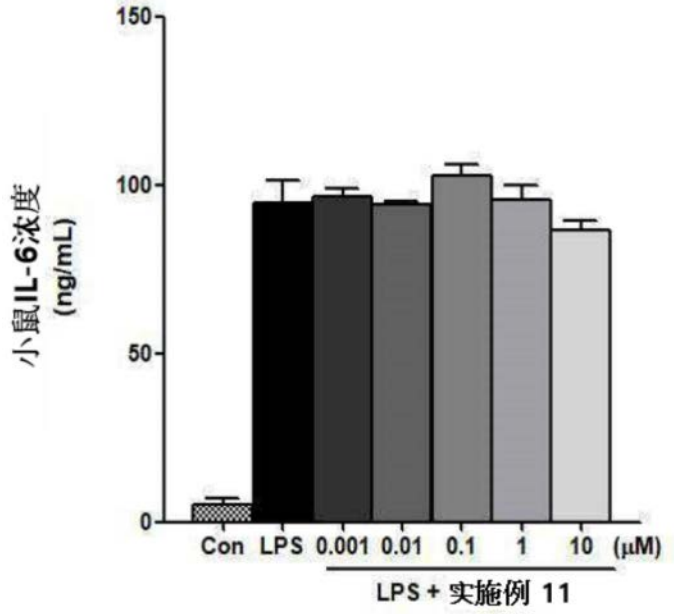

小鼠IL-6浓度
(ng/mL)
150
100
50
0
Con
LPS
0.001
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS + 实施例 11

图8b

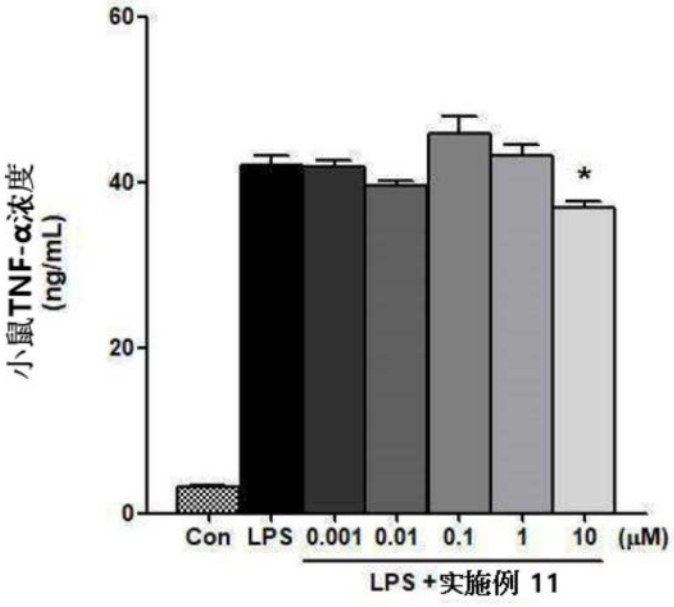

小鼠TNF-α浓度
(ng/mL)
60
40
20
0
*
Con
LPS
0.001
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS +实施例 11

图8c

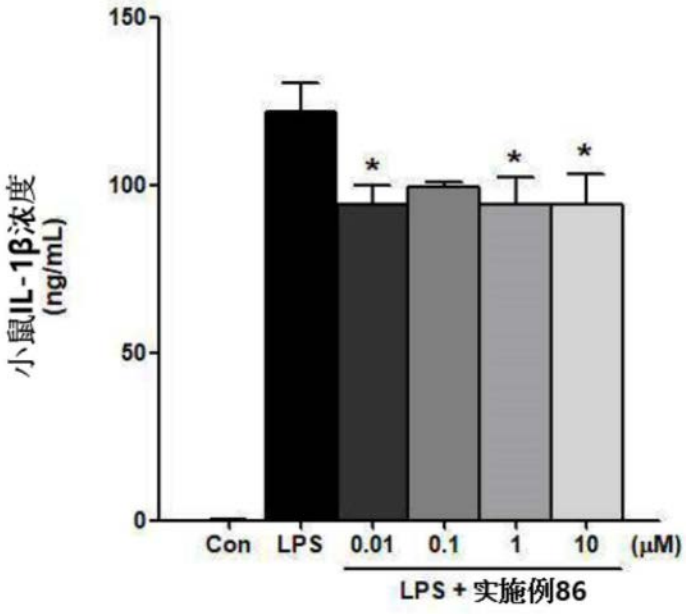

小鼠IL-1β浓度
(ng/mL)
150
100
50
0
*
*
*
Con
LPS
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS + 实施例86

图9a

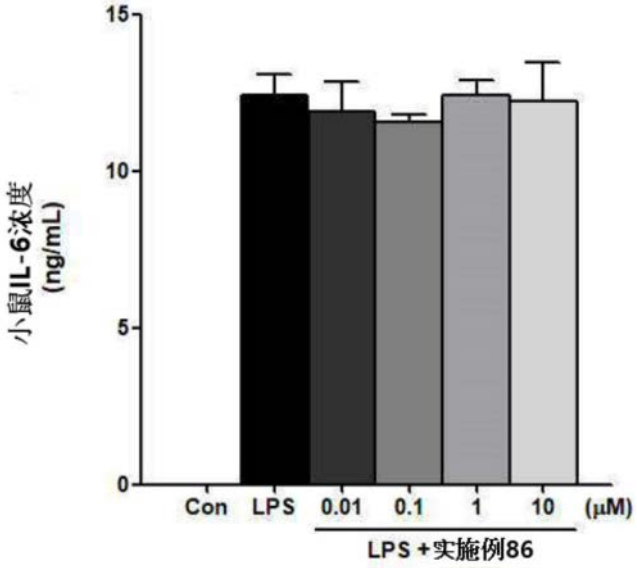

小鼠IL-6浓度
(ng/mL)
15
10
5
0
Con
LPS
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS +实施例86

图9b

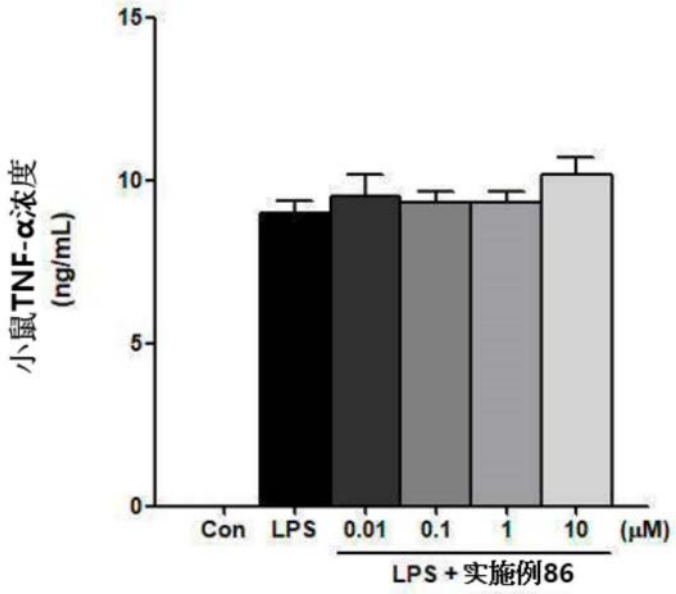

15
10
5
0
小鼠TNF-α浓度
(ng/mL)
Con
LPS
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS + 实施例86

图9c

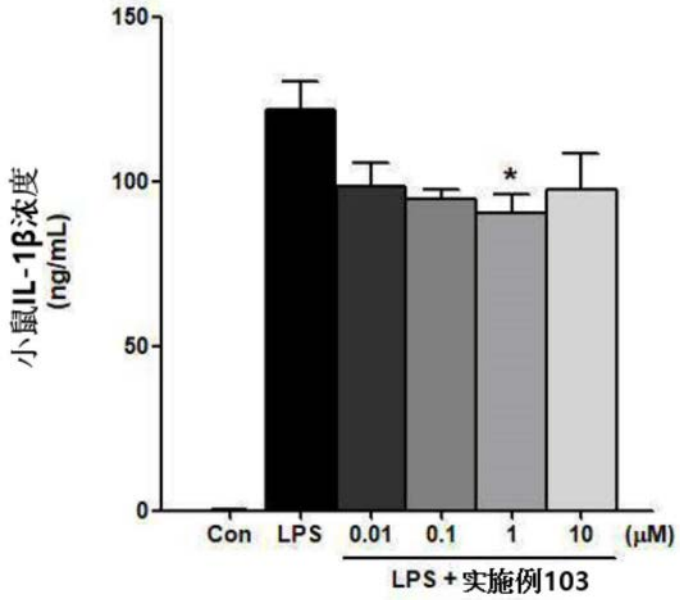

150
100
50
0
小鼠IL-1β浓度
(ng/mL)
*
Con
LPS
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS + 实施例103

图10a

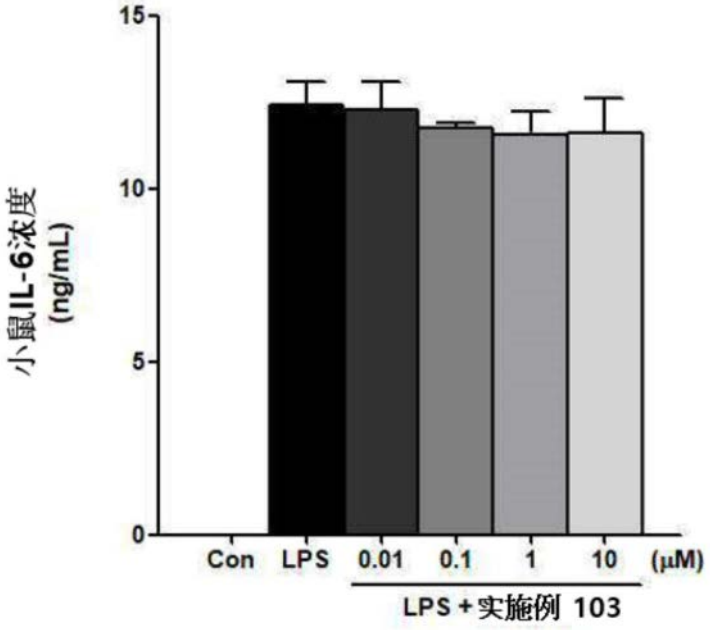

15
10
5
0
小鼠IL-6浓度
(ng/mL)
Con
LPS
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS+实施例 103

图10b

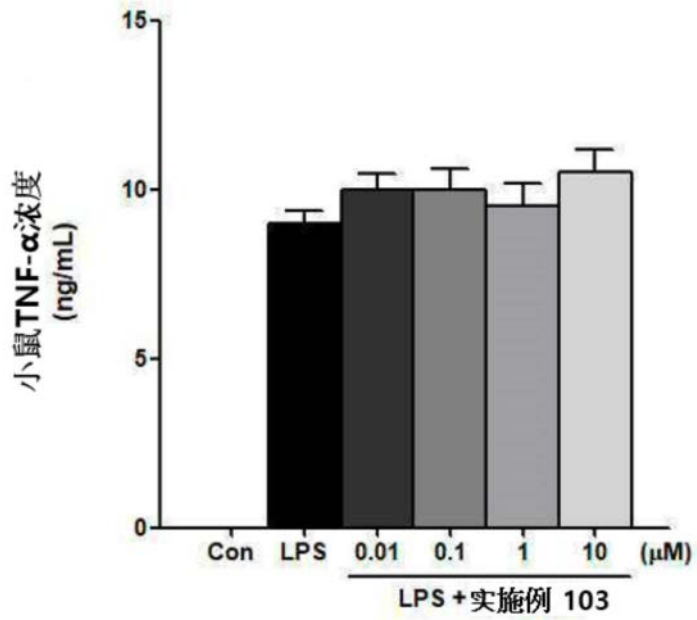

15
10
5
0
小鼠TNF-α浓度
(ng/mL)
Con
LPS
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS+实施例 103

图10c

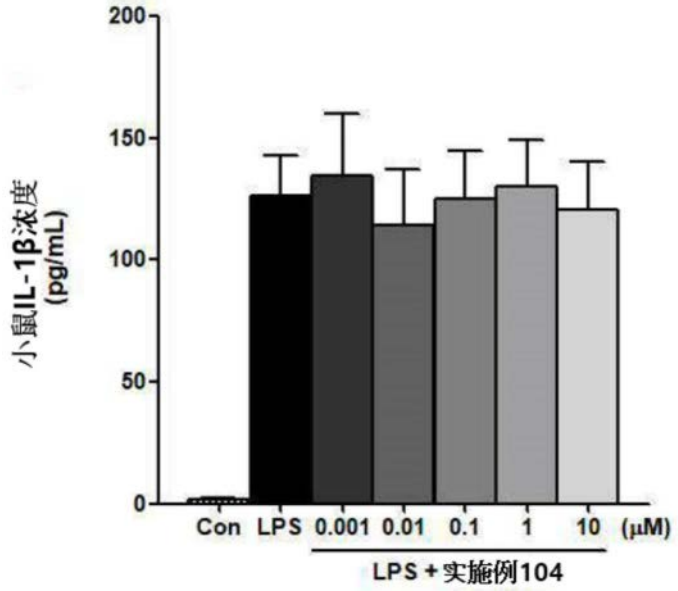

小鼠IL-1β浓度
(pg/mL)
200
150
100
50
0
Con
LPS
0.001
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS + 实施例104

图11a

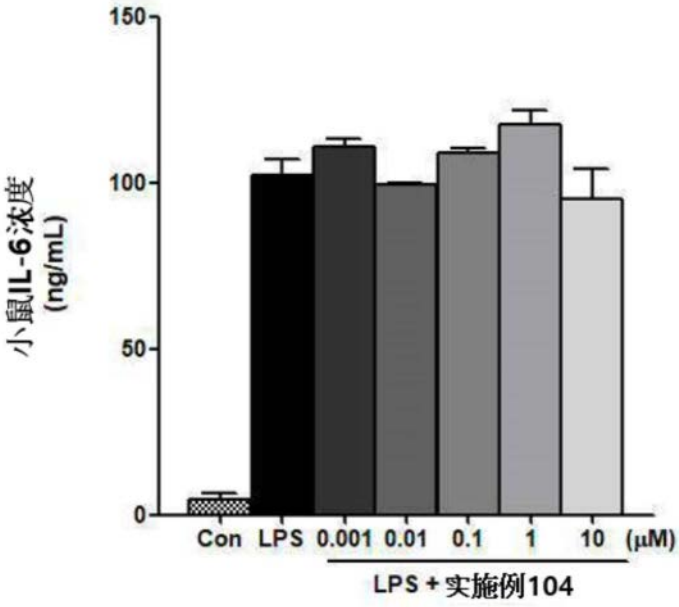

小鼠IL-6浓度
(ng/mL)
150
100
50
0
Con
LPS
0.001
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS + 实施例104

图11b

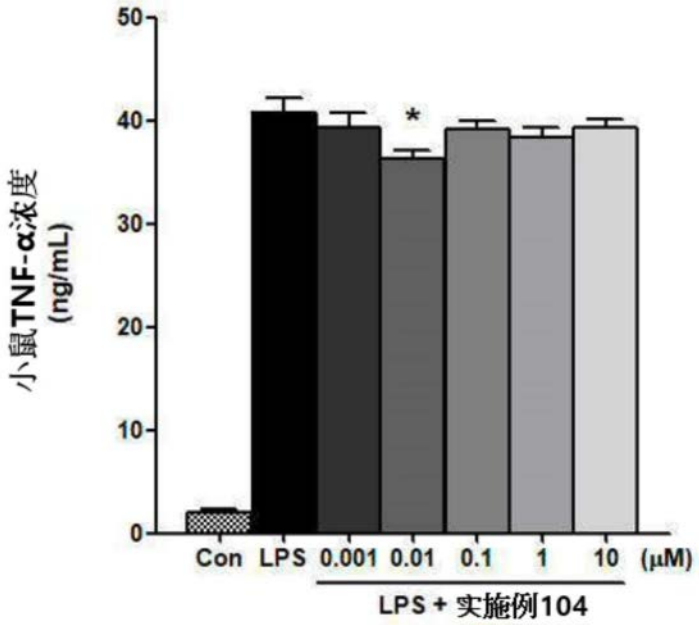

小鼠TNF-α浓度
(ng/mL)
50
40
30
20
10
0
*
Con
LPS
0.001
0.01
0.1
1
10
(μM)
LPS + 实施例104

图11c