

白介素-23 受体的肽抑制剂制备及其用途

技术领域

5 本发明涉及白介素-23 受体的新型肽抑制剂及其治疗或预防多种疾病和病症的用途，所述疾病和病症包括炎症性肠病、克罗恩病和银屑病。

背景技术

白介素-23(IL-23)细胞因子已被认为在诸如多发性硬化、哮喘、类风湿性关节炎、银屑病和炎症性肠病 (IBD)等自身免疫性疾病的发病机理中发挥决定性作用。急性和慢性 IBD 小鼠的模型研究显示 IL-23R 和下游效应细胞因子在疾病发病机制中起主要作用。IL-23R 在多种适应性免疫细胞和固有免疫细胞上表达，所述细胞包括 Th17 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、自然杀伤(NK)细胞、树突细胞、巨噬细胞和固有淋巴细胞，这些细胞在肠中大量存在。在肠粘膜表面，发现 IL-23R 基因表达和蛋白水平在 IBD 患者中升高。研究认为 IL-23 通过促进产生 IL-6、IL-17 和肿瘤坏死因子 (TNF)的病源性 CD4+ T 细胞群体的发展来介导该作用。

产生的 IL-23 在肠中富集，其通过对辅助性 T 细胞 1(Th1)和 Th17 相关细胞因子的作用以及抑制肠中的调节性 T 细胞应答(其利于炎症)，通过 T 细胞依赖性和 T 细胞非依赖性的肠炎通路在调节耐受性和免疫性之间的平衡中发挥关键作用。另外，IL-23 受体 (IL-23R)的多形现象已与炎症性肠病(IBD)的易感性相关，进一步确立了 IL-23 路径在肠稳态中的关键作用。

银屑病为一种影响 2%至 3%总人群的慢性皮肤病，已表明其由身体 T 细胞发炎反应机制介导。IL-23 是数种白细胞介素之一，被认为是银屑病发病机理的关键角色，据称其经由诱导白介素-17、调节记忆 T 细胞，以及活化巨噬细胞来维持慢性自身免疫性炎症。已表明 IL-23 和 IL-23R 的表达在银屑病患者组织中增加，并且中和 IL-23 的抗体显示银屑病动物模型中银屑病发展的 IL-23 依赖性抑制。

IL-23 是由独特的 p19 亚基和 IL-12 的 p40 亚基组成的异二聚体，其是参与产生干扰素- γ (IFN- γ)的辅助性 T 细胞 1(TH1)发展细胞因子。尽管 IL-23 和 IL-12 均含有 p40 亚基，但是它们具有不同的表型特性。例如，IL-12 缺陷型动物易患炎症性自身免疫性疾病，而 IL-23 缺陷型动物具有抗性，据推测是因为 IL-23 缺陷型动物的 CNS 中产 IL-6、IL-17 和 TNF 的 CD4+T 细胞数减少。IL-23 与 IL-23R 结合，所述 IL-23R 是由 IL-12R β 1 和 IL-23R 亚基组成的异二聚体受体。IL-23 与 IL-23R 的结合激活 Jak-stat 信号转导分子，Jak2、Tyk2 以及 Stat1、Stat3、Stat4 和 Stat5，尽管 Stat4 的激活实质上较弱，并且在对 IL-23 应答时相比于 IL-12 形成不同的 DNA 结合 Stat 复合物。IL-23R 与 Jak2 组成性地结合，并且以配体依赖的方式与 Stat3 结合。相比于主要作用于初始 CD4(+)T 细胞的 IL-12，IL-23 优先作用于记忆性 CD4(+)T 细胞。

已鉴别出抑制 IL-23 路径的治疗部分，用于治疗 IL-23 相关疾病。已鉴定了与 IL-23 或 IL-23R 结合的大量抗体，包括已被批准用于治疗银屑病的乌司奴单抗(ustekinumab)(结合 IL-23 的人源化抗体)。最近已经鉴定了与 IL-23R 结合并抑制 IL-23 与 IL-23R 结合的多肽抑制剂。用乌司奴单抗和布雷奴单抗(briakinumab) (其靶向常见的 p40 亚基)以及 tildrakizumab、guselkumab、MEDI2070 和 BI-655066(其靶向 IL-23 的独特 p19 亚基)进行的克罗恩病或银屑病的临床试验突出了 IL-23 信号转导的阻断在治疗人炎症性疾病中的潜能。虽然这些发现是有前景的，但是关于鉴定优先靶向肠中 IL-23 通路的稳定且选择性药剂仍具有挑战性，所述药剂可以用于治疗肠炎（包括克罗恩病、溃疡性结肠炎和相关病症）。

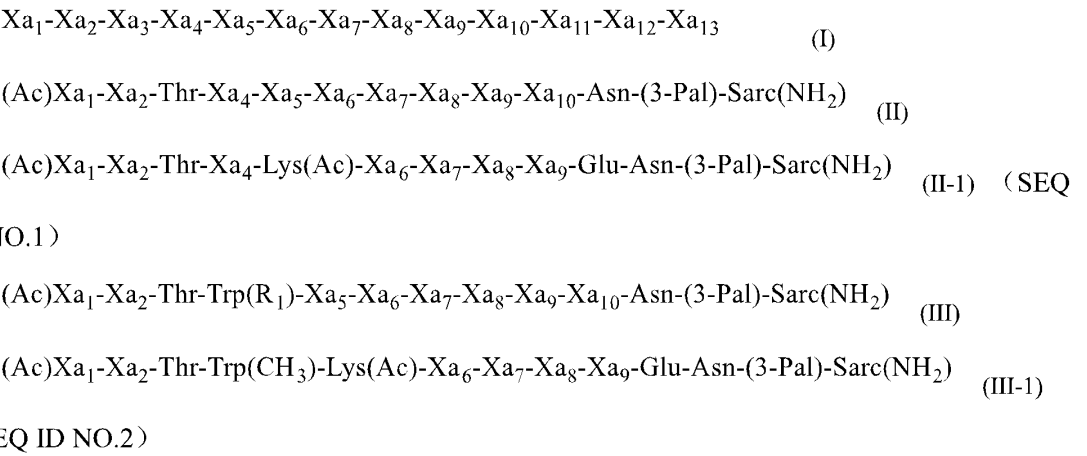
因此本领域仍然需要靶向 IL-23 通路的新疗法，其可以用来治疗和预防 IL-23 相关的疾病，包括与自身免疫相关的疾病。此外，特异性靶向来自肠腔侧 IL-23R 的化合物和方法可以为 IBD 患者提供治疗益处。本发明通过提供结合 IL-23R 以抑制与 IL-23 结合和信号转导并适于口服使用的新型肽抑制剂来解决这些需求。

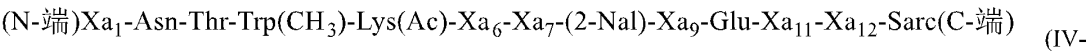
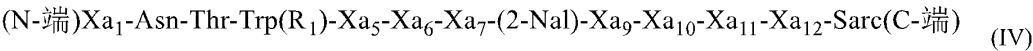
发明内容

本发明公开了一种白介素-23 受体的新型肽抑制剂，其立体异构体或药学上可接受的盐或溶剂化物，或含它们的药物组合物，及所述肽抑制剂在治疗或预防包括炎症性肠病、克罗恩病和银屑病等疾病或病症中的用途。

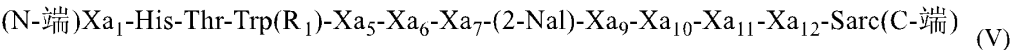
本发明的肽化合物具有蛋白稳定性，对血浆蛋白酶、上皮蛋白酶、胃和肠蛋白酶、肺表面蛋白酶、细胞内蛋白酶等稳定；对 IL-23 具有特异靶向性；具有较长的血浆半衰期，具有好的药代动力学和药效动力学特性。

本发明涉及一种环肽化合物，其立体异构体或者其药学上可接受的盐或溶剂化物或二聚体，其中所述肽化合物具有式(I)、式(II)、式(II-1)、式(III)、式(III-1)、式(IV)、式(IV-1)、式(V)的氨基酸序列：

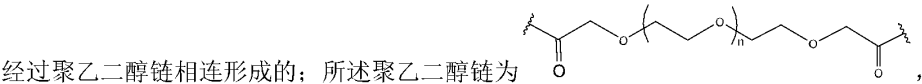




1) (SEQ ID NO.3)



5 作为选择，所述肽化合物为二聚体化合物，所述二聚体化合物是由肽化合物与肽化合物中氨基酸残基

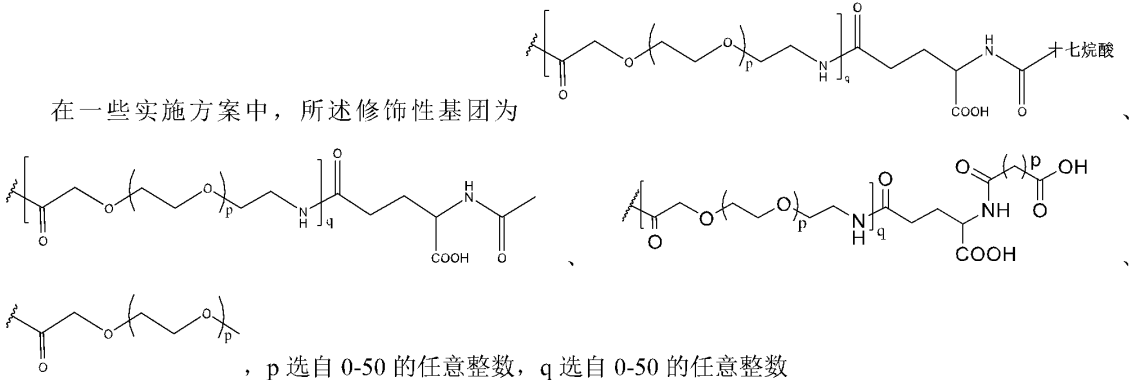


n 选自 0-99 的任意整数；

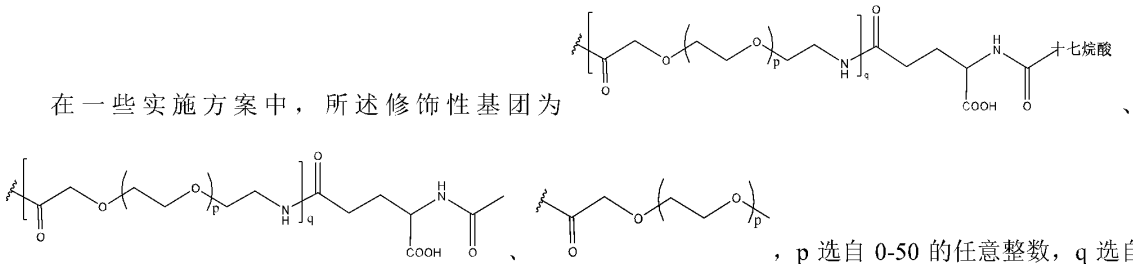
作为选择，所述肽化合物任选地在 Xa_1 处或在 Xa_5 处缀合修饰性基团；

或者作为选择，所述肽化合物任选地在 Xa_1 处、 Xa_5 处或 Xa_7 处缀合修饰性基团；

10 在一些实施方案中，所述修饰性基团为

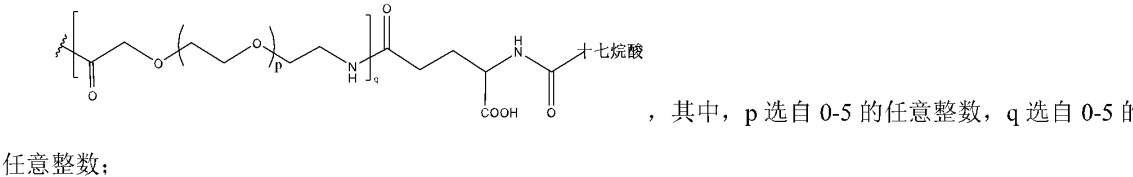


在一些实施方案中，所述修饰性基团为

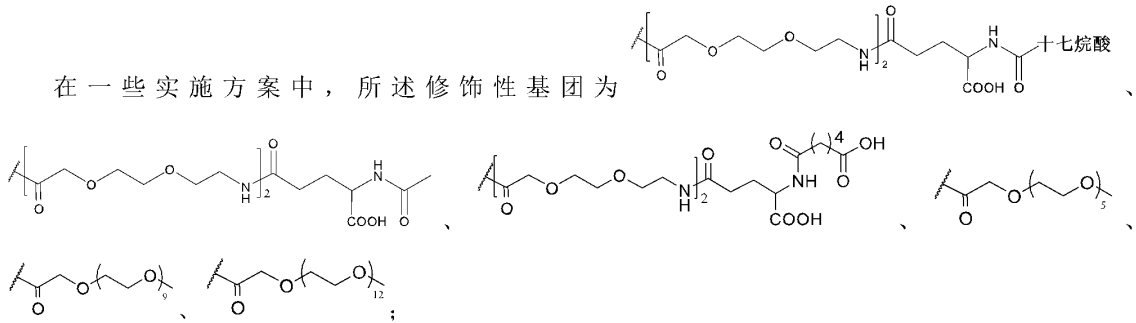


15 0-50 的任意整数；

在一些实施方案中，所述修饰性基团为



在一些实施方案中，所述修饰性基团为



在一些实施方案中，所述 p 为 1，q 为 2；

5 其中 X_{a1} 与 X_{a6} 各自独立地选自 Pen、Pcn、Asn、Ala、Ala(3-amino)、Ala(2-ethyne)、Ala(3-azido)、Ala(2-ethene)、Val(2-ethene)、Asp、2,4-二氨基丁酸、Ser、Cys、Hcys、Glu，且 X_{a1} 与 X_{a6} 的残基之间经过反应形成肽环或者经 L₁ 形成环肽；

10 在一些实施方案中，X_{a1} 与 X_{a6} 各自独立地选自 Pen、Asn、Ala、Ala(3-amino)、Ala(2-ethyne)、Ala(3-azido)、Ala(2-ethene)、Val(2-ethene)、Asp、2,4-二氨基丁酸、Ser、Cys、Hcys、Glu，且 X_{a1} 与 X_{a6} 的残基之间经过反应形成肽环；

15 在一些实施方案中，X_{a1} 与 X_{a6} 各自独立地选自 Pen、Asn、Ala、Ala(3-amino)、Ala(2-ethyne)、Ala(3-azido)、Ala(2-ethene)、Val(2-ethene)，且 X_{a1} 与 X_{a6} 的残基之间经过反应形成肽环；

其中，X_{a1} 与 X_{a6} 的残基之间优选经过缩合反应、RCM 关环反应等形成肽环；

在一些实施方案中，X_{a1}、X_{a6} 选自 Pen；

15 在一些实施方案中，X_{a1}、X_{a6} 各自独立地选自 Asn 或 Ala(3-amino)；

在一些实施方案中，X_{a1} 选自 Asn、X_{a6} 选自 Ala(3-amino)；

在一些实施方案中，X_{a1}、X_{a6} 各自独立地选自 Ala(2-ethyne)或 Ala(3-azido)；

在一些实施方案中，X_{a1} 选自 Ala(3-azido)、X_{a6} 选自 Ala(2-ethyne)；

在一些实施方案中，X_{a1}、X_{a6} 选自 Val(2-ethene)；

20 在一些实施方案中，X_{a1}、X_{a6} 选自 Ala(2-ethene)；

在一些实施方案中，X_{a1}、X_{a6} 各自独立地选自 Asp 或 Ala(3-amino)；

在一些实施方案中，X_{a1}、X_{a6} 选自 2,4-二氨基丁酸；

在一些实施方案中，X_{a1}、X_{a6} 各自独立地选自 2,4-二氨基丁酸或 Asp；

在一些实施方案中，X_{a1}、X_{a6} 各自独立地选自 Ser 或 Ala(3-amino)；

25 在一些实施方案中，X_{a1}、X_{a6} 各自独立地选自 2,4-二氨基丁酸或 Ser；

在一些实施方案中，X_{a1}、X_{a6} 选自 Ala(3-amino)；

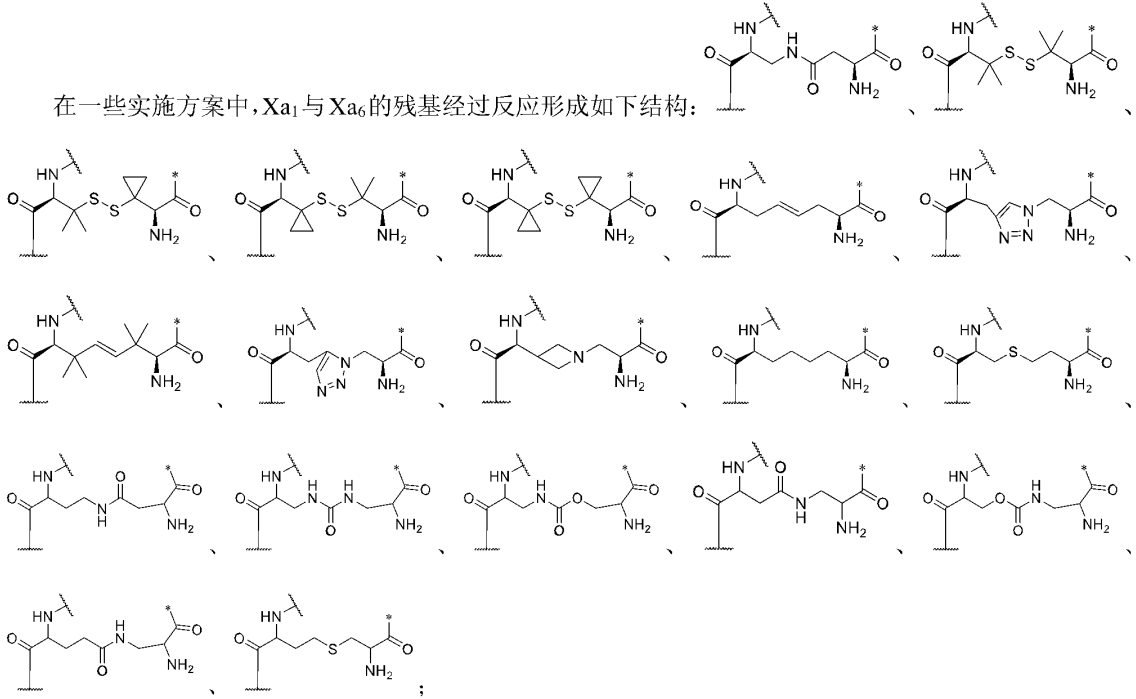
在一些实施方案中，X_{a1}、X_{a6} 各自独立地选自 Cys 或 Asp；

在一些实施方案中，Xa₁、Xa₆各自独立地选自 Glu 或 Ala(3-amino)；

在一些实施方案中，Xa₁、Xa₆各自独立地选自 Hcys 或 Asp；

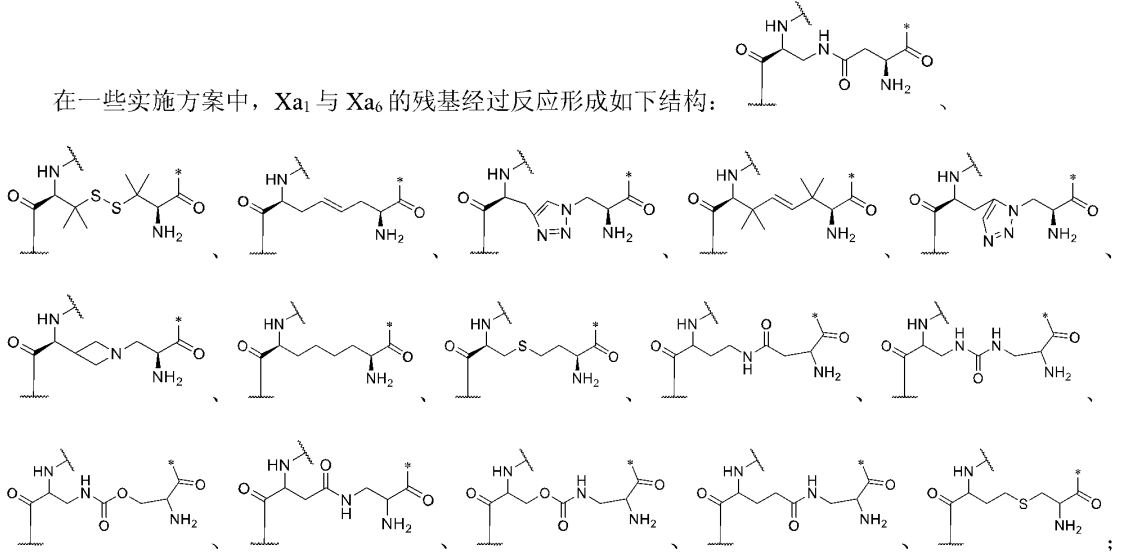
在一些实施方案中，Xa₁与Xa₆的残基经过反应形成如下结构：

5

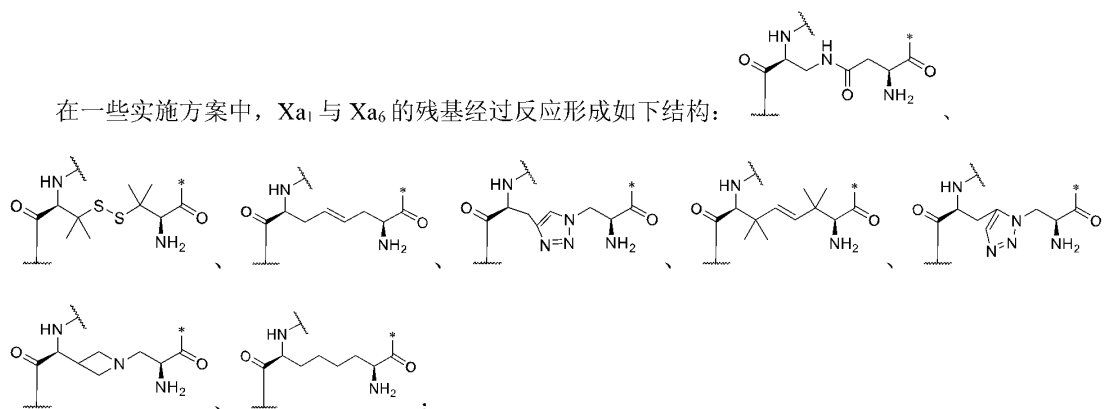


在一些实施方案中，Xa₁与Xa₆的残基经过反应形成如下结构：

10



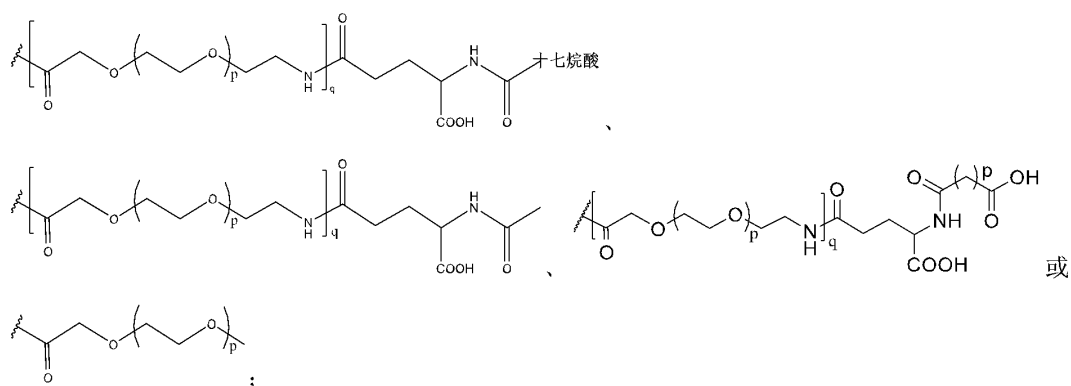
在一些实施方案中，Xa₁ 与 Xa₆ 的残基经过反应形成如下结构：



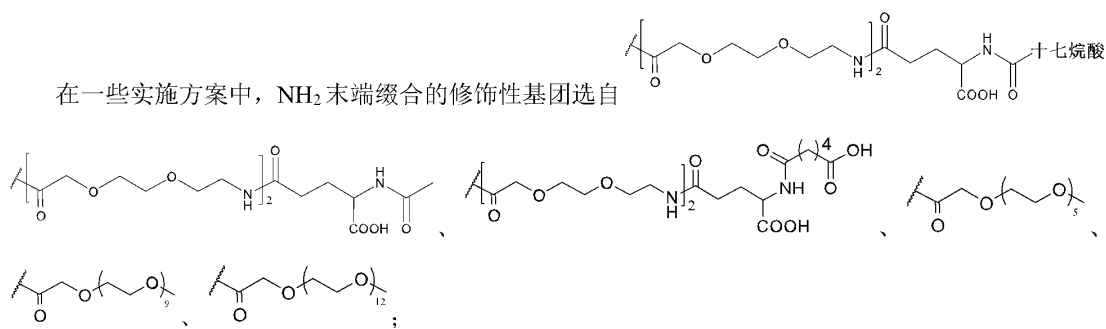
其中 * 端为 Xa₁ 端，Xa₁ 与 Xa₂ 通过 * 位置连接，NH₂ 末端与保护基团相连；

5 或者 * 端为 Xa₁ 端，Xa₁ 与 Xa₂ 通过 * 位置连接，NH₂ 末端缀合修饰性基团；

在一些实施方案中，NH₂ 末端缀合的修饰性基团选自



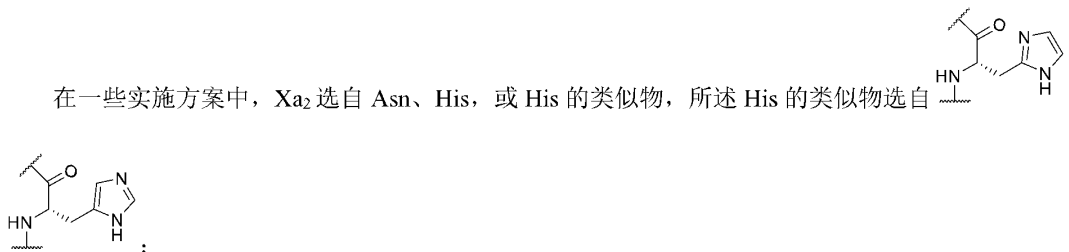
10 在一些实施方案中，NH₂ 末端缀合的修饰性基团选自



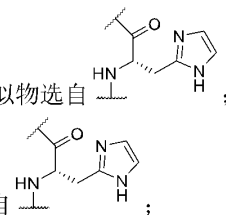
Xa₂ 选自 Asn, His 或 Asn 和 His 的类似物；

在一些实施方案中，Xa₂ 选自 Asn；

在一些实施方案中, Xa₂ 选自 Asn、His, 或 His 的类似物, 所述 His 的类似物选自



在一些实施方案中, Xa₂ 选自 Asn、His, 或 His 的类似物, 所述 His 的类似物选自



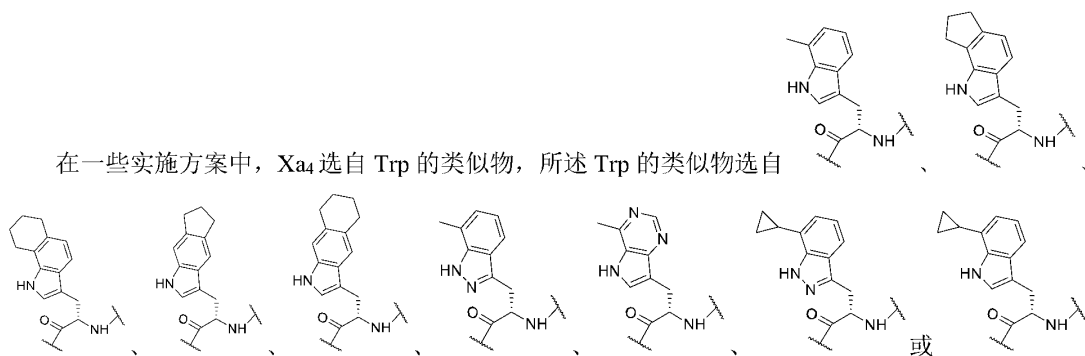
在一些实施方案中, Xa₂ 选自 Asn 或 His 的类似物, 所述 His 的类似物选自

5 Xa₃ 选自 Thr 或 Thr 的类似物;

在一些实施方案中, Xa₃ 选自 Thr;

Xa₄ 选自 Trp 或 Trp 的类似物;

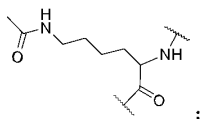
在一些实施方案中, Xa₄ 选自 Trp 的类似物, 所述 Trp 的类似物选自



10 Xa₅ 选自 Lys、Gln、Arg、Cit, 或 Lys、Gln、Cit、Arg 的类似物; 作为选择, Xa₅ 残基缀合修饰性基团;

Xa₅ 选自 Lys、Gln、Arg、Cit, 或 Lys、Gln、Cit、Arg 的类似物;

在一些实施方案中, Xa₅ 选自 Lys, Gln, Arg, Cit, 或 Arg 的类似物, 所述 Arg 的类似物选自



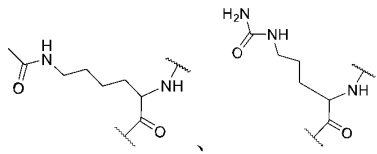
15 在一些实施方案中, Xa₅ 选自 Lys, Gln, Arg, 或 Lys, Gln 和 Arg 的类似物;

在一些实施方案中, Xa₅ 选自 Lys, Gln, Arg, 或 Lys、Arg 的类似物;

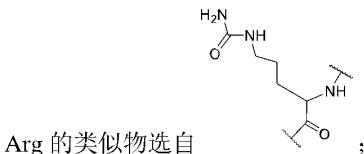
在一些实施方案中, Xa₅ 选自 Lys 或 Lys 的类似物;

在一些实施方案中, Xa₅ 选自 Lys;

在一些实施方案中，Xa₅选自 Lys，Gln，Arg，或 Lys、Arg 的类似物；所述 Arg、Lys 的类似物选自

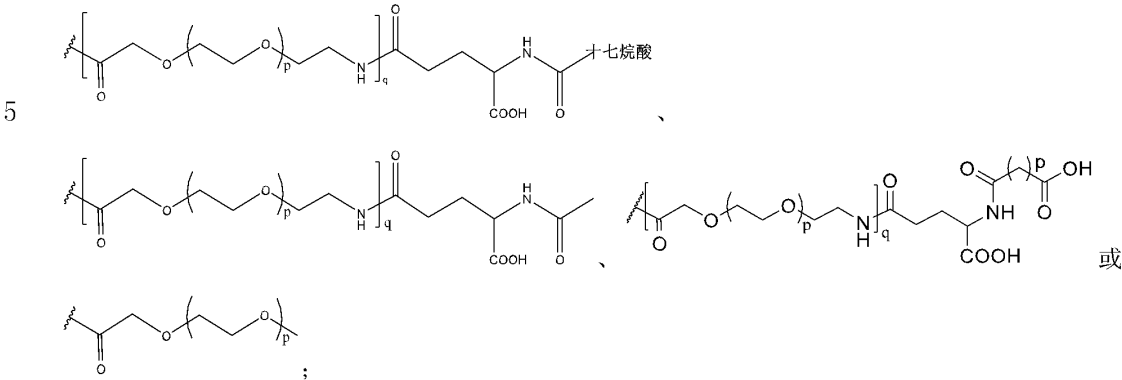


；在一些实施方案中，Xa₅选自 Lys，Gln，Arg 或 Arg 的类似物，所述

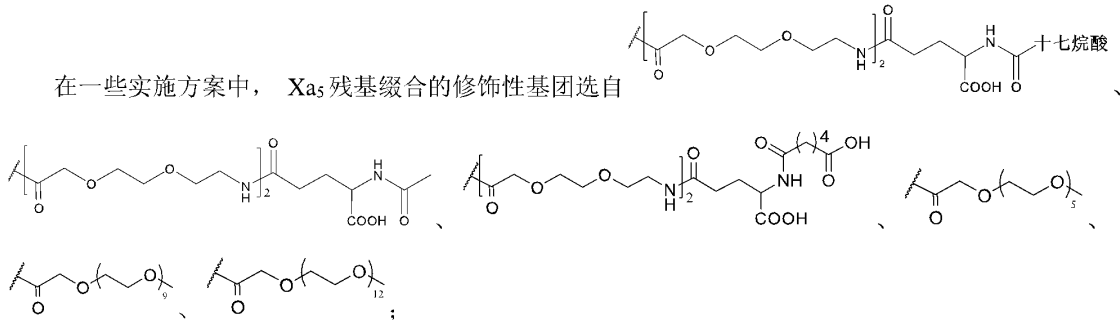


Arg 的类似物选自

在一些实施方案中，Xa₅残基缀合的修饰性基团选自



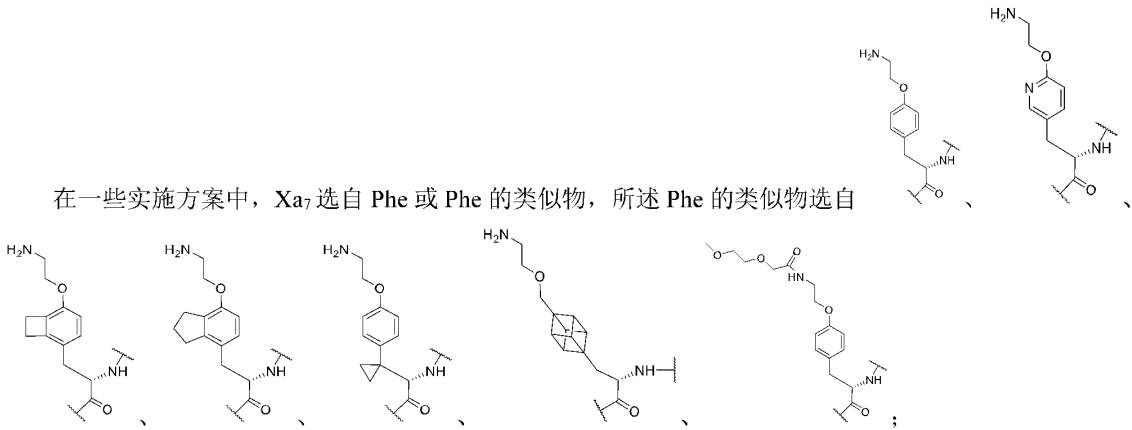
在一些实施方案中，Xa₅残基缀合的修饰性基团选自



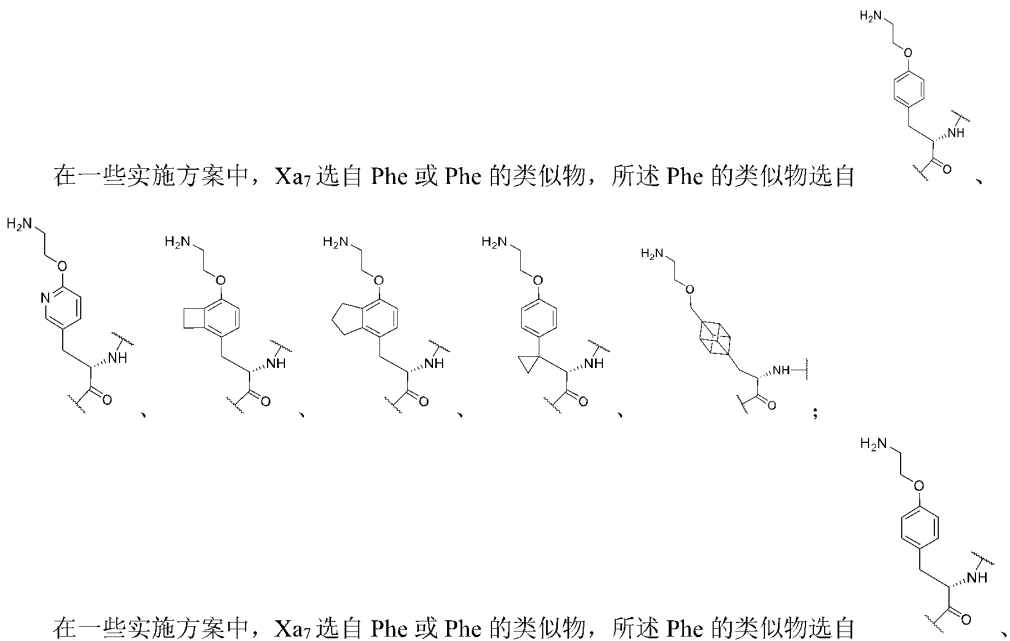
Xa₇选自 Phe 或 Phe 的类似物；作为选择，Xa₇残基缀合修饰性基团；

Xa₇选自 Phe 或 Phe 的类似物；

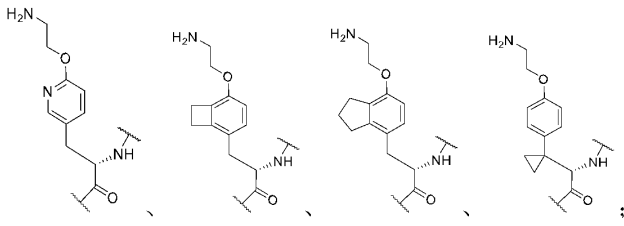
在一些实施方案中，Xa₇选自 Phe 或 Phe 的类似物，所述 Phe 的类似物选自



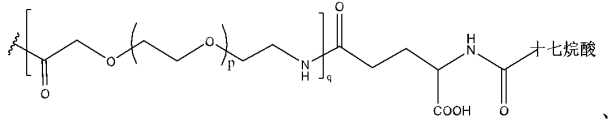
在一些实施方案中，Xa₇选自 Phe 或 Phe 的类似物，所述 Phe 的类似物选自

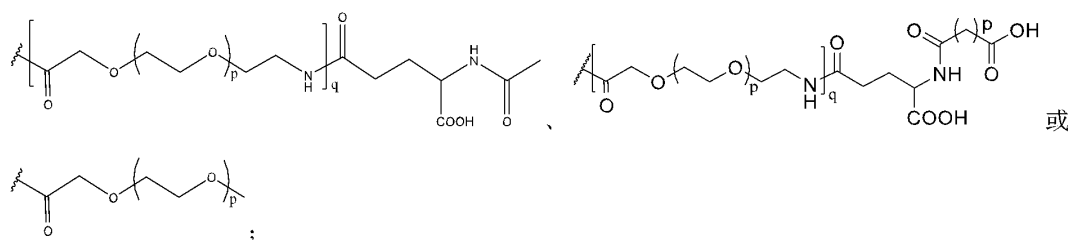


5 在一些实施方案中，Xa₇选自 Phe 或 Phe 的类似物，所述 Phe 的类似物选自



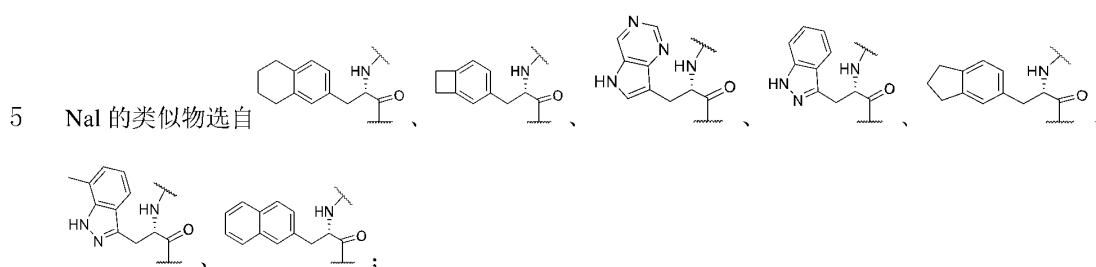
在一些实施方案中，Xa₇残基缀合的修饰性基团选自



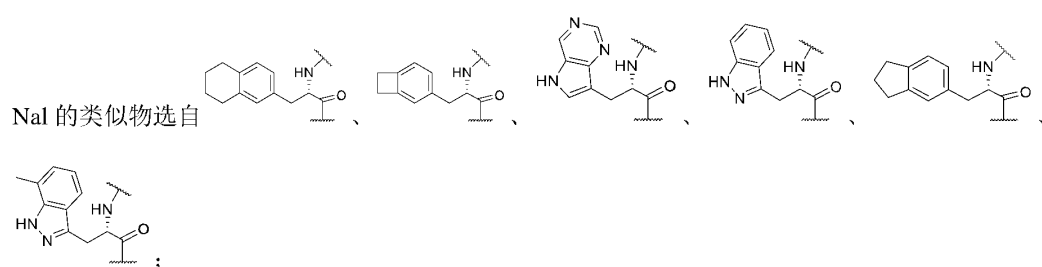


Xa₈选自 Phe, Trp, 2-Nal, 或 Phe, Trp 和 2-Nal 的类似物;

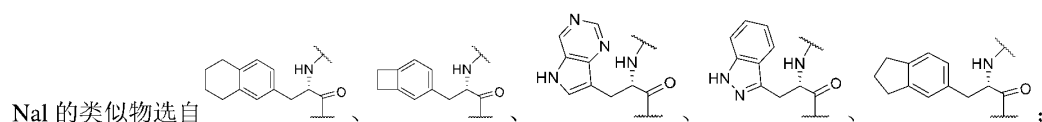
在一些实施方案中, Xa₈选自 Phe, Trp, 2-Nal, 或 Phe, Trp 和 2-Nal 的类似物; 所述 Phe, Trp 和 2-



在一些实施方案中, Xa₈选自 Phe, Trp, 2-Nal, 或 Phe, Trp 和 2-Nal 的类似物; 所述 Phe, Trp 和 2-

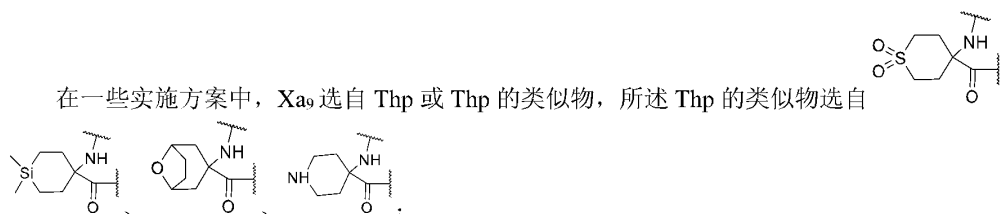


10 在一些实施方案中, Xa₈选自 Phe, Trp, 2-Nal 或 Phe, Trp 和 2-Nal 的类似物; 所述 Phe, Trp 和 2-



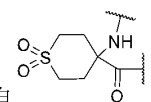
Xa₉选自 Thp 或 Thp 的类似物;

在一些实施方案中, Xa₉选自 Thp 或 Thp 的类似物, 所述 Thp 的类似物选自



15 在一些实施方案中, Xa₉选自 Thp 或 Thp 的类似物, 所述 Thp 的类似物选自

Xa₁₀选自 Glu, Cys 或 Glu 和 Cys 的类似物;



在一些实施方案中，Xa₁₀选自Glu或Glu的类似物；

在一些实施方案中，Xa₁₀选自Glu；

在一些实施方案中，Xa₁₀选自Glu或Cys；

Xa₁₁选自Asn、Lys，或Asn和Lys的类似物；

5 在一些实施方案中，Xa₁₁选自Asn或Lys；

在一些实施方案中，Xa₁₁选自Asn；

在一些实施方案中，Xa₁₁选自Lys；

Xa₁₂选自3-Pal、Phe、Asp，或3-Pal、Phe和Asp的类似物；

在一些实施方案中，Xa₁₂选自3-Pal或Phe；

10 Xa₁₃选自Sarc或Sarc的类似物；

在一些实施方案中，Xa₁₃选自Sarc；

作为选择，Xa₁、Xa₂、Xa₃、Xa₄、Xa₅、Xa₇、Xa₈、Xa₉、Xa₁₀、Xa₁₁、Xa₁₂、Xa₁₃中的任意氨基酸的残基直接缩合或者经过L₁链接从而形成一个或多个肽环；

15 在一些实施方案中，Xa₁、Xa₂、Xa₃、Xa₄、Xa₅、Xa₇、Xa₈、Xa₉、Xa₁₀、Xa₁₁、Xa₁₂、Xa₁₃中的任意氨基酸的残基经过L₁链接从而形成肽环；

在一些实施方案中，Xa₂、Xa₃、Xa₄、Xa₅、Xa₇、Xa₈、Xa₉、Xa₁₀、Xa₁₁、Xa₁₂、Xa₁₃中的任意氨基酸的残基经过L₁链接从而形成肽环；

在一些实施方案中，Xa₂、Xa₃、Xa₄、Xa₅、Xa₇、Xa₈、Xa₉、Xa₁₀、Xa₁₁、Xa₁₂、Xa₁₃中的任意两个氨基酸的残基经过L₁链接从而形成肽环；

20 在一些实施方案中，Xa₂、Xa₃、Xa₄、Xa₅、Xa₇、Xa₈、Xa₉、Xa₁₀、Xa₁₁、Xa₁₂、Xa₁₃中的任意三个氨基酸的残基经过L₁链接从而形成肽环；

作为选择，多肽被反应基团Xa₁、Xa₆、Xa₁₀与分子支架形成的共价键隔开而形成至少含有2个环的多肽环；

在一些实施方案中，2-Nal与Xa₁₂的残基之间经过L₁链接形成肽环；和/或者

25 Xa₉与Xa₁₂的残基之间经过L₁链接形成肽环；和/或者

Lys(Ac)与Xa₇的残基之间经过L₁链接形成肽环；和/或者

Xa₇与Xa₁₁的残基之间经过L₁链接形成肽环；和/或者

2-Nal与Glu的残基之间经过L₁链接形成肽环；和/或者

Xa₁与Glu的残基之间经过L₁链接形成肽环；和/或者

30 Xa₁与Xa₁₀的残基之间经过L₁链接形成肽环；和/或者

Xa₁与Xa₁₁的残基之间经过L₁链接形成肽环；和/或者

2-Nal与Sarc的残基之间经过L₁链接成肽环；和/或者

Xa₉与Sarc的残基之间经过L₁链接形成肽环；和/或者

Xa₁₁与Sarc的残基之间经过L₁链接形成肽环；和/或者

5 Xa₁、Sarc与Glu的残基之间经过L₁链接形成肽环；

在一些实施方案中，Xa₁与Glu的残基之间经过L₁链接形成肽环，Xa₁₁与Sarc的残基之间经过L₁链接形成肽环；

在一些实施方案中，Trp(R₁)与Xa₅的残基之间经过L₁链接形成肽环；

10 R₁选自H、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、4-8元杂环烷基，所述烷基、环烷基、杂环烷基任选进一步被1-4个选自卤素、=O、C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基、CN、OH和NH₂的取代基取代；

在一些实施方案中，R₁选自C₁₋₂烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基，所述烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基任选进一步被1-4个选自F、Cl、Br、=O、甲基、乙基、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、CN、OH和NH₂的取代基取代；

在一些实施方案中，Trp(CH₃)与Lys(Ac)的残基之间经过L₁链接形成肽环；

15 在一些实施方案中，2-Nal与Xa₁₂的残基之间经过L₁链接形成肽环；

在一些实施方案中，Xa₉与Xa₁₂的残基之间经过L₁链接形成肽环；

在一些实施方案中，Lys(Ac)与Xa₇的残基之间经过L₁链接形成肽环；

在一些实施方案中，Xa₇与Xa₁₁的残基之间经过L₁链接形成肽环；

在一些实施方案中，Xa₁与Glu的残基之间经过L₁链接形成肽环；

20 在一些实施方案中，Xa₁与Xa₁₀的残基之间经过L₁链接形成肽环；

在一些实施方案中，Xa₁与Xa₁₁的残基之间经过L₁链接形成肽环；

在一些实施方案中，2-Nal与Sarc的残基之间经过L₁链接成肽环；

在一些实施方案中，Xa₉与Sarc的残基之间经过L₁链接形成肽环；

在一些实施方案中，Xa₁₁与Sarc的残基之间经过L₁链接形成肽环；

25 在一些实施方案中，Xa₁、Sarc与Glu的残基之间经过L₁链接形成肽环；

在一些实施方案中，Xa₁与Xa₆的残基之间经过反应形成肽环；且Trp(R₁)与Xa₅的残基之间直接缩合或者经过L₁链接形成肽环；

在一些实施方案中，Trp(CH₃)与Lys(Ac)的残基之间直接缩合或者经过L₁链接形成肽环；

L₁选自W₁-R^L-W₂；

R^L 选自键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基、 C_{2-4} 亚炔基、3-6 元环烷基、4-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基、6-10 元芳基、 $-(OCH_2CH_2)_a-$ ，所述的亚烷基、亚烯基、亚炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、芳基任选进一步被 1-4 个 R^{L1} 取代；

5 在一些实施方案中， R^L 选自键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基、 C_{2-4} 亚炔基、3-6 元环烷基、4-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基、6-10 元芳基，所述的亚烷基、亚烯基、亚炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、芳基任选进一步被 1-4 个 R^{L1} 取代；

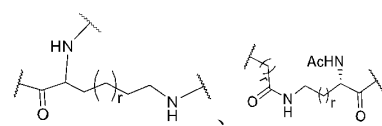
R^{L1} 各自独立地选自卤素、 $=O$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、3-6 元环烷基、 $COOH$ 、 NH_2 、 $-NH-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基，所述的烷基、烷氧基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、 CN 、 OH 和 NH_2 的取代基取代；

10 在一些实施方案中， R^{L1} 各自独立地选自卤素、 $=O$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、3-6 元环烷基、 $COOH$ 、 NH_2 ，所述的烷基、烷氧基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、 CN 、 OH 和 NH_2 的取代基取代；

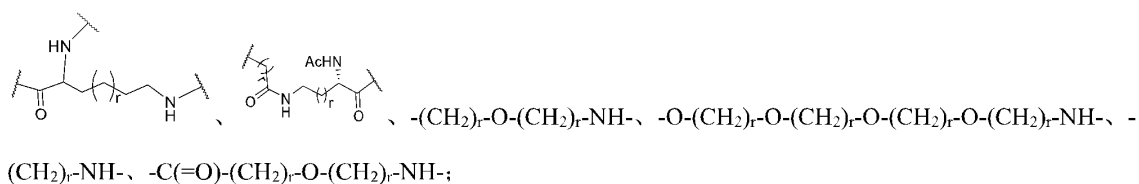
W_1 、 W_2 各自独立地选自键、 C_{1-6} 亚烷基、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{W1}-$ 、 $-CONR^{W1}-$ 、 $-NR^{W1}CO-$ 、 $-C(=O)O-$ 或 $-OC(=O)-$ ，所述亚烷基中的一个或多个 $-CH_2-$ 任选被 1-4 个选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{W1}-$ 或 $-CO-$ 的基团替代，所述亚烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、 $=O$ 、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 CN 、 OH 和 NH_2 的取代基取代；

15 R^{W1} 选自 H 、 C_{1-4} 烷基、卤素；

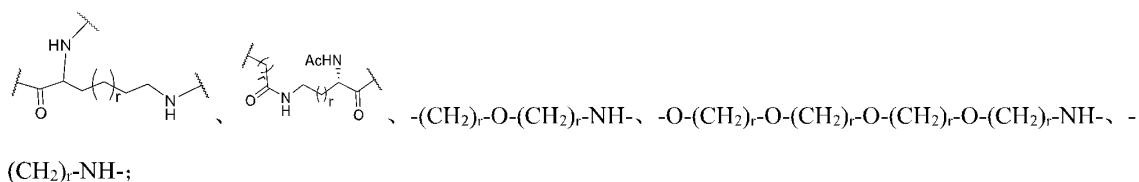
在一些实施方案中， L_1 选自键、乙烯基、丙烯基、丁烯基、 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-C(=O)-$ 、 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-$ 、 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-C(=O)-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-$ 、 $-O-(CH_2)_r-NH-C(=O)-(CH_2)_r-$ 、 $-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-$ 、 $-O-(CH_2)_r-NH-$ 、 C_{1-6} 亚烷基、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-NH-$ 、

20 、 $-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-$ 、 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-$ 、 $-(CH_2)_r-NH-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-$ 、 $-(CH_2)_r-NH-C(=O)-(CH_2)_r-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-(OCH_2CH_2)_a-NH-$ ；

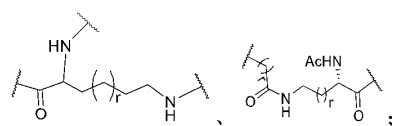
25 在一些实施方案中， L_1 选自键、乙烯基、丙烯基、丁烯基、 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-C(=O)-$ 、 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-$ 、 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-C(=O)-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-$ 、 $-O-(CH_2)_r-NH-C(=O)-(CH_2)_r-$ 、 $-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-$ 、 $-O-(CH_2)_r-NH-$ 、 C_{1-2} 亚烷基、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-NH-$ 、



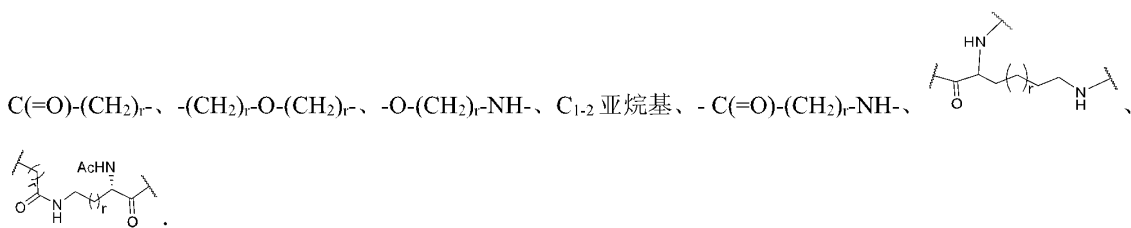
5 在一些实施方案中, L_1 选自键、乙烯基、丙烯基、丁烯基、 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-C(=O)-$ 、 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-$ 、 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-C(=O)-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-$ 、 $-O-(CH_2)_r-NH-C(=O)-(CH_2)_r-$ 、 $-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-$ 、 $-O-(CH_2)_r-NH-$ 、 C_{1-2} 亚烷基、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-NH-$ 、



10 在一些实施方案中, L_1 选自键、乙烯基、丙烯基、丁烯基、 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-C(=O)-$ 、 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-$ 、 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-C(=O)-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-$ 、 $-O-(CH_2)_r-NH-C(=O)-(CH_2)_r-$ 、 $-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-$ 、 $-O-(CH_2)_r-NH-$ 、 C_{1-2} 亚烷基、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-NH-$ 、

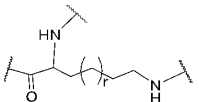


15 在一些实施方案中, L_1 选自键、乙烯基、丙烯基、丁烯基、 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-C(=O)-$ 、 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-$ 、 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-C(=O)-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-$ 、 $-O-(CH_2)_r-NH-C(=O)-(CH_2)_r-$ 、 $-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-$ 、 $-O-(CH_2)_r-NH-$ 、 C_{1-2} 亚烷基、 $-C(=O)-(CH_2)_r-NH-$ 、



20 在一些实施方案中, L_1 选自键、乙烯基、丙烯基、丁烯基、 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-C(=O)-$ 、 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-$ 、 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-$ 、

$(\text{CH}_2)_r\text{-NH-}$ 、 $-\text{C(=O)-}(\text{CH}_2)_r\text{-O-}(\text{CH}_2)_r\text{-NH-C(=O)-}$ 、 $-\text{NH-C(=O)-}$ 、 $-\text{C(=O)-}(\text{CH}_2)_r\text{-O-}(\text{CH}_2)_r\text{-}$ 、 $-\text{O-}(\text{CH}_2)_r\text{-NH-}$

$\text{C(=O)-}(\text{CH}_2)_r\text{-}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{-O-}(\text{CH}_2)_r\text{-}$ 、 $-\text{O-}(\text{CH}_2)_r\text{-NH-}$ 、 C_{1-2} 亚烷基、 $-\text{C(=O)-}(\text{CH}_2)_r\text{-NH-}$ 、 ;

r 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10;

在一些实施方案中, r 选自 0、1、2、3、4 或 5;

5 在一些实施方案中, r 选自 0、1、2 或 3;

a 选自 0-10 的任意整数;

在一些实施方案中, a 选自 1、2、3、4、5 或 6;

在一些实施方案中, a 选自 3、4、5 或 6;

并且所述肽化合物任选地与保护基团连接;

10 所述保护基团选自 Ac、戊二酰基、琥珀酰基、 NH_2 或 OH ;

无特殊说明的情况下, 本发明所述保护基团 Ac、戊二酰基、琥珀酰基与氨基酸 N 端相连; 所述保护基团 NH_2 、 OH 与氨基酸 C 端相连;

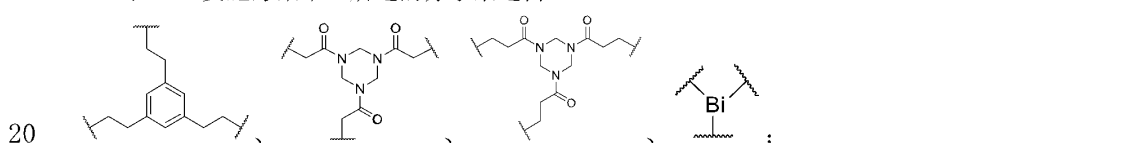
在一些实施方案中, N-端和 C-端存在或不存在保护基团;

在一些实施方案中, N-端和 C-端存在保护基团, 所述保护基团选自 Ac 或 NH_2 ;

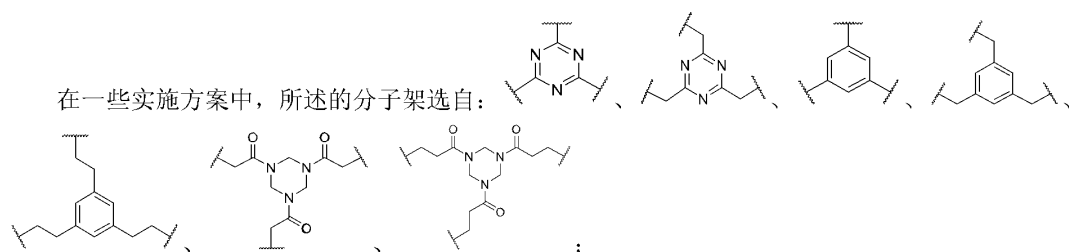
15 在一些实施方案中, N-端和 C-端不存在保护基团, 条件是: (1)、当 N-端的 Xa_1 与其他氨基酸的残基经过 L_1 链接时, N-端的保护基团不存在;

(2)、当 C-端的 Sarc 与其他氨基酸的残基经过 L_1 链接时, C-端的保护基团不存在; 作为选择, 多肽被反应基团 Xa_1 、 Xa_6 、 Xa_{10} 与分子支架形成的共价键隔开而形成至少含有 2 个环的多肽环;

在一些实施方案中, 所述的分子架选自:

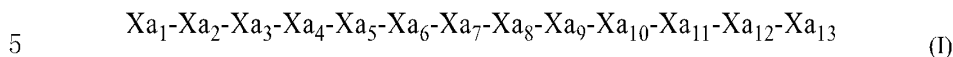


在一些实施方案中, 所述的分子架选自:



条件是：所述肽化合物不选自如下结构：(Ac)Pen-Asn-Thr-Trp(CH₃)-Lys(Ac)-Pen-Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-Thp-Glu-Asn-[3-Pal]-Sarc(NH₂)，其中 Pen 与 Pen 之间形成二硫键。

作为本发明的更具体的第一技术方案，本发明提供了一种环肽化合物，其立体异构体或者其药学上可接受的盐或溶剂化物或二聚体，其中所述肽化合物具有式(I)的氨基酸序列：



其中 Xa₁ 与 Xa₆ 各自独立地选自 Pen、Pcn、Asn、Ala、Ala(3-amino)、Ala(2-ethyne)、Ala(3-azido)、Ala(2-ethene)、Val(2-ethene)、Asp、2,4-二氨基丁酸、Ser、Cys、Hcys、Glu，且 Xa₁ 与 Xa₆ 的残基之间经过反应形成肽环或者经 L₁ 形成环肽；在一些实施方案中，Xa₁ 与 Xa₆ 各自独立地选自 Pen、Asn、Ala、Ala(3-amino)、Ala(2-ethyne)、Ala(3-azido)、Ala(2-ethene)、Val(2-ethene)、Asp、2,4-二氨基丁酸、Ser、Cys、Hcys、Glu，且 Xa₁ 与 Xa₆ 的残基之间经过反应形成肽环；

Xa₂ 选自 Asn、His，或 Asn、His 的类似物；

Xa₃ 选自 Thr 或 Thr 的类似物；

Xa₄ 选自 Trp 或 Trp 的类似物；

Xa₅ 选自 Lys、Gln、Arg、Cit，或 Lys、Gln、Cit、Arg 的类似物；

15 Xa₇ 选自 Phe 或 Phe 的类似物；

Xa₈ 选自 Phe、Trp、2-Nal，或 Phe、Trp、2-Nal 的类似物；

Xa₉ 选自 Thp 或 Thp 的类似物；

Xa₁₀ 选自 Glu、Cys，或 Glu、Cys 的类似物；

Xa₁₁ 选自 Asn、Lys，或 Asn、Lys 的类似物；

20 Xa₁₂ 选自 3-Pal、Phe、Asp，或 3-Pal、Phe、Asp 的类似物；

Xa₁₃ 选自 Sarc 或 Sarc 的类似物；

作为选择，Xa₁、Xa₂、Xa₃、Xa₄、Xa₅、Xa₇、Xa₈、Xa₉、Xa₁₀、Xa₁₁、Xa₁₂、Xa₁₃ 中的任意氨基酸的残基直接缩合或者经过 L₁ 链接从而形成一个或多个肽环；

L₁ 选自 W₁-R^L-W₂；

25 R^L 选自键、C₁₋₆ 亚烷基、C₂₋₄ 亚烯基、C₂₋₄ 亚炔基、3-6 元环烷基、4-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基、6-10 元芳基、-(OCH₂CH₂)_a-，所述的亚烷基、亚烯基、亚炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、芳基任选进一步被 1-4 个 R^{L1} 取代；在一些实施方案中，R^L 选自键、C₁₋₆ 亚烷基、C₂₋₄ 亚烯基、C₂₋₄ 亚炔基、3-6 元环烷基、4-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基、6-10 元芳基，所述的亚烷基、亚烯基、亚炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、芳基任选进一步被 1-4 个 R^{L1} 取代；

a 选自 0-10 的任意整数;

R^{L1} 各自独立地选自卤素、=O、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、3-6 元环烷基、COOH、 NH_2 、-NH- $C(=O)-C_{1-4}$ 烷基, 所述的烷基、烷氧基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、CN、OH 和 NH_2 的取代基取代;

5 W_1 、 W_2 各自独立地选自键、 C_{1-6} 亚烷基、-O-、-S-、- NR^{W1} -、-CONR W1 -、-NR W1 CO-、- $C(=O)O$ -或-OC(=O)-, 所述亚烷基中的一个或多个- CH_2 -任选被 1-4 个选自-O-、-S-、- NR^{W1} -或-CO-的基团替代, 所述亚烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、CN、OH 和 NH_2 的取代基取代;

R^{W1} 选自 H、 C_{1-4} 烷基、卤素;

并且所述肽化合物任选地与保护基团连接;

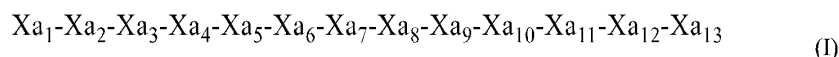
10 所述保护基团选自 Ac、戊二酰基、琥珀酰基、 NH_2 或 OH;

作为选择, 多肽被反应基团 Xa_1 、 Xa_6 、 Xa_{10} 与分子支架形成的共价键隔开而形成至少含有 2 个环的多肽环;

作为选择, 所述肽化合物任选地在 Xa_1 处或在 Xa_5 处缀合修饰性基团; 或者作为选择, 所述肽化合物任选地在 Xa_1 处、 Xa_5 处或 Xa_7 处缀合修饰性基团;

15 条件是: 所述肽化合物不选自如下结构: (Ac)Pen-Asn-Thr-Trp(CH_3)-Lys(Ac)-Pen-Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-Thp-Glu-Asn-[3-Pal]-Sarc(NH_2), 其中 Pen 与 Pen 之间形成二硫键。

进一步的, 其中所述肽化合物具有式(I)的氨基酸序列:



其中 Xa_1 与 Xa_6 各自独立地选自 Pen、Asn、Ala、Ala(3-amino)、Ala(2-ethyne)、Ala(3-azido)、Ala(2-ethene)、Val(2-ethene)、Asp、2,4-二氨基丁酸、Ser、Cys、Hcys、Glu, 且 Xa_1 与 Xa_6 的残基之间经过反应形成肽环;

Xa_2 选自 Asn、His, 或 Asn 和 His 的类似物;

Xa_3 选自 Thr 或 Thr 的类似物;

Xa_4 选自 Trp 或 Trp 的类似物;

25 Xa_5 选自 Lys、Gln、Arg、Cit, 或 Lys、Gln、Cit、Arg 的类似物; 在一些实施方案中, Xa_5 选自 Lys、Gln、Arg, 或 Lys、Gln、Arg 的类似物;

Xa_7 选自 Phe 或 Phe 的类似物;

Xa_8 选自 Phe、Trp、2-Nal, 或 Phe、Trp、2-Nal 的类似物;

Xa_9 选自 Thp 或 Thp 的类似物;

Xa₁₀ 选自 Glu、Cys, 或 Glu、Cys 的类似物;

Xa₁₁ 选自 Asn、Lys, 或 Asn、Lys 的类似物;

Xa₁₂ 选自 3-Pal、Phe、Asp, 或 3-Pal、Phe、Asp 的类似物;

Xa₁₃ 选自 Sarc 或 Sarc 的类似物;

- 5 作为选择, Xa₁、Xa₂、Xa₃、Xa₄、Xa₅、Xa₇、Xa₈、Xa₉、Xa₁₀、Xa₁₁、Xa₁₂、Xa₁₃ 中的任意氨基酸的残基直接缩合或者经过 L₁ 链接从而形成一个或多个肽环; 在一些实施方案中, Xa₁、Xa₂、Xa₃、Xa₄、Xa₅、Xa₇、Xa₈、Xa₉、Xa₁₀、Xa₁₁、Xa₁₂、Xa₁₃ 中的任意氨基酸的残基经过 L₁ 链接从而形成一个或多个肽环;

L₁ 选自 W₁-R^L-W₂;

- 10 R^L 选自键、C₁₋₆ 亚烷基、C₂₋₄ 亚烯基、C₂₋₄ 亚炔基、3-6 元环烷基、4-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基、6-10 元芳基, 所述的亚烷基、亚烯基、亚炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、芳基任选进一步被 1-4 个 R^{L1} 取代;

R^{L1} 各自独立地选自卤素、=O、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、3-6 元环烷基、COOH、NH₂、-NH-C(=O)-C₁₋₄ 烷基, 所述的烷基、烷氧基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、CN、OH 和 NH₂ 的取代基取代;

- 15 W₁、W₂ 各自独立地选自键、C₁₋₆ 亚烷基、-O-、-S-、-NR^{W1}-、-CONR^{W1}-、-NR^{W1}CO-、-C(=O)O-或-OC(=O)-, 所述亚烷基中的一个或多个-CH₂-任选被 1-4 个选自-O-、-S-、-NR^{W1}-或-CO-的基团替代, 所述亚烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、CN、OH 和 NH₂ 的取代基取代;

R^{W1} 选自 H、C₁₋₄ 烷基、卤素;

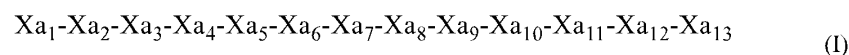
并且所述肽化合物任选地与保护基团连接;

- 20 所述保护基团选自 Ac、戊二酰基、琥珀酰基、NH₂ 或 OH;

作为选择, 多肽被反应基团 Xa₁、Xa₆、Xa₁₀ 与分子支架形成的共价键隔开而形成至少含有 2 个多肽环;

条件是: 所述肽化合物不选自如下结构: (Ac)Pen-Asn-Thr-Trp(CH₃)-Lys(Ac)-Pen-Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-Thp-Glu-Asn-[3-Pal]-Sarc(NH₂), 其中 Pen 与 Pen 之间形成二硫键。

- 25 进一步的, 其中所述肽化合物具有式(I)的氨基酸序列:



其中 Xa₁ 与 Xa₆ 各自独立地选自 Pen、Asn、Ala、Ala(3-amino)、Ala(2-ethyne)、Ala(3-azido)、Ala(2-ethene)、Val(2-ethene)、Asp、2,4-二氨基丁酸、Ser、Cys、Hcys、Glu, 且 Xa₁ 与 Xa₆ 的残基之间经过反应形成肽环;

Xa₂选自 Asn, His 或 Asn 和 His 的类似物;

Xa₃选自 Thr 或 Thr 的类似物;

Xa₄选自 Trp 或 Trp 的类似物;

Xa₅选自 Lys, Gln, Arg 或 Lys, Gln 和 Arg 的类似物;

5 Xa₇选自 Phe 或 Phe 的类似物;

Xa₈选自 Phe, Trp, 2-Nal 或 Phe, Trp 和 2-Nal 的类似物;

Xa₉选自 Thp 或 Thp 的类似物;

Xa₁₀选自 Glu, Cys 或 Glu 和 Cys 的类似物;

Xa₁₁选自 Asn、Lys 或 Asn 和 Lys 的类似物;

10 Xa₁₂选自 3-Pal、Phe、Asp 或 3-Pal、Phe 和 Asp 的类似物;

Xa₁₃选自 Sarc 或 Sarc 的类似物;

作为选择, Xa₁、Xa₂、Xa₃、Xa₄、Xa₅、Xa₇、Xa₈、Xa₉、Xa₁₀、Xa₁₁、Xa₁₂、Xa₁₃ 中的任意氨基酸的残基经过 L₁ 链接从而形成一个或多个肽环;

L₁ 选自 W₁-R^L-W₂;

15 R^L 选自键、C₁₋₆ 亚烷基、C₂₋₄ 亚烯基、C₂₋₄ 亚炔基、3-6 元环烷基、4-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基、6-10 元芳基, 所述的亚烷基、亚烯基、亚炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、芳基任选进一步被 1-4 个 R^{L1} 取代;

R^{L1} 各自独立地选自卤素、=O、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、3-6 元环烷基、COOH、NH₂、-NH-C(=O)-C₁₋₄ 烷基, 所述的烷基、烷氧基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、CN、OH 和 NH₂ 的取代基取代;

20 W₁、W₂ 各自独立地选自键、C₁₋₆ 亚烷基、-O-、-S-、-NR^{W1}-、-CONR^{W1}-、-NR^{W1}CO-、-C(=O)O-或-OC(=O)-, 所述亚烷基中的一个或多个-CH₂-任选被 1-4 个选自-O-、-S-、-NR^{W1}-或-CO-的基团替代, 所述亚烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、CN、OH 和 NH₂ 的取代基取代;

R^{W1} 选自 H、C₁₋₄ 烷基、卤素;

并且所述肽化合物任选地与保护基团连接;

25 所述保护基团选自 Ac、戊二酰基、琥珀酰基、NH₂ 或 OH;

条件是: 所述肽化合物不选自如下结构: (Ac)Pen-Asn-Thr-Trp(CH₃)-Lys(Ac)-Pen-Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-Thp-Glu-Asn-[3-Pal]-Sarc(NH₂), 其中 Pen 与 Pen 之间形成二硫键。

进一步的, 其中所述肽化合物具有式(I)的氨基酸序列:

Xa₁-Xa₂-Xa₃-Xa₄-Xa₅-Xa₆-Xa₇-Xa₈-Xa₉-Xa₁₀-Xa₁₁-Xa₁₂-Xa₁₃ (I)

其中 X_{a1} 与 X_{a6} 各自独立地选自 Pen、Asn、Ala、Ala(3-amino)、Ala(2-ethyne)、Ala(3-azido)、Ala(2-ethene)、Val(2-ethene)，且 X_{a1} 与 X_{a6} 的残基之间经过反应形成肽环；

X_{a2} 选自 Asn，His 或 Asn 和 His 的类似物；

X_{a3} 选自 Thr 或 Thr 的类似物；

5 X_{a4} 选自 Trp 或 Trp 的类似物；

X_{a5} 选自 Lys 或 Lys 的类似物；

X_{a7} 选自 Phe 或 Phe 的类似物；

X_{a8} 选自 Phe，Trp，2-Nal 或 Phe，Trp 和 2-Nal 的类似物；

X_{a9} 选自 Thp 或 Thp 的类似物；

10 X_{a10} 选自 Glu 或 Glu 的类似物；

X_{a11} 选自 Asn、Lys 或 Asn 和 Lys 的类似物；

X_{a12} 选自 3-Pal、Phe、Asp 或 3-Pal、Phe 和 Asp 的类似物；

X_{a13} 选自 Sarc 或 Sarc 的类似物；

15 作为选择， X_{a2} 、 X_{a3} 、 X_{a4} 、 X_{a5} 、 X_{a7} 、 X_{a8} 、 X_{a9} 、 X_{a10} 、 X_{a11} 、 X_{a12} 、 X_{a13} 中的任意氨基酸的残基经过 L_1 链接从而形成肽环；

L_1 选自 $W_1-R^L-W_2$ ；

R^L 选自键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基、 C_{2-4} 亚炔基、3-6 元环烷基、4-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基、6-10 元芳基，所述的亚烷基、亚烯基、亚炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、芳基任选进一步被 1-4 个 R^{L1} 取代；

20 R^{L1} 各自独立地选自卤素、=O、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、3-6 元环烷基、COOH、 NH_2 ，所述的烷基、烷氧基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、CN、OH 和 NH_2 的取代基取代；

W_1 、 W_2 各自独立地选自键、 C_{1-6} 亚烷基、-O-、-S-、- NR^{W1} -、-CONR^{W1}-、-NR^{W1}CO-、-C(=O)O-或-OC(=O)-，所述亚烷基中的一个或多个-CH₂-任选被 1-4 个选自-O-、-S-、- NR^{W1} -或-CO-的基团替代，所述亚烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、CN、OH 和 NH_2 的取代基取代；

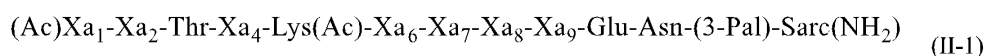
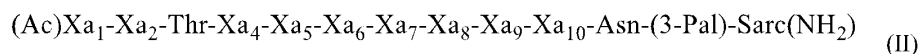
R^{W1} 选自 H、 C_{1-4} 烷基、卤素；

25 并且所述肽化合物任选地与保护基团连接；

所述保护基团选自 Ac、戊二酰基、琥珀酰基、 NH_2 或 OH；

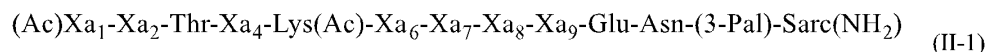
条件是：所述肽化合物不选自如下结构：(Ac)Pen-Asn-Thr-Trp(CH₃)-Lys(Ac)-Pen-Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-Thp-Glu-Asn-[3-Pal]-Sarc(NH_2)，其中 Pen 与 Pen 之间形成二硫键。

30 作为本发明的更具体的第二技术方案，所述肽化合物，其立体异构体或者其药学上可接受的盐或溶剂化物或二聚体，其中所述肽化合物具有式(II)、式(II-1)的氨基酸序列：



其中, Xa_1 与 Xa_6 的残基之间经过反应形成肽环; 或者 Xa_1 与 Xa_6 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环;
其他基团定义与前文任意技术方案一致。

5 进一步的, 其中所述肽化合物具有式(II-1)的氨基酸序列:

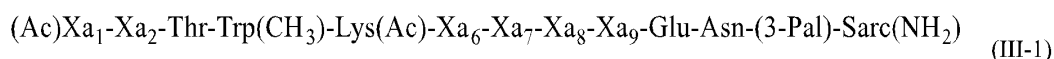
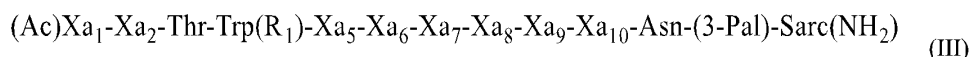


其中, Xa_1 与 Xa_6 的残基之间经过反应形成肽环;

其他基团定义与前文任意技术方案一致。

作为本发明的更具体的第三技术方案, 其中所述肽化合物, 其立体异构体或者其药学上可接受的盐或

10 溶剂化物或二聚体, 其中所述肽化合物具有式(III)、式(III-1)的氨基酸序列:



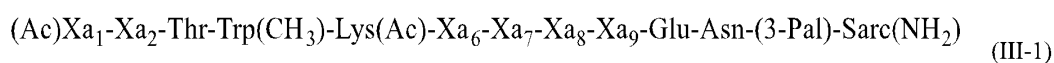
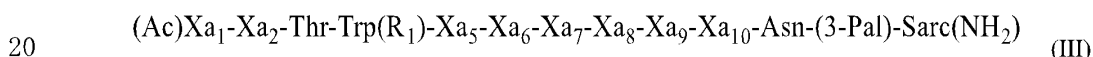
其中, Xa_1 与 Xa_6 的残基之间经过反应形成肽环; 或者 Xa_1 与 Xa_6 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环;
且 $\text{Trp(R}_1\text{)}$ 与 Xa_5 的残基之间直接缩合或者经过 L_1 链接形成肽环;

15 或 $\text{Trp(CH}_3\text{)}$ 与 Lys(Ac) 的残基之间直接缩合或者经过 L_1 链接形成肽环;

或 Xa_1 、 Xa_6 、 Xa_{10} 与分子架形成双环肽;

R_1 选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、4-8 元杂环烷基, 所述烷基、环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、 $=\text{O}$ 、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、CN、OH 和 NH_2 的取代基取代;

进一步的, 其中所述肽化合物具有式(III)、式(III-1)的氨基酸序列:



其中, Xa_1 与 Xa_6 的残基之间经过反应形成肽环;

且 $\text{Trp(R}_1\text{)}$ 与 Xa_5 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环;

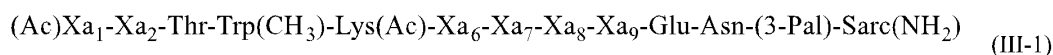
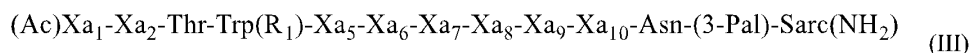
或 $\text{Trp(CH}_3\text{)}$ 与 Lys(Ac) 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环;

25 或 Xa_1 、 Xa_6 、 Xa_{10} 与分子架形成双环肽;

R_1 选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、4-8 元杂环烷基, 所述烷基、环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、 $=\text{O}$ 、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、CN、OH 和 NH_2 的取代基取代;

其他基团定义与前文任意技术方案一致。

进一步的，其中所述肽化合物具有式(III-1)的氨基酸序列：



5 其中， Xa_1 与 Xa_6 的残基之间经过反应形成肽环；

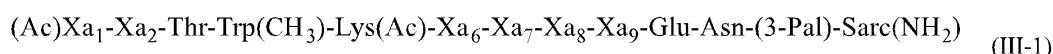
且 $\text{Trp}(\text{R}_1)$ 与 Xa_5 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环；

或 $\text{Trp}(\text{CH}_3)$ 与 $\text{Lys}(\text{Ac})$ 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环；

R_1 选自 H 、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、4-8 元杂环烷基，所述烷基、环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、 $=\text{O}$ 、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 CN 、 OH 和 NH_2 的取代基取代；

10 其他基团定义与前文任意技术方案一致。

进一步的，其中所述肽化合物具有式(III-1)的氨基酸序列：

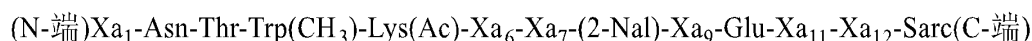
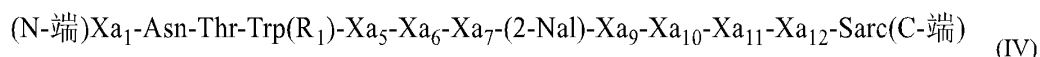


其中， Xa_1 与 Xa_6 的残基之间经过反应形成肽环；

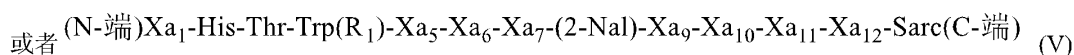
且 $\text{Trp}(\text{CH}_3)$ 与 $\text{Lys}(\text{Ac})$ 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环；

15 其他基团定义与前文任意技术方案一致。

作为本发明的更具体的第四技术方案，其中所述肽化合物，其立体异构体或者其药学上可接受的盐或溶剂化物或二聚体，其中所述肽化合物具有式(IV)、式(IV-1)或式(V)的氨基酸序列：



20 (IV-1)



其中， Xa_1 与 Xa_6 的残基之间经过反应形成肽环；或者 Xa_1 与 Xa_6 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环；

N-端 和 C-端 存在或不存在保护基团；

或者 N-端 缀合修饰性基团；

25 2-Nal 与 Xa_{12} 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环；和/或者

Xa_9 与 Xa_{12} 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环；和/或者

$\text{Lys}(\text{Ac})$ 与 Xa_7 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环；和/或者

Xa_7 与 Xa_{11} 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环；和/或者

2-Nal 与 Glu 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环；和/或者

Xa_1 与 Glu 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环；和/或者

Xa_1 与 Xa_{11} 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环；和/或者

Xa_1 与 Xa_{10} 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环；和/或者

5 2-Nal 与 Sarc 的残基之间经过 L_1 链接成肽环；和/或者

Xa_9 与 Sarc 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环；和/或者

Xa_{11} 与 Sarc 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环；和/或者

Xa_1 、Sarc 与 Glu 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环；和/或者

或 Xa_1 、 Xa_6 、 Xa_{10} 与分子架形成双环肽；

10 R_1 选自 C_{1-2} 烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基，所述烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基
任选进一步被 1-4 个选自 F、Cl、Br、=O、甲基、乙基、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-$
 CHF_2 、 $-CF_3$ 、CN、OH 和 NH_2 的取代基取代；

条件是：(1)、当 N-端的 Xa_1 与其他氨基酸的残基经过 L_1 链接时，N-端的保护基团不存在；

(2)、当 C-端的 Sarc 与其他氨基酸的残基经过 L_1 链接时，C-端的保护基团不存在；

15 其他基团定义与前文任意技术方案一致。

进一步的，其中所述肽化合物具有式(IV)、式(IV-1)的氨基酸序列：

(N-端) Xa_1 -Asn-Thr-Trp(R_1)- Xa_5 - Xa_6 - Xa_7 -(2-Nal)- Xa_9 - Xa_{10} - Xa_{11} - Xa_{12} -Sarc(C-端) (IV)

(N-端) Xa_1 -Asn-Thr-Trp(CH_3)-Lys(Ac)- Xa_6 - Xa_7 -(2-Nal)- Xa_9 -Glu- Xa_{11} - Xa_{12} -Sarc(C-端) (IV-

1) 其中， Xa_1 与 Xa_6 的残基之间经过反应形成肽环；

20 N-端和 C-端存在或不存在保护基团；2-Nal 与 Xa_{12} 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环；和/或者

Xa_9 与 Xa_{12} 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环；和/或者

Lys(Ac)与 Xa_7 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环；和/或者

Xa_7 与 Xa_{11} 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环；和/或者

2-Nal 与 Glu 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环；和/或者

25 Xa_1 与 Glu 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环；和/或者

Xa_1 与 Xa_{11} 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环；和/或者

Xa_1 与 Xa_{10} 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环；和/或者

2-Nal 与 Sarc 的残基之间经过 L_1 链接成肽环；和/或者

Xa_9 与 Sarc 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环；和/或者

Xa₁₁ 与 Sarc 的残基之间经过 L₁ 链接形成肽环；和/或者

Xa₁、Sarc 与 Glu 的残基之间经过 L₁ 链接形成肽环；

R₁ 选自 C₁₋₂ 烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基，所述烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基
任选进一步被 1-4 个选自 F、Cl、Br、=O、甲基、乙基、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂F、-

5 CHF₂、-CF₃、CN、OH 和 NH₂ 的取代基取代；

条件是：(1)、当 N-端的 Xa₁ 与其他氨基酸的残基经过 L₁ 链接时，N-端的保护基团不存在；

(2)、当 C-端的 Sarc 与其他氨基酸的残基经过 L₁ 链接时，C-端的保护基团不存在；

其他基团定义与前文任意技术方案一致。

进一步的，其中所述肽化合物具有式(IV-1)的氨基酸序列：

10 (N-端)Xa₁-Asn-Thr-Trp(CH₃)-Lys(Ac)-Xa₆-Xa₇-(2-Nal)-Xa₉-Glu-Xa₁₁-Xa₁₂-Sarc(C-端) (IV-
1)

其中，Xa₁ 与 Xa₆ 的残基之间经过反应形成肽环；

N-端和 C-端存在或不存在保护基团；

2-Nal 与 Xa₁₂ 的残基之间经过 L₁ 链接形成肽环；和/或者

15 Xa₉ 与 Xa₁₂ 的残基之间经过 L₁ 链接形成肽环；和/或者

Lys(Ac)与 Xa₇ 的残基之间经过 L₁ 链接形成肽环；和/或者

Xa₇ 与 Xa₁₁ 的残基之间经过 L₁ 链接形成肽环；和/或者

2-Nal 与 Glu 的残基之间经过 L₁ 链接形成肽环；和/或者

Xa₁ 与 Glu 的残基之间经过 L₁ 链接形成肽环；和/或者

20 Xa₁ 与 Xa₁₁ 的残基之间经过 L₁ 链接形成肽环；和/或者

2-Nal 与 Sarc 的残基之间经过 L₁ 链接成肽环；和/或者

Xa₉ 与 Sarc 的残基之间经过 L₁ 链接形成肽环；和/或者

Xa₁₁ 与 Sarc 的残基之间经过 L₁ 链接形成肽环；和/或者

Xa₁、Sarc 与 Glu 的残基之间经过 L₁ 链接形成肽环；

25 条件是：(1)、当 N-端的 Xa₁ 与其他氨基酸的残基经过 L₁ 链接时，N-端的保护基团不存在；

(2)、当 C-端的 Sarc 与其他氨基酸的残基经过 L₁ 链接时，C-端的保护基团不存在；

其他基团定义与前文任意技术方案一致。作为本发明的更具体的第五技术方案，所述肽化合物，其立体异构体或者其药学上可接受的盐或溶剂化物或二聚体，其中

Xa_1 与 Xa_6 的残基之间经过反应形成肽环或者经 L_1 形成环肽, 且 Xa_4 与 Xa_5 、 Xa_1 与 Xa_{10} 、 Xa_8 与 Xa_{10} 、 Xa_8 与 Xa_{12} 、 Xa_8 与 Xa_{13} 、 Xa_9 与 Xa_{13} 、 Xa_5 与 Xa_7 、 Xa_{11} 与 Xa_{13} 、 Xa_1 与 Xa_{11} 、 Xa_7 与 Xa_{11} 中的一组或两组的残基之间直接缩合或者经过 L_1 链接形成肽环;

或 Xa_1 、 Xa_6 、 Xa_{10} 与分子架形成双环肽;

5 其他基团定义与前文任意技术方案一致。

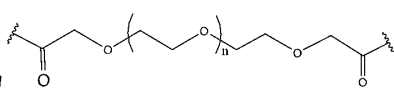
进一步的, 所述肽化合物, 其立体异构体或者其药学上可接受的盐或溶剂化物或二聚体, 其中 Xa_1 与 Xa_6 的残基之间经过反应形成肽环, 且 Xa_4 与 Xa_5 、 Xa_1 与 Xa_{10} 、 Xa_8 与 Xa_{10} 、 Xa_8 与 Xa_{12} 、 Xa_8 与 Xa_{13} 、 Xa_9 与 Xa_{13} 、 Xa_5 与 Xa_7 、 Xa_{11} 与 Xa_{13} 、 Xa_1 与 Xa_{11} 、 Xa_7 与 Xa_{11} 中的一组或两组的残基之间直接缩合或者经过 L_1 链接形成肽环;

10 或 Xa_1 、 Xa_6 、 Xa_{10} 与分子架形成双环肽;

其他基团定义与前文任意技术方案一致。

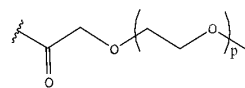
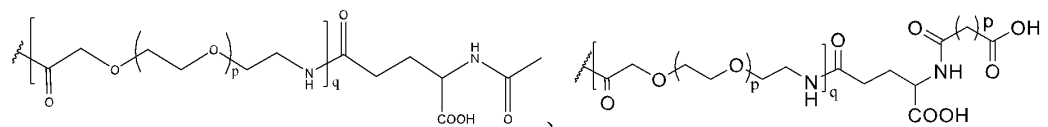
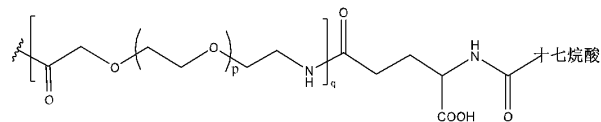
作为本发明的更具体的第六技术方案, 所述肽化合物, 其立体异构体或者其药学上可接受的盐或溶剂化物或二聚体, 其中所述肽化合物与肽化合物中氨基酸残基经过聚乙二醇链相连, 形成二聚体化合物; 所

述聚乙二醇链为



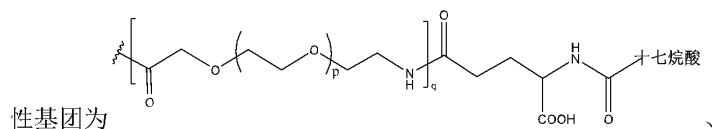
15 n 选自 0-99 的任意整数;

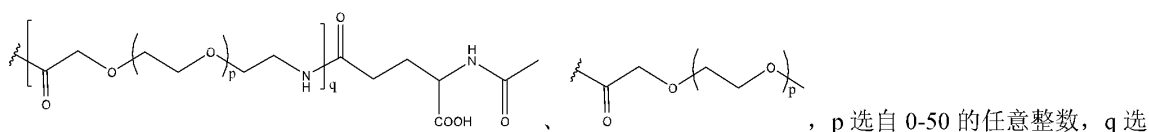
其他基团定义与前文任意技术方案一致。作为本发明的更具体的第七技术方案, 所述肽化合物, 其立体异构体或者其药学上可接受的盐或溶剂化物或二聚体, 其中所述修饰性基团为



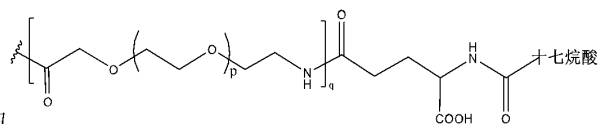
20 , p 选自 0-50 的任意整数, q 选自 0-50 的任意整数; 在一些实施方案中, 所述修饰

性基团为



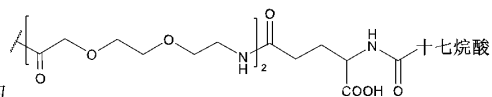


其他基团定义与前文任意技术方案一致。

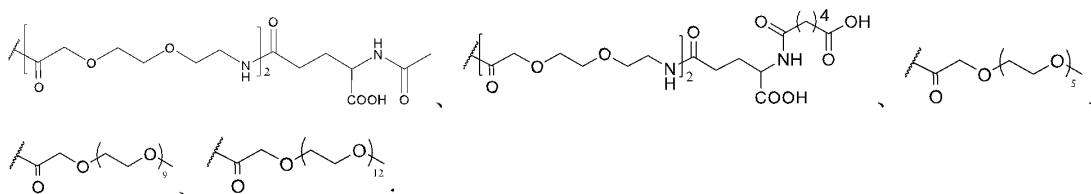


进一步的, 其中所述修饰性基团为

其他基团定义与前文任意技术方案一致。

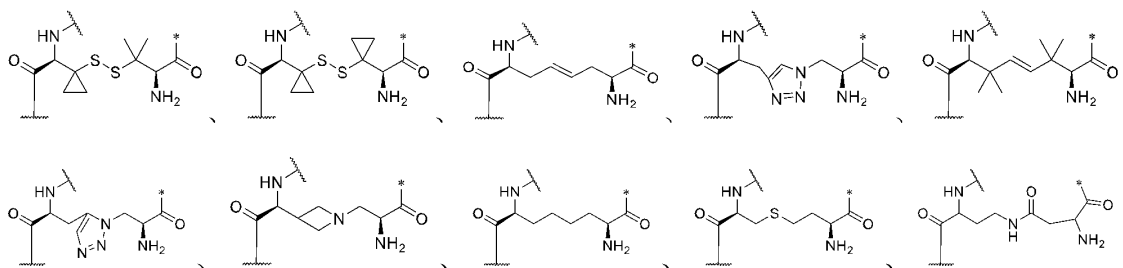
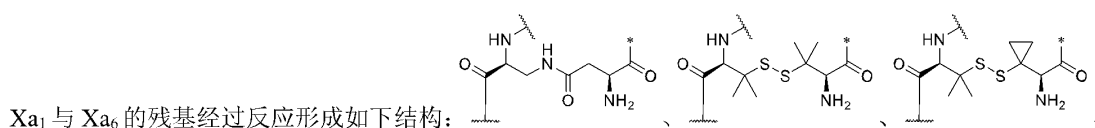


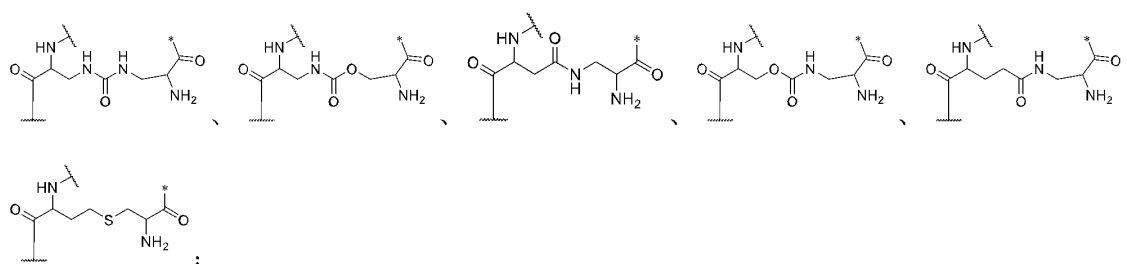
进一步的, 其中所述修饰性基团为



其他基团定义与前文任意技术方案一致。

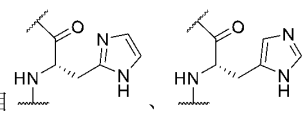
作为本发明的更具体的第八技术方案, 其中所述肽化合物, 其立体异构体或者其药学上可接受的盐或溶剂化物或二聚体, 其中

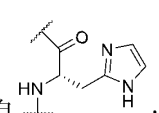
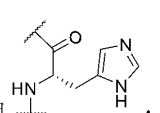




其中 * 端为 Xa₁ 端, Xa₁ 与 Xa₂ 通过 * 位置连接, NH₂ 末端与保护基团相连; 或者 * 端为 Xa₁ 端,

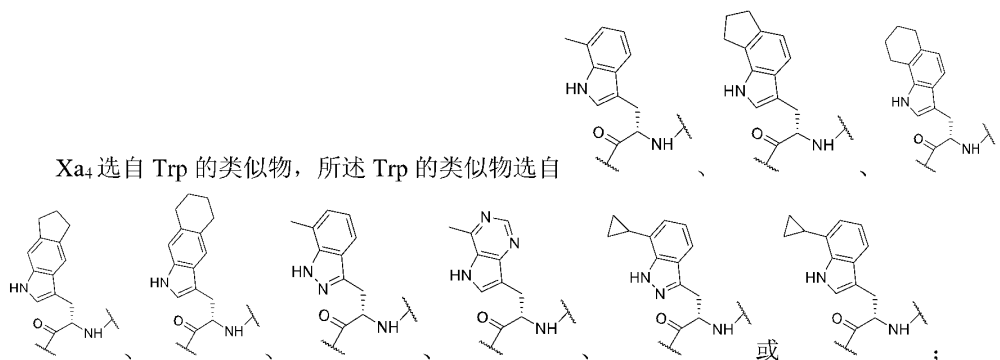
Xa₁ 与 Xa₂ 通过 * 位置连接, NH₂ 末端与保护基团相连或 NH₂ 末端缀合修饰性基团;

5 Xa₂ 选自 Asn、His、或 His 的类似物, 所述 His 的类似物选自  ; 或者所述

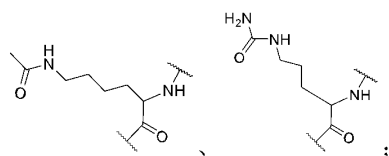
His 的类似物选自  ; 或者所述 His 的类似物选自  ;

Xa₃ 选自 Thr;

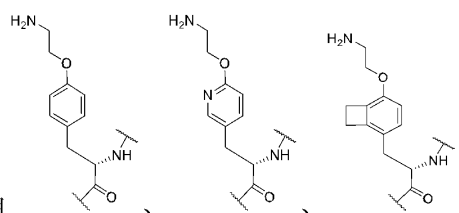
Xa₄ 选自 Trp 的类似物, 所述 Trp 的类似物选自



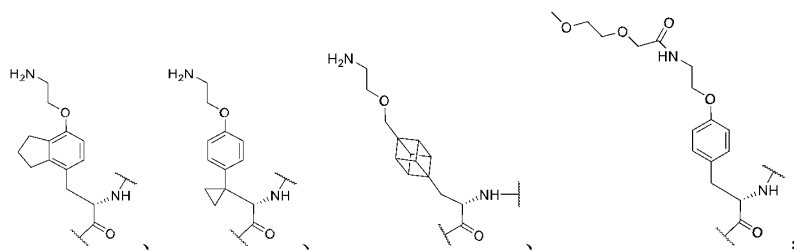
10 Xa₅ 选自 Lys, Gln, Arg, Cit, 或 Arg、Lys 的类似物, 所述 Arg、Lys 的类似物选自



或者作为选择, Xa₅ 残基缀合修饰性基团;

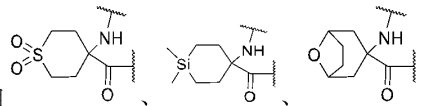
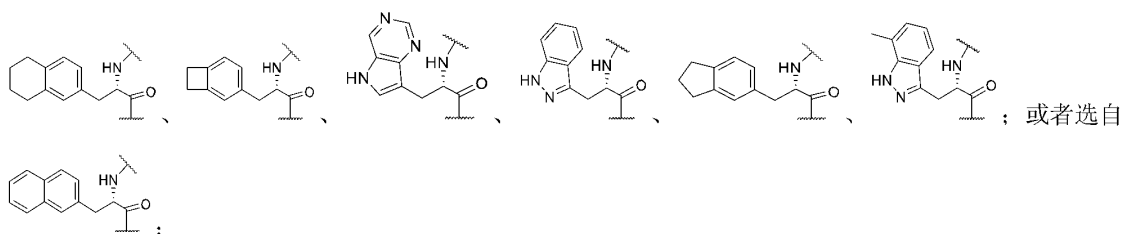


Xa₇选自Phe或Phe的类似物,所述Phe的类似物选自

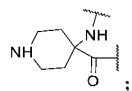


或者作为选择, Xa₇残基缀合修饰性基团;

Xa₈选自 Phe, Trp, 2-Nal, 或 Phe, Trp 和 2-Nal 的类似物; 所述 Phe, Trp 和 2-Nal 的类似物选自



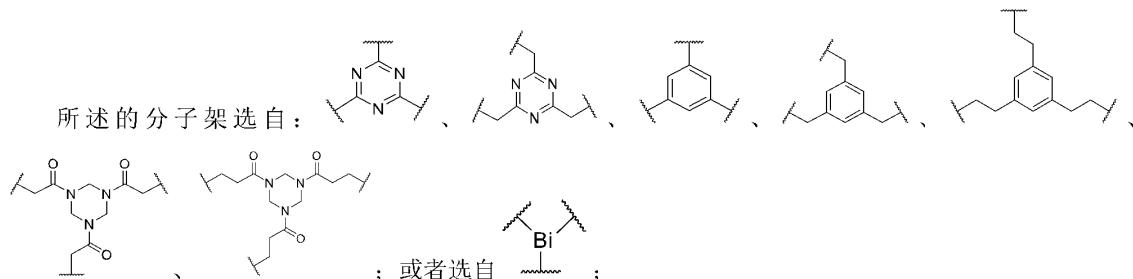
Xa₉选自Thp或Thp的类似物,所述Thp的类似物选自



Xa₁₀选自 Glu 或 Cys;

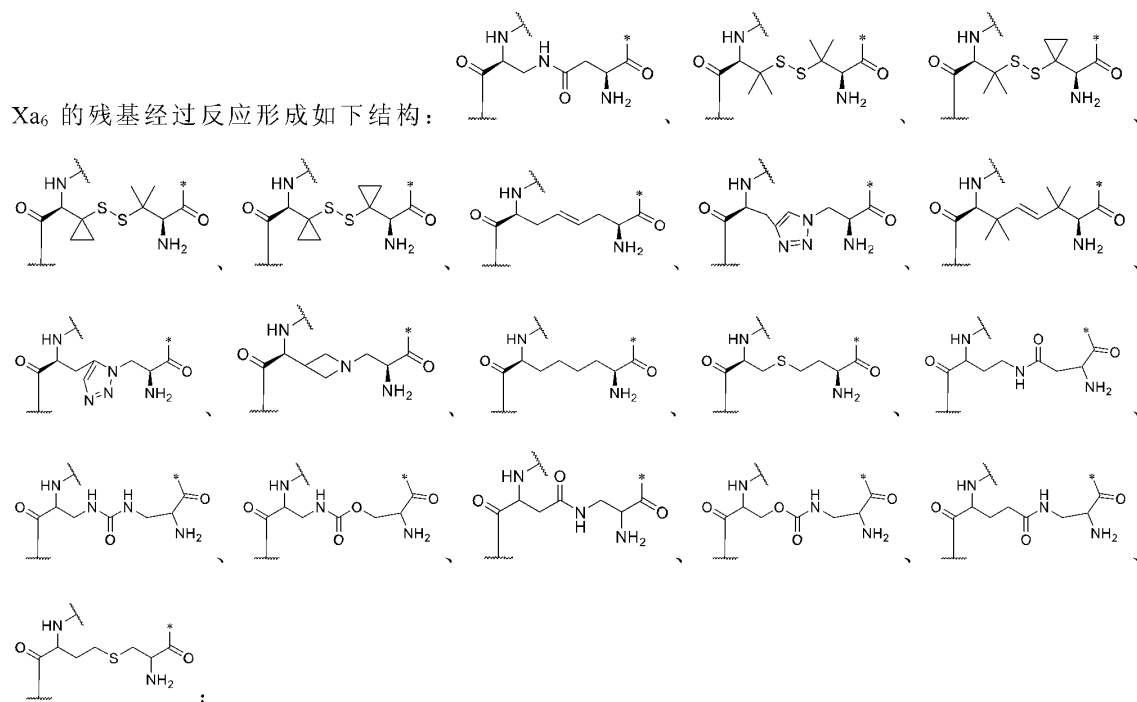
Xa₁₁选自 Asn 或 Lys;

Xa₁₂选自 3-Pal 或 Phe;



其他基团定义与前文任意技术方案一致。

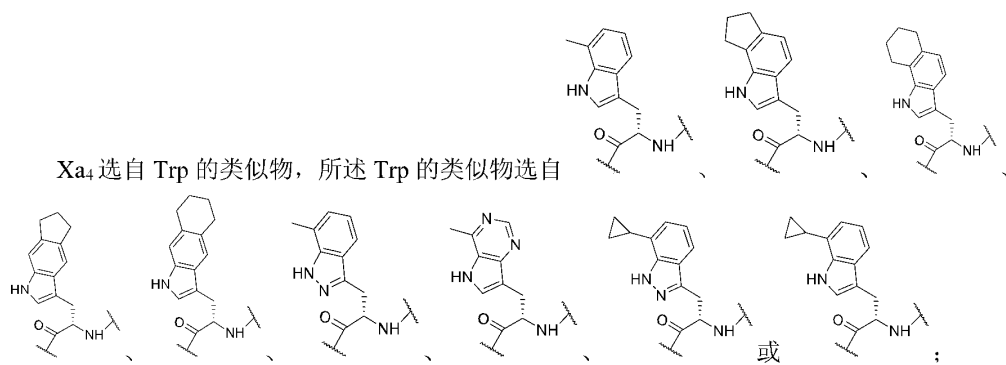
进一步的, 所述肽化合物, 其立体异构体或者其药学上可接受的盐或溶剂化物或二聚体, 其中 Xa_1 与



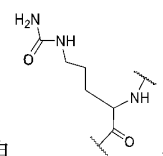
其中 * 端为 Xa_1 端, Xa_1 与 Xa_2 通过 * 位置连接, NH_2 末端与保护基团相连;

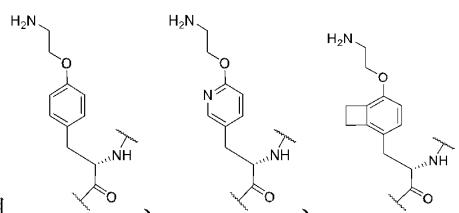
Xa_2 选自 Asn、His 或 His 的类似物, 所述 His 的类似物选自

Xa_4 选自 Trp 的类似物, 所述 Trp 的类似物选自

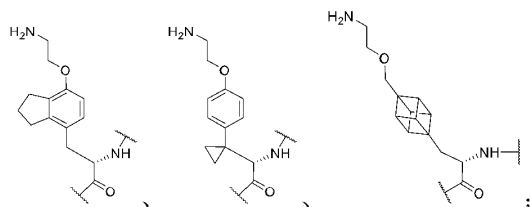


Xa_5 选自 Lys, Gln, Arg 或 Arg 的类似物, 所述 Arg 的类似物选自

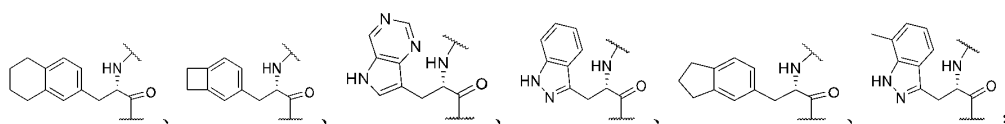




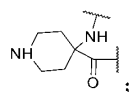
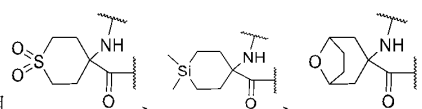
Xa₇选自 Phe 或 Phe 的类似物, 所述 Phe 的类似物选自



Xa₈选自 Phe, Trp, 2-Nal 或 Phe, Trp 和 2-Nal 的类似物; 所述 Phe, Trp 和 2-Nal 的类似物选自



5 Xa₉选自 Thp 或 Thp 的类似物, 所述 Thp 的类似物选自



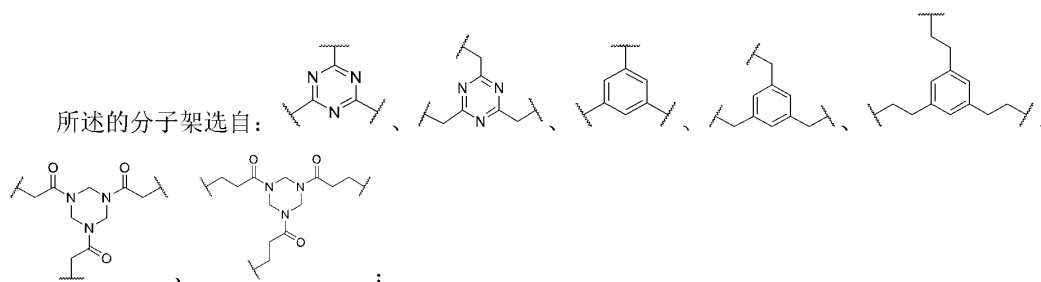
Xa₁₀选自 Glu 或 Cys;

Xa₁₁选自 Asn 或 Lys;

Xa₁₂选自 3-Pal 或 Phe;

10

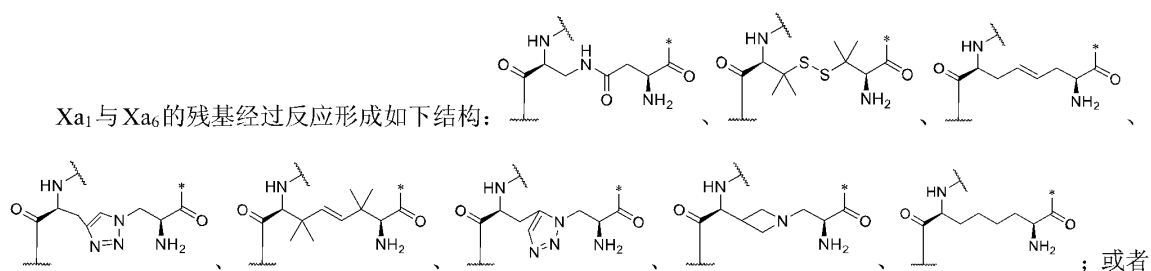
所述的分子架选自:



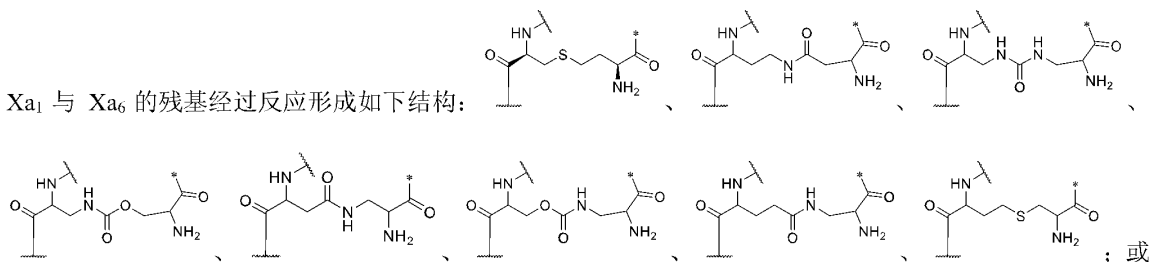
其他基团定义与上文任意技术方案一致。

进一步的, 所述肽化合物, 其立体异构体或者其药学上可接受的盐或溶剂化物或二聚体, 其中

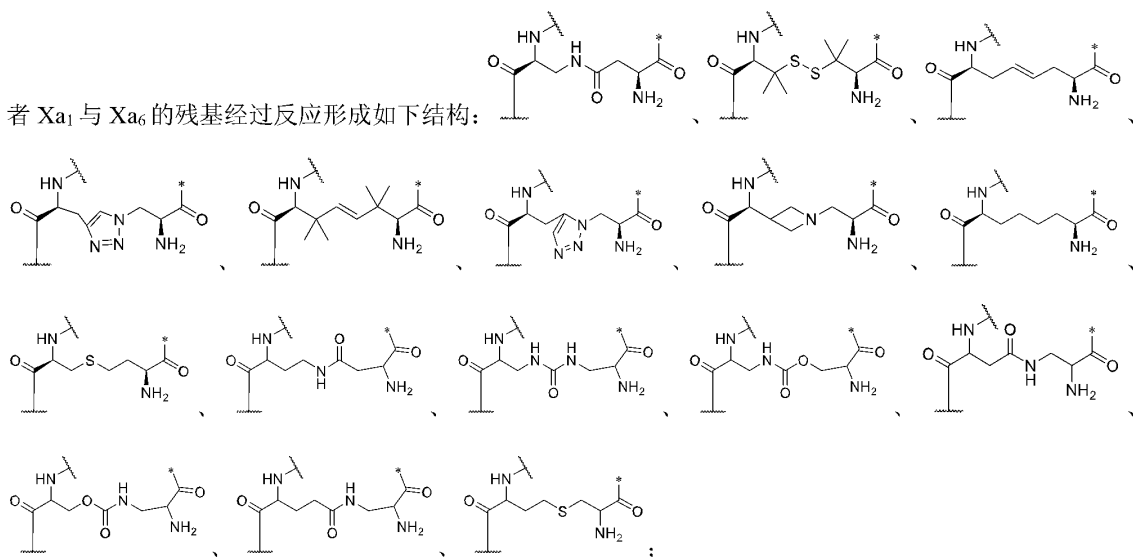
Xa₁与Xa₆的残基经过反应形成如下结构:



Xa₁与Xa₆的残基经过反应形成如下结构:



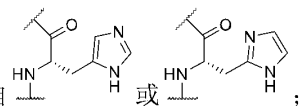
5 者Xa₁与Xa₆的残基经过反应形成如下结构:



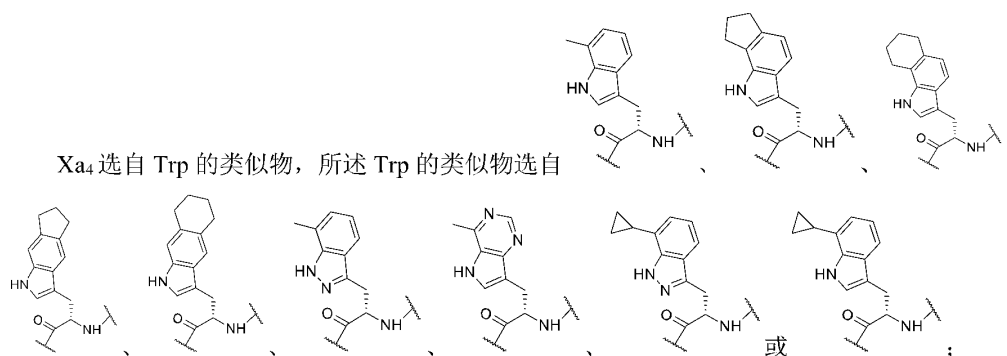
其中*端为Xa₁端,Xa₁与Xa₂通过*位置连接,NH₂末端与保护基团相连;

10

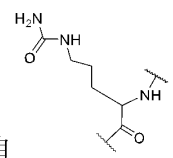
Xa₂选自Asn、His或His的类似物,所述His的类似物选自



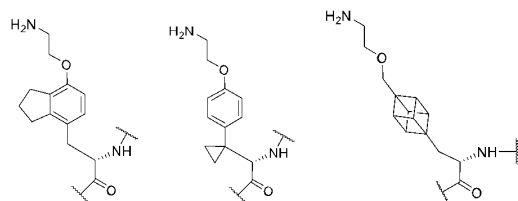
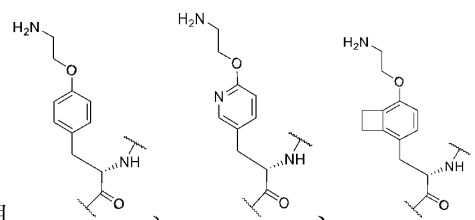
Xa₄选自 Trp 的类似物, 所述 Trp 的类似物选自



Xa₅选自 Lys, Gln, Arg 或 Arg 的类似物, 所述 Arg 的类似物选自

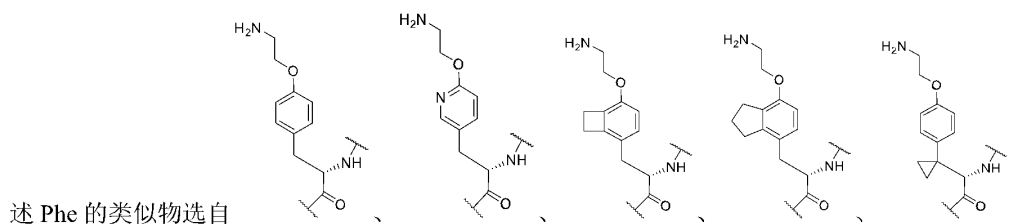


Xa₇选自 Phe 或 Phe 的类似物, 所述 Phe 的类似物选自



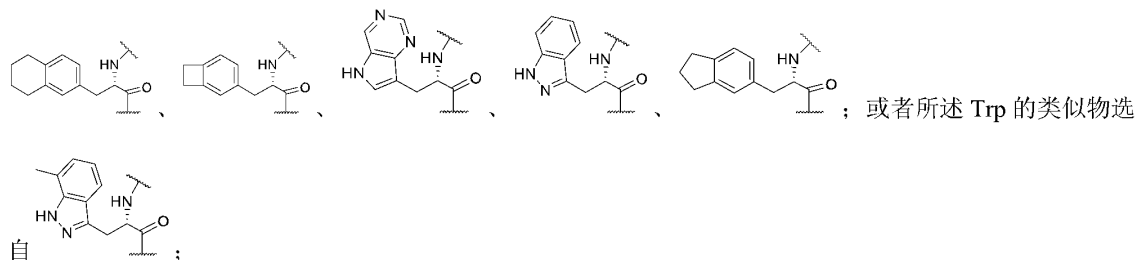
5

; 在一些实施方案中, Xa₇选自 Phe 或 Phe 的类似物, 所

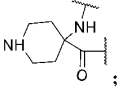
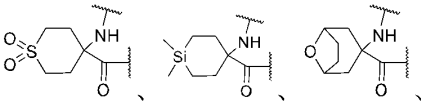


述 Phe 的类似物选自

Xa₈选自 Phe, Trp, 2-Nal 或 Phe, Trp 和 2-Nal 的类似物; 所述 Phe, Trp 和 2-Nal 的类似物选自



Xa₉选自 Thp 或 Thp 的类似物, 所述 Thp 的类似物选自



Xa₁₀选自 Glu 或 Cys;

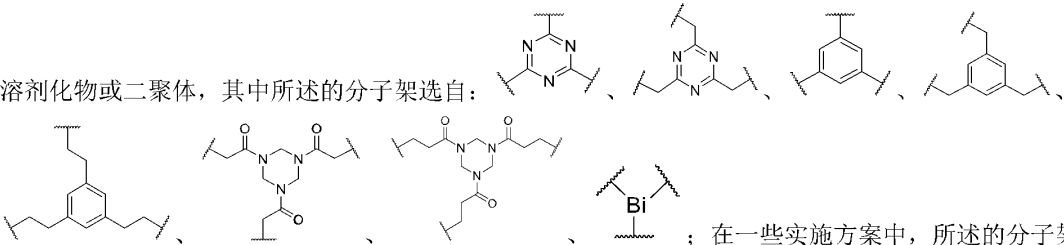
Xa₁₁选自 Asn 或 Lys;

5 Xa₁₂选自 3-Pal 或 Phe ;

其他基团定义与前文任意技术方案一致。

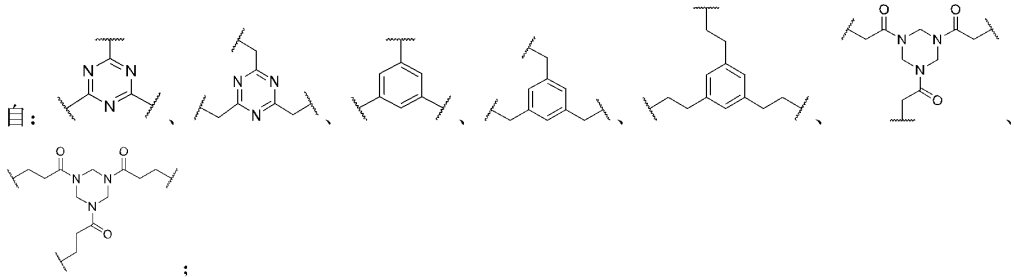
作为本发明的更具体的第九技术方案, 其中所述肽化合物, 其立体异构体或者其药学上可接受的盐或

溶剂化物或二聚体, 其中所述的分子架选自:



; 在一些实施方案中, 所述的分子架选

10



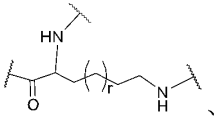
其他基团定义与前文任意技术方案一致。

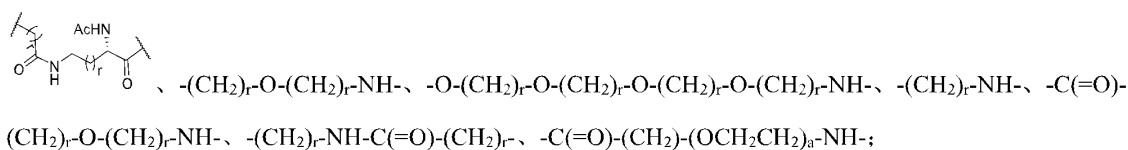
作为本发明的更具体的第十技术方案, 所述肽化合物, 其立体异构体或者其药学上可接受的盐或溶剂化物或二聚体, 其中

15

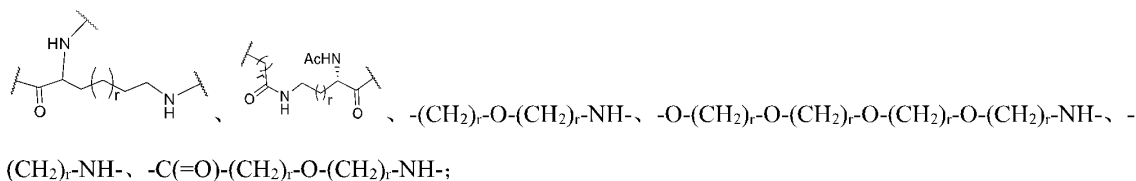
L₁ 选自键、乙烯基、丙烯基、丁烯基、-O-(CH₂)_r-O-(CH₂)_r-NH-C(=O)-、-O-(CH₂)_r-O-(CH₂)_r-、-O-(CH₂)_r-O-(CH₂)_r-NH-、-C(=O)-(CH₂)_r-O-(CH₂)_r-O-(CH₂)_r-、-C(=O)-(CH₂)_r-O-(CH₂)_r-O-(CH₂)_r-NH-、-C(=O)-(CH₂)_r-O-(CH₂)_r-NH-C(=O)-、-NH-C(=O)-、-C(=O)-(CH₂)_r-O-(CH₂)_r-、-O-(CH₂)_r-NH-C(=O)-(CH₂)_r-、-(CH₂)_r-

O-(CH₂)_r-、-O-(CH₂)_r-NH-、C₁₋₆ 亚烷基、-C(=O)-、-C(=O)-(CH₂)_r-NH-、

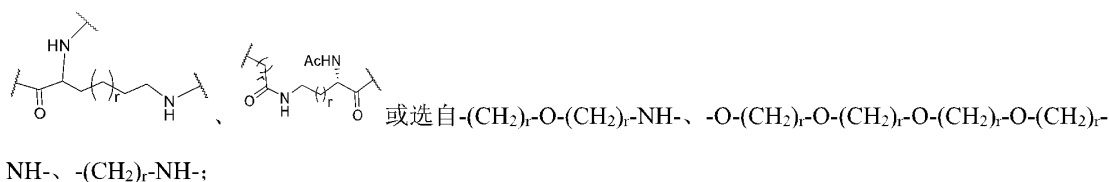




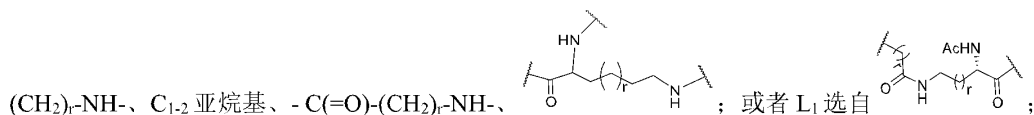
进一步的, L_1 选自键、乙烯基、丙烯基、丁烯基、 $\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-NH-C(=O)-}$ 、 $\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-O-}$
 $\text{(CH}_2\text{)}_r\text{-}$ 、 $\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-NH-}$ 、 $\text{-C(=O)-(CH}_2\text{)}_r\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-}$ 、 $\text{-C(=O)-(CH}_2\text{)}_r\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-}$
 5 NH- 、 $\text{-C(=O)-(CH}_2\text{)}_r\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-NH-C(=O)-}$ 、 -NH-C(=O)- 、 $\text{-C(=O)-(CH}_2\text{)}_r\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-}$ 、 $\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-NH-C(=O)-}$
 $\text{(CH}_2\text{)}_r\text{-}$ 、 $\text{-(CH}_2\text{)}_r\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-}$ 、 $\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-NH-}$ 、 C_{1-2} 亚烷基、 -C(=O)- 、 $\text{-C(=O)-(CH}_2\text{)}_r\text{-NH-}$ 、



进一步的, L_1 选自键、乙烯基、丙烯基、丁烯基、 $\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-NH-C(=O)-}$ 、 $\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-O-}$
 10 $\text{(CH}_2\text{)}_r\text{-}$ 、 $\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-NH-}$ 、 $\text{-C(=O)-(CH}_2\text{)}_r\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-}$ 、 $\text{-C(=O)-(CH}_2\text{)}_r\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-}$
 NH- 、 $\text{-C(=O)-(CH}_2\text{)}_r\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-NH-C(=O)-}$ 、 -NH-C(=O)- 、 $\text{-C(=O)-(CH}_2\text{)}_r\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-}$ 、 $\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-NH-C(=O)-}$
 $\text{(CH}_2\text{)}_r\text{-}$ 、 $\text{-(CH}_2\text{)}_r\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-}$ 、 $\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-NH-}$ 、 C_{1-2} 亚烷基、 -C(=O)- 、 $\text{-C(=O)-(CH}_2\text{)}_r\text{-NH-}$ 、



15 进一步, 所述肽化合物, 其立体异构体或者其药学上可接受的盐或溶剂化物或二聚体, 其中 L_1 选自
 键、乙烯基、丙烯基、丁烯基、 $\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-NH-C(=O)-}$ 、 $\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-}$ 、 $\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-}$
 NH- 、 $\text{-C(=O)-(CH}_2\text{)}_r\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-}$ 、 $\text{-C(=O)-(CH}_2\text{)}_r\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-NH-}$ 、 $\text{-C(=O)-(CH}_2\text{)}_r\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-}$
 NH-C(=O)- 、 -NH-C(=O)- 、 $\text{-C(=O)-(CH}_2\text{)}_r\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-}$ 、 $\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-NH-C(=O)-(CH}_2\text{)}_r\text{-}$ 、 $\text{-(CH}_2\text{)}_r\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-}$ 、 -O-



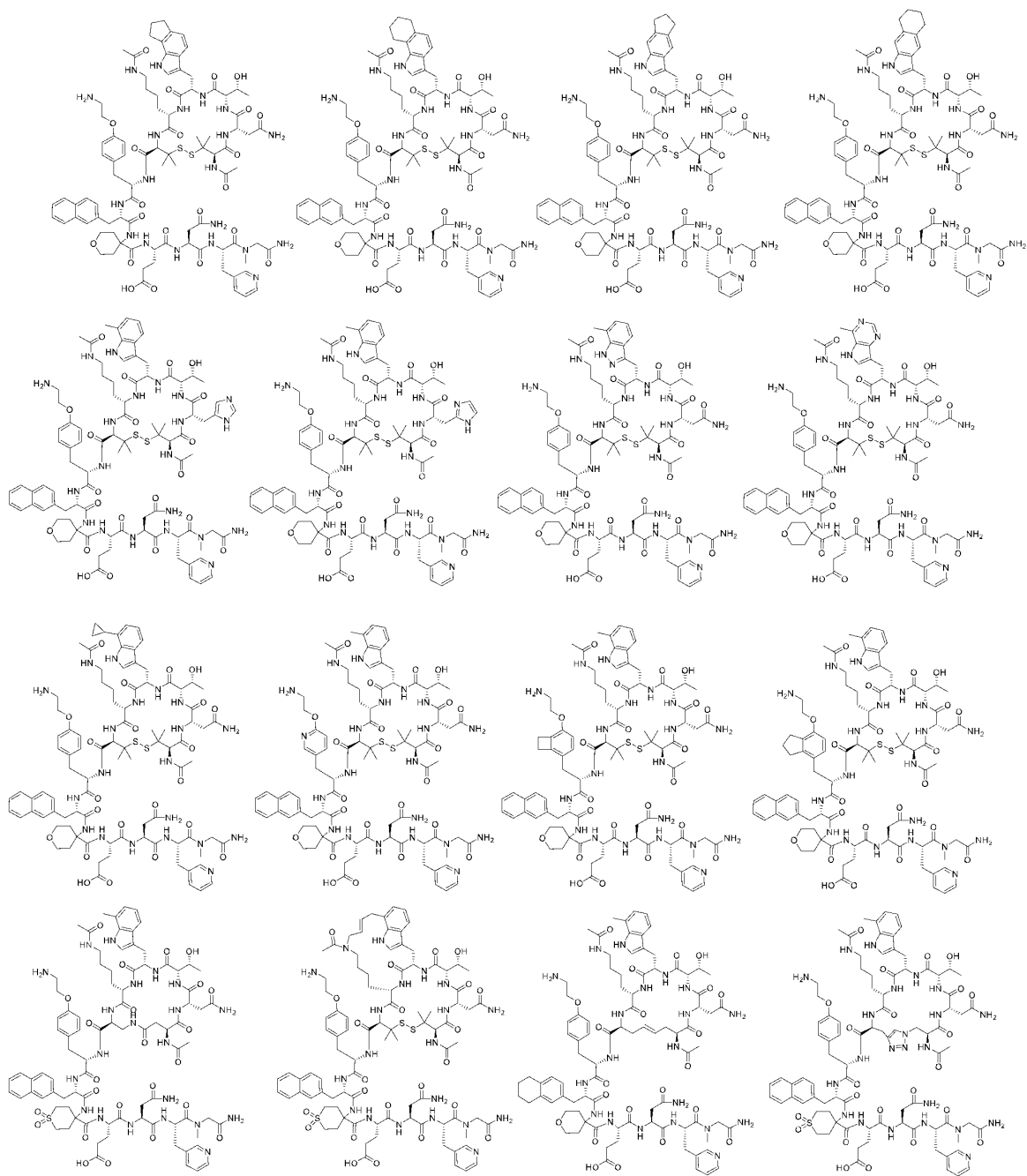
20 r 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10;

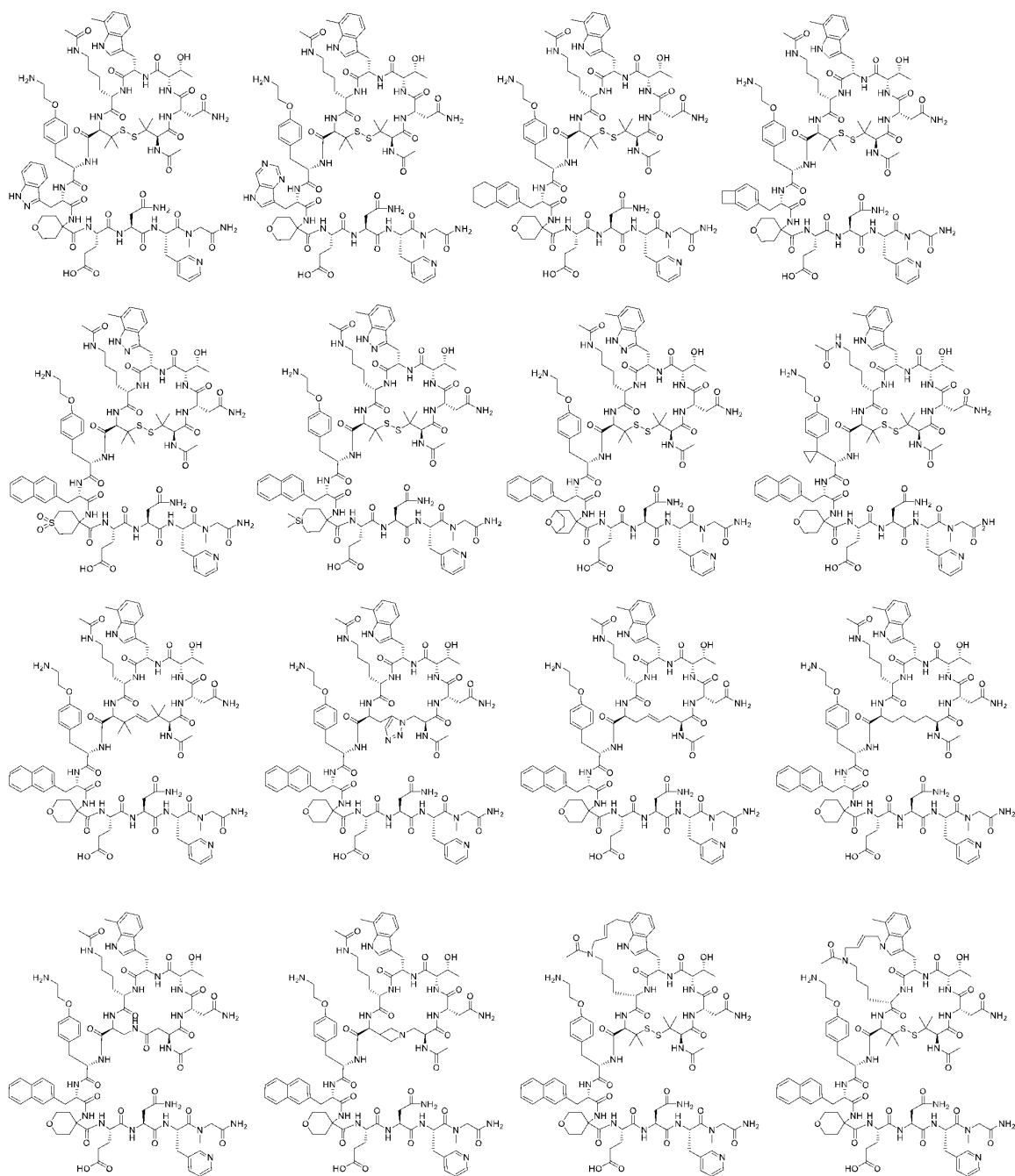
a 选自 3、4、5 或 6;

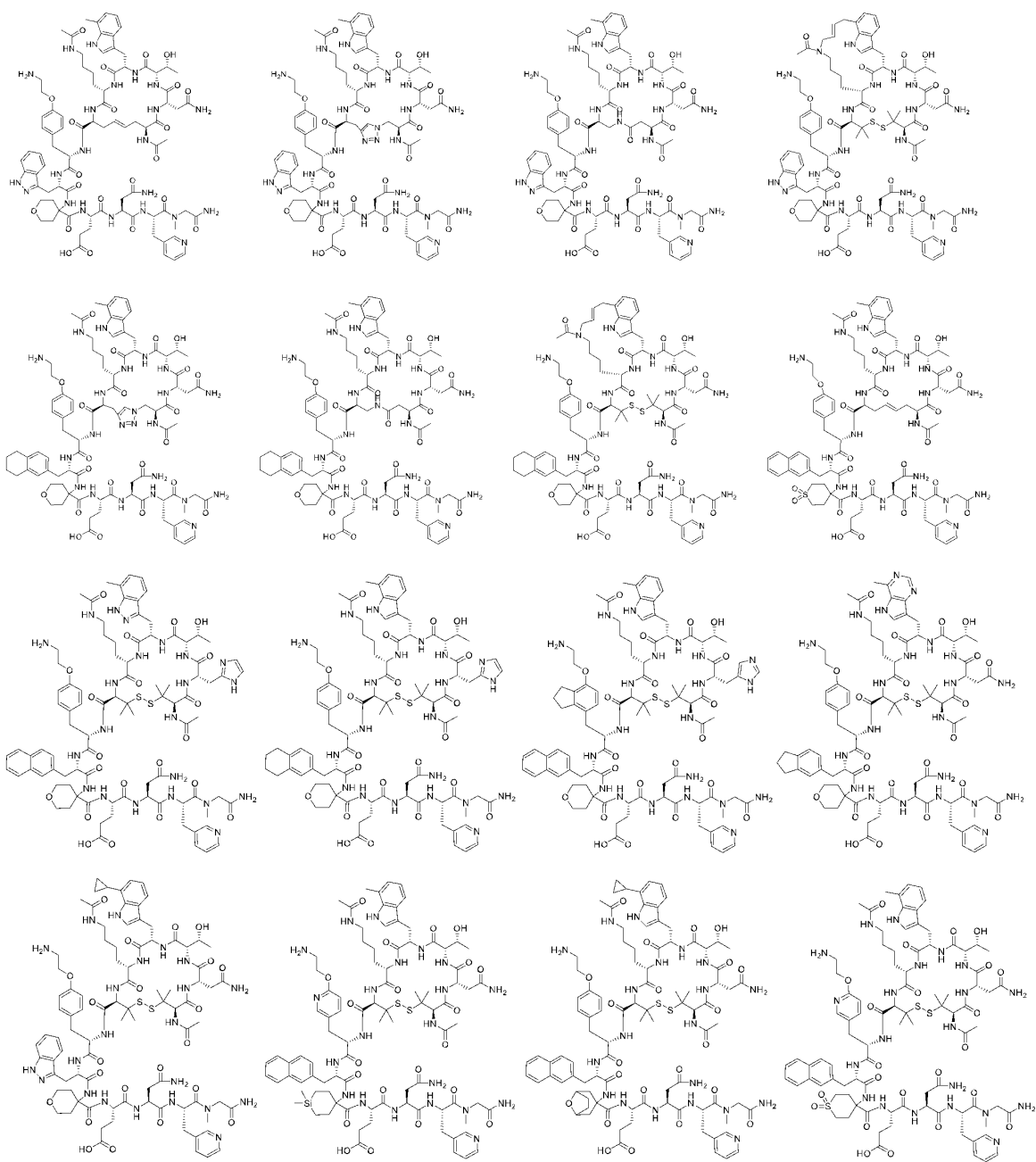
其他基团定义与上文任意技术方案一致。

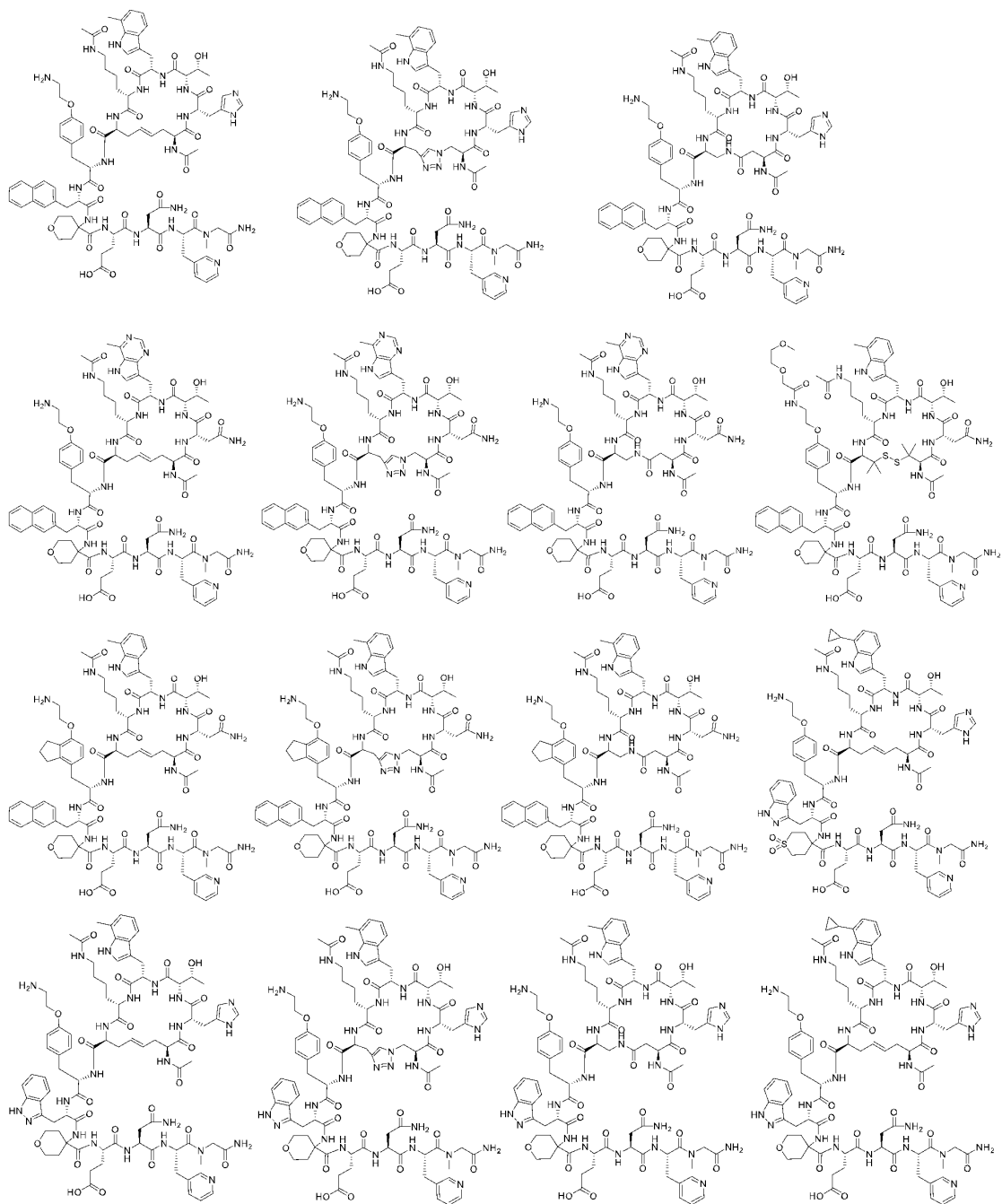
作为本发明的更具体的第十一技术方案, 所述的肽化合物, 其立体异构体或者其药学上可接受的盐或溶剂化物或二聚体, 其中所述肽化合物选自以下表一中结构之一:

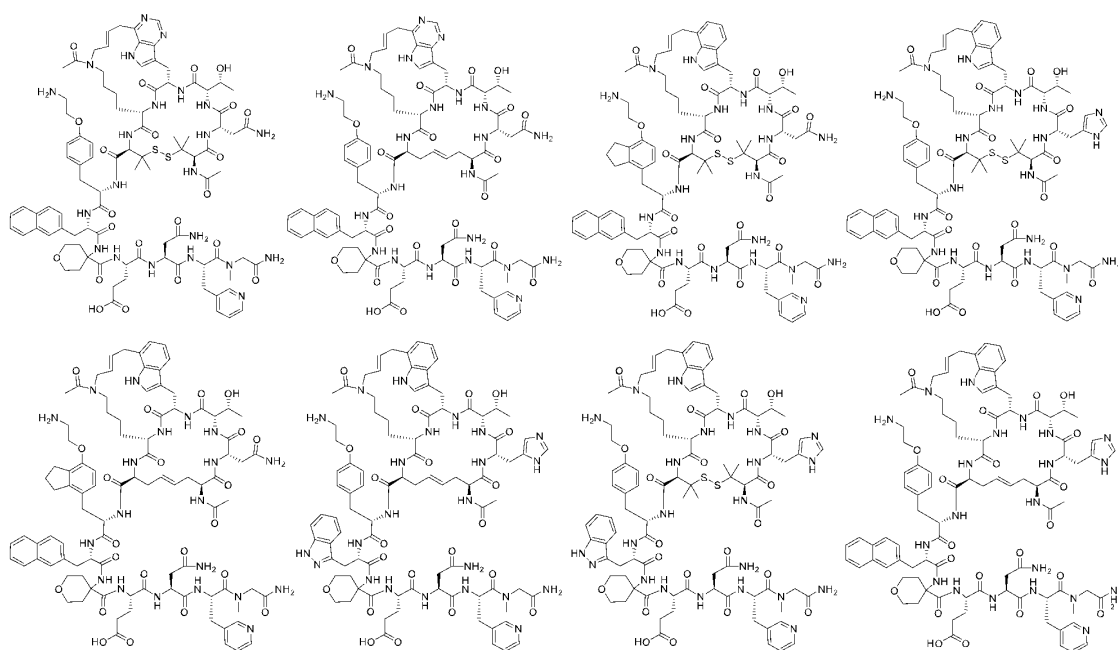
表一:

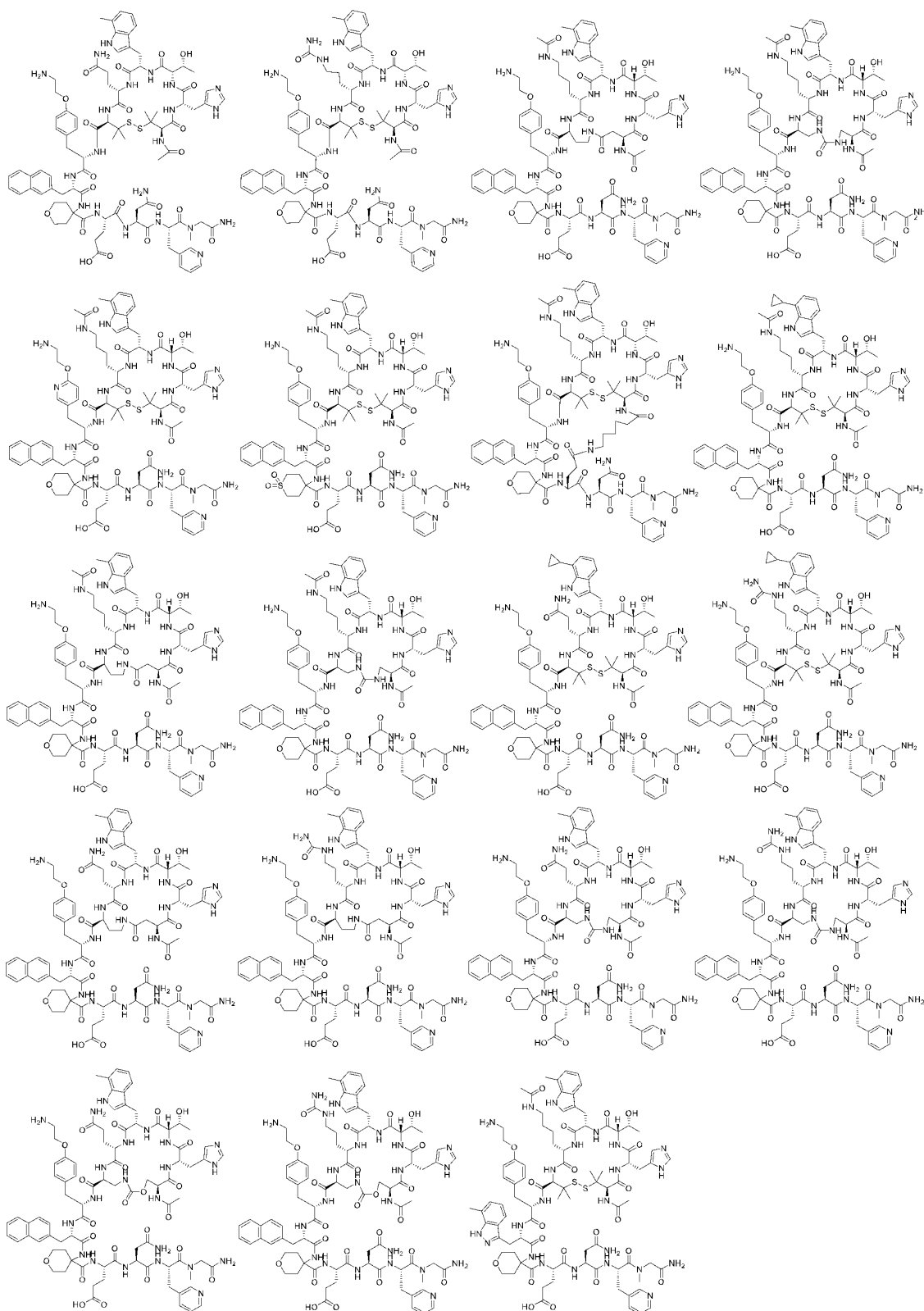


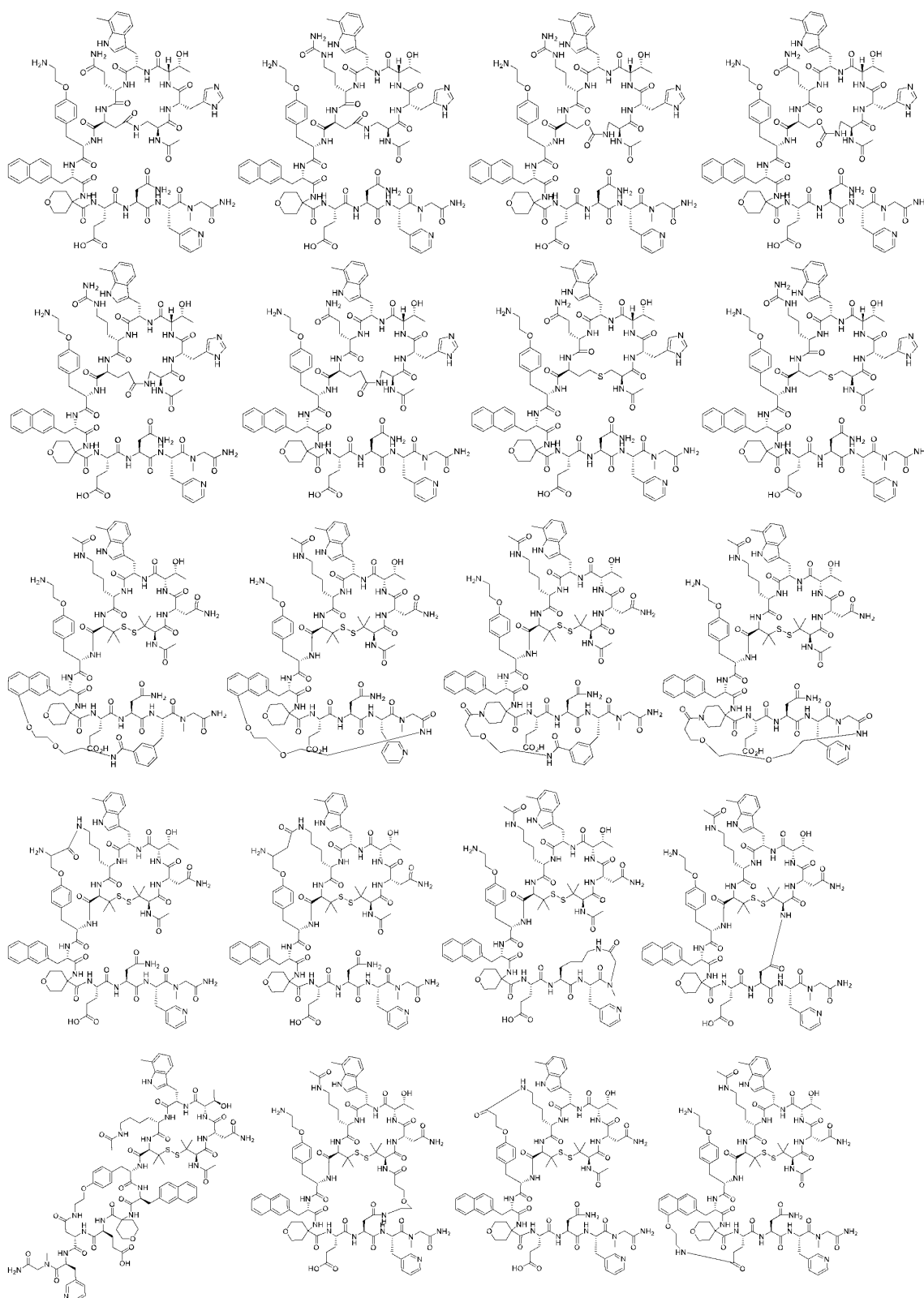


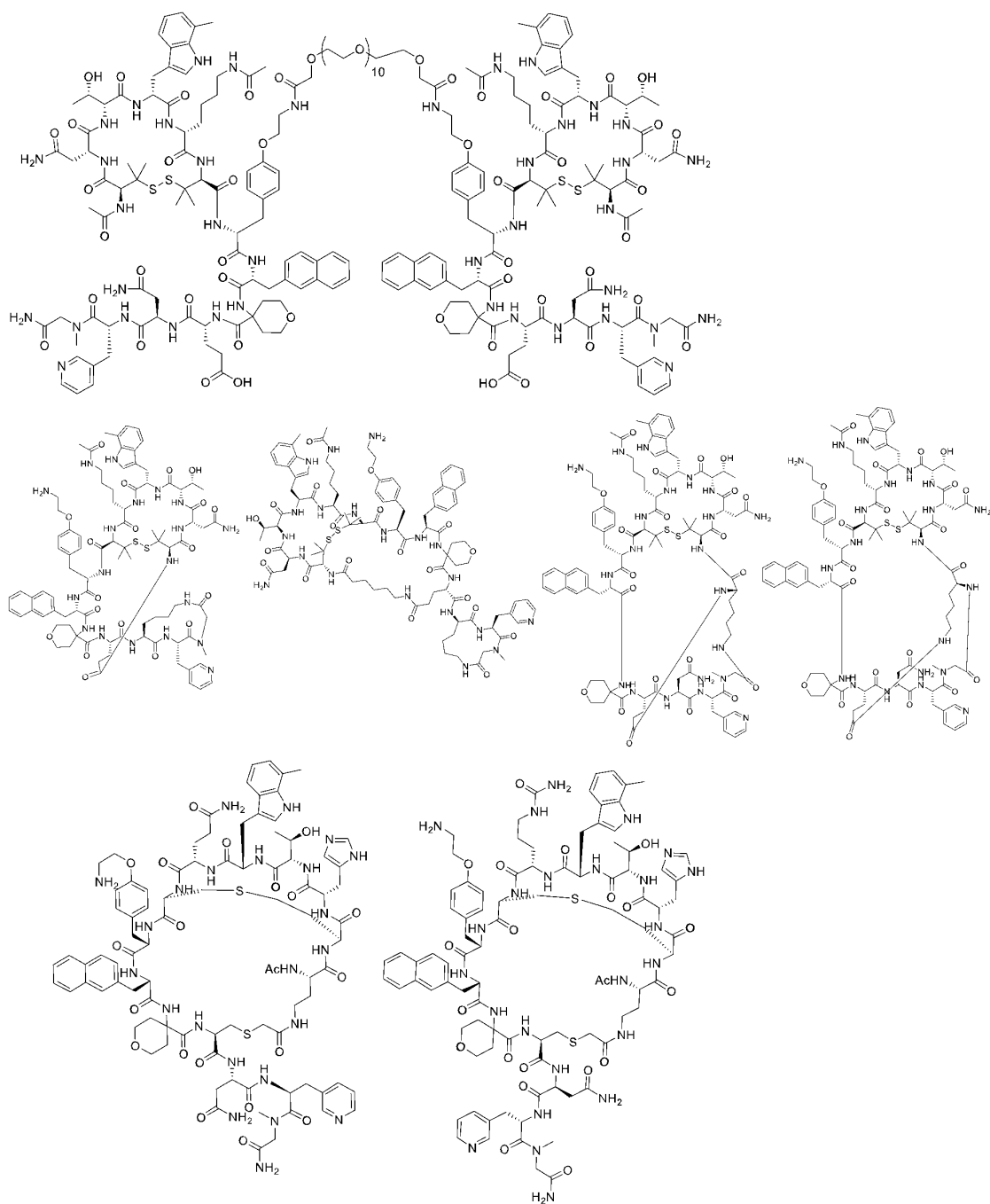


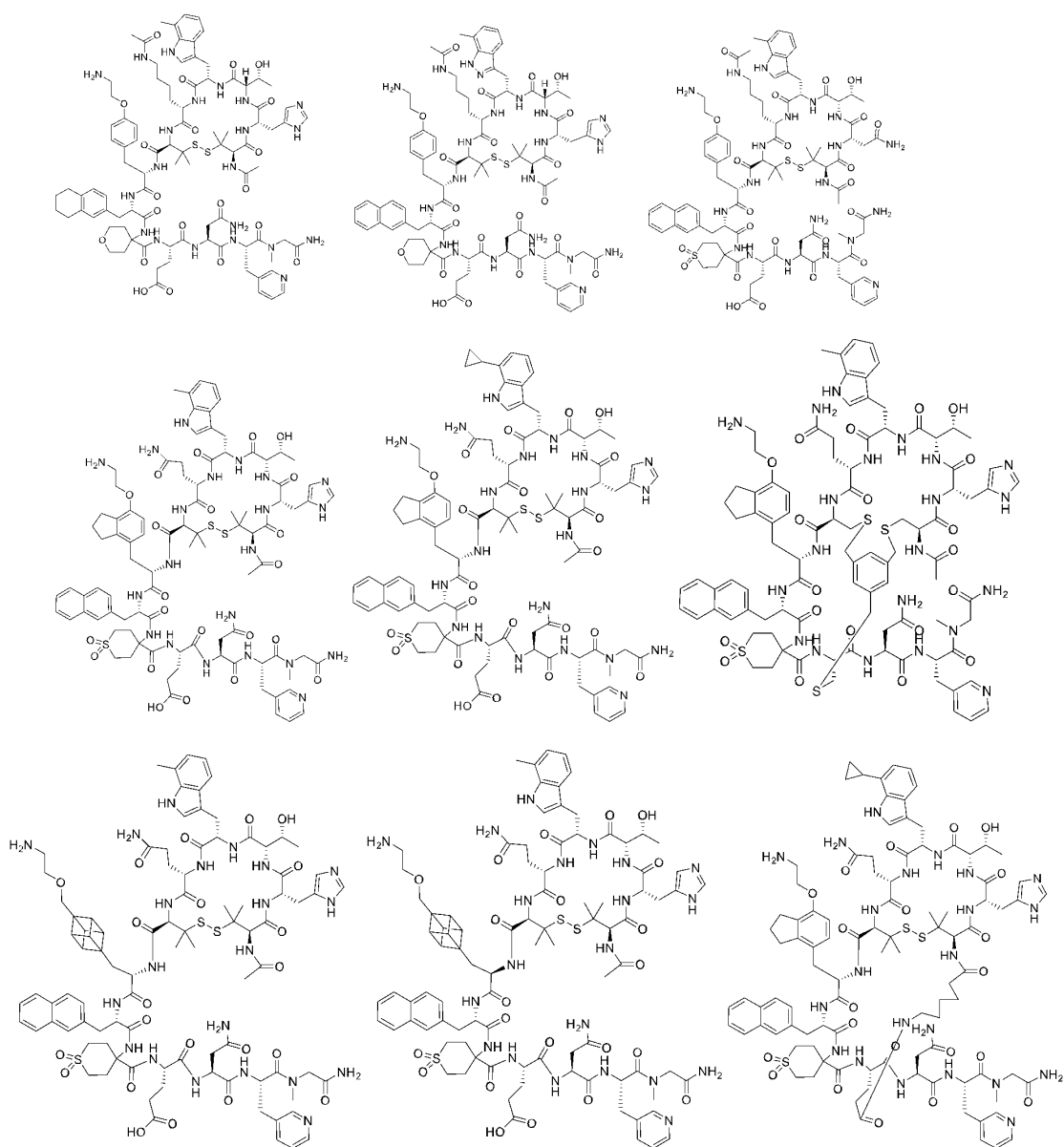


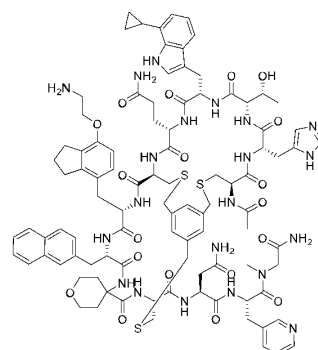
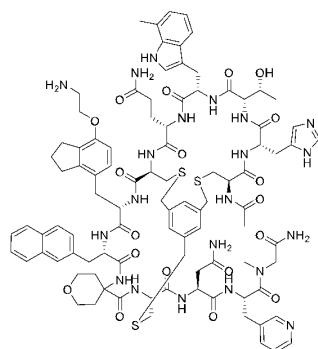
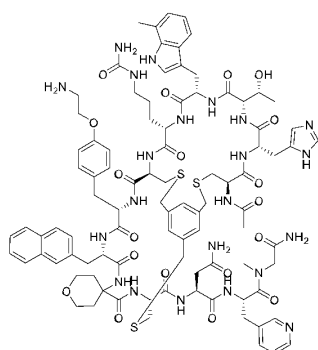
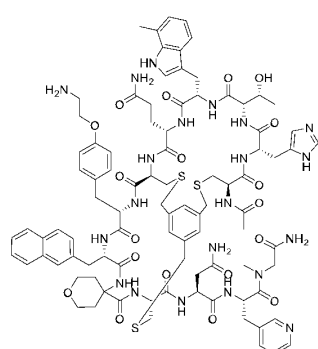
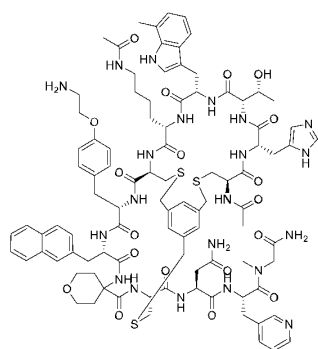
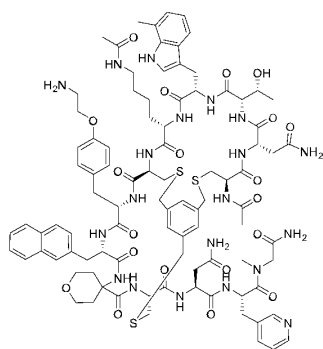
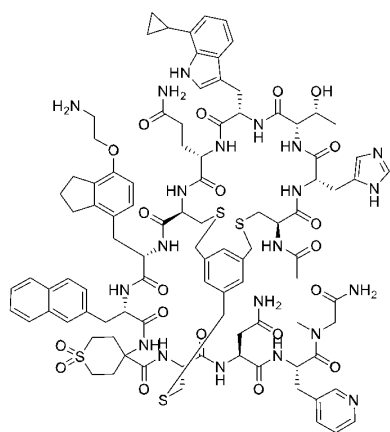


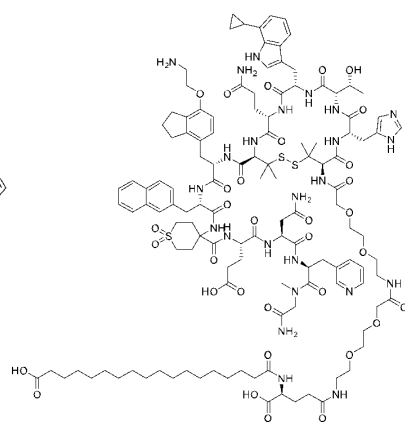
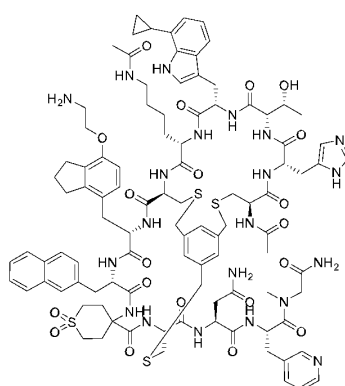
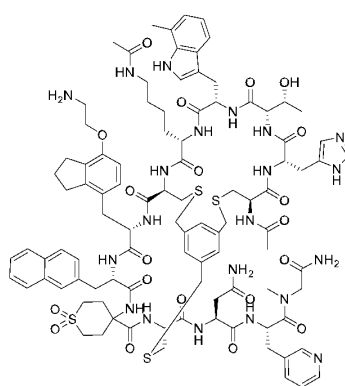
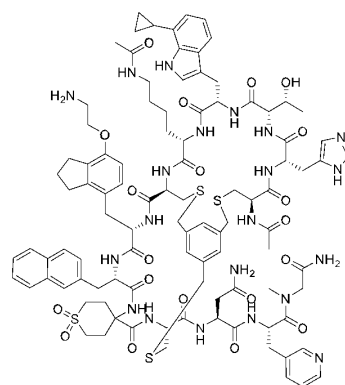
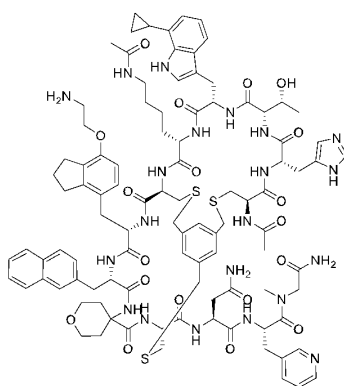
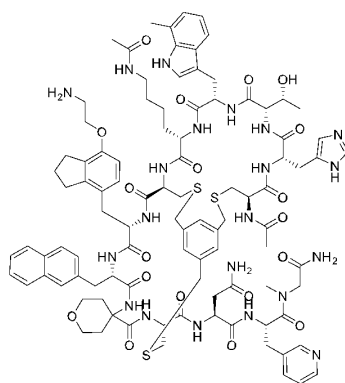


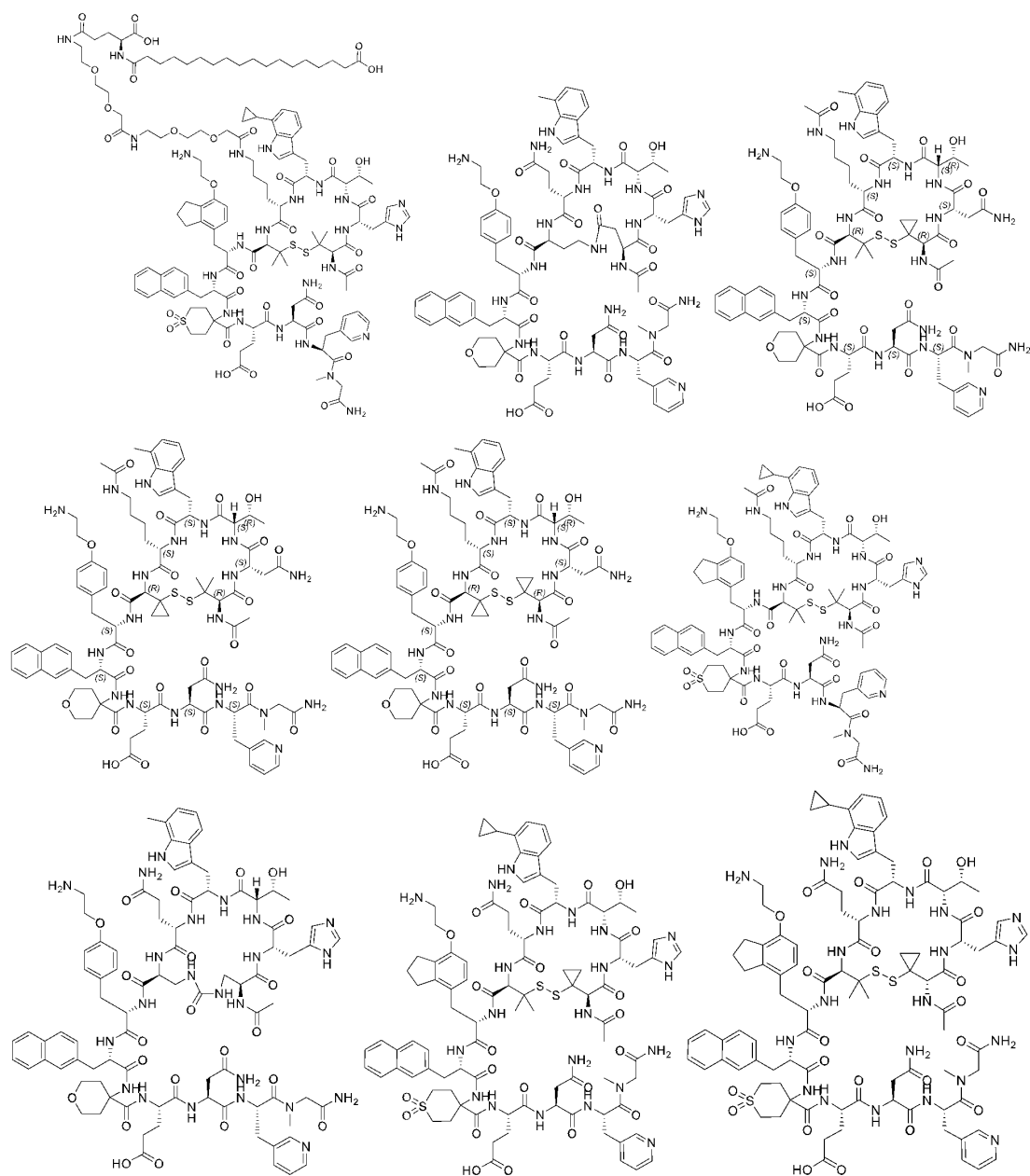


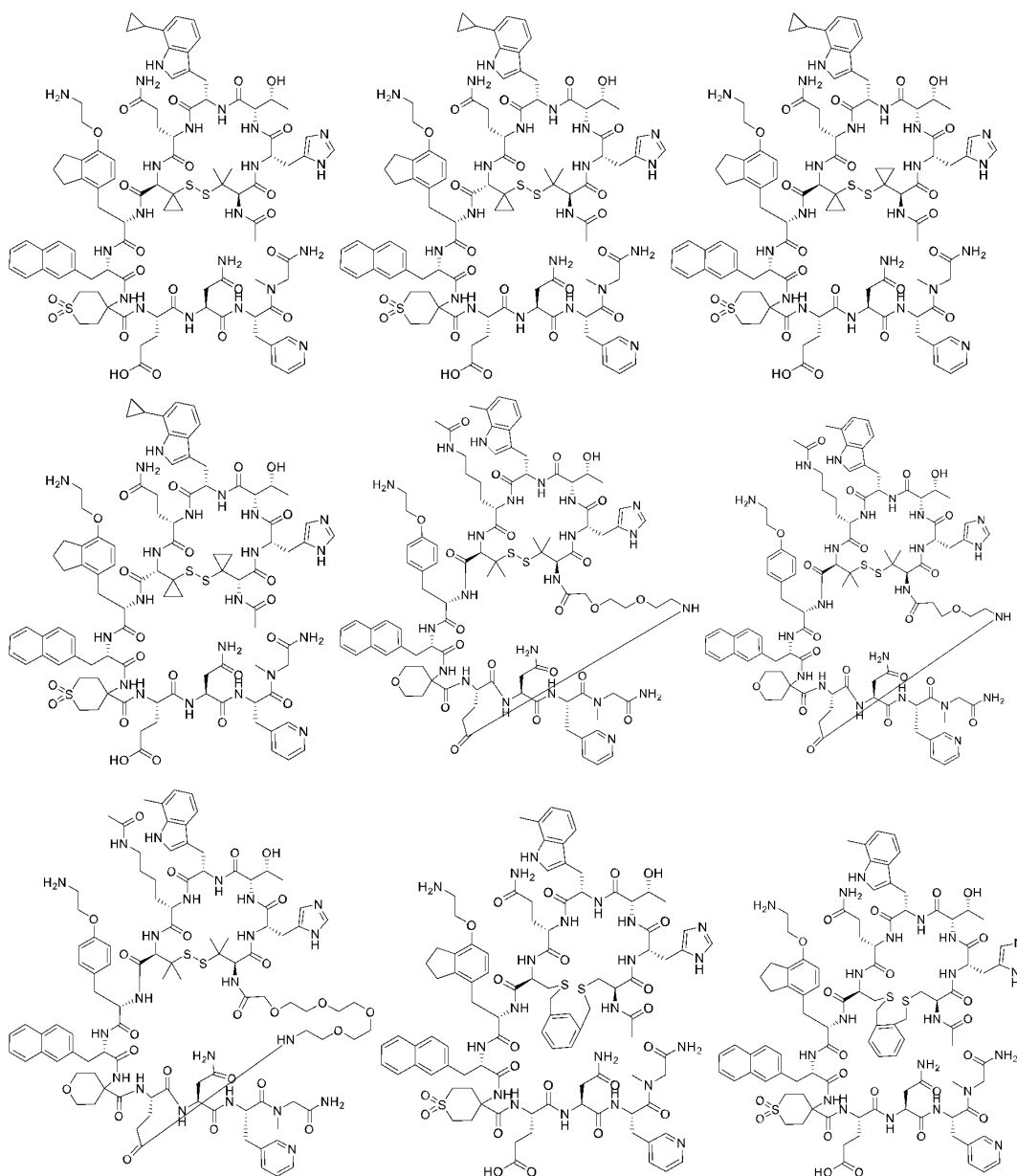


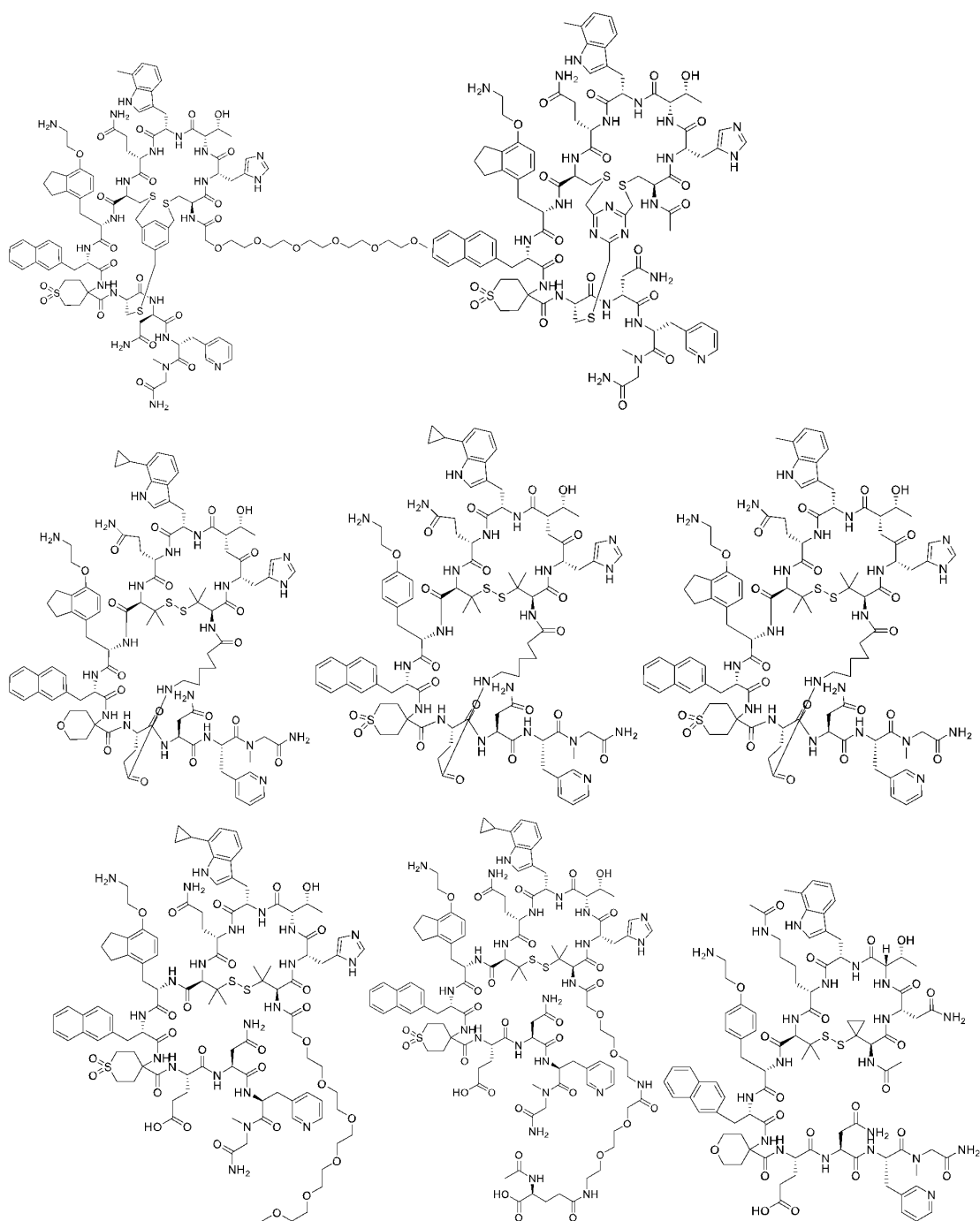


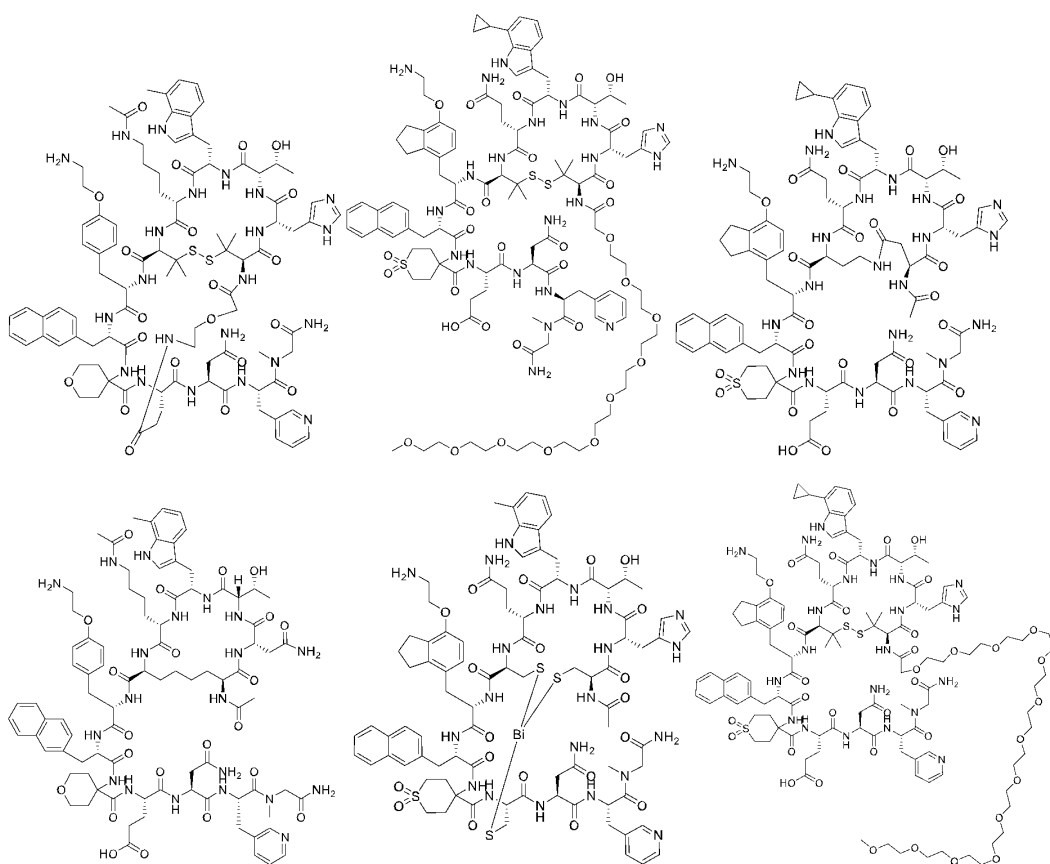


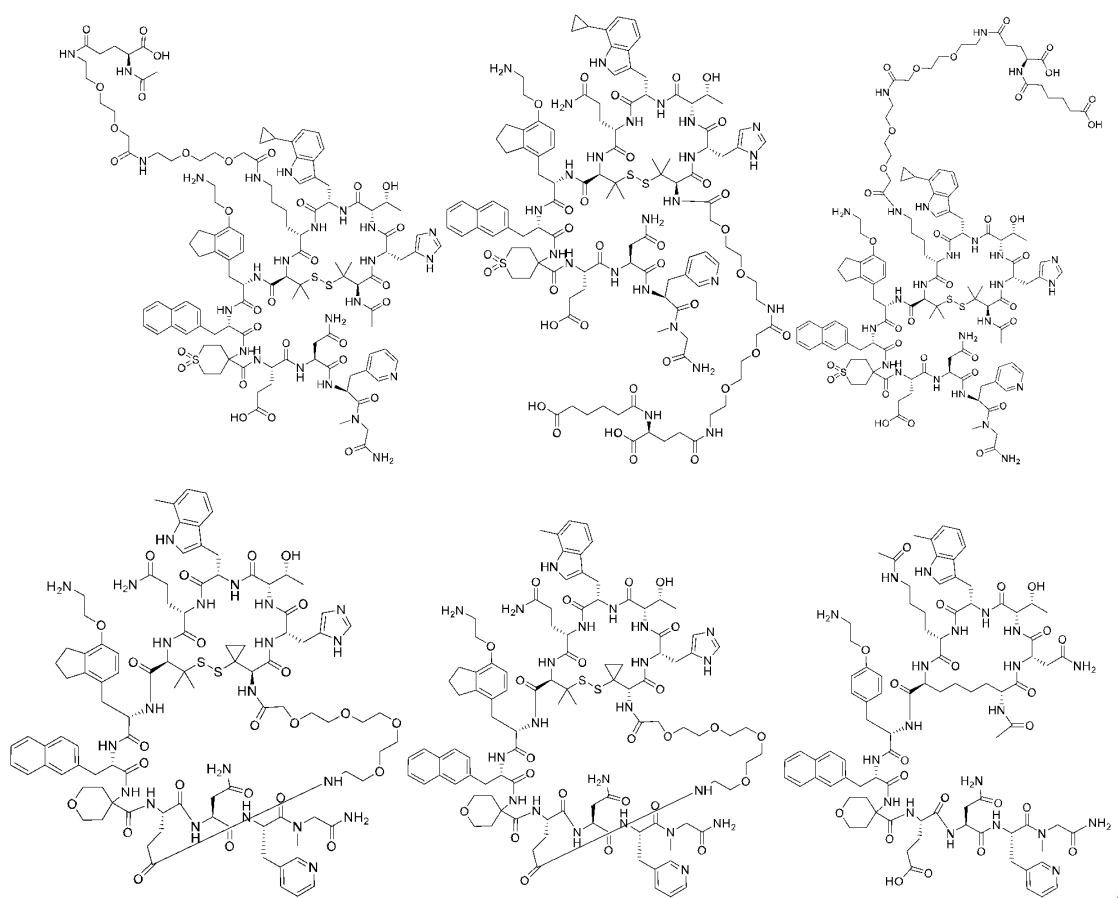












本发明还涉及一种药物组合物，其包含前述第一至第十一中任一技术方案所述的肽化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和/或赋形剂。

5 本发明还涉及一种用途，前述第一至第十一中任一技术方案所述的肽化合物或其药学上可接受的盐，或者所述药物组合物，在制备预防和治疗受试者患病组织中过度表达 IL-23 的疾病或病症药物中的应用。

进一步的，所述过度表达 IL-23 的疾病或病症包括炎症性肠病、克罗恩病和银屑病。

本发明还涉及一种药物组合物或药物制剂，所述的药物组合物或药物制剂包含选 1-1500mg 的前述第一至第十一中任一技术方案所述的肽化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和/或赋形

10 剂。

本发明还涉及一种用于治疗哺乳动物或人的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量的前述第一至第十一中任一技术方案所述的肽化合物或其药学上可接受的盐，治疗有效量优选 1-1500mg，所述的疾病优选炎症性肠病、克罗恩病和银屑病。

本发明还提供一种组合物或药物制剂，其中含有前述任意一项方案所述的肽化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和/或辅料。该药物组合物可以为单位制剂形式(单位制剂也被称为“制剂规格”)。

进一步地，本发明的组合物或药物制剂，其中含有 1-1500 mg 的前述任意一项方案所述的肽化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和/或辅料。

本发明还提供了前述任意一项方案所述的肽化合物或其药学上可接受的盐在制备预防和治疗受试者患病组织中过度表达 IL-23 的疾病或病症药物中的应用。进一步地，所述过度表达 IL-23 的疾病或病症包括炎症性肠病、克罗恩病和银屑病。

本发明还提供了一种用于治疗哺乳动物或人的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量的前述任意一项方案所示的肽化合物或其药学上可接受的盐，所述疾病优选为炎症性肠病、克罗恩病和银屑病，优选所述治疗有效量为 1-1500 mg。一些实施方案中，本发明中所述哺乳动物不包括人。

本申请中所述“有效量”或“治疗有效量”是指给予足够量的本申请公开的化合物，其将在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一种或多种症状。在一些实施方案中，结果是减少和/或缓和疾病的体征、症状或原因，或生物系统的任何其它希望改变。例如，针对治疗用途的“有效量”是提供临床上显著的疾病症状降低所需的包含本申请公开的肽化合物或其药学上可接受的盐的组合物。治疗有效量的实例包括但不限于 1-1500mg、1-1400mg、1-1300mg、1-1200mg、1-1000mg、1-900mg、1-800mg、1-700mg、1-600mg、1-500mg、1-400mg、1-300mg、1-250mg、1-200mg、1-150mg、1-125mg、1-100mg、1-80mg、1-60mg、1-50mg、1-40mg、1-25mg、1-20mg、5-1500mg、5-1000mg、5-900mg、5-800mg、5-700mg、5-600mg、5-500mg、5-400mg、5-300mg、5-250mg、5-200mg、5-150mg、5-125mg、5-100mg、5-90mg、5-70mg、5-80mg、5-60mg、5-50mg、5-40mg、5-30mg、5-25mg、5-20mg、10-1500mg、10-1000mg、10-900mg、10-800mg、10-700mg、10-600mg、10-500mg、10-450mg、10-400mg、10-300mg、10-250mg、10-200mg、10-150mg、10-125mg、10-100mg、10-90mg、10-80mg、10-70mg、10-60mg、10-50mg、10-40mg、10-30mg、10-20mg；20-1500mg、20-1000mg、20-900mg、20-800mg、20-700mg、20-600mg、20-500mg、20-400mg、20-350mg、20-300mg、20-250mg、20-200mg、20-150mg、20-125mg、20-100mg、20-90mg、20-80mg、20-70mg、20-60mg、20-50mg、20-40mg、20-30mg；50-1500mg、50-1000mg、50-900mg、50-800mg、50-700mg、50-600mg、50-500mg、50-400mg、50-300mg、50-250mg、50-200mg、50-150mg、50-125mg、50-100mg；100-1500mg、100-1000mg、100-900mg、100-800mg、100-700mg、100-600mg、100-500mg、100-400mg、100-300mg、100-250mg、100-200mg；

在一些实施方案中，本发明的药物组合物或制剂含有上述治疗有效量的本发明肽化合物或其药学上可接受的盐；

本发明涉及一种药物组合物或药物制剂，所述的药物组合物或药物制剂包含治疗有效量的本发明所述的肽化合物或其药学上可接受的盐以及载体和/或赋形剂。该药物组合物可以为单位制剂形式(单位制剂中主药的量也被称为“制剂规格”)。在一些实施方案中，该药物组合物包括但不限于 1mg、1.25mg、2.5mg、5mg、10mg、12.5mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg、750mg、775mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、1500mg 的本发明肽化合物或其药学上可接受的盐。

一种用于治疗哺乳动物或人的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量的本发明肽化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和/或赋形剂，治疗有效量优选 1-1500mg，所述的疾病优选炎症性肠病、克罗恩病和银屑病。

一种用于治疗哺乳动物或人的疾病的方法所述方法包括，将药物本发明肽化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和/或赋形剂，以 1-1500mg/天的日剂量给予受试者，所述日剂量可以为单剂量或分剂量，在一些实施方案中，日剂量包括但不限于 10-1500mg/天、20-1500mg/天、25-1500mg/天、50-1500mg/天、75-1500mg/天、100-1500mg/天、200-1500mg/天、10-1000mg/天、20-1000mg/天、25-1000mg/天、50-1000mg/天、75-1000mg/天、100-1000mg/天、200-1000mg/天、25-800mg/天、50-800mg/天、100-800mg/天、200-800mg/天、25-400mg/天、50-400mg/天、100-400mg/天、200-400mg/天，在一些实施方案中，日剂量包括但不限于 1mg/天、5mg/天、10mg/天、20mg/天、25mg/天、50mg/天、75mg/天、100mg/天、125mg/天、150mg/天、200mg/天、300mg/天、400mg/天、600mg/天、800mg/天、1000mg/天、1200mg/天、1400mg/天、1500mg/天。

本发明涉及一种试剂盒，该试剂盒可以包括单剂量或多剂量形式的组合物，该试剂盒包含本发明肽化合物或其药学上可接受的盐，本发明化合物或者其立体异构体或药学上可接受的盐量与上述药物组合物中其量相同。

本发明中本发明化合物或者其立体异构体或药学上可接受的盐的量在每种情况下以游离碱的形式换算。

“制剂规格”是指每一支、片或其他每一个单位制剂中含有主药的重量。

术语

在本发明未特殊说明的情况下，本发明的术语具有以下含义：

本发明所述“肽”广义上是指两个或更多个氨基酸通过肽键连接在一起的序列。应理解该术语既不暗示特定长度的氨基酸聚合物，也不旨在暗示或区分多肽是否使用重组技术、化学合成或酶合成产生的或是否为天然存在的。

本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或卤素均包括它们的同位素，及本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或卤素任选进一步被一个或多个它们对应的同位素所替代，其中碳的同位素包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ，氢的同位素包括氕(H)、氘(氘，又称为重氢)、氚(T，又称为超重氢)，氧的同位素包括 ^{16}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ，硫的同位素包括 ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S 和 ^{36}S ，氮的同位素包括 ^{14}N 和 ^{15}N ，氟的同位素 ^{19}F ，氯的同位素包括 ^{35}Cl 和 ^{37}Cl ，溴的同位素包括 ^{79}Br 和 ^{81}Br 。可以使用本领域已知的标准方法制备本发明公开的化合物的放射性标记的化合物。

本发明所述“二聚体”广义上是指包含两个或更多个单体亚基的肽。某些二聚体包含两个 DRP。本发明的二聚体包括同源二聚体和异源二聚体。二聚体的单体亚基可以在其 C-端或 N-端处连接，或者其可以由内部氨基酸残基连接。二聚体的各单体亚基可以通过同一位点连接，或者各自可以通过不同位点(例如，C-端、N-端或内部位点)连接。

本文使用的术语“环化”或“形成肽环”是指这样的反应：其中多肽分子的一部分与所述多肽分子的另一部分连接形成一个闭合环，或者多肽分子的一部分与所述多肽分子的其他几部分连接形成多个闭合环，如通过形成二硫桥或其它类似键，或者通过 linker 连接。

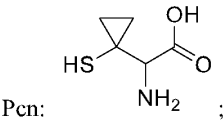
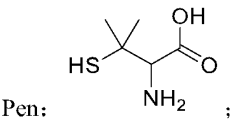
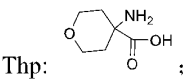
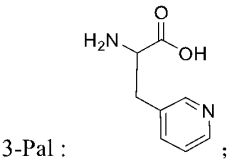
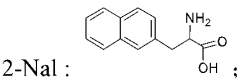
发明所述“Ac”是指“乙酰基”；

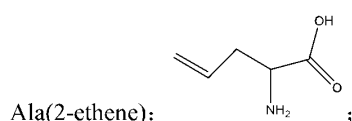
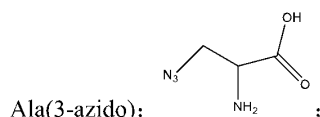
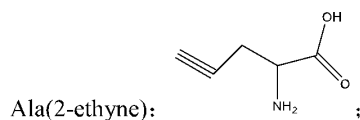
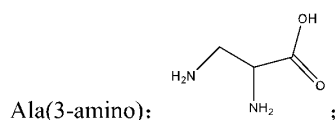
本文所述的“衍生物”或“类似物”是指一种化合物中的氢原子或原子团被其他原子或原子团取代而衍生的产物。应当理解，如本文定义的肽化合物的氨基酸类似物在本发明的范围内。这种合适的修饰的氨基酸衍生物的示例包含一个或多个选自以下的修饰：N-末端和/或 C-末端修饰；用一个或多个非天然氨基酸残基替换一个或多个氨基酸残基(例如用一个或多个等排或等电子氨基酸替换一个或多个极性氨基酸残基；用其它非天然的等排或等电子氨基酸替换一个或多个非极性氨基酸残基)；加入间隔物基团；用一个或多个氧化耐受性氨基酸残基替换一个或多个氧化敏感性氨基酸残基；用丙氨酸替换一个或多个氨基酸残基，用一个或多个 D-氨基酸残基替换一个或多个 L-氨基酸残基；双环肽配体中一个或多个酰胺键的 N-烷基化；用替代键(surrogate bond)替换一个或多个肽键；肽骨架长度修饰；用另一个化学基团替代或取代一个或多个氨基酸残基的 α -碳上的氢，用合适的胺、硫醇、羧酸和酚反应性试剂修饰氨基酸如甘氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、半胱氨酸、赖氨酸、谷氨酸/天冬氨酸和酪氨酸等，以功能化所述氨基酸，和引入或替换氨基酸，以引入适合于官能化的正交反应性，例如携带叠氮化物或炔基基团的氨基酸分别允许用携带炔基或叠氮化物的部分进行官能化。

除非特别说明，所有氨基酸均以 L-构型使用。

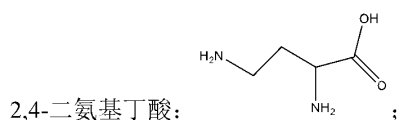
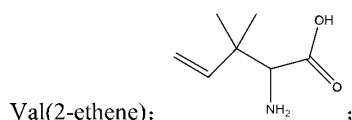
部分常见氨基酸名称及其三字母缩写和单字母缩写见下表：

氨基酸名称	三字母缩写	单字母缩写	氨基酸名称	三字母缩写	单字母缩写
半胱氨酸	Cys	C	萘基丙氨酸	1Nal	/
高半胱氨酸	Hcys	/	天冬氨酸	Asp	D
羟脯氨酸	Hyp	/	谷氨酸	Glu	E
脯氨酸	Pro	P	色氨酸	Trp	W
丙氨酸	Ala	A	精氨酸	Arg	R
β-丙氨酸	β-Ala	/	丝氨酸	Ser	S
肌氨酸	Sarc	/	苏氨酸	Thr	T
甲硫氨酸	Met	M	苯丙氨酸	Phe	F
天冬酰胺	Asn	N	酪氨酸	Tyr	Y
亮氨酸	Leu	L	组氨酸	His	H
缬氨酸	Val	V	异亮氨酸	Ile	I
赖氨酸	Lys	K	甘氨酸	Gly	G
瓜氨酸	Cit	/	谷氨酰胺	Gln	Q





5



“药学上可接受的盐”是指本发明化合物保持游离酸或者游离碱的生物有效性和特性，且所述的游离酸通过与无毒的无机碱或者有机碱，所述的游离碱通过与无毒的无机酸或者有机酸反应获得的盐。

10 “药物组合物”表示一种或多种本文所述化合物或其立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶，与其他组成成分的混合物，其中其他组分包含生理学/药学上可接受的载体和赋形剂。

“载体”指的是：不会对生物体产生明显刺激且不会消除所给予化合物的生物活性和特性，并能改变药物进入人体的方式和在体内的分布、控制药物的释放速度并将药物输送到靶向器官的体系，非限制性的实例包括微囊与微球、纳米粒、脂质体等。

15 “赋形剂”指的是：其本身并非治疗剂，用作稀释剂、辅料、粘合剂和/或媒介物，用于添加至药物组合物中以改善其处置或储存性质或允许或促进化合物或药物组合物形成用于给药的单位剂型。如本领域技术人员所已知的，药用赋形剂可提供各种功能且可描述为润湿剂、缓冲剂、助悬剂、润滑剂、乳化剂、崩解剂、吸收剂、防腐剂、表面活性剂、着色剂、矫味剂及甜味剂。药用赋形剂的实例包括但不限于：(1) 糖，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2) 淀粉，例如玉米淀粉及马铃薯淀粉；(3) 纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、乙酸纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、微晶纤维素及交联羧甲基纤维素(例如交联羧甲基纤维素钠)；(4) 黄蓍胶粉；(5) 麦芽；(6) 明胶；(7) 滑石；(8) 赋形剂，例如可可脂

20

及栓剂蜡；(9) 油，例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油及大豆油；(10) 二醇，例如丙二醇；(11) 多元醇，例如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；(12) 酯，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13) 琼脂；(14) 缓冲剂，例如氢氧化镁及氢氧化铝；(15) 海藻酸；(16) 无热原水；(17) 等渗盐水；(18) 林格溶液 (Ringer's solution)；(19)乙醇；(20) pH 缓冲溶液；(21) 聚酯、聚碳酸酯和/或聚酐；及(22) 其他用于药物制剂中的无毒相容物质。

具体实施方式

以下将通过实施例对本发明的内容进行详细描述。实施例中未注明具体条件的，按照常规条件的实验方法进行。所举实施例是为了更好地对本发明的内容进行说明，但并不能理解为本发明的内容仅限于所举实
10 例。本领域常规技术人员根据上述发明内容对实施方案进行非本质的改进和调整，仍属于本发明的保护范围。

检测方法

化合物的结构是通过质谱(MS)来确定的。

MS 的测定用(Agilent 6120B(ESI) 和 Agilent 6120B(APCI))；

15 HPLC 的测定使用 Agilent 1260DAD 高压液相色谱仪 (Zorbax SB-C18 100 × 4.6 mm,3.5 μM)；

简写说明：

DCM: 二氯甲烷

DMF: N,N-二甲基甲酰胺

DIEA: N,N-二异丙基乙胺

20 MeOH: 甲醇

TFA: 三氟乙酸

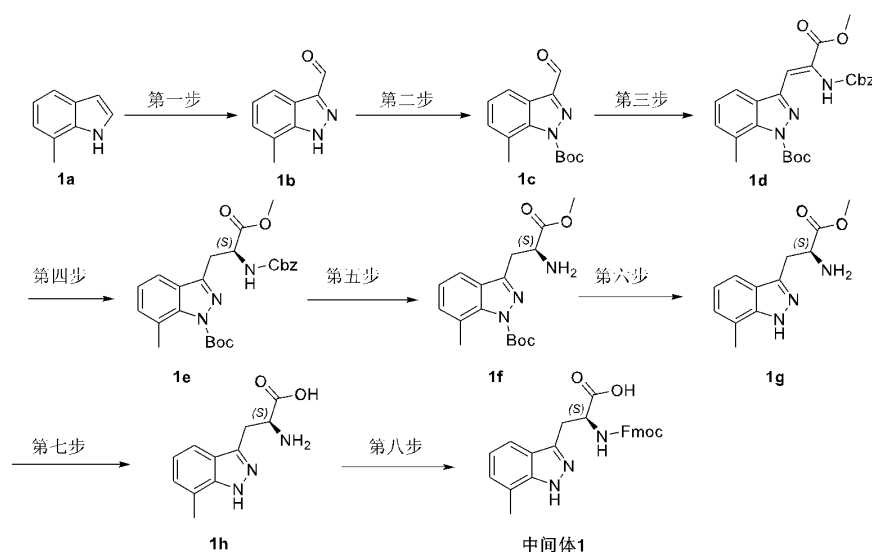
DMSO: 二甲基亚砷

DIC: N,N'-二异丙基碳二亚胺

HOBT: 1-羟基苯并三唑

25 HOAT: N-羟基-7-氮杂苯并三氮唑

中间体 1:



第一步:将亚硝酸钠(42.14 g, 610.7 mmol)加入到 DMF(300 mL)和水(400 mL)中, 氮气置换后在 0°C下滴加盐酸(2 mol/L, 103 mL), 然后将化合物 1a(10 g, 76.3 mmol)溶于 DMF(300 mL), 在 2h 内滴加到反应溶液中, 将反应移动至室温搅拌过夜, 点板检测到原料消耗完毕, 加入水(2 L), 使用乙酸乙酯萃取(500 mL x 3), 合并有机相并旋干, 使用硅胶色谱柱分离纯化(EA:PE=5:1)得到化合物 1b(7.4 g, 60.6%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 161.0$ $[M+H]^+$.

第二步:将化合物 1b(7.4 g, 45.9 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)中, 加入三乙胺(7 g, 68.9 mmol)和二碳酸二叔丁酯(12 g, 55.2 mmol), 反应搅拌过夜, 然后加入二氯甲烷(100 mL)稀释, 用水洗涤三次(100 mL), 然后将有机相浓缩得到化合物 1c(10 g, 83.2%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 261.0$ $[M+H]^+$.

第三步:将(±)苄基氧基羰基-α-膦酰甘氨酸三甲酯(14 g, 42.3 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)中, 氮气置换后加入 DBU(6.43 g, 42.3 mmol)并搅拌 30min, 然后将化合物 1c(10 g, 38.4 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)滴加到反应中, 继续搅拌过夜, 将反应混合物用二氯甲烷稀释(100 mL)并用 5%柠檬酸水溶液(100 mL)和饱和食盐水(100 mL)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤并旋干。使用硅胶色谱柱分离纯化(EA:PE=3:1)得到化合物 1d(12 g, 67.1%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 466.2$ $[M+H]^+$.

第四步:将化合物 1d(5 g, 10.74 mmol)溶于甲醇(50 mL)二氯甲烷(20 mL)的混合溶液中, 加入(+)-1,2-双(2S,5S)-2,5-二乙基环丁磷烷苯(环辛二烯)三氟甲磺酸铈(0.5 g, 0.69 mmol), 使用高压釜填充氢气至压力约 4.0bar, 室温下搅拌 3h, 滤除固体, 将反应溶液浓缩得到化合物 1e(5 g, 99.8%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 468.2$ $[M+H]^+$.

第五步:将化合物 **1e**(5 g, 10.69 mmol)溶于甲醇(50 mL)二氯甲烷(20 mL)的混合溶液中, 加入钨碳(10%, 1 g), 于氢气环境下搅拌过夜, 然后滤除固体, 将反应溶液旋干得到化合物 **1f**(3.2 g, 89.7%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 334.2$ $[M+H]^+$.

第六步:将化合物 **1f**(3.2 g, 9.60 mmol)添加到二氯甲烷(30 mL)中, 滴加三氟乙酸(10 mL), 反应在室温下搅拌 2h, LCMS 监测到原料消耗完毕, 直接旋干得到化合物 **1g** 粗品, 无需纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 234.1$ $[M+H]^+$.

第七步:将化合物 **1g**(2.2 g, 9.43 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL), 加入氢氧化锂一水合物(1.58 g, 37.7 mmol)和水 (20 mL), 反应在室温下搅拌过夜, 使用乙酸乙酯萃取(10 mL x 3)出杂质, 然后用稀盐酸(1N)调节水相 pH 至中性, 产物析出, 过滤后干燥得到化合物 **1h**(2 g, 96.7%)。

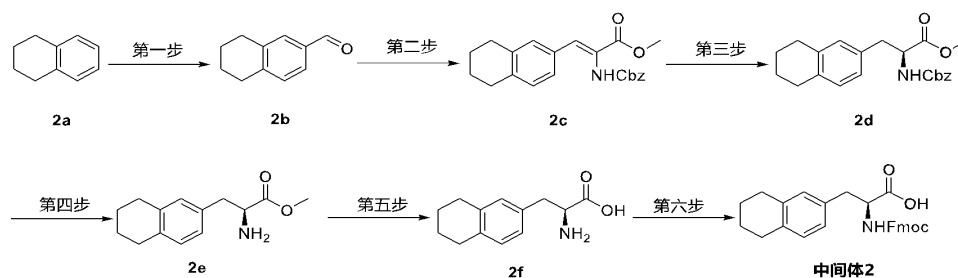
LC-MS (ESI): $m/z = 220.1$ $[M+H]^+$.

第八步:将化合物 **1h**(2 g, 9.12 mmol)溶于乙腈(20 mL)和水(20 mL)的混合溶液中, 加入碳酸氢钠(3.83 g, 45.6 mmol)和 9-苄基-N-琥珀酰亚胺基碳酸酯(4.6 g, 13.7 mmol), 反应在室温下搅拌过夜, 反应完毕后滴加稀盐酸调节 pH 至中性, 40°C下真空浓缩旋去大部分乙腈, 过滤收集固体得到产物粗品, 使用硅胶色谱柱分离纯化(DCM:MeOH=10:1)得到中间体 **1**(2.5 g, 62.1%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 442.2$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.81 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.68 – 7.57 (m, 3H), 7.54 – 7.43 (m, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.99 – 6.90 (m, 1H), 4.44 – 4.34 (m, 1H), 4.21 – 3.93 (m, 3H), 3.43 – 3.25 (m, 2H), 2.47 (s, 3H).

中间体 **2**:



第一步: 将化合物 **2a** (10.0 g, 75.65 mmol)溶解于二氯甲烷(100 mL), SnCl_4 (23.7 g, 90.78 mmol)滴加至上述反应液, 降温至 0°C。5min 后, 滴加 1,1-二氯二甲醚(9.6 g, 83.22 mmol), 0°C下搅拌 3h。反应结束后, 向反应体系内加入 200mL 水, 所得溶液用二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析 (EA:PE=1:50) 得到化合物 **2b** (4.1 g, 33.8%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 161.1$ $[M+H]^+$.

第二步：将(±)苄基氧基羰基-a-磷酸甘氨酸三甲酯(9.9 g, 29.93 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)中，氮气置换后加入 DBU(4.9 g, 32.42 mmol)并搅拌 30min，然后将化合物 **2b**(4.0 g, 24.94 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)滴加到反应中，搅拌过夜，将反应混合物用二氯甲烷稀释(100 mL)并用 5%柠檬酸水溶液(100 mL)和饱和食盐水(100 mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤并旋干。使用硅胶色谱柱分离纯化(EA:PE=5:1)得到化合物 **2c** (6.1 g, 66.9%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 366.2$ $[M+H]^+$ 。

第三步：将化合物 **2c** (6.0 g, 16.42 mmol)溶于甲醇(50 mL)二氯甲烷(20 mL)的混合溶液中，加入(+)-1,2-双(2S,5S)-2,5-二乙基环丁磷烷苯(环辛二烯)三氟甲磺酸铯(0.6 g, 0.84 mmol)，使用高压釜填充氢气至压力约 4.0bar，室温下搅拌 3h，滤除固体，将反应溶液浓缩得到化合物 **2d**(5.9 g, 98%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 368.2$ $[M+H]^+$ 。

第四步：将化合物 **2d** (5.9 g, 9.08 mmol)溶于甲醇(50 mL)二氯甲烷(20 mL)的混合溶液中，加入钯碳 (10%, 1 g)，于氢气环境下搅拌过夜，然后滤除固体，将反应溶液旋干得到化合物 **2e** (3.5 g, 93.4%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 234.1$ $[M+H]^+$ 。

第五步：将化合物 **2e** (3.5 g, 15.00 mmol)溶于四氢呋喃(35 mL)，加入氢氧化锂一水合物(1.4 g, 59.71 mmol)和水(25 mL)，反应在室温下搅拌过夜，使用乙酸乙酯萃取(20 mL x 3)出杂质，然后用稀盐酸(1N)调节水相 pH 至中性，产物析出，过滤后干燥得到化合物 **2f** (2.8 g, 85.1%)。

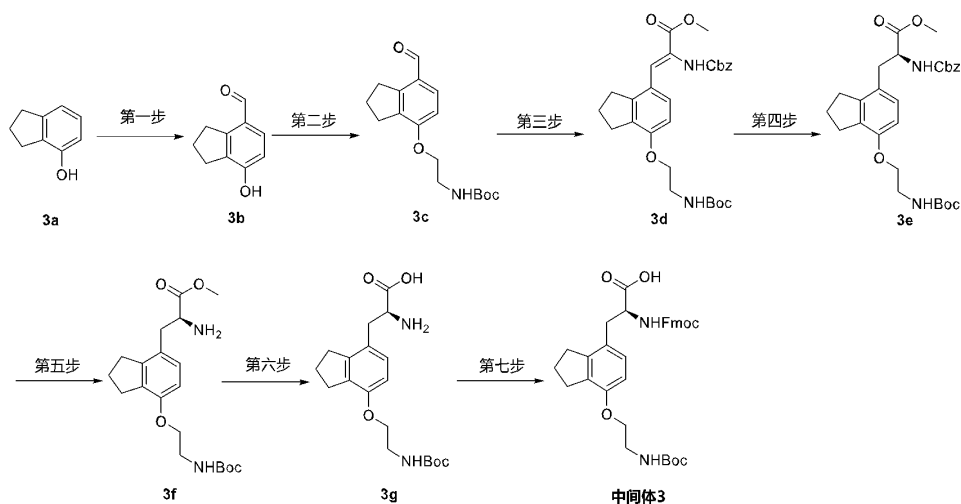
LC-MS (ESI): $m/z = 220.1$ $[M+H]^+$ 。

第六步：将化合物 **2f** (2.7 g, 12.31 mmol)溶于乙腈(25 mL)和水(25 mL)的混合溶液中，加入碳酸氢钠(10.3 g, 123.10 mmol)和 9-苄基-N-琥珀酰亚胺基碳酸酯(5.0 g, 14.77 mmol)，反应在室温下搅拌过夜，反应完毕后滴加稀盐酸调节 pH 至中性，40°C下真空浓缩旋去大部分乙腈，过滤收集固体得到产物粗品，使用硅胶色谱柱分离纯化 (DCM:MeOH=12:1)得到中间体 **2** (1.3 g, 23.9%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 442.2$ $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (d, 2H), 7.60 – 7.48 (m, 2H), 7.37 (t, 2H), 7.26 (q, 2H), 6.94 – 6.78 (m, 3H), 4.46 – 4.21 (m, 2H), 4.14 (dt, 2H), 3.13 (dd, 1H), 2.86 (dd, 1H), 2.67 (s, 4H), 1.71 (s, 4H).

中间体 **3**:



第一步：将化合物 **3a** (10.0 g, 73.43 mmol) 溶解于二氯甲烷(100 mL)， TiCl_4 (25.5 g, 134.38 mmol) 滴加至上述反应液，降温至 0°C 。5min 后，滴加 1,1-二氯二甲醚(9.4 g, 81.51 mmol)， 0°C 下搅拌 3h。反应结束后，向反应体系内加入 200mL 水，所得溶液用二氯甲烷萃取，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析 (EA:PE=1:4) 得到化合物 **3b** (5.58 g, 46.3%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 163.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步：将化合物 **3b** (3.0 g, 18.27 mmol)、(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯(4.9 g, 21.91 mmol)、碳酸钾(5.1 g, 36.54 mmol)、碘化钠(0.8 g, 5.47 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)， 25°C 下搅拌 16h。反应结束后，加水 100mL，乙酸乙酯(50 mL $\times$ 3)萃取反应液三次，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析(EA:PE=4:1)得到化合物 **3c** (4.9 g, 87%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 306.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第三步：将(±)苄基氧基羰基- α -磷酸甘氨酸三甲酯(6.2 g, 18.74 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)中，氮气置换后加入 DBU(3.1 g, 20.31 mmol)并搅拌 30min，然后将化合物 **3c** (4.8 g, 15.62 mmol) 溶于二氯甲烷(100 mL)滴加到反应中，搅拌过夜，将反应混合物用二氯甲烷稀释 (100 mL) 并用 5% 柠檬酸水溶液 (100 mL) 和饱和食盐水 (100 mL) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤并旋干。使用硅胶色谱柱分离纯化(EA:PE=3:1)得到化合物 **3d** (6.1 g, 76.2%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 511.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第四步：将化合物 **3d** (6.0 g, 11.71 mmol) 溶于甲醇(50 mL)二氯甲烷(20 mL)的混合溶液中，加入(+)-1,2-双(2S,5S)-2,5-二乙基环丁磷烷苯(环辛二烯)三氟甲磺酸铯(0.6 g, 0.83 mmol)，使用高压釜填充氢气至压力约 4.0bar，室温下搅拌 3h，滤除固体，将反应溶液浓缩得到化合物 **3e** (5.9 g, 98%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 513.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第五步: 将化合物 **3e** (5.9 g, 11.46 mmol)溶于甲醇(50 mL)二氯甲烷(20 mL)的混合溶液中, 加入钯碳 (10%, 1 g), 于氢气环境下搅拌过夜, 然后滤除固体, 将反应溶液旋干得到化合物 **3f** (3.7 g, 84.5%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 379.4 [M+H]^+$ 。

第六步: 将化合物 **3f** (3.7 g, 9.72 mmol)溶于四氢呋喃(25 mL), 加入氢氧化锂一水合物 (1.2 g, 48.6 mmol) 和水 (25 mL), 反应在室温下搅拌过夜, 使用乙酸乙酯萃取(15 mL x 3)出杂质, 然后用稀盐酸(1N)调节水相 pH 至中性, 产物析出, 过滤后干燥得到化合物 **3g** (3.2 g, 89.8%)。

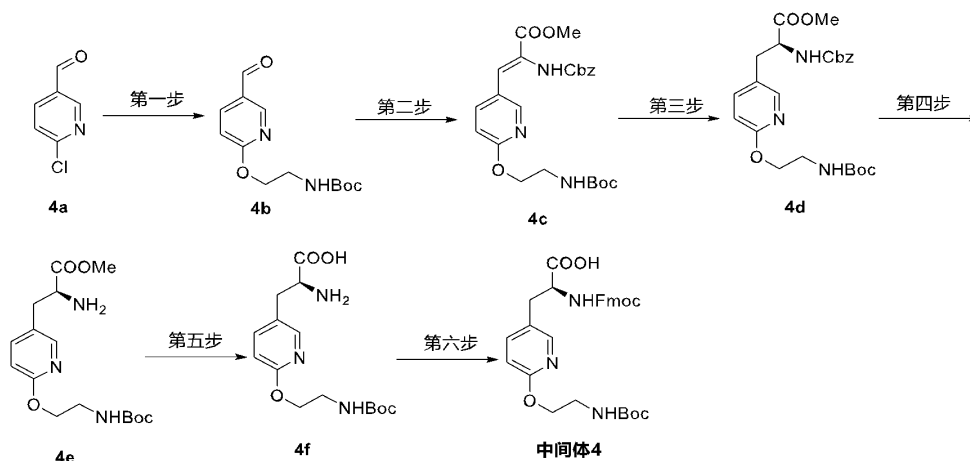
LC-MS (ESI): $m/z = 365.2 [M+H]^+$ 。

第七步: 将化合物 **3g** (2.7 g, 7.41 mmol)溶于乙腈(25 mL)和水(25 mL)的混合溶液中, 加入碳酸氢钠(6.2 g, 74.16 mmol)和 9-苄基-N-琥珀酰亚胺基碳酸酯(3.3 g, 9.63 mmol), 反应在室温下搅拌过夜, 反应完毕后滴加稀盐酸调节 pH 至中性, 40°C下真空浓缩旋去大部分乙腈, 过滤收集固体得到产物粗品, 使用硅胶色谱柱分离纯化 (DCM:MeOH=10:1)得到中间体 **3** (2.7 g, 62.1%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 587.2 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.65 (s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.36 – 7.24 (m, 2H), 7.03 – 6.88 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 4.26 – 4.09 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.99 (d, 1H), 2.90 – 2.68 (m, 5H), 2.51 (s, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.39 (s, 9H)。

中间体 **4**:



第一步: 将化合物 **4a** (2.0 g, 14.09 mmol)、N-(叔丁氧羰基)乙醇胺(4.5 g, 28.18 mmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺(20 mL), 加入碳酸钾(3.9 g, 28.18 mmol), 80°C与微波中搅拌 2h。反应结束后, 向反应体系内加入 20mL 水, 所得溶液用乙酸乙酯(40×3)萃取三次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析 (PE:PE=4:1) 得到化合物 **4b** (0.9 g, 24.0%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 267.2$ $[M+H]^+$ 。

第二步: 将(±)苄基氧基羰基-a-磷酸甘氨酸三甲酯(6.1 g, 18.47 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)中, 氮气置换后加入 DBU(3.1 g, 20.02 mmol)并搅拌 30min, 然后将化合物 4b(4.1 g, 15.40 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)滴加到反应中, 搅拌过夜, 将反应混合物用二氯甲烷稀释(100 mL)并用 5%柠檬酸水溶液(100 mL)和饱和食盐水(100 mL)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤并旋干。使用硅胶色谱柱分离纯化(EA:PE=3:1)得到化合物 4c(4.5 g, 62.0%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 472.2$ $[M+H]^+$ 。

第三步: 将化合物 4c(4.4 g, 9.33 mmol)溶于甲醇(40 mL)二氯甲烷(20 mL)的混合溶液中, 加入(+)-1,2-双(2S,5S)-2,5-二乙基环丁磷烷苯(环辛二烯)三氟甲磺酸铈(0.6 g, 0.83 mmol), 使用高压釜填充氢气至压力约 4.0bar, 室温下搅拌 3h, 滤除固体, 将反应溶液浓缩得到化合物 4d(4.3 g, 97%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 474.2$ $[M+H]^+$ 。

第四步: 将化合物 4d(4.3 g, 9.08 mmol)溶于甲醇(50 mL)二氯甲烷(20 mL)的混合溶液中, 加入钨碳(10%, 1 g), 于氢气环境下搅拌过夜, 然后滤除固体, 将反应溶液旋干得到化合物 4e(2.9 g, 94.1%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 340.3$ $[M+H]^+$ 。

第五步: 将化合物 4e(3.0 g, 8.84 mmol)溶于四氢呋喃(25 mL), 加入氢氧化锂一水合物(0.9 g, 37.6 mmol)和水(25 mL), 反应在室温下搅拌过夜, 使用乙酸乙酯萃取(20 mL x 3)出杂质, 然后用稀盐酸(1N)调节水相 pH 至中性, 产物析出, 过滤后干燥得到化合物 4f(2.4 g, 83.4%)。

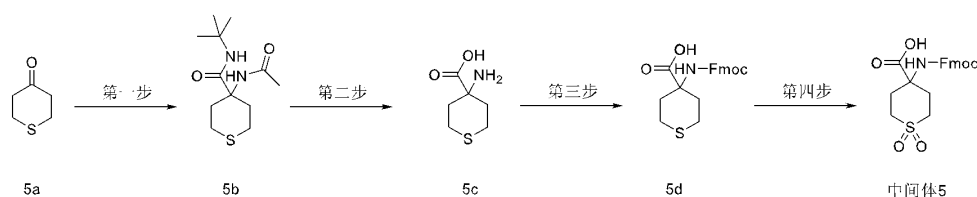
LC-MS (ESI): $m/z = 326.2$ $[M+H]^+$ 。

第六步: 将化合物 4f(2.4 g, 7.38 mmol)溶于乙腈(20 mL)和水(20 mL)的混合溶液中, 加入碳酸氢钠(6.2 g, 73.8 mmol)和 9-苄基-N-琥珀酰亚胺基碳酸酯(3.2 g, 9.59 mmol), 反应在室温下搅拌过夜, 反应完毕后滴加稀盐酸调节 pH 至中性, 40°C下真空浓缩旋去大部分乙腈, 过滤收集固体得到产物粗品, 使用硅胶色谱柱分离纯化(DCM:MeOH=10:1)得到中间体 4(1.9 g, 47.0%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 548.2$ $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.80 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 3H), 7.41 (t, 2H), 7.30 (dd, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.24 – 4.09 (m, 6H), 3.26 (q, 2H), 3.02 (dd, 1H), 2.87 – 2.75 (m, 1H), 1.37 (s, 9H)。

中间体 5:



第一步：将已知化合物 **5a** (5 g, 0.043 mol) 加入到三氟乙醇中 (50 mL)，再加入叔丁基异氰 (7.15 g, 0.086 mol) 和乙酸铵 (13.3 g, 0.172 mol)，室温反应 3d。TLC 示反应完全，反应液浓缩至干，C18 反相柱纯化，流动相 A, B 组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水(含 0.1%TFA)，(A/B=35/65) 分离提纯得到化合物 **5b** (9.5 g, 收率：85%)。

LCMS $m/z = 259.2 [M+1]^+$ 。

第二步：将化合物 **5b** (7.5 g, 0.029 mol) 加入到 6N HCl 中 (75 mL)，100°C 反应过夜，LCMS 示原料反应完全。浓缩至干，C18 反相柱纯化，流动相 A, B 组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水(含 0.1%TFA)，(A/B=5/95) 分离提纯得到化合物 **5c** (4.6 g, 收率：98%)。

LCMS $m/z = 162.1 [M+1]^+$ 。

第三步：将化合物 **5c** (4.6 g, 0.028 mol) 加入到乙腈 (46 mL) 和水 (46 mL) 中，再加入 9-芴甲基-N-琥珀酰亚胺基碳酸酯 (Fmoc-Osu) (10.5 g, 0.03 mol) 和碳酸氢钠 (24.4 g, 0.28 mol)，室温反应过夜。LC-MS 监测反应完全，用 1N HCl 调 PH 至 5-6，浓缩除去乙腈，加乙酸乙酯 (200 mL) 萃取，乙酸乙酯相浓缩至干，柱层析纯化 (DCM:MeOH=10:1) 得到化合物 **5d** (6.3 g, 收率：58%)。

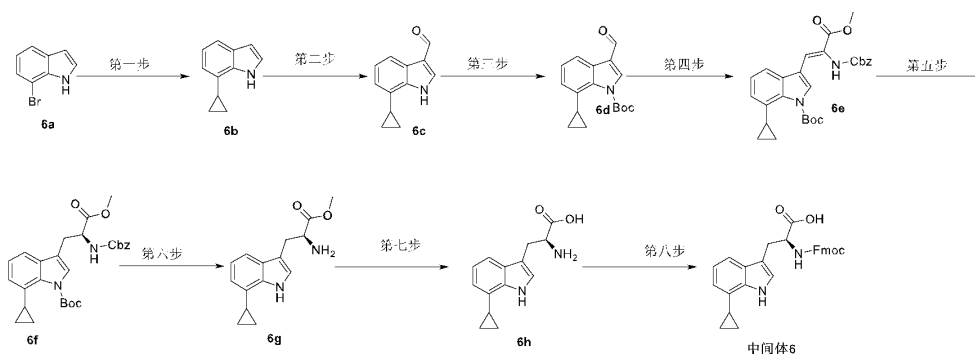
LCMS $m/z = 384.2 [M+1]^+$ 。

第四步：将化合物 **5d** (5.0 g, 0.013 mol) 加入到二氯甲烷 (50 mL) 中，再分批加入间氯过氧苯甲酸 85% (m-CPBA) (7.9 g, 0.039 mol) 室温反应过夜。LC-MS 监测反应完全，用硫代硫酸钠溶液淬灭反应 (100 mL)，搅拌 30 min，加乙酸乙酯 (200 mL) 萃取，乙酸乙酯相浓缩至干。液相制备柱分离提纯(液相制备条件：C18 反相制备柱，流动相为含 0.1% 三氟乙酸的去离子水(A)，含 0.1% 三氟乙酸的乙腈 (B)，梯度洗脱，B 含量 =5%~70%，洗脱时间 15min，流速 12 mL/min，柱温：30°C，保留时间：8.54 min)得到中间体 **5** (3.5 g, 收率：64%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78-7.76 (d, 2H), 7.60-7.58 (d, 2H), 7.43-7.40 (t, 2H), 7.34-7.31 (t, 2H), 4.52-4.51 (d, 2H), 4.22-4.19 (t, 1H), 3.03 (s, 4H), 2.60-2.50 (m, 4H).

LCMS $m/z = 433.1 [M+H_2O]^+$ 。

中间体 **6**:



第一步:将化合物 **6a** (10.0g, 51.28 mmol), 环丙基硼酸(8.8g, 102.56 mmol), 碳酸铯(50.46g, 153.84 mmol), 加入到二氧六环(200 mL)和水(40 mL)中, 加入 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钼(3.8g, 5.13 mmol), 氮气置换后在 80°C下反应过夜, 浓缩后使用硅胶色谱柱分离纯化(EA:PE=5:2)得到化合物 **6b**(7.0 g, 86.9%)。

5 LC-MS (ESI): $m/z = 158.1$ $[M+H]^+$ 。

第二步:将 DMF(6.5 g, 89.18 mmol), 在 0°C 的条件下滴入三氯氧磷(70 mL)中, 十分钟后在 0°C 的条件下将化合物 **6b** (7.0g, 44.59 mmol)溶于三氯氧磷(30 mL)中, 室温下反应 1h, 冰浴下用饱和碳酸氢钠中和到 $pH=7\sim 8$, 用二氯甲烷萃取(100 mL $\times 3$), 合并有机相并旋干, 浓缩后使用硅胶色谱柱分离纯化(EA:PE=5:2)得到化合物 **6c**(4.5 g, 54.5%)。

10 LC-MS (ESI): $m/z = 186.2$ $[M+H]^+$ 。

第三步:将化合物 **6c** (4.5 g, 24.32 mmol)溶于乙腈 (50 mL)中, 加入二碳酸二叔丁酯(10.6g, 48.64 mmol), 再加入 4-二甲氨基吡啶 (3.6g, 29.18 mmol), 室温下反应 2h, 用二氯甲烷萃取(100 mL $\times 3$), 合并有机相并旋干, 浓缩后使用硅胶色谱柱分离纯化(EA:PE=5:1)得到化合物 **6d**(6.0, 86.9%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 230.2$ $[M-56+H]^+$ 。

15 第四步:将(±)苄基氧基羧基- α -磷酸甘氨酸三甲酯(7.0g, 21.05 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)中, 氮气置换后加入 DBU(6.43 g, 42.3 mmol)并搅拌 30min, 然后将化合物 **6d**(6.0 g, 21.05 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)滴加到反应中, 继续搅拌过夜, 将反应混合物用二氯甲烷稀释(100 mL)并用 5%柠檬酸水溶液(100 mL)和饱和食盐水(100 mL)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤并旋干。使用硅胶色谱柱分离纯化(EA:PE=3:1)得到化合物 **6e**(5.7 g, 55.3%)。

20 LC-MS (ESI): $m/z = 491.3$ $[M+H]^+$ 。

第五步:将化合物 **6e** (5.7 g, 11.6 mmol)溶于甲醇(50 mL)中, 加入(+)-1,2-双(2S,5S)-2,5-二乙基环丁基磷烷苯(环辛二烯)三氟甲磺酸铯(420 mg, 0.58 mmol), 使用高压釜填充氢气至压力约 2.5Mpa, 室温下搅拌过夜, 滤除固体, 将反应溶液浓缩得到化合物 **6f**(5.7 g, 99.9%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 493.2$ $[M+H]^+$ 。

第六步:将化合物 **6f** (3.0 g, 6.1 mmol)溶于二氯甲烷(50 mL)中, 冰浴下加入三乙胺(3.1g, 30.5 mmol), 再加入碘代三甲硅烷(6.1g, 30.5 mmol)室温下搅拌 16h, 室温浓缩后加入甲醇(5 mL)淬灭反应, 使用 C18 反向柱分离纯化(含 0.5%TFA 水:乙腈=3:10)得到化合物 **6g**(1.5 g, 95.5%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 259.1$ $[M+H]^+$ 。

- 5 第七步:将化合物 **6g**(1.5 g, 5.8 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL), 加入氢氧化锂一水合物(1.58 g, 37.7 mmol)和水(20 mL), 反应在室温下搅拌 2h, 然后用稀盐酸(1N)调节水相 pH 至中性, 直接下一步。

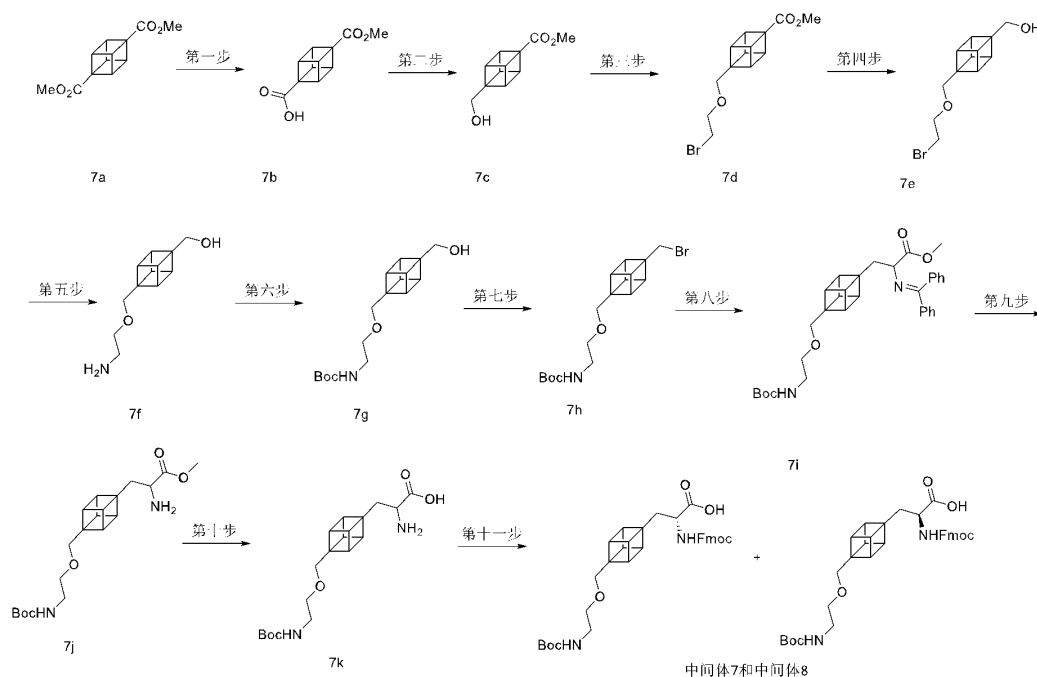
LC-MS (ESI): $m/z = 245.1$ $[M+H]^+$ 。

第八步:向上一步得到的反应液加入碳酸氢钠(4.9 g, 58.0mmol)和 9-芴甲基-N-琥珀酰亚胺基碳酸酯(2.9 g, 8.7 mmol), 反应在室温下搅拌过夜, 反应完毕后滴加稀盐酸调节 pH 至 5~6, 40°C下真空浓缩旋去大部分乙腈, 用二氯甲烷萃取(100 mL×3), 合并有机相并旋干, 使用硅胶色谱柱分离纯化(DCM:MeOH=10:1)得到中间体 **6**(1.2 g, 两步收率 44.4%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 467.2$ $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.83 (s, 1H), 7.89 – 7.85 (m, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 3H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.16 – 6.98 (m, 2H), 6.88 – 6.80 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.22 – 4.14 (m, 3H), 4.11 – 4.05 (m, 1H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 3.07 – 2.98 (m, 1H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 1.00 – 0.92 (m, 2H), 0.72 – 0.62 (m, 2H)。

中间体 **7** 和中间体 **8**:



第一步: 将已知化合物 **7a** (20 g, 0.09 mol) 加入到甲醇(46 mL)和四氢呋喃(460 mL) 中, 再加入氢氧化钠(3.6 g, 0.09 mol), 室温反应 18 h。LCMS 示原料反应完全, 反应液浓缩至干, 加水稀释(300 mL), 用 1N HCl

调 PH 至 5-6, 加乙酸乙酯 (300 mL) 萃取, 乙酸乙酯相浓缩至干, 柱层析纯化 (DCM:MeOH=10:1) 得到化合物 **7b** (17.8 g, 收率: 95%)。

LCMS $m/z = 207.1 [M+1]^+$ 。

5 第二步: 将化合物 **7b** (17.8 g, 0.086 mol) 加入到四氢呋喃中 (1 L), 降温至 0°C, 滴加硼烷二甲硫醚溶液 (10 mol/L, 10 mL), 滴毕反应 2 h, LCMS 示原料反应完全。滴加甲醇 (30 mL) 淬灭多余硼烷, 浓缩至干, 加乙酸乙酯 (500 mL) 和水 (500 mL) 萃取, 乙酸乙酯相浓缩至干, 柱层析纯化 (DCM:MeOH=10:1) 得到化合物 **7c** (15 g, 收率: 91%)。

LCMS $m/z = 215.2 [M+23]^+$ 。

10 第三步: 将吡啶 (27.84 g, 0.352 mol) 加入到二氯甲烷 (800 mL) 中, 降温至 -20°C, 滴加三氟甲磺酸酐 (94.8 g, 0.336 mol), 滴毕, 向体系中加入 2-溴乙醇 (40 g, 0.32 mol), -20°C 搅拌 30 分钟, 低温 30°C 浓缩除去二氯甲烷, 残余物用 MTBE 溶解, 过滤, 母液低温 25°C 浓缩至干, 取部分 (59.2 g, 0.231 mol) 加入到 **7c** (14.8 g, 0.077 mol) 的甲苯溶液中 (440 mL), 再加入 DIEA (29.6 g, 0.231 mol), 加毕, 90°C 搅拌过夜, TLC 示原料反应完全。浓缩至干, 加乙酸乙酯 (500 mL) 和水 (500 mL) 萃取, 乙酸乙酯相浓缩至干, 柱层析纯化 (PE:EA=2:1) 得到化合物 **7d** (21.6 g, 收率: 94%)。

15 第四步: 将化合物 **7d** (21.6 g, 0.072 mol) 加入到四氢呋喃 (430 mL) 中, 再分批加入氢化锂铝 (5.47 g, 0.144 mol), 室温反应 2 h, TLC 监测反应完全。缓慢滴加 5.5 mL 水, 再缓慢滴加 5.5 mL 15% 氢氧化钠溶液, 最后再滴加 16.5 mL 水, 再加入无水硫酸钠搅拌 30 min, 过滤, 母液浓缩至干得到 **7e** (15.9 g, 收率: 81%)。

LCMS $m/z = 271.2 [M+1]^+$ 。

20 第五步: 将化合物 **7e** (12.5 g, 0.046 mol) 加入氨水 (250 mL) 中, 室温反应 18 h, TLC 监测原料未反应完全。直接浓缩至干得到粗品 **7f**, 用于下一步反应。

LCMS $m/z = 208.2 [M+1]^+$ 。

第六步: 将化合物 **7f** 粗品加入到乙腈 (120 mL) 和水 (120 mL) 中, 再加入二碳酸二叔丁酯 (10.0 g, 0.046 mol) 和碳酸钠 (9.75 g, 0.092 mol), 室温搅拌 18 h, 浓缩出去乙腈, 加乙酸乙酯 (200 mL) 萃取, 浓缩至干, 柱层析纯化 (PE:EA=1:1) 得到化合物 **7g** (5.4 g, 收率: 38%)。

25 LCMS $m/z = 252.2 [M+1-56]^+$ 。

第七步: 将化合物 **7g** (5.4 g, 0.017 mol) 加入到二氯甲烷 (54 mL) 中, 降温至 0°C, 加入四溴化碳 (9.7 g, 0.28 mol) 和三苯基膦 (7.7 g, 0.28 mol), 室温反应 18 h, LCMS 监测反应完全。浓缩至干, 柱层析纯化 (PE:EA=2:1) 得到 **7h** (2.4 g, 收率: 35%)。

LCMS $m/z = 314.2 [M+1-56]^+$ 。

第八步：将化合物 **7h** (2.4 g, 0.006 mol) 加入到 DMF (24 mL) 中，再加入二苯亚甲基甘氨酸甲酯 (3.15 g, 0.012 mol) 和叔丁醇钾(1.74 g, 0.015 mol)，室温反应 18 h，LCMS 监测原料未反应完全。加乙酸乙酯 (100 mL) 和水 (100 mL) 萃取，乙酸乙酯相用水反洗两次，浓缩至干，柱层析纯化 (PE:EA=1:1) 得到 **7i** (1.8 g, 收率：51%)。

5 LCMS $m/z = 543.2 [M+1]^+$ 。

第九步：将化合物 **7i** (1.8 g, 3.3 mmol) 加入到四氢呋喃(32 mL) 中，再加入 1N HCl(16 mL)，室温反应 1 h，LCMS 监测原料反应完全。碳酸钠水溶液调 PH 至 8-9，加乙酸乙酯 (100 mL) 和水 (50 mL) 萃取，乙酸乙酯相浓缩至干，柱层析纯化 (DCM:MeOH=10:1) 得到 **7j** (1.25 g, 收率：100%)。

LCMS $m/z = 323.2 [M+1-56]^+$ 。

10 第十步：将化合物 **7j** (1.25 g, 3.3 mmol) 加入到甲醇(13 mL)和水(4 mL) 中，再加入氢氧化锂 (554 mg, 13.2 mmol)，室温反应 4 h，LCMS 监测原料反应完全。反应液直接用于下一步反应。

LCMS $m/z = 309.2 [M+1-56]^+$ 。

第十一步：将上一步反应液用 1N HCl 调 PH 至 5-6，再用碳酸氢钠水溶液调 PH 至 8-9，再加入 9-苄基-N-琥珀酰亚胺基碳酸酯(1.3 g, 3.96 mmol)和碳酸氢钠(2.77 g, 33 mmol)，室温搅拌 2 h，LCMS 示原料反应完全。用 1N HCl 调 PH 至 7，加乙酸乙酯(100 mL)和水(100 mL)萃取，乙酸乙酯相浓缩至干，柱层析纯化 (DCM:MeOH=10:1) 得到消旋体 1.8 g，消旋体经手性拆分：仪器:SFC Prep 150 AP；色谱柱:大赛璐 AD-H(19mm×250mm)；样品用甲醇溶解，用 0.45μm 滤头过滤，制成样品液。制备色谱条件：流动相 A,B 组成：流动相 A: CO₂；流动相 B: 甲醇；等度洗脱，流动相 B 含量 25%；流量 40ml/min。4.1 min 得到中间体 **7(P1)** (730 mg, 收率：38%) 和 4.6 min 得到中间体 **8(P2)** (750 mg, 收率：39%)。

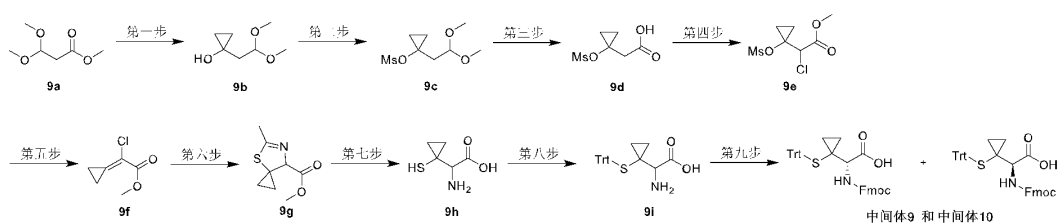
20 中间体 **7** ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 - 7.75 (d, 2H), 7.60 - 7.57 (t, 2H), 7.41 - 7.37 (t, 2H), 7.32 - 7.29 (t, 2H), 4.49 - 4.41 (m, 3H), 4.23 - 4.20 (t, 1H), 3.73 - 3.68 (m, 6H), 3.59 - 3.55 (m, 2H), 3.51 - 3.49 (m, 2H), 3.31 - 3.27 (m, 2H), 2.22 - 2.04 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

LCMS $m/z = 487.2 [M+1-100]^+$ 。

25 中间体 **8** ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 - 7.73 (d, 2H), 7.59 - 7.56 (t, 2H), 7.39 - 7.36 (t, 2H), 7.30 - 7.27 (t, 2H), 4.47 - 4.39 (m, 3H), 4.22 - 4.19 (t, 1H), 3.70 - 3.64 (m, 6H), 3.57 - 3.53 (m, 2H), 3.51 - 3.49 (m, 2H), 3.31 - 3.27 (m, 2H), 2.20 - 2.03 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

LCMS $m/z = 487.2 [M+1-100]^+$ 。

中间体 **9** 和中间体 **10**:



第一步:将化合物 **9a** (10.4 g, 70.5 mmol)溶于四氢呋喃(200 mL)中, 氮气置换后在零度下加入钛酸四异丙酯(4 ml, 13.6 mmol)和滴加乙基溴化镁 (58.67 ml, 176 mmol), 升至室温反应过夜, 反应结束后在零度下加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相并旋干, 浓缩后使用硅胶色谱柱分离纯化(EA:PE=1:5)得到化合物 **9b**(7.0 g, 71%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 4.68 (t, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.39 (s, 6H), 1.88 (d, 2H), 0.77 (t, 2H), 0.45 (t, 2H).

第二步:将化合物 **9b** (7.0 g, 47.95 mmol)溶于二氯甲烷 (50 ml) 中, 添加三乙胺 (14.53 g, 143.85 mmol), 在零度下滴入甲磺酰氯(6.59 g, 57.54 mmol)中, 在室温下反应 1h, 冰浴下加水淬灭, 用二氯甲烷萃取, 合并有机相并旋干, 浓缩后得到化合物 **9c** 粗品。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 4.69 (t, 1H), 3.37 (s, 6H), 3.01 (s, 3H), 2.15 (d, 2H), 1.30-1.26 (m, 2H), 0.81 (d, 2H).

第三步:将上步化合物 **9c** 粗品溶于四氢呋喃/水 (60 mL/30 ml)中, 在零度下加入过氧单磺酸钾(24.91 g, 71.93 mmol), 室温下反应过夜, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相并旋干, 甲基叔丁基醚重结晶得到化合物 **9d**(4.8 g, 两步收率 52%)。

LC-MS (ESI): m/z = 195.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第四步:将化合物 **9d** (7.0 g, 36.08 mmol)溶于 1,2-二氯乙烷(200 mL)中, 氮气置换后加入二氯亚砷(3.26 ml, 45 mmol)回流 1 小时, 冷却至室温添加 NCS (7.2 g, 54.12 mmol) 和 10 滴 4 M 氯化氢-1,4-二氧六环, 回流过夜, 冷却至室温, 添加甲醇 (25 ml), 继续反应 1h, 反应结束直接浓缩旋干, 在零度下加入氯仿, 过滤收集液体, 浓缩得到化合物 **9e** 粗品。

LC-MS (ESI): m/z = 243.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

第五步:将化合物 **9e** 粗品溶于二氯甲烷(20 mL)中, 在零度下加入三乙胺(5.47 g, 54.12 mmol), 在该温度下继续搅拌 3 h, 加水淬灭, 二氯甲烷萃取, 合并有机相并浓缩, 用硅胶色谱柱分离纯化(EA:PE=1:5)得到化合物 **9f** (3.5 g, 两步收率 66%)。

LC-MS (ESI): m/z = 147.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

第六步:将化合物 **9f** (3.0 g, 20.55 mmol)溶于乙腈(50 mL)中, 添加碳酸氢钠(17.26 g, 205.5 mmol), 再加入 硫代乙酰胺(1.54 g, 20.55 mmol), 在 80°C下搅拌 5 h, 过滤浓缩, 用硅胶色谱柱分离纯化(EA:PE=1:1)得到化合物 **9g**(3 g, 79%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 186.2 [M+H]^+$ 。

第七步:将化合物 **9g**(1 g, 5.38 mmol)置于 50 ml 圆底烧瓶, 添加 3 M 盐酸溶液(10 mL), 在 100°C下搅拌 5h, 反应结束, 甲基叔丁基醚萃取, 水相直接浓缩得化合物 **9h** 盐酸盐。

LC-MS (ESI): $m/z = 148.2 [M+H]^+$ 。

5 第八步:将化合物 **9h**(1 g, 6.8 mmol)置于 50 ml 圆底烧瓶, 加入三氟乙酸 (5 ml) 和三苯基甲醇(2.12 g, 8.16 mmol), 在室温下搅拌 10 min, 旋干得目标化合物 **9i** 直接进行下一步。

LC-MS (ESI): $m/z = 388.5 [M-H]^+$ 。

第八步:将上步化合物 **9i** 粗品溶于乙腈和水 (50 ml/10 ml), 加入碳酸氢钠 (5.7 g, 68 mmol) 和 9-芴甲基-N-琥珀酰亚胺基碳酸酯(3.44 g, 10.2 mmol), 在室温下搅拌 3 h, 过滤加饱和食盐水 (30 ml), 乙酸乙酯萃取, 合并有机相并浓缩, 用硅胶色谱柱分离纯化(DCM:MeOH=10:1)得到消旋体 2.2 g, 两步收率: 43%。
10 消旋体经手性拆分: 仪器:SFC Prep 150 AP; 色谱柱:大赛璐 AD-H(19mm×250mm); 样品用甲醇溶解, 用 0.45μm 滤头过滤, 制成样品液。制备色谱条件: 流动相 A,B 组成: 流动相 A: CO₂; 流动相 B: 甲醇; 等度洗脱, 流动相 B 含量 25%; 流量 40ml/min。3.8 min 得到中间体 **9(P1)** (890 mg) 和 4.2 min 得到中间体 **10(P2)** (910 mg)。

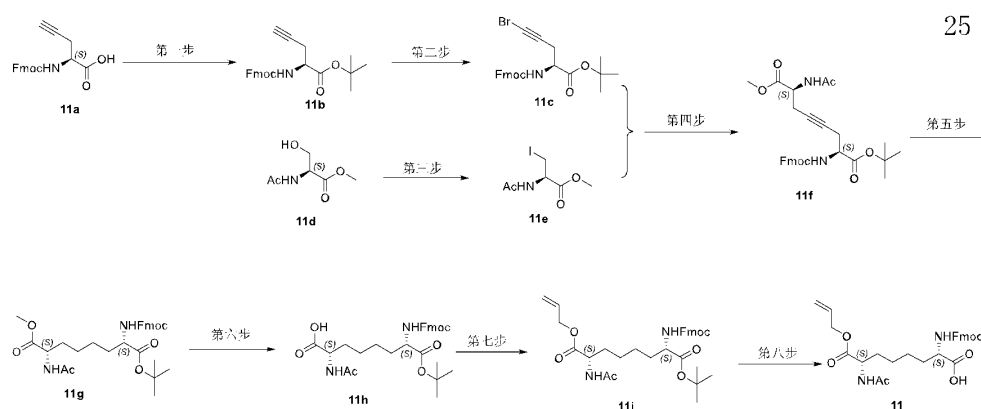
15 中间体 **9**:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.78$ (d, 2H), 7.61 – 7.49 (m, 8H), 7.42 – 7.39 (m, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 6H), 7.22 – 7.14 (m, 3H), 5.00 (d, 1H), 4.34 (d, 2H), 4.19 (t, 1H), 3.88 (d, 1H), 1.06 – 0.92 (m, 1H), 0.85 – 0.75 (m, 1H), 0.75 – 0.63 (m, 1H), 0.28 – 0.19 (m, 1H)。

中间体 **10**:

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.77$ (d, 2H), 7.59 – 7.54 (m, 8H), 7.42 – 7.39 (m, 2H), 7.33 – 7.30 (m, 2H), 7.26 – 7.22 (m, 6H), 7.21 – 7.13 (m, 3H), 5.00 (d, 1H), 4.34 (d, 2H), 4.19 (t, 1H), 3.89 (d, 1H), 1.02 – 0.97 (m, 1H), 0.86 – 0.74 (m, 1H), 0.73 – 0.62 (m, 1H), 0.26 – 0.20 (m, 1H)。

中间体 **11**:



第一步:将化合物 **11a** (20.0 g, 59.6 mmol)溶于乙酸乙酯(150 mL)中, 室温下加入环己烷(75 ml)和叔丁基氯乙酰亚胺酯 (32.5 g, 149 mmol), 升至 30°C反应 48 小时, 反应结束后直接减压浓缩, 粗品经硅胶色谱柱分离纯化(EA:PE=10:90)得到化合物 **11b**(23.2 g, 99.4%)。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.76 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.39 (t, 2H), 7.31 (t, 2H), 5.67 (d, 1H), 4.40 (ddd, 3H), 4.24 (t, 1H), 2.76 (t, 2H), 2.04 (d, 1H), 1.50 (s, 9H).

第二步:将化合物 **11b** (10.0 g, 25.5 mmol)溶于干燥 N,N-二甲基甲酰胺 (200 ml) 中, 加入硝酸银 (434 mg, 2.55 mmol)和 N-溴代丁二酰亚胺(5.46 g, 30.7 mmol), 加完后于室温下反应过夜。反应结束后加水(500 mL)淬灭, 以乙酸乙酯(200 mL $\times$ 5)萃取, 合并有机相并以无水硫酸钠干燥, 浓缩后得粗品, 经硅胶柱层析纯化(EA:PE=10:90)得到 **11c**(10.5 g, 87.4%)。

LC-MS (ESI): m/z = 470.1 [M+H]⁺。

第三步:于 0°C下将化合物 **11d** (9.00 g, 55.8 mmol)溶于二氯甲烷 (400 ml) 中, 加入咪唑 (4.94 g, 72.6 mmol)、碘(18.4 g, 72.6 mmol)和三苯基膦(19.0 g, 72.6 mmol), 加完后升至室温反应过夜。反应结束后加饱和硫代硫酸钠水溶液(100 mL)和水(500 mL)淬灭, 以乙酸乙酯(200 mL $\times$ 5)萃取, 合并有机相并以无水硫酸钠干燥, 浓缩后得粗品, 经硅胶柱层析纯化(EA:PE=50:50)得到 **11e**(8.90 g, 63.6%)。

LC-MS (ESI): m/z = 272.0 [M+H]⁺。

第四步:将锌粉(2.43 g, 37.2 mmol)和碘(94.5 mg, 0.372 mmol)加至圆底烧瓶中, 氮气保护下用加热枪加热 5 分钟, 冷却至室温后氮气保护三次, 降至 0°C后注射加入化合物 **11e**(3.17 g, 11.7 mmol)的 DMF(50 mL)溶液, 升至室温反应约 2 小时。另将氰化亚铜(950 mg, 10.6 mmol)和氯化锂(900 mg, 21.2 mmol)加至圆底烧瓶中, 氮气保护下升温至 150°C反应 2 小时, 降至室温后注射加入 DMF(10 mL), 继续搅拌 10 分钟, 降至-15°C后, 将锌粉活化的化合物 **11e** 的 DMF 溶液注射加入其中, 5 分钟后将化合物 **11c** (5.00 g, 10.6 mmol)的 DMF(40 mL)溶液注射加入其中, 随后升至室温并搅拌反应过夜。反应结束后加水(500 mL)淬灭, 以乙酸乙酯(200 mL $\times$ 5)萃取, 合并有机相并以无水硫酸钠干燥, 浓缩后得粗品, 经硅胶柱层析纯化(EA:PE=70:30)得到 **11f**(3.47 g, 61.1%)。

LC-MS (ESI): m/z = 535.3 [M+H]⁺。

第五步:将化合物 **11f** (3.47 g, 6.49 mmol)溶于乙酸乙酯 (200 ml) 中, 加入 Pd/C (2.0 g), 插入氢气球后于室温下反应过夜。TLC 监测原料消失后直接过滤除去固体并用乙酸乙酯洗净, 合并有机相后直接浓缩得到化合物 **11g** 的粗品(3.21 g)。

LC-MS (ESI): m/z =539.3 [M+H]⁺。

第六步:将化合物 **11g** (3.21 g)粗品溶于 1,2-二氯乙烷(200 mL)中,加入三甲基氢氧化锡 (4.31 g, 23.8 mmol), 升至 70°C反应过夜。反应结束后降至室温并直接减压浓缩,粗品经硅胶色谱柱分离纯化(DCM:MeOH=80:20)得到化合物 **11h**(2.90 g, 两步收率 85.2%)。

LC-MS (ESI): $m/z=525.3$ $[M+H]^+$ 。

- 5 第七步:将化合物 **11h** (2.90 g, 5.53 mmol)溶于干燥 N,N-二甲基甲酰胺 (150 ml) 中,加入碳酸钠(2.34 g, 22.1 mmol)和 3-溴丙烯(2.01 g, 16.6 mmol),加完后于室温下反应 3 天。反应结束后加水(500 mL)淬灭,以乙酸乙酯(200 mL $\times 5$)萃取,合并有机相并以无水硫酸钠干燥,浓缩后得粗品,经硅胶柱层析纯化(EA:PE=70:30)得到 **11i**(2.41 g, 77.2%)。

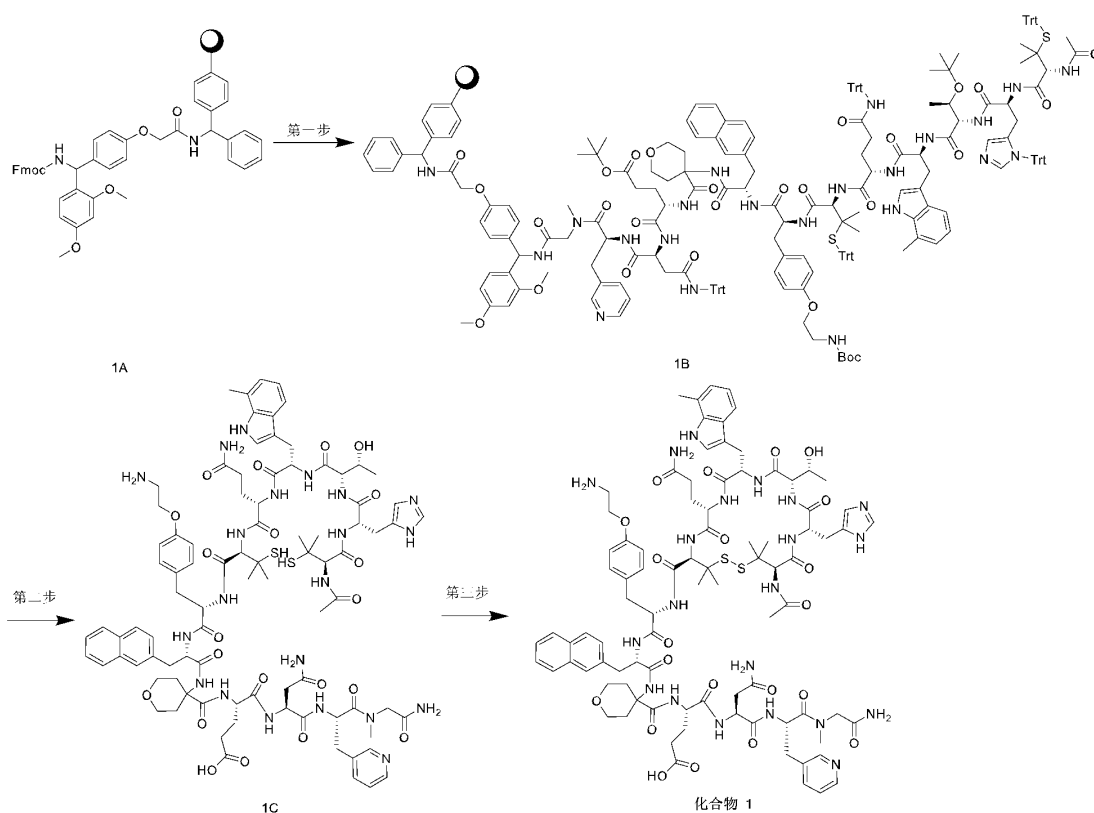
LC-MS (ESI): $m/z=565.3$ $[M+H]^+$ 。

- 10 第八步:将化合物 **11i**(2.41 g, 4.27 mmol)溶于二氯甲烷 (50 ml) 和三氟乙酸 (50 ml) 的混合溶剂中,于室温下反应。TLC 监测反应结束后,直接减压浓缩,所得粗品重新溶于二氯甲烷 (100 ml) 中,以饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 为 7 左右,加入水后以二氯甲烷(100 mL $\times 5$)萃取,合并有机相并以无水硫酸钠干燥,浓缩后得粗品,再经二氯甲烷打浆后得到中间体 **11** (1.69 g, 77.9%)。

- 15 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.79 (d, 2H), 7.67 (t, 2H), 7.39 (t, 2H), 7.31 (td, 2H), 6.01 – 5.88 (m, 1H), 5.33 (dq, 1H), 5.22 (dq, 1H), 4.62 (dq, 2H), 4.42 – 4.33 (m, 3H), 4.23 (t, 1H), 4.13 (dd, 1H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.89 – 1.77 (m, 2H), 1.75 – 1.62 (m, 2H), 1.46 – 1.37 (m, 4H).

LC-MS (ESI): $m/z=509.2$ $[M+H]^+$ 。

实施例 1:



第一步：**1B**的合成采用标准的 Fmoc 化学方法：

1. 向反应器中加入 Rink Amide MBHA Resin 树脂 (1 mmol, 1.4g, sub: 0.7 mmol/g)和二氯甲烷溶剂, 溶胀 30min, 加入 20%哌啶/DMF, 混合 30 分钟。
- 5 2. 抽干并以 DMF 淋洗五次。
3. 加入 Fmoc-Sar-OH 保护的氨基酸溶液, 混合 30 秒后加入偶联试剂, 氮气鼓泡 1.5 小时, 茚三酮监测反应。
4. 抽干并以 DMF 淋洗三次。
5. 加入 20%哌啶/DMF, 混合 30 分钟。
- 10 6. 抽干并以 DMF 淋洗五次。
7. 加入 Fmoc 保护的氨基酸溶液, 混合 30 秒后加入偶联试剂, 氮气鼓泡 1.5 小时, 茚三酮监测反应。
8. 抽干并以 DMF 淋洗三次
9. 下一个氨基酸偶联重复步骤 5-8。
10. 最后一步 MeOH 淋洗两次, DCM 淋洗一次, MeOH 淋洗两次, 真空抽干, 得到肽树脂 **1B** (6.5g),
- 15 直接用于下一步反应。

序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	Fmoc-ThpGly-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	Fmoc-4-[2-(Boc-胺基-乙氧基)]-L-苯丙氨酸 (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA

第二步：100ml 反应瓶中加入裂解液 60ml(91%三氟乙酸+4%三异丙基硅烷+3% 1,2-乙二硫醇+2%水)，搅拌均匀后加入肽树脂 **1B**（6.5g），室温搅拌 2 小时。过滤树脂得滤液，滤液加入到 500ml 甲基叔丁基醚中（甲基叔丁基醚提前降温至 0℃），白色絮状物析出，离心(3 min at 3000 rpm)。白色沉淀用甲基叔丁基醚洗涤三次，真空干燥得到类白色固体粗肽 **1C**(2.4 g)，直接用于下一步反应。

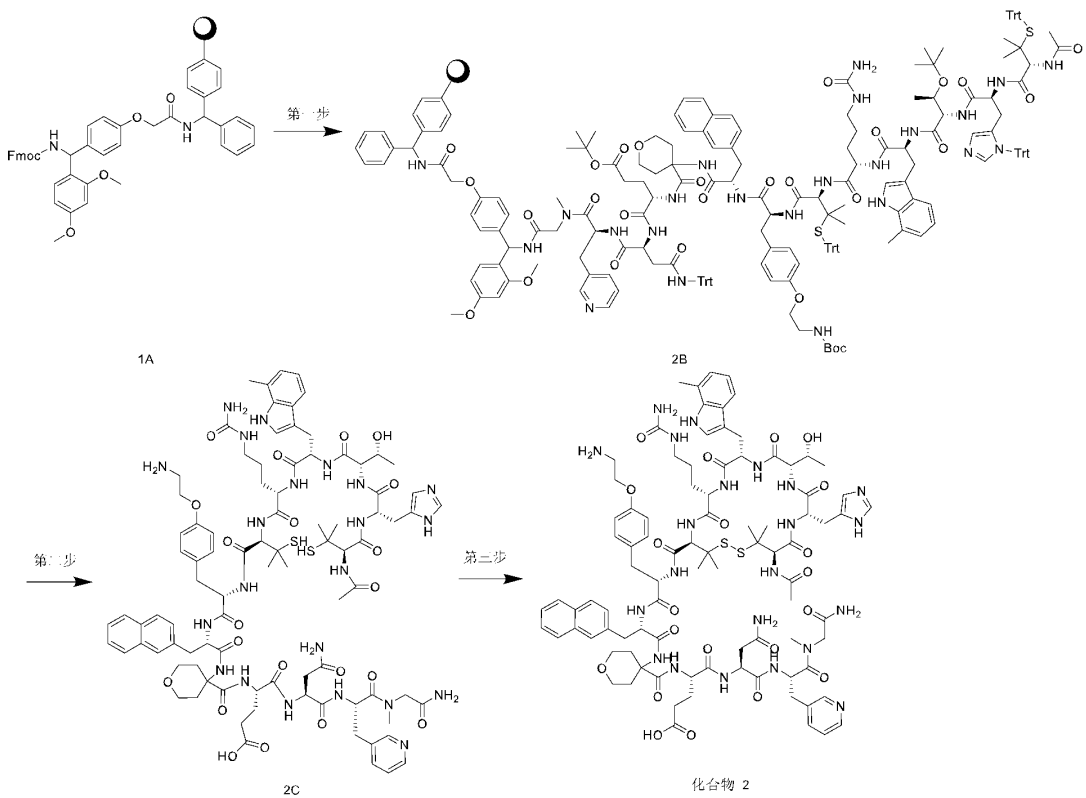
5 LCMS m/z = 627.6 [M/3+H]⁺,940.9[M/2+H]⁺

第三步：在 2L 反应瓶中，依次加入水 (750ml)、乙腈(250ml)、**1C**(2g, 1.06mmol)，搅拌均匀后，缓慢滴加碘/乙腈溶液（0.1mol/L）至反应液呈淡黄色，加入抗坏血酸淬灭，制备 HPLC 纯化。分离方法：1.仪器：waters2767 制备液相；色谱柱：SunFire@PrepC18(19mm×250mm)。2.样品用 0.45μm 滤头过滤，制成样品液。3.制备色谱条件：a 流动相 A，B 组成：A: 0.1%三氟乙酸/H₂O，B: CH₃CN；b.梯度洗脱：流动相含量 5%-45%；c.流速：12ml/min；d.洗脱时间：30min，保留时间：16min。冻干得到化合物 **1**（400mg，纯度 99%）。

10 含量 5%-45%；c.流速：12ml/min；d.洗脱时间：30min，保留时间：16min。冻干得到化合物 **1**（400mg，纯度 99%）。

LCMS m/z = 626.9 [M/3+H]⁺,939.9[M/2+H]⁺

实施例 2：



第一步：2B 的合成采用标准的 Fmoc 化学方法：

1. 向反应器中加入 Rink Amide MBHA Resin 树脂 (1 mmol, 1.4g, sub: 0.7 mmol/g)和二氯甲烷溶剂，溶胀 30min，加入 20%哌啶/DMF，混合 30 分钟。
2. 抽干并以 DMF 淋洗五次。
3. 加入 Fmoc-Sar-OH 保护的氨基酸溶液，混合 30 秒后加入偶联试剂，氮气鼓泡 1.5 小时，茚三酮监测反应。
4. 抽干并以 DMF 淋洗三次。
5. 加入 20%哌啶/DMF，混合 30 分钟。
6. 抽干并以 DMF 淋洗五次。
7. 加入 Fmoc 保护的氨基酸溶液，混合 30 秒后加入偶联试剂，氮气鼓泡 1.5 小时，茚三酮监测反应。
8. 抽干并以 DMF 淋洗三次
9. 下一个氨基酸偶联重复步骤 5-8。
10. 最后一步 MeOH 淋洗两次，DCM 淋洗一次，MeOH 淋洗两次，真空抽干，得到肽树脂 2B (6.3g)，直接用于下一步反应。

序号	原料	偶联试剂
----	----	------

1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	Fmoc-ThpGly-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	Fmoc -4-[2-(Boc-胺基-乙氧基)]-L-苯丙氨酸 (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Cit-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA

第二步：100ml 反应瓶中加入裂解液 60ml(91%三氟乙酸+4%三异丙基硅烷+3% 1,2-乙二硫醇+2%水) ，搅拌均匀后加入肽树脂 **2B**（6.3g），室温搅拌 2 小时。过滤树脂得滤液，滤液加入到 500ml 甲基叔丁基醚中（甲基叔丁基醚提前降温至 0℃），白色絮状物析出，离心(3 min at 3000 rpm)。白色沉淀用甲基叔丁基醚洗涤三次，真空干燥得到类白色固体粗肽 **2C**(2.5 g)，直接用于下一步反应。

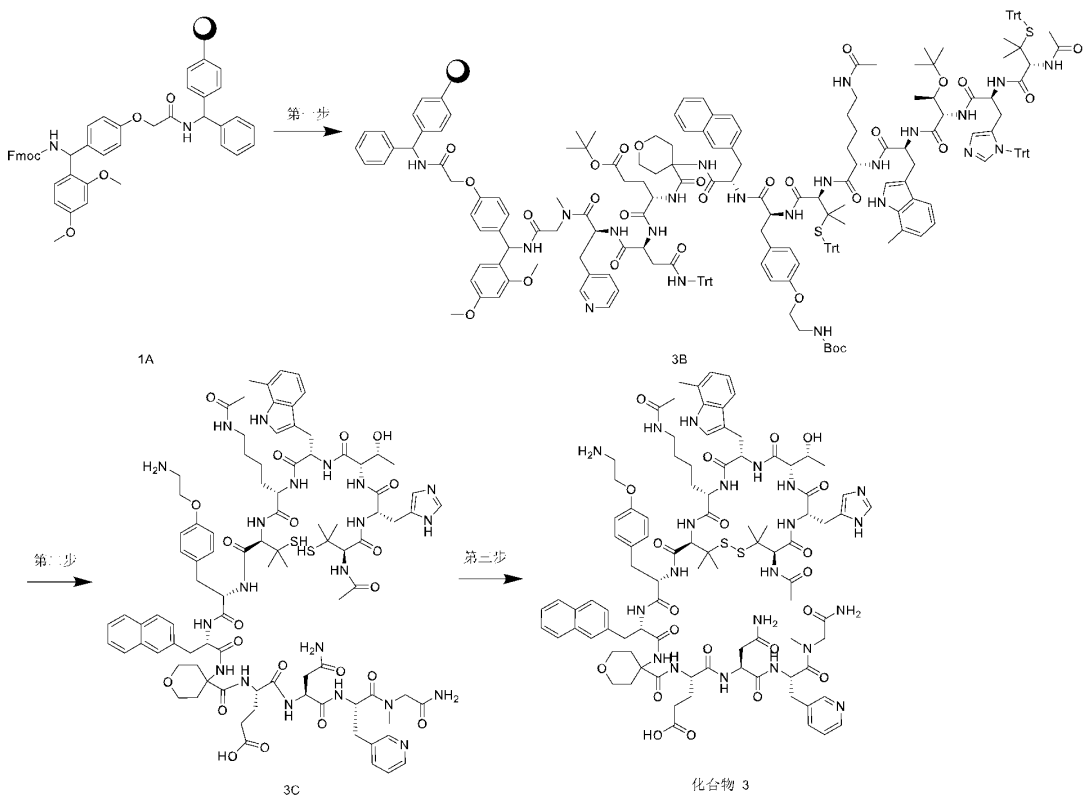
5 LCMS m/z = 637.3 [M/3+H]⁺,955.4[M/2+H]⁺

第三步：在 2L 反应瓶中，依次加入水（750ml）、乙腈(250ml)、**2C**(2g, 1.06mmol)，搅拌均匀后，缓慢滴加碘/乙腈溶液（0.1mol/L）至反应液呈淡黄色，加入抗坏血酸淬灭，制备 HPLC 纯化。分离方法：1.仪器：waters2767 制备液相；色谱柱：SunFire@PrepC18(19mm×250mm)。2.样品用 0.45μm 滤头过滤，制成样品液。3.制备色谱条件：a 流动相 A，B 组成：A: 0.1%三氟乙酸/H₂O，B: CH₃CN；b.梯度洗脱：流动相含量 5%-45%；c.流速：12ml/min；d.洗脱时间：30min，保留时间：16min。冻干得到化合物 **2**（410mg，纯度 99%）

10 含量 5%-45%；c.流速：12ml/min；d.洗脱时间：30min，保留时间：16min。冻干得到化合物 **2**（410mg，纯度 99%）

LCMS m/z = 636.6 [M/3+H]⁺,954.4[M/2+H]⁺

实施例 3：

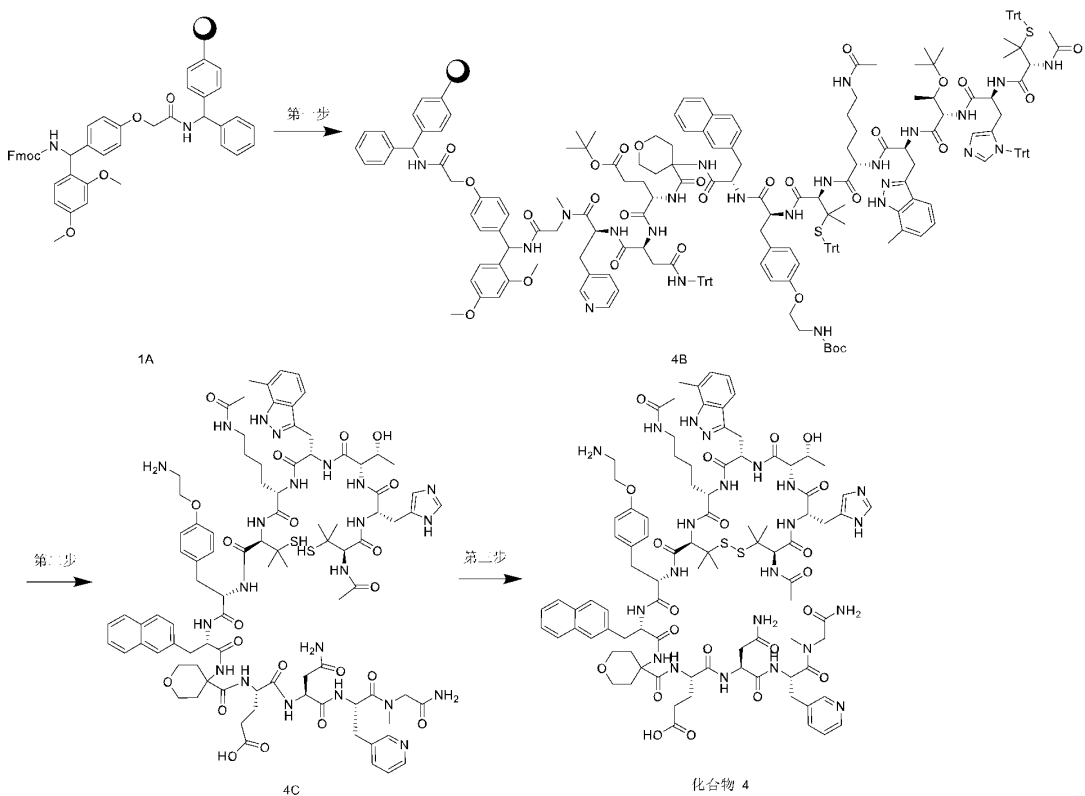


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	Fmoc-ThpGly-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	FMOC-4-[2-(Boc-胺基-乙氧基)]-L-苯丙氨酸 (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Lys(Ac)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA

以上述物料表为原料，采用化合物 1 的合成方法得到化合物 3（50 mg，纯度 95%）

LCMS m/z = 961.0 [M/2+H]⁺

实施例 4:

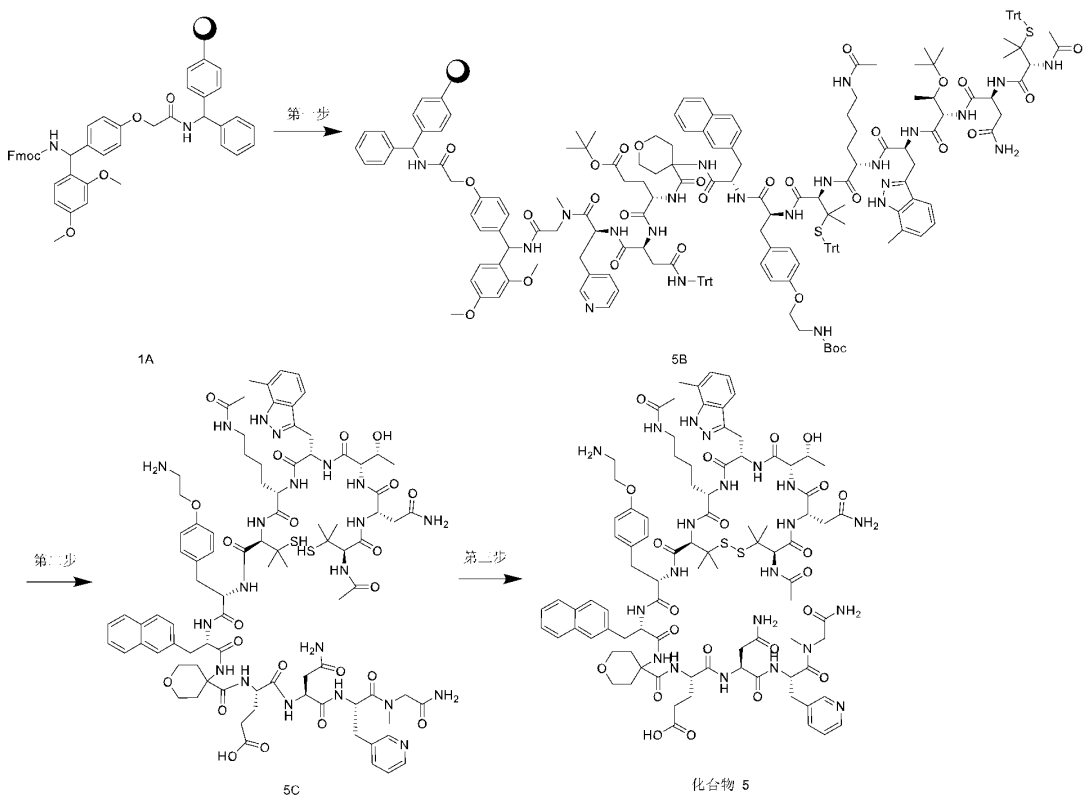


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	Fmoc-ThpGly-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	Fmoc-4-[2-(Boc-胺基-乙氧基)]-L-苯丙氨酸 (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Lys(Ac)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	中间体 1 (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA

以上述物料表为原料，采用化合物 1 的方法得到化合物 4(50 mg，纯度 99%)。

LCMS m/z =961.5 [M/2+H]⁺。

实施例 5：

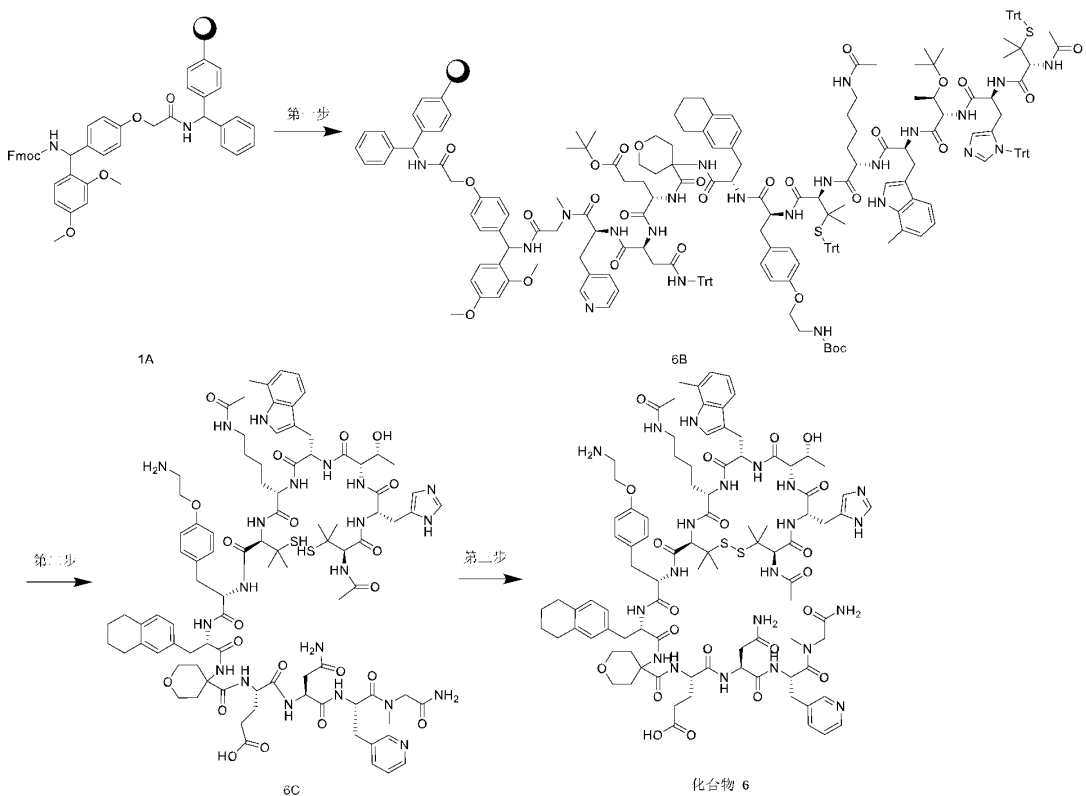


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	Fmoc-ThpGly-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	Fmoc-4-[2-(Boc-胺基-乙氧基)]-L-苯丙氨酸 (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Lys(Ac)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	中间体 1 (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-Asn(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA

以上述物料表为原料，采用化合物 1 的方法得到化合物 5(50 mg，纯度 95%)。

LCMS m/z =950.3 [M/2+H]⁺。

实施例 6:

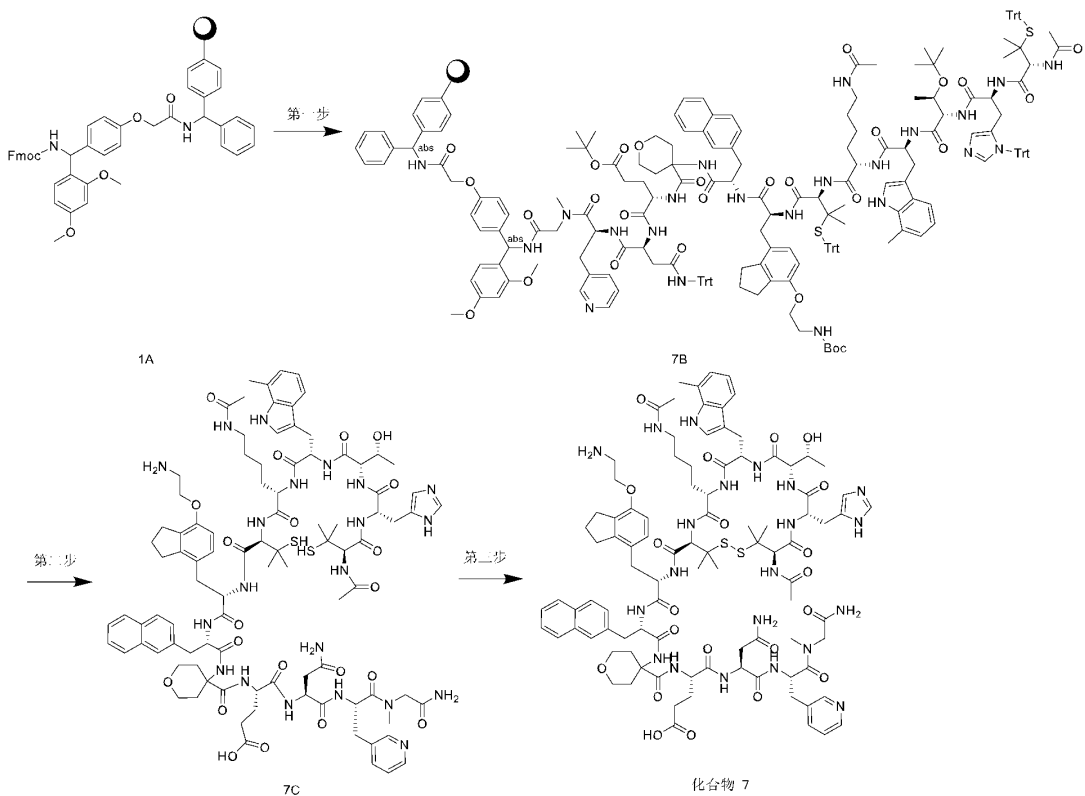


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	Fmoc-ThpGly-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	中间体 2 (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	Fmoc-4-[2-(Boc-胺基-乙氧基)]-L-苯丙氨酸 (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Lys(Ac)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA

以上述物料表为原料，采用化合物 1 的方法得到化合物 6 (50 mg，纯度 94%)。

LCMS m/z =963.4 [M/2+H]⁺。

实施例 7：



第一步：7B 的合成采用标准的 Fmoc 化学方法：

- 向反应器中加入 Rink Amide MBHA Resin 树脂 (1 mmol, 1.4g, sub: 0.7 mmol/g)和二氯甲烷溶剂，溶胀 30min，加入 20%哌啶/DMF，混合 30 分钟。
- 抽干并以 DMF 淋洗五次。
- 加入 Fmoc-Sar-OH 保护的氨基酸溶液，混合 30 秒后加入偶联试剂，氮气鼓泡 1.5 小时，茚三酮监测反应。
- 抽干并以 DMF 淋洗三次。
- 加入 20%哌啶/DMF，混合 30 分钟。
- 抽干并以 DMF 淋洗五次。
- 加入 Fmoc 保护的氨基酸溶液，混合 30 秒后加入偶联试剂，氮气鼓泡 1.5 小时，茚三酮监测反应。
- 抽干并以 DMF 淋洗三次
- 下一个氨基酸偶联重复步骤 5-8。
- 最后一步 MeOH 淋洗两次，DCM 淋洗一次，MeOH 淋洗两次，真空抽干，得到肽树脂 7B (6g)，直接用于下一步反应。

序号	原料	偶联试剂
----	----	------

1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	Fmoc-ThpGly-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	中间体 3(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Lys(Ac)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA

第二步：100ml 反应瓶中加入裂解液 50ml(91%三氟乙酸+4%三异丙基硅烷+3% 1,2-乙二硫醇+2%水) ，搅拌均匀后加入肽树脂 **7B** (6g) ，室温搅拌 2 小时。过滤树脂得滤液，滤液加入到 300ml 甲基叔丁基醚中（甲基叔丁基醚提前降温至 0℃），白色絮状物析出，离心(3 min at 3000 rpm)。白色沉淀用甲基叔丁基醚洗涤三次，真空干燥得到类白色固体粗肽 **7C**(2.2 g)，直接用于下一步反应。

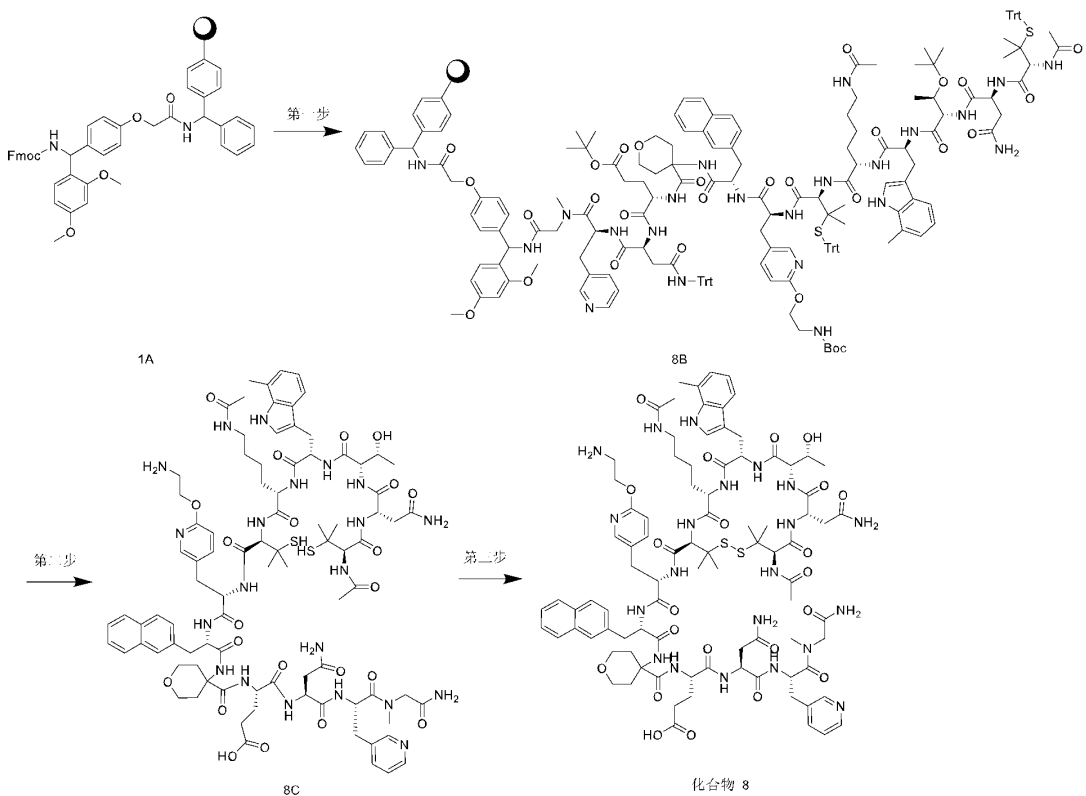
5 LCMS m/z =655.2 [M/3+H]⁺,982.1[M/2+H]⁺

第三步：在 2L 反应瓶中，依次加入水 (750ml)、乙腈(250ml)、**7C**(2g, 1.02mmol)，搅拌均匀后，缓慢滴加碘/乙腈溶液（0.1mol/L）至反应液呈淡黄色，加入抗坏血酸淬灭，制备 HPLC 纯化。分离方法：1.仪器：waters2767 制备液相；色谱柱：SunFire@PrepC18(19mm×250mm)。2.样品用 0.45μm 滤头过滤，制成样品液。3.制备色谱条件：a 流动相 A, B 组成：A: 0.1%三氟乙酸/H₂O, B: CH₃CN；b.梯度洗脱：流动相含量 5%-45%；c.流速：12ml/min；d.洗脱时间：30min，保留时间：16min。得到化合物 **7**(50 mg, 纯度 98%)。

10 含量 5%-45%；c.流速：12ml/min；d.洗脱时间：30min，保留时间：16min。得到化合物 **7**(50 mg, 纯度 98%)。

LCMS m/z =981.0 [M/2+H]⁺。

实施例 8：

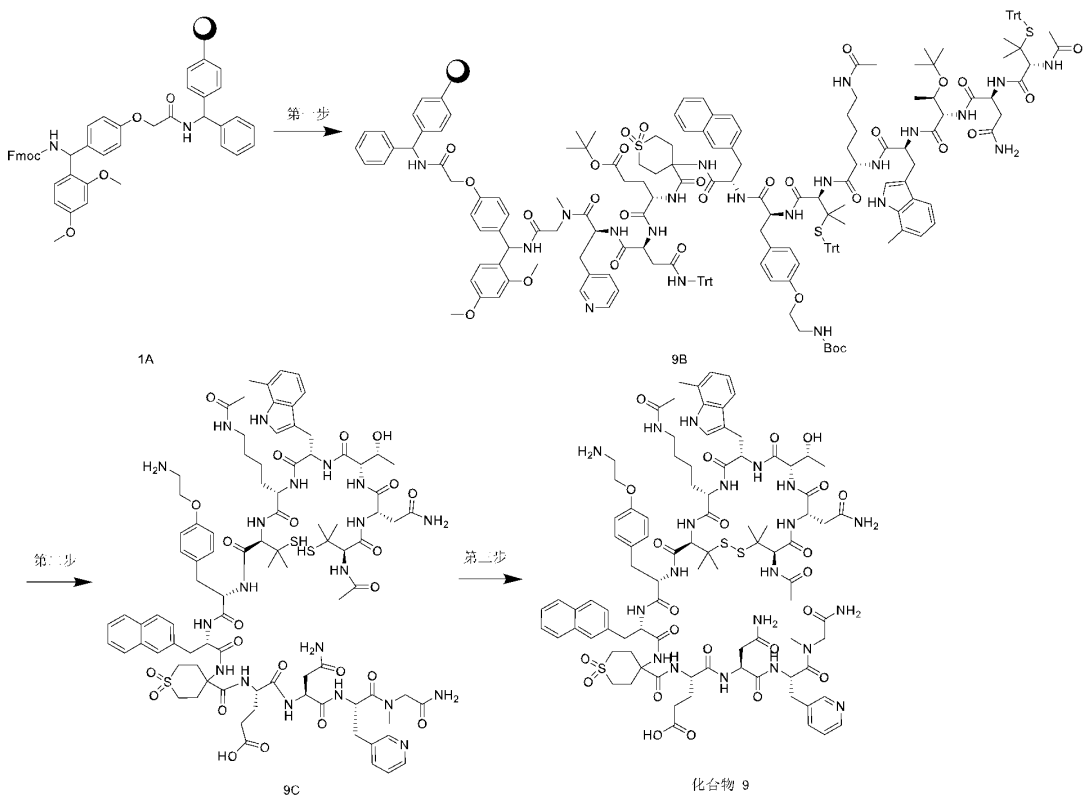


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	Fmoc-ThpGly-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	中间体 4 (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Lys(Ac)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-Asn(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA

以上述物料表为原料，采用化合物 1 的方法得到化合物 8(50 mg，纯度 99%)。

LCMS m/z =950.3 [M/2+H]⁺。

实施例 9:

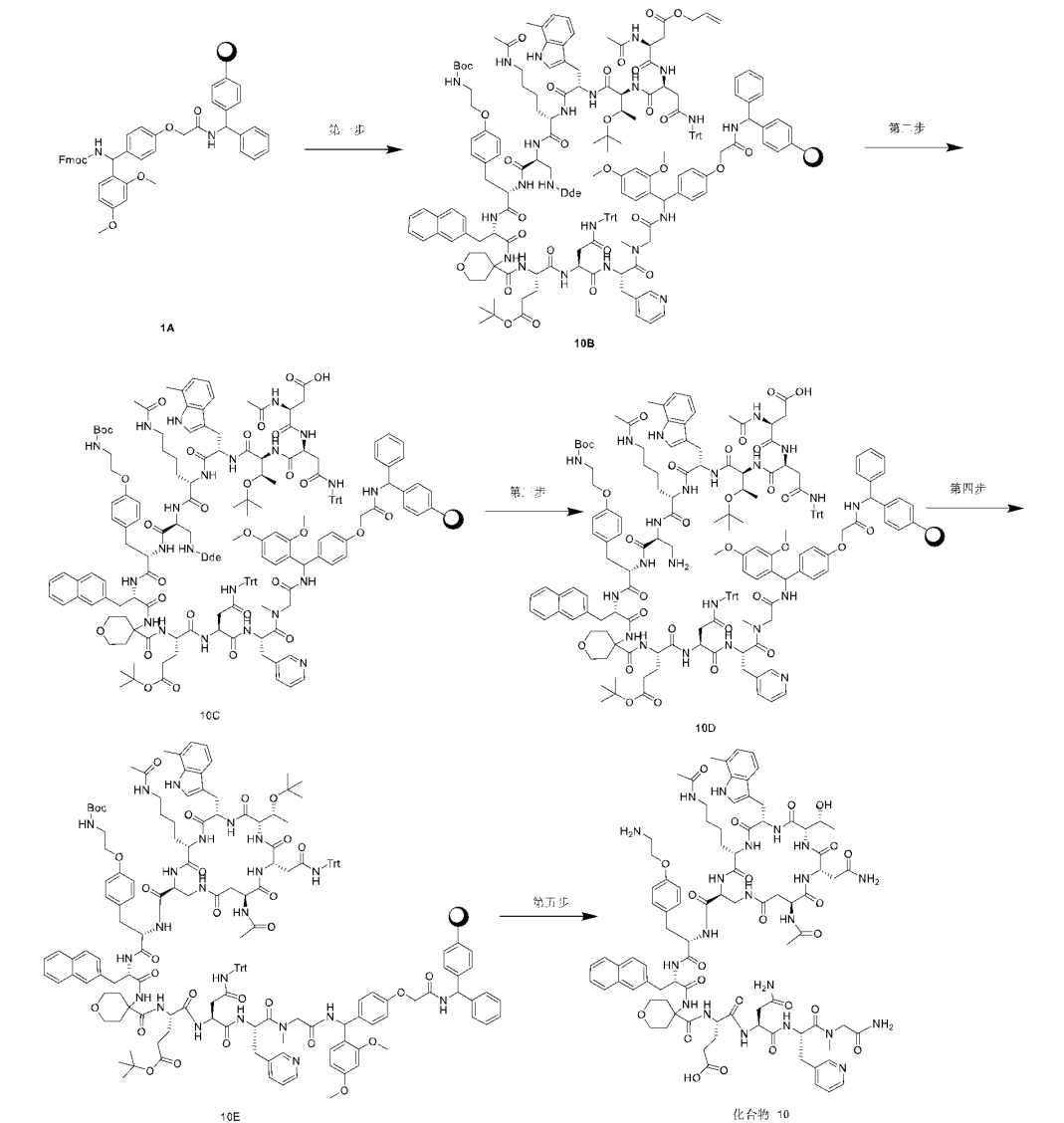


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	中间体 5 (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	Fmoc-4-[2-(Boc-胺基-乙氧基)]-L-苯丙氨酸(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Lys(Ac)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-Asn(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA

以上述物料表为原料，采用化合物 1 的方法得到化合物 9(25 mg，纯度 97%)。

LCMS m/z =973.6 [M/2+H]⁺。

实施例 10



序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	Fmoc-ThpGly-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	Fmoc-4-[2-(Boc-胺基-乙氧基)]-L-苯丙氨酸 (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
8	Fmoc-Dap(Dde) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Lys(Ac)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)

12	Fmoc-Asn(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Asp(OAll)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA

第一步：以上述物料表为原料，采用化合物 1 的方法得到化合物 10B。

第二步：固相合成反应器中加入二氯甲烷 30ml，依次加入苯硅烷（1g），四（三苯基磷）钼（462mg），鼓氮气反应 8 小时，用二氯甲烷洗涤树脂 5 次，N,N-二甲基甲酰胺洗涤 5 次，0.5%二乙基二硫代氨基甲酸钠的 N,N-二甲基甲酰胺溶液洗涤 15min+15min，再用 N,N-二甲基甲酰胺洗涤三次，得到肽树脂 10C。

5 第三步：2%水合肼的 N,N-二甲基甲酰胺溶液加入到反应器中反应 30min+30min, N,N-二甲基甲酰胺溶液洗涤 5 次，得到肽树脂 10D。

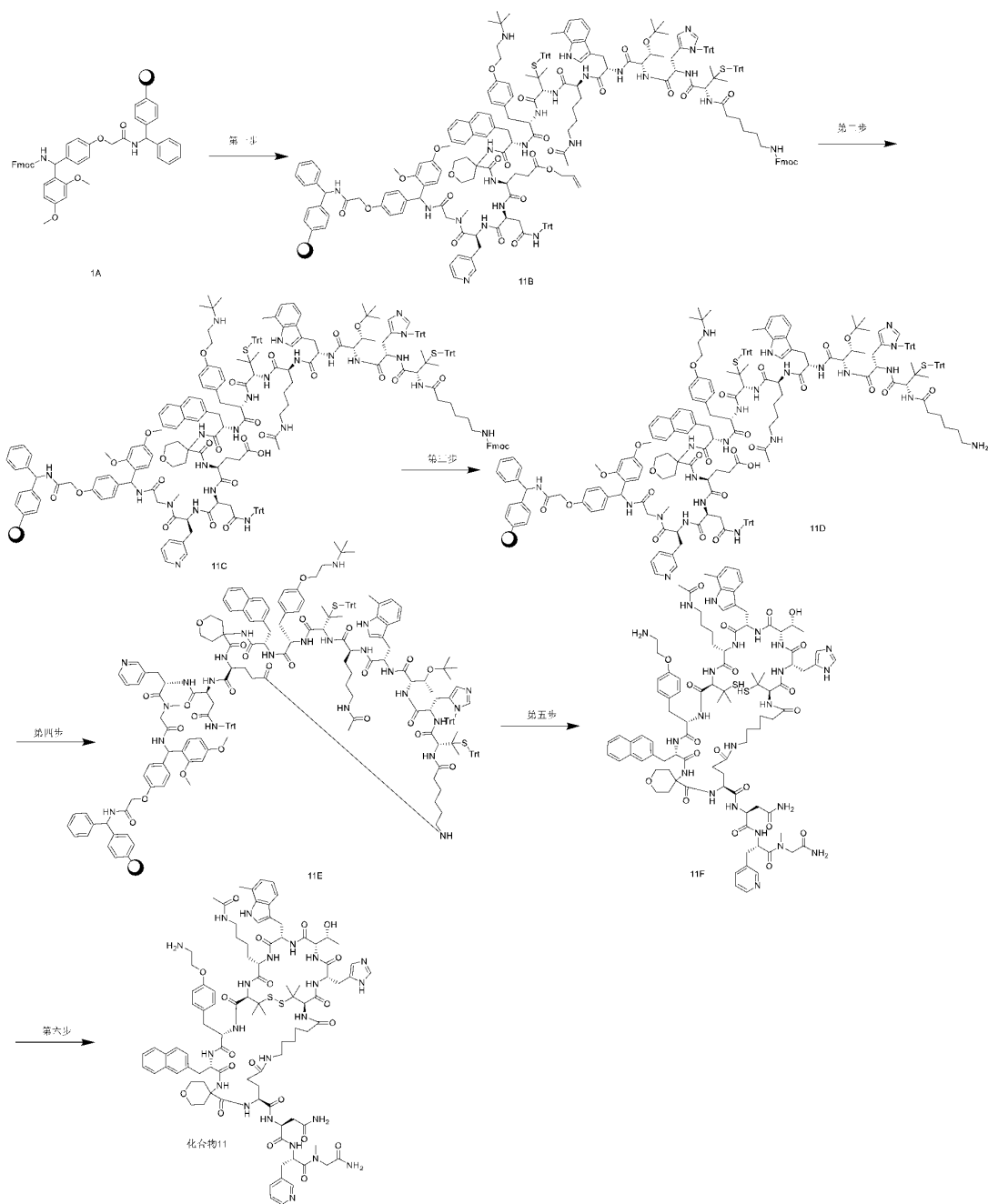
第四步：固相合成反应器中加入 N-甲基吡咯烷酮（20ml），苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐（417.2mg,1.1mmol），DIEA（0.19ml,1.1mmol），室温反应 16h，茚三酮监测无色，抽干溶剂并以 N,N-二甲基甲酰胺洗涤树脂 3 次，甲醇洗涤树脂 2 次，二氯甲烷洗涤树脂 1 次，甲醇洗涤树脂 2 次，真空抽干得到肽

10 树脂 10E（5.2g）。

第五步：100ml 反应瓶中加入裂解液 60ml(91%三氟乙酸+4%三异丙基硅烷+3% 1,2-乙二硫醇+2%水)，搅拌均匀后加入肽树脂 10E（5.2g），室温搅拌 2 小时。过滤树脂得滤液，滤液加入到 500ml 甲基叔丁基醚中（甲基叔丁基醚提前降温至 0℃），白色絮状物析出，离心(3 min at 3000 rpm)。白色沉淀用甲基叔丁基醚洗涤三次，真空干燥得到类白色固体粗肽化合物 10 (1.8g)，制备 HPLC 纯化。分离方法：1.仪器：waters2767 制备液相；色谱柱：SunFire@PrepC18(19mm×250mm)。2.样品用 0.45μm 滤头过滤，制成样品液。3.制备色谱条件：a 流动相 A，B 组成：A: 0.1%三氟乙酸/H₂O，B: CH₃CN；b.梯度洗脱：流动相含量 5%-45%；c.流速：12ml/min；d.洗脱时间：30min，保留时间：17min。冻干得到白色固体化合物 10（25mg，纯度 91.9%）。

LCMS m/z=1821.3[M+H]⁺。

实施例 11：



序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OAll)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	Fmoc-ThpGly-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)

7	Fmoc-4-[2-(Boc-胺基-乙氧基)]-L-苯丙氨酸 (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Lys(Ac)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	Fmoc-6-氨基己酸(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)

第一步：以上述物料表为原料，采用**化合物 1** 的方法得到**化合物 11B**

第二步：固相合成反应器中加入二氯甲烷 30ml，依次加入苯硅烷（1g），四（三苯基磷）钯（462mg），鼓氮气反应 8 小时，用二氯甲烷洗涤树脂 5 次，N,N-二甲基甲酰胺洗涤 5 次，0.5%二乙基二硫代氨基甲酸钠的 N,N-二甲基甲酰胺溶液洗涤 15min+15min，再用 N,N-二甲基甲酰胺洗涤三次，得到肽树脂 **11C**。

5 第三步：20%哌啶的 N,N-二甲基甲酰胺溶液加入到反应器中反应 30min, N,N-二甲基甲酰胺溶液洗涤 5 次，得到肽树脂 **11D**。

第四步：固相合成反应器中加入 N-甲基吡咯烷酮（20ml），苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐（417.2mg,1.1mmol），DIEA（0.19ml,1.1mmol），室温反应 16 h，茚三酮监测无色，抽干溶剂并以 N,N-二甲基甲酰胺洗涤树脂 3 次，甲醇洗涤树脂 2 次，二氯甲烷洗涤树脂 1 次，甲醇洗涤树脂 2 次，真空抽干得到肽

10 树脂 **11E**。

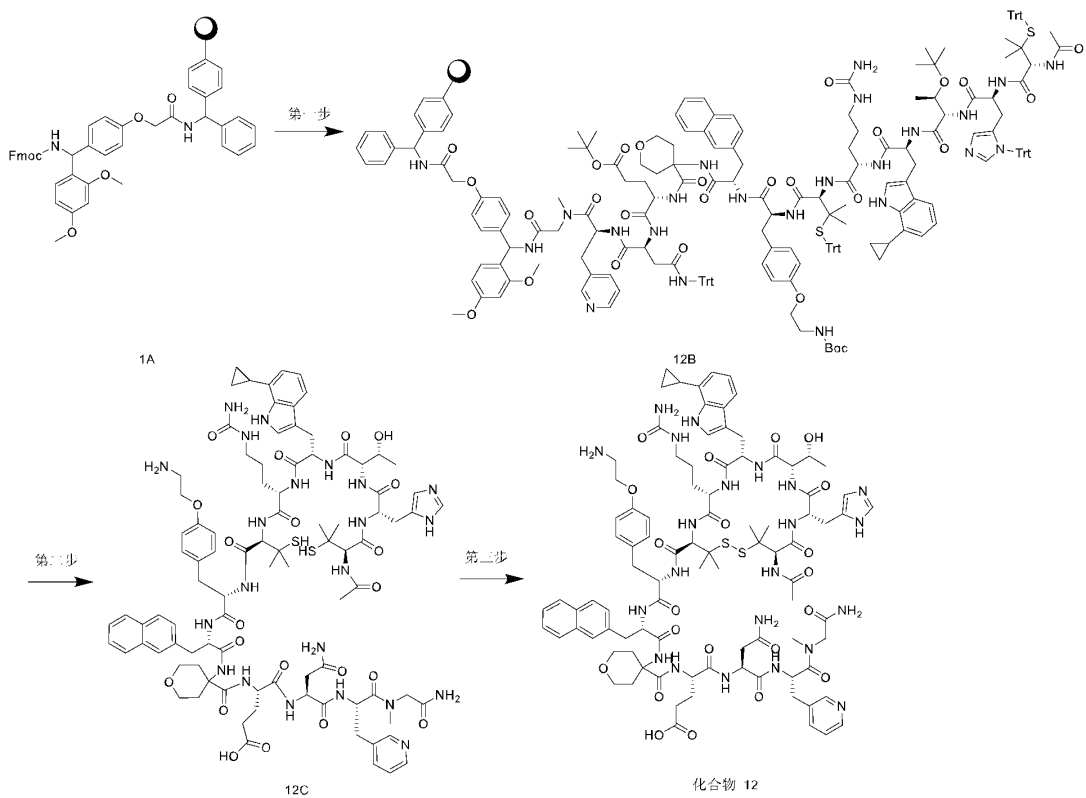
第五步：100ml 反应瓶中加入裂解液 50ml(91%三氟乙酸+4%三异丙基硅烷+3% 1,2-乙二硫醇+2%水)，搅拌均匀后加入肽树脂 **11E**（5g），室温搅拌 2 小时。过滤树脂得滤液，滤液加入到 500ml 甲基叔丁基醚中（甲基叔丁基醚提前降温至 0℃），白色絮状物析出，离心(3 min at 3000 rpm)。白色沉淀用甲基叔丁基醚洗涤三次，真空干燥得到类白色固体粗肽 **11F**(1.5g)。

15 第六步：在 2L 反应瓶中，依次加入水（1050ml）、乙腈(450ml)、**11F**(1.5g, 0.76mmol)，搅拌均匀后，缓慢滴加碘/乙腈溶液（0.1 mol/L）至反应液呈淡黄色，加入抗坏血酸淬灭，制备 HPLC 纯化。分离方法：1.仪器：waters2767 制备液相；色谱柱 SunFire@PrepC18(19mm×250mm)。2.样品用 0.45μm 滤头过滤，制成样品液。3.制备色谱条件：a 流动相 A, B 组成：A: 0.1%三氟乙酸/H₂O, B: CH₃CN；b.梯度洗脱：流动相含量 5%-45%；c.流速：12ml/min；d.洗脱时间：30min，保留时间：16min。冻干得到白色固体化合物 **11**（28mg，纯度 99%）。

20 度 99%）。

LCMS m/z =987.5[M/2+H]⁺ 658.8[M/3+H]⁺。

实施例 12:

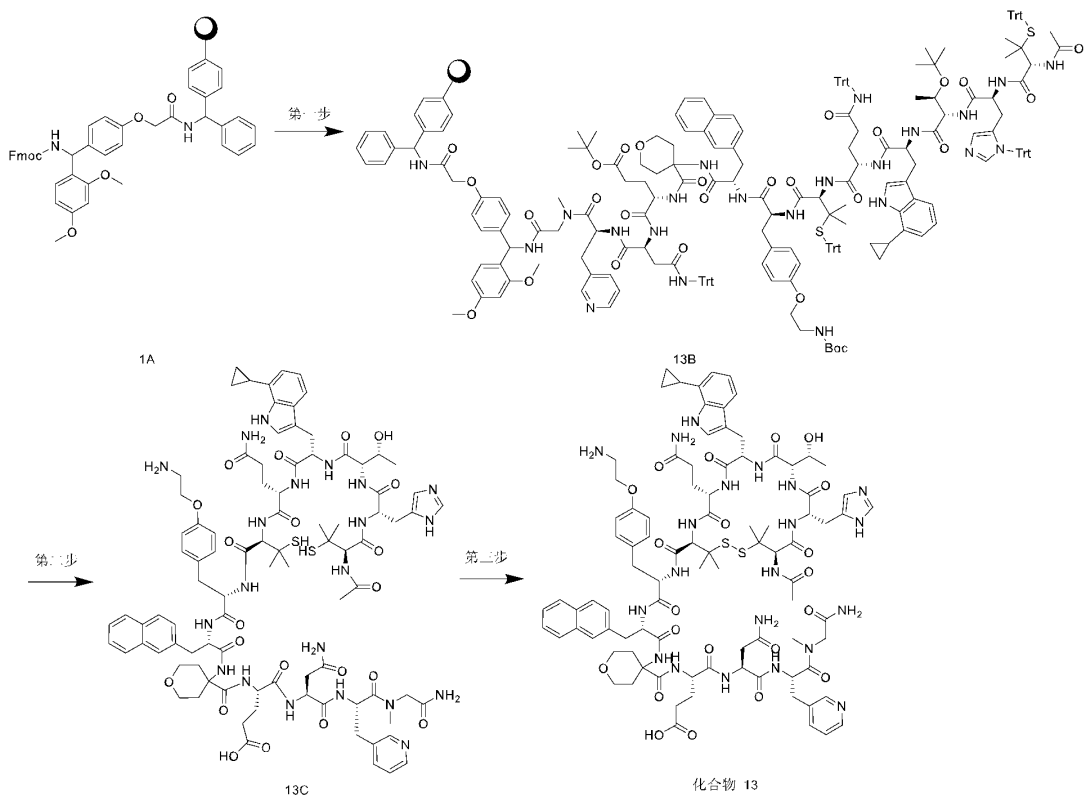


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	Fmoc-ThpGly-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	Fmoc-4-[2-(Boc-胺基-乙氧基)]-L-苯丙氨酸 (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Cit-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	中间体 6 (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA

以上述物料表为原料，采用化合物 1 的方法得到化合物 12(300 mg，纯度 98%)。

LCMS m/z =967.5[M/2+H]⁺ 645.5[M/3+H]⁺。

实施例 13:

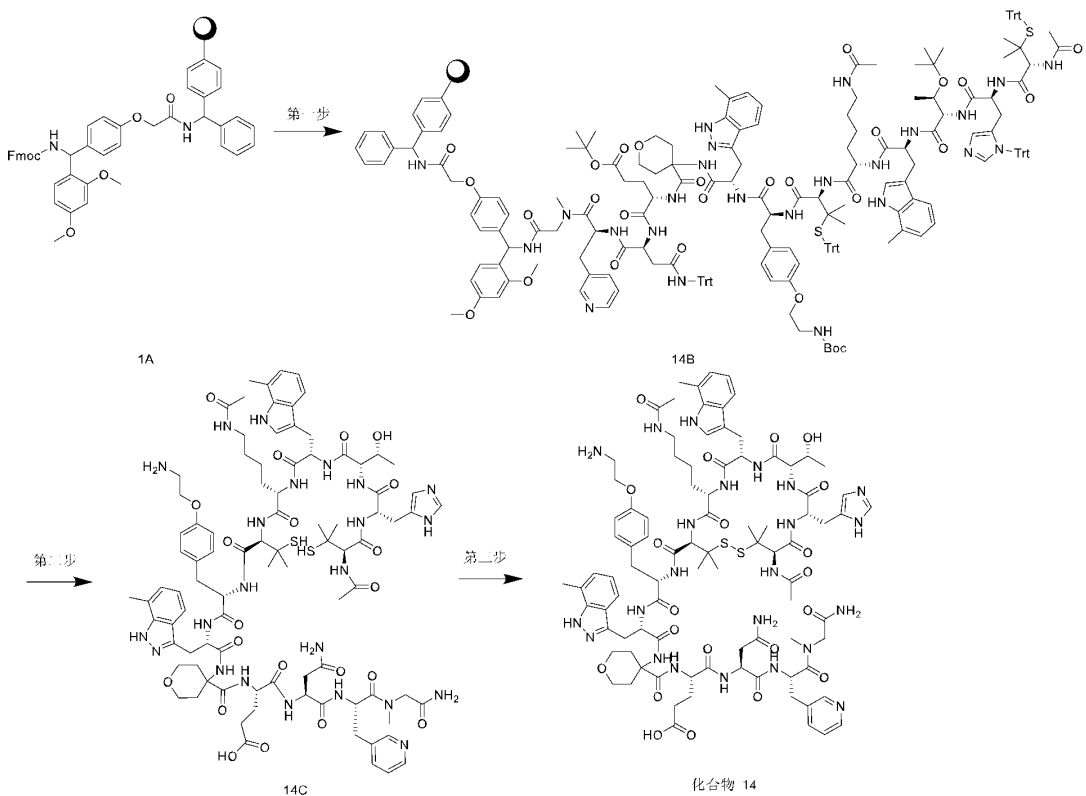


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	Fmoc-ThpGly-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	Fmoc-4-[2-(Boc-胺基-乙氧基)]-L-苯丙氨酸 (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	中间体 6 (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA

以上述物料表为原料，采用化合物 1 的方法得到化合物 13(350 mg，纯度 98%)。

LCMS m/z =953.1[M/2+H]⁺ 635.9[M/3+H]⁺。

实施例 14:

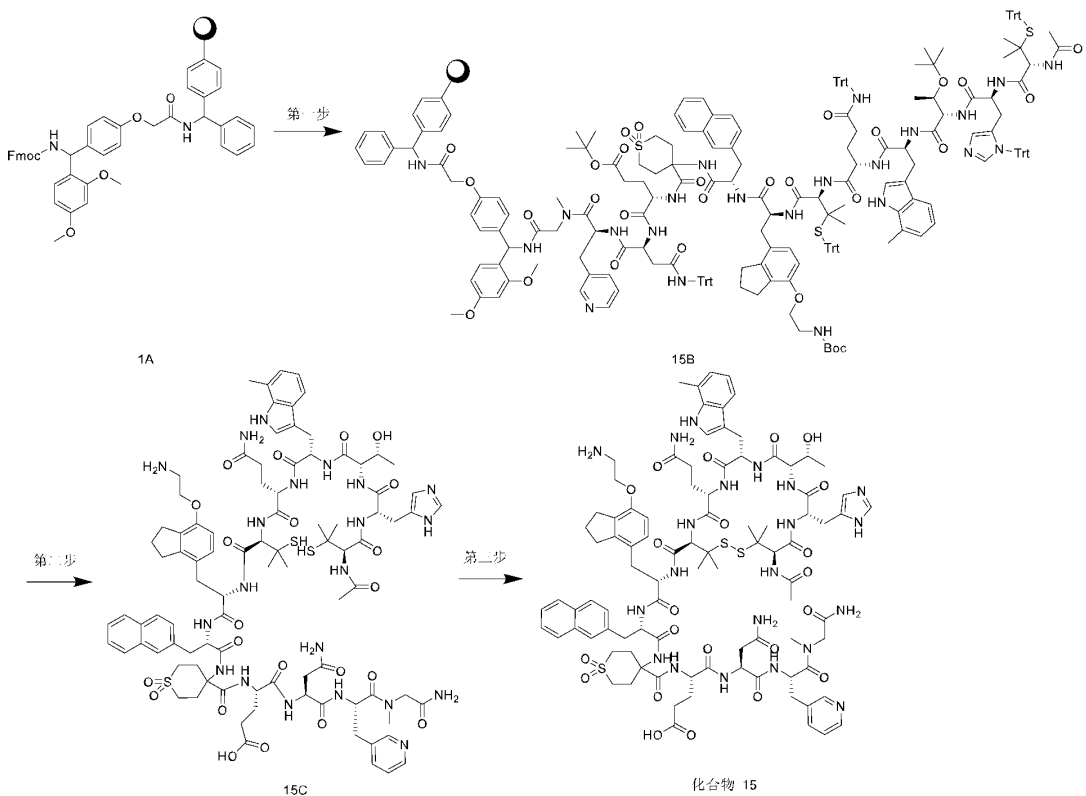


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	Fmoc-ThpGly-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	中间体 1 (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
7	Fmoc-4-[2-(Boc-胺基-乙氧基)]-L-苯丙氨酸 (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Lys(Ac)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA

以上述物料表为原料，采用化合物 1 的合成方法得到化合物 14（8 mg，纯度 95%）。

LCMS m/z = 963.4 [M/2+H]⁺ 642.7[M/3+H]⁺。

实施例 15:

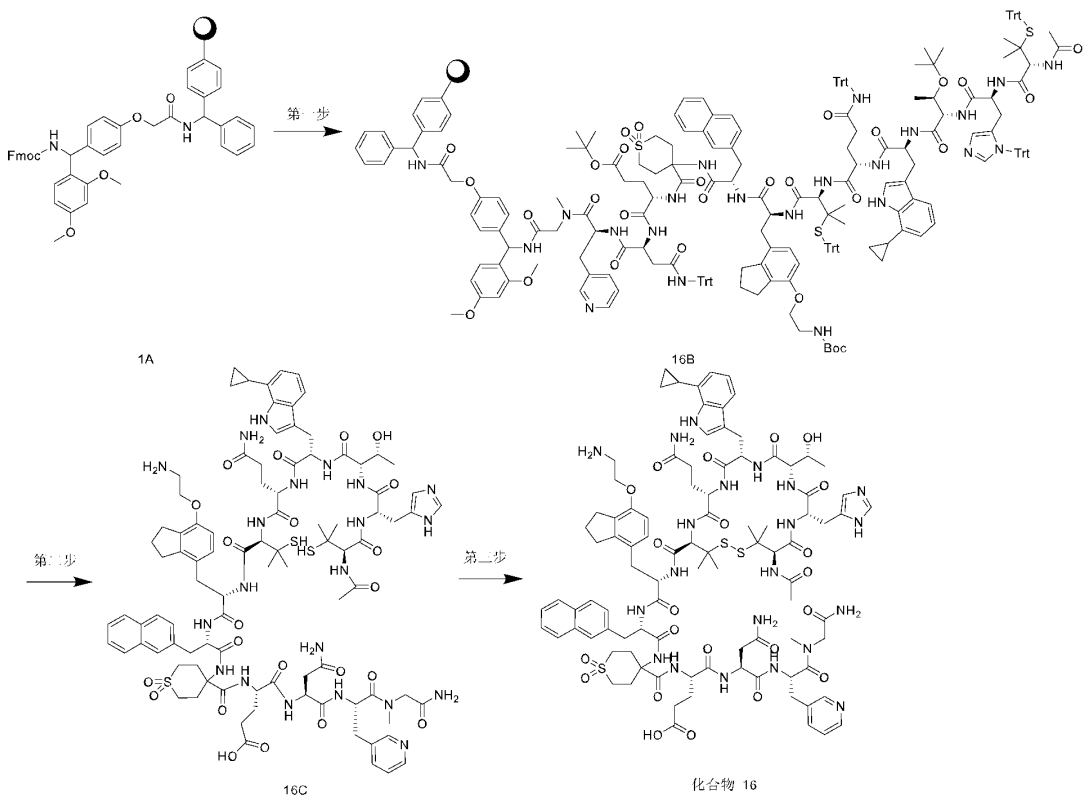


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	中间体 5(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	中间体 3(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA

以上述物料表为原料，采用化合物 1 的方法得到化合物 15(130 mg，纯度 98%)。

LCMS m/z =984.2 [M/2+H]⁺, 656.3 [M/3+H]⁺。

实施例 16:

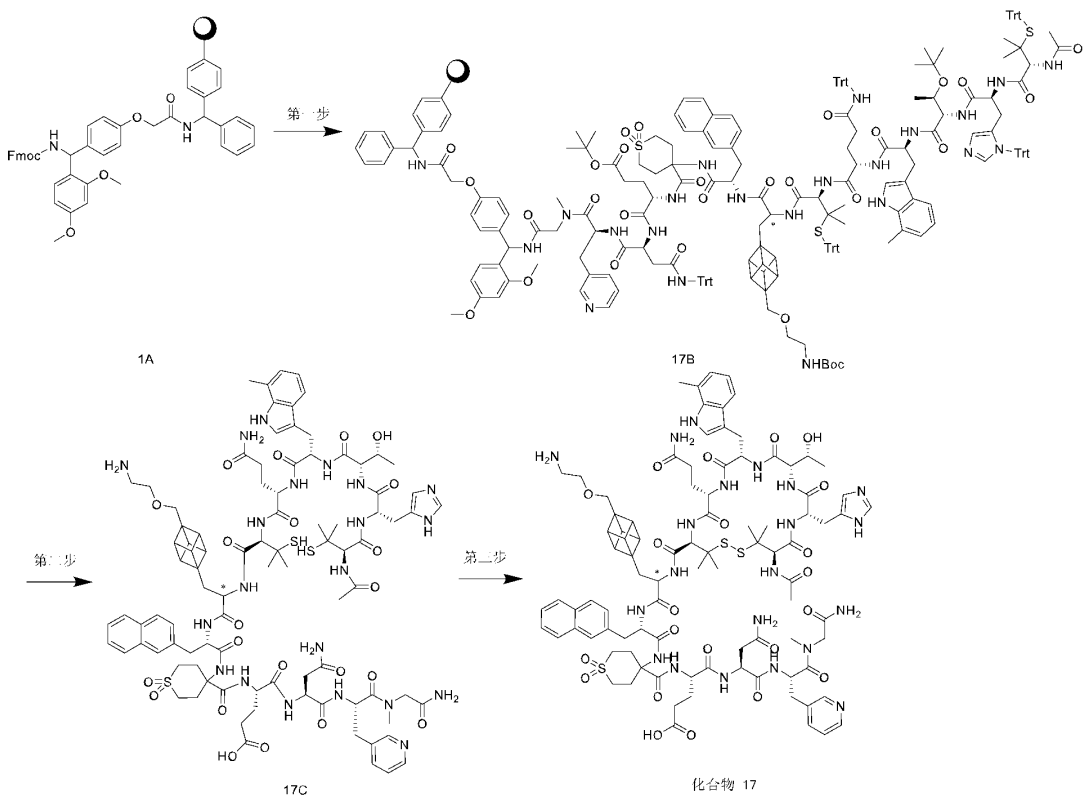


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	中间体 5(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	中间体 3(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	中间体 6(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA

以上述物料表为原料，采用化合物 1 的方法得到化合物 16(400 mg，纯度 94%)。

LCMS m/z =997.4 [M/2+H]⁺， 665.2 [M/3+H]⁺。

实施例 17:

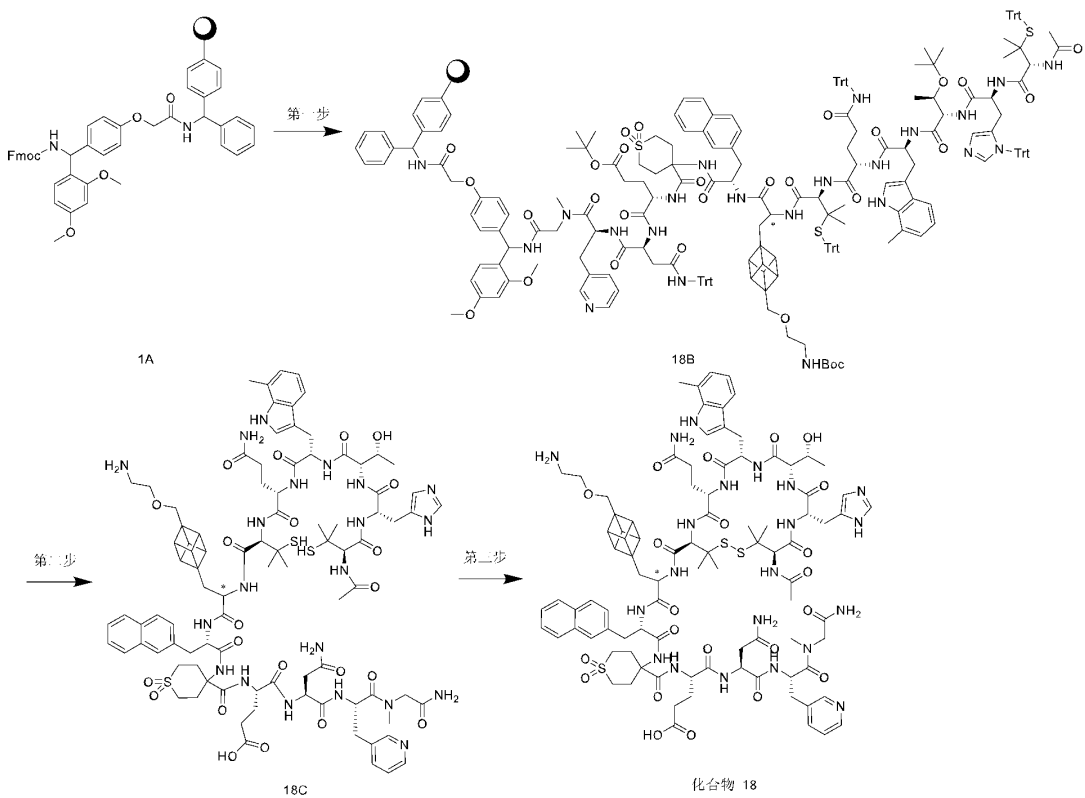


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	中间体 5(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	中间体 7(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA

以上述物料表为原料，采用化合物 1 的方法得到化合物 17(40 mg，纯度 93%)。

LCMS m/z =984.0 [M/2+H]⁺, 656.5 [M/3+H]⁺。

实施例 18:

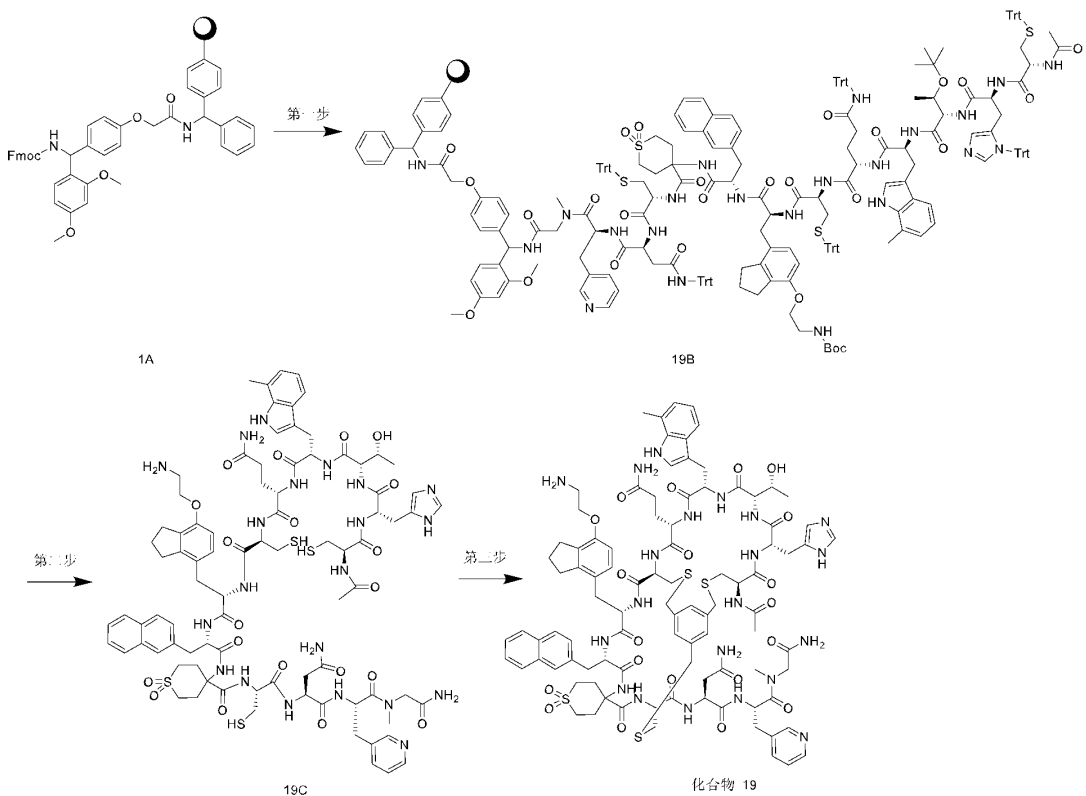


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	中间体 5(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	中间体 8(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA

以上述物料表为原料，采用化合物 1 的方法得到化合物 18(40 mg，纯度 94%)。

LCMS m/z =984.0 [M/2+H]⁺, 656.5 [M/3+H]⁺。

实施例 19:



序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	中间体 5(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	中间体 3(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
8	Fmoc-Cys(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Cys(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA

以上述物料表为原料，采用化合物 1 的方法得到化合物 19C(1.5 g)。

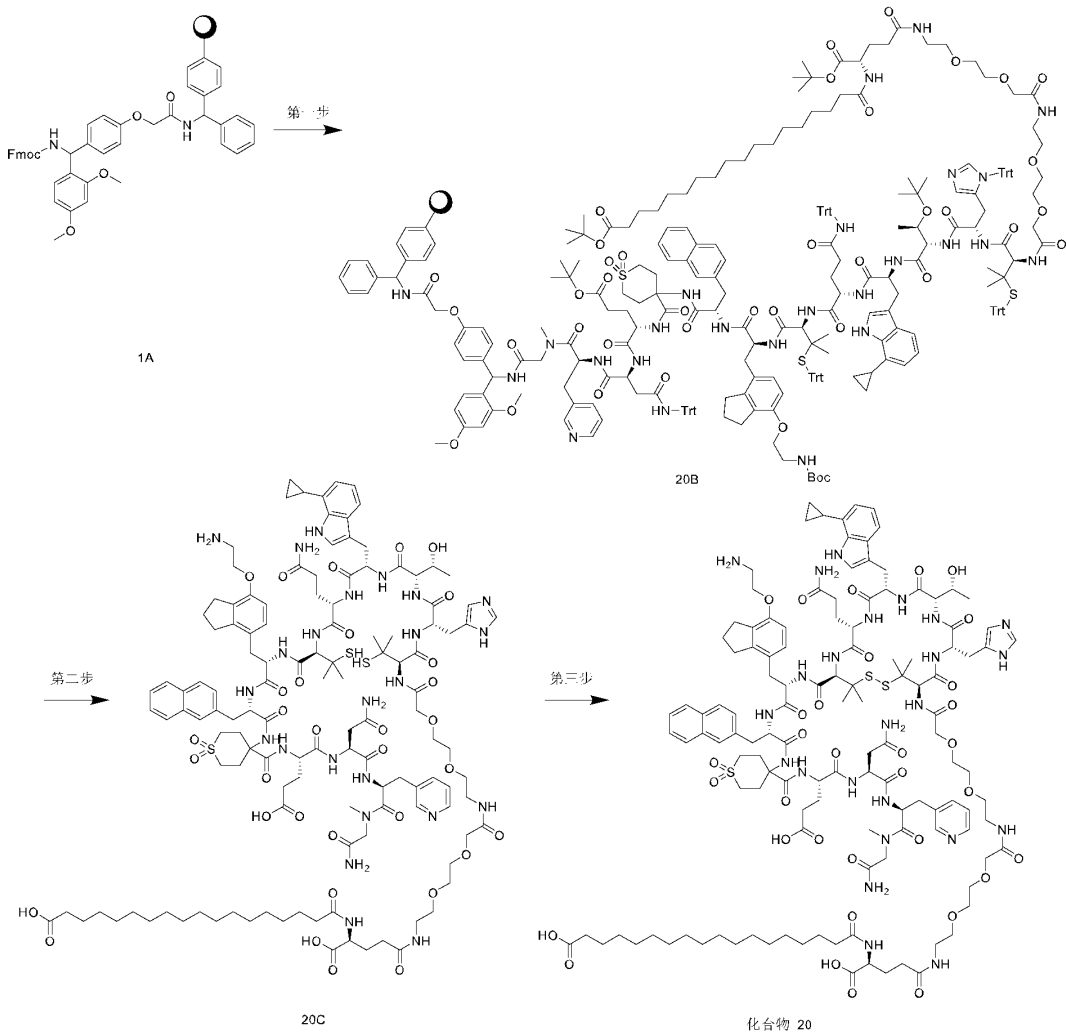
第三步：在 3 L 反应瓶中，依次加入水 (1050 ml)、乙腈(450 ml)、19C(1.5 g, 0.8 mmol)，搅拌均匀后，加入 1,3,5-三(溴甲基)苯 (0.26 g, 0.8 mmol)，碳酸氢铵调 pH=8，反应 16 h 后制备 HPLC 纯化。分离

5 方法：1.仪器：waters2767 制备液相；色谱柱 SunFire@PrepC18(19mm×250mm)。2.样品用 0.45μm 滤头过

滤，制成样品液。3.制备色谱条件：a 流动相 A，B 组成：A: 0.1%三氟乙酸/H₂O，B: CH₃CN；b.梯度洗脱：流动相含量 5%-45%；c.流速：12ml/min；d.洗脱时间：30min，保留时间：17min。冻干得到白色固体化合物 19(50 mg，纯度 97%)。

LCMS m/z=1001.5 [M/2+H]⁺，667.8 [M/3+H]⁺。

5 实施例 20:



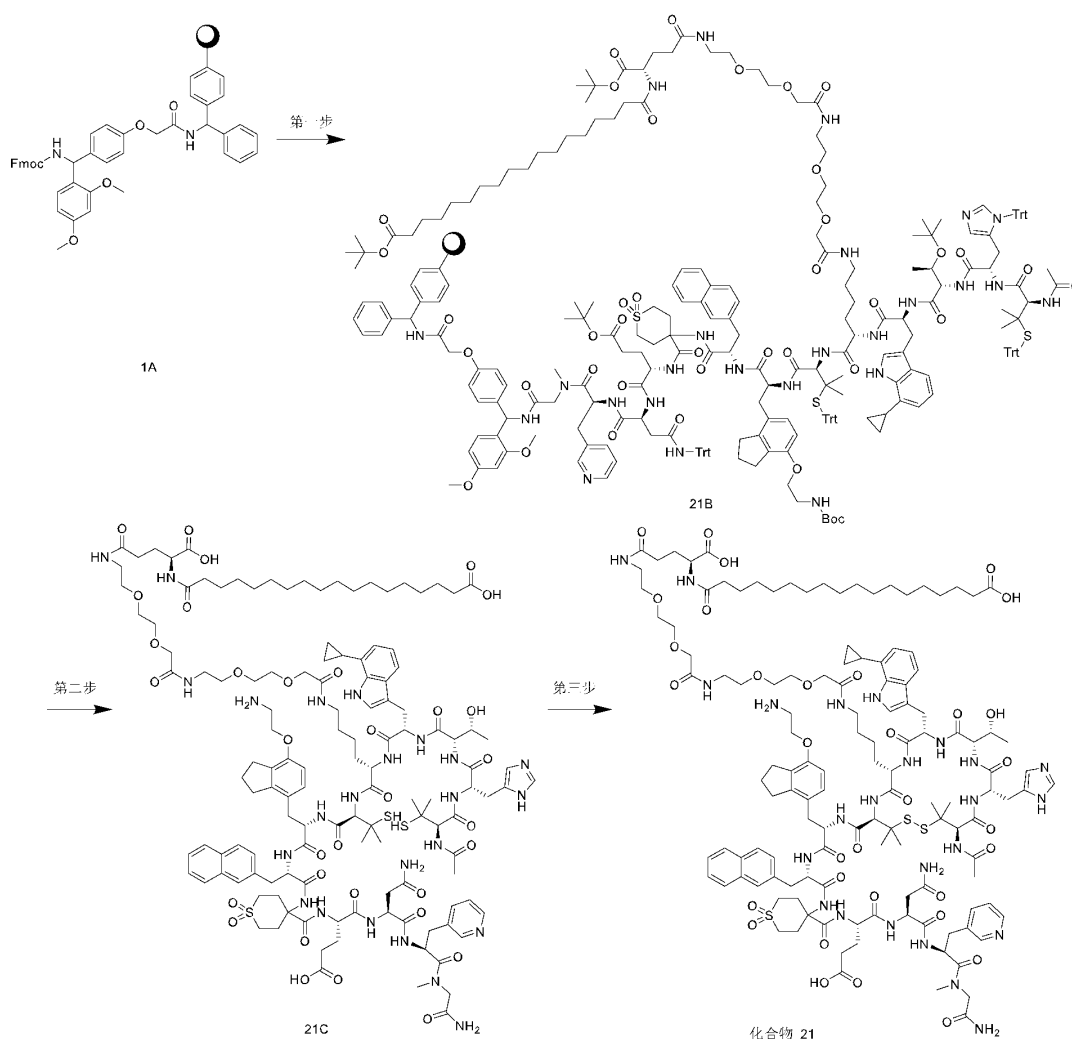
序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	中间体 5(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)

7	中间体 3(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	中间体 6(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	Fmoc-AEEA-OH(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
15	Fmoc-AEEA-OH(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
16	Fmoc-Glu-OtBu(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
17	十八烷二酸单叔丁基酯(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)

以上述物料表为原料，采用化合物 1 的方法得到化合物 20(40 mg，纯度 96%)。

LCMS $m/z = 890.1$ $[M/3+H]^+$ 。

实施例 21:

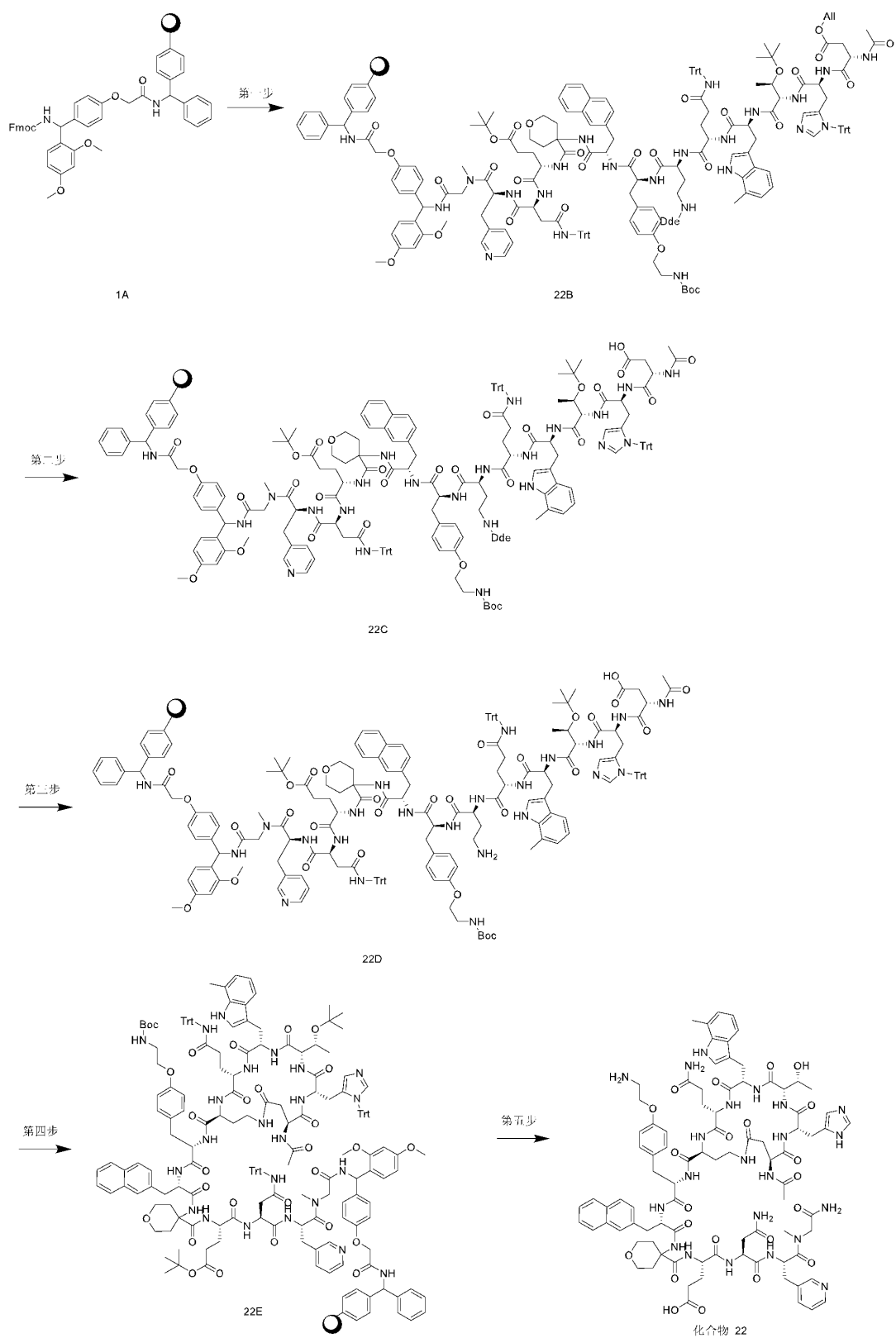


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	中间体 5(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	中间体 3(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Lys(Dde)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	中间体 6(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA
15	Fmoc-AEEA-OH(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
16	Fmoc-AEEA-OH(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
17	Fmoc-Glu-OtBu(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
18	十八烷二酸单叔丁基酯(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)

以上述物料表为原料，采用**化合物 1**的方法固相合成至第 14 步后，用 2%水合肼/DMF 脱 Dde，然后采用**化合物 1**方法继续合成得到**化合物 21**(30 mg，纯度 97%)。

LCMS m/z = 904.0 [M/3+H]⁺。

实施例 22:

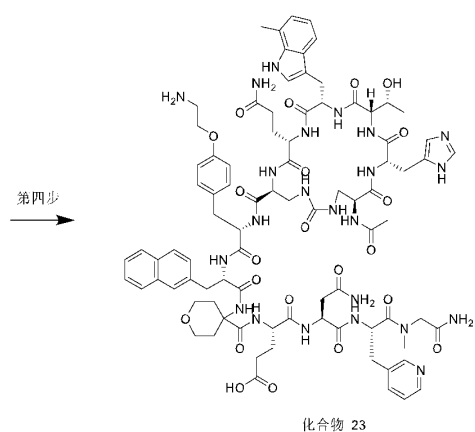
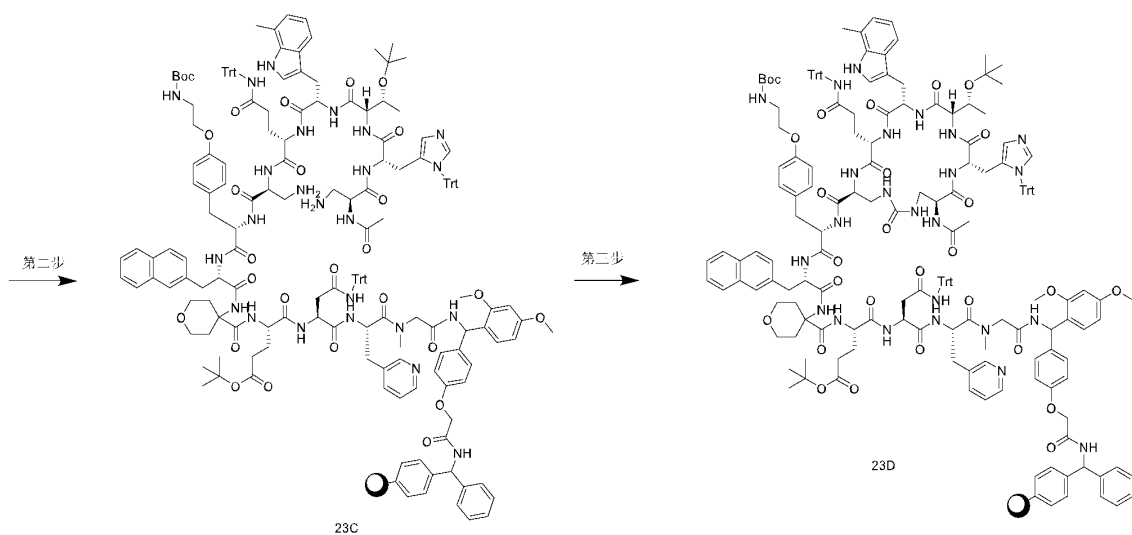
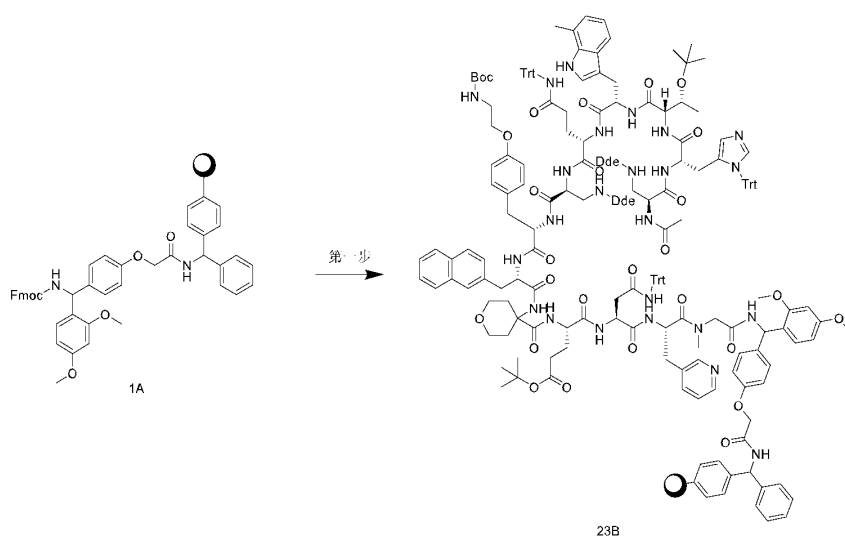


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	Fmoc-ThpGly-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	Fmoc-4-[2-(Boc-胺基-乙氧基)]-L-苯丙氨酸 (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
8	Fmoc-Dab(Dde) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Asp(OAll)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA

以上述物料表为原料，采用化合物 10 的方法得到化合物 22(15 mg，纯度 87%)。

LCMS m/z = 908.7[M/2+H]⁺。

实施例 23:

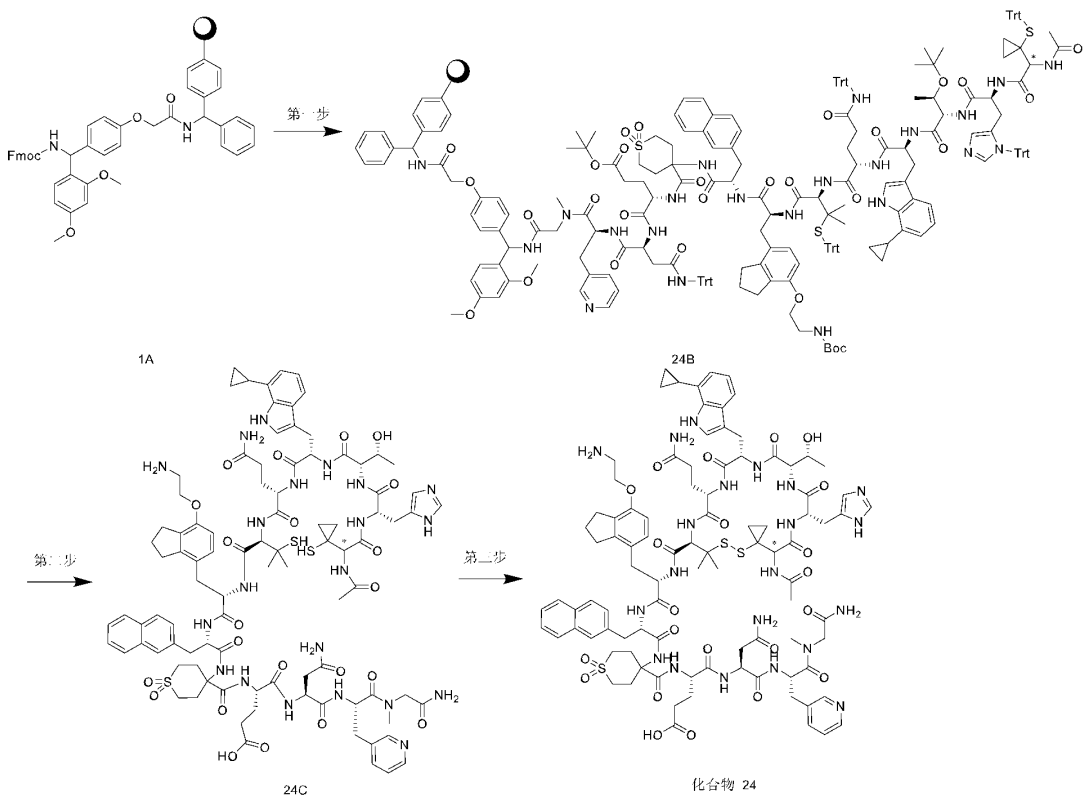


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	Fmoc-ThpGly-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	Fmoc-4-[2-(Boc-胺基-乙氧基)]-L-苯丙氨酸 (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
8	Fmoc-Dap(Dde) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Dap(Dde) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA
15	N,N'-羰基二咪唑(1.1 eq.)	DIEA(2.0 eq.)

以上述物料表为原料，采用**化合物 1**的方法固相合成至第 14 步后，用 2%水合肼/DMF 脱 Dde，然后采用**化合物 1**方法继续合成得到**化合物 23**(25 mg，纯度 95%)。

LCMS m/z =909.2 [M/2+H]⁺。

实施例 24:

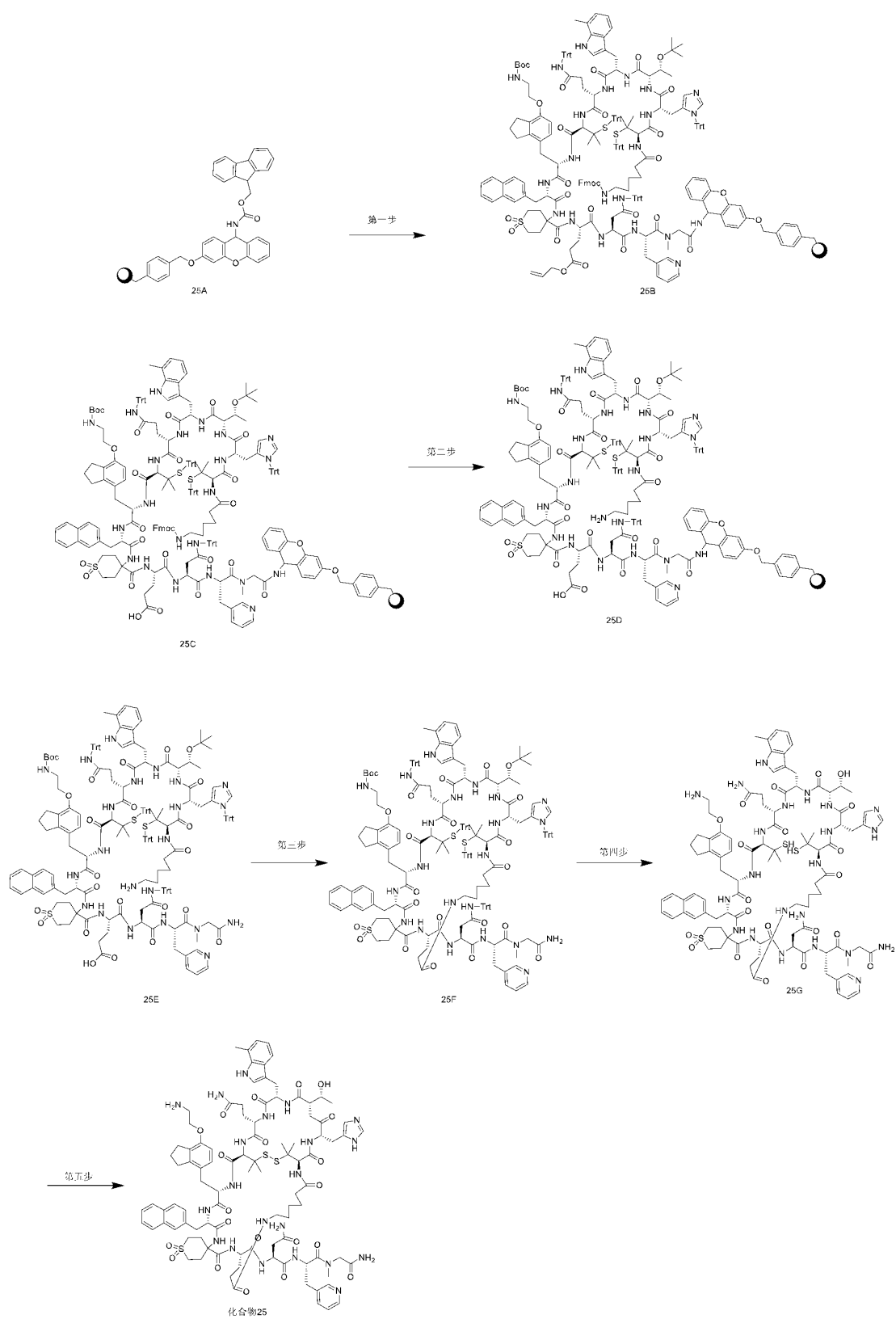


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	中间体 5(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	中间体 3(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	中间体 6(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	中间体 9 (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA

以上述物料表为原料，采用化合物 1 的方法得到化合物 24(180 mg，纯度 96%)。

LCMS m/z =996.2 [M/2+H]⁺, 664.6 [M/3+H]⁺。

实施例 25:



序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OAll)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	中间体 5 (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	中间体 3 (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOAT(3 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
14	Fmoc-6-氨基己酸(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)

第一步：以上述物料表为原料，采用化合物 1 的方法得到化合物 25B。

第二步：固相合成反应器中加入二氯甲烷 30ml，依次加入苯硅烷（1g），四（三苯基磷）钼（462mg），鼓氮气反应 8 小时，用二氯甲烷洗涤树脂 5 次，N,N-二甲基甲酰胺洗涤 5 次，0.5%二乙基二硫代氨基甲酸钠的 N,N-二甲基甲酰胺溶液洗涤 15min+15min，再用 N,N-二甲基甲酰胺洗涤三次，得到肽树脂 25C。

5 第三步：20%哌啶的 N,N-二甲基甲酰胺溶液加入到反应器中反应 30min，N,N-二甲基甲酰胺溶液洗涤 5 次，甲醇洗涤三次，真空抽干，得到肽树脂 25D（5g）。

第四步：100ml 反应瓶中加入裂解液 50ml (2% 三氟乙酸+98% 二氯甲烷)，搅拌均匀后加入肽树脂 25D(5g)，室温搅拌 0.5 小时，过滤树脂得滤液，将肽树脂按照以上裂解方法再裂解一次，收集两次得到的滤液，用水萃取两次，饱和食盐水萃取一次，无水硫酸钠干燥，真空抽干得到化合物 25E（2.3g）。

10 第五步：2L 烧瓶中加入二氯甲烷（1.2L），化合物 25E（2.3g，0.68mmol），苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(417.2mg,1.1mmol)，DIEA（0.19ml,1.1mmol），室温反应 16 h，MS 显示基本反应完全，用水萃取两次，饱和食盐水萃取一次，无水硫酸钠干燥，真空抽干得到化合物 25F（2.1g）。

第六步：100ml 反应瓶中加入裂解液 60ml(91%三氟乙酸+4%三异丙基硅烷+3% 1,2-乙二硫醇+2%水)，搅拌均匀后加入化合物 25F（2.1g），室温搅拌 2 小时。过滤树脂得滤液，滤液加入到 600ml 甲基叔丁基醚中（甲基叔丁基醚提前降温至 0℃），白色絮状物析出，离心(3 min at 3000 rpm)。白色沉淀用甲基叔丁基醚洗涤三次，真空干燥得到类白色固体粗肽 25G(1.2g)。

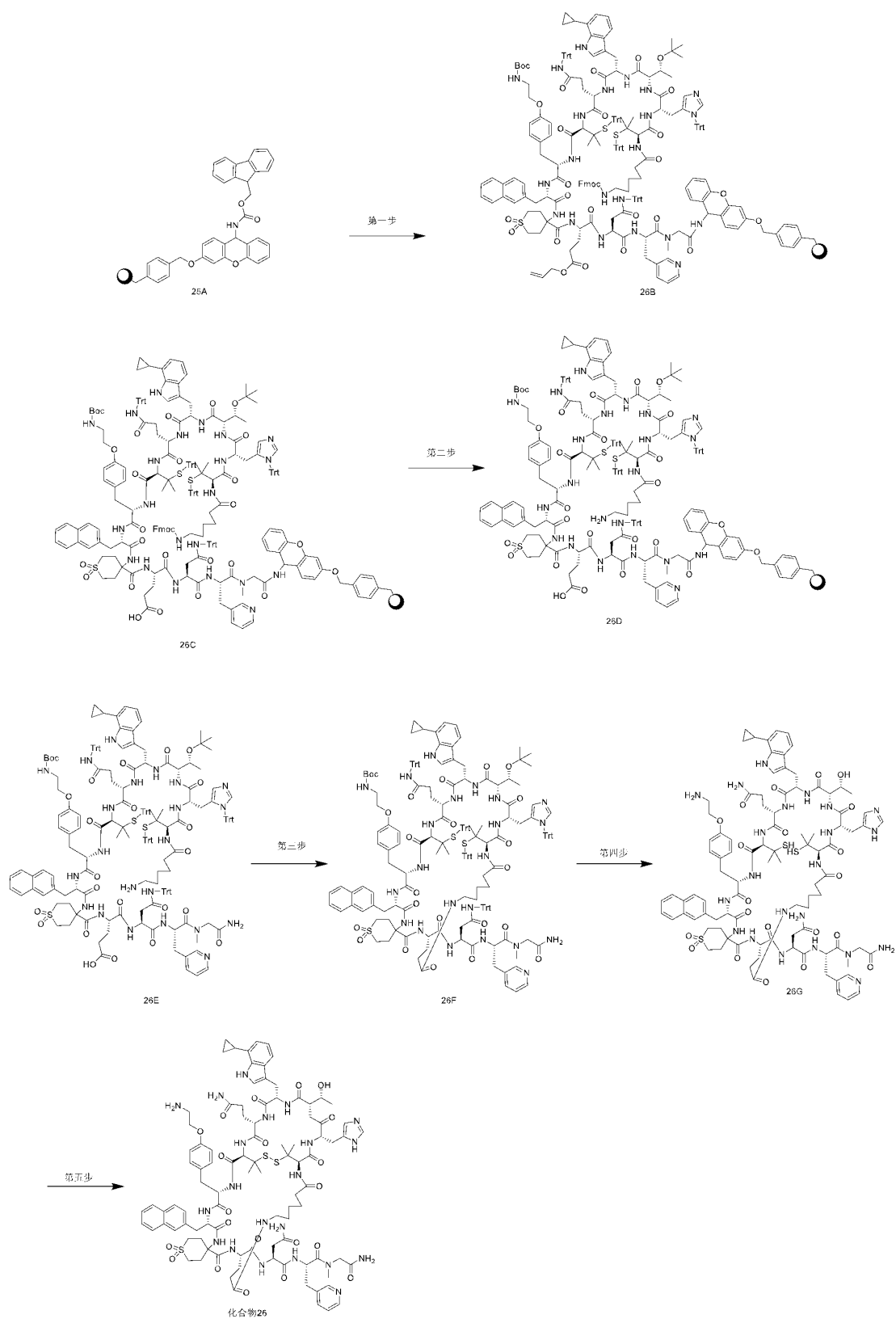
15

第七步：在 2L 反应瓶中，依次加入水（1050ml）、乙腈(450ml)、25G(1.2g，0.6mmol)，搅拌均匀后，缓慢滴加碘/乙腈溶液（0.1 mol/L）至反应液呈淡黄色，加入抗坏血酸淬灭，制备 HPLC 纯化。分离方法：1.仪器：waters2767 制备液相；色谱柱 SunFire@PrepC18(19mm×250mm)。2.样品用 0.45μm 滤头过滤，制成样品液。

3.制备色谱条件: a 流动相 A, B 组成: A: 0.1%三氟乙酸/H₂O, B: CH₃CN; b.梯度洗脱: 流动相含量 5%-45%; c.流速: 12ml/min; d.洗脱时间: 30min, 保留时间: 16min。冻干得到白色固体 **25** (80mg, 纯度 95%)。

LCMS m/z = 1010.9[M/2+H]⁺ 674.3[M/3+H]⁺。

实施例 26:

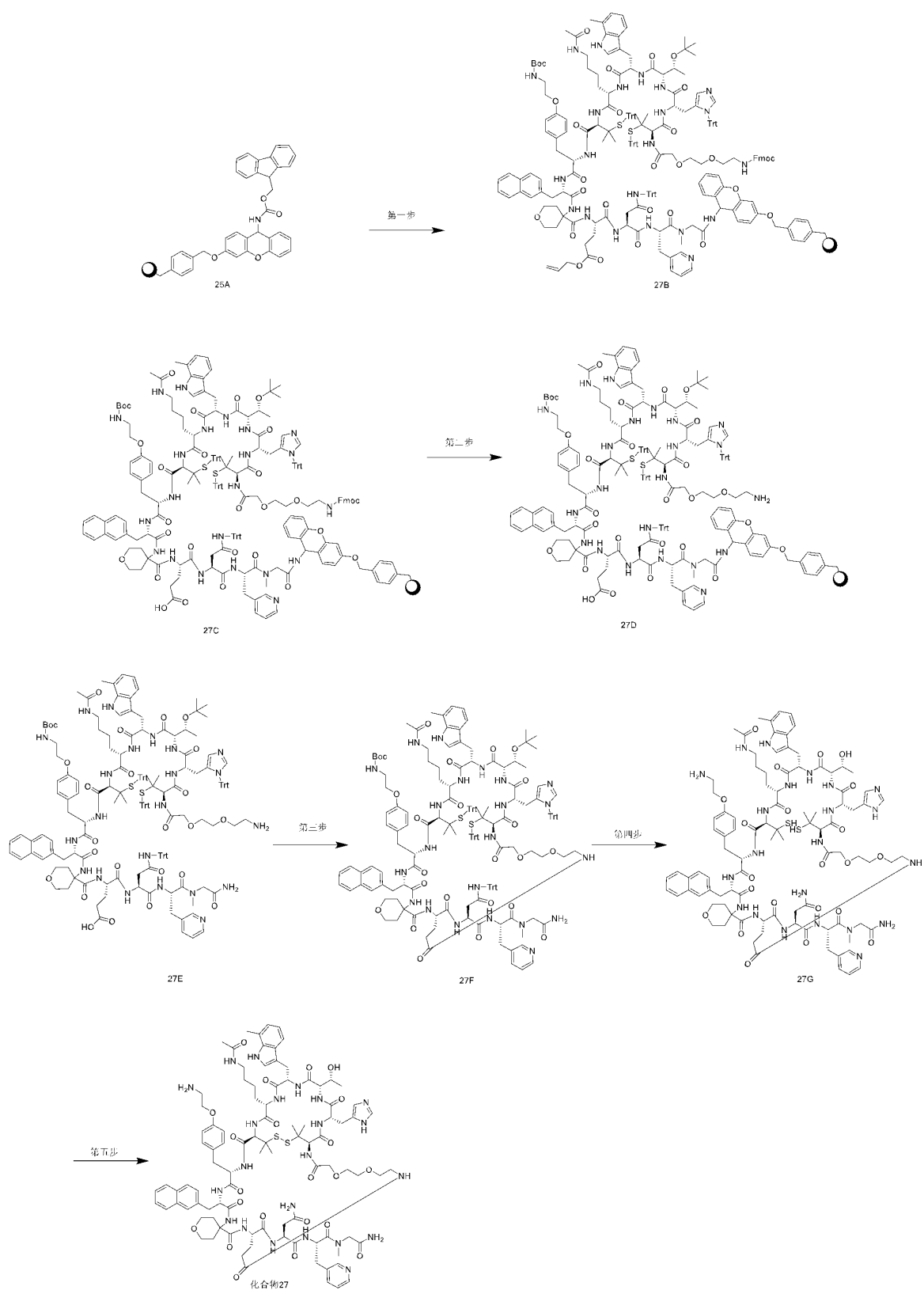


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OAll)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	中间体 5 (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	Fmoc-4-[2-(Boc-胺基-乙氧基)]-L-苯丙氨酸(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOAT(3 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	中间体 6(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
14	Fmoc-6-氨基己酸(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)

以上述物料表为原料，采用化合物 25 的方法得到化合物 26(50 mg，纯度 98%)。

LCMS m/z =1003.7 [M/2+H]⁺， 669.7 [M/3+H]⁺。

实施例 27:

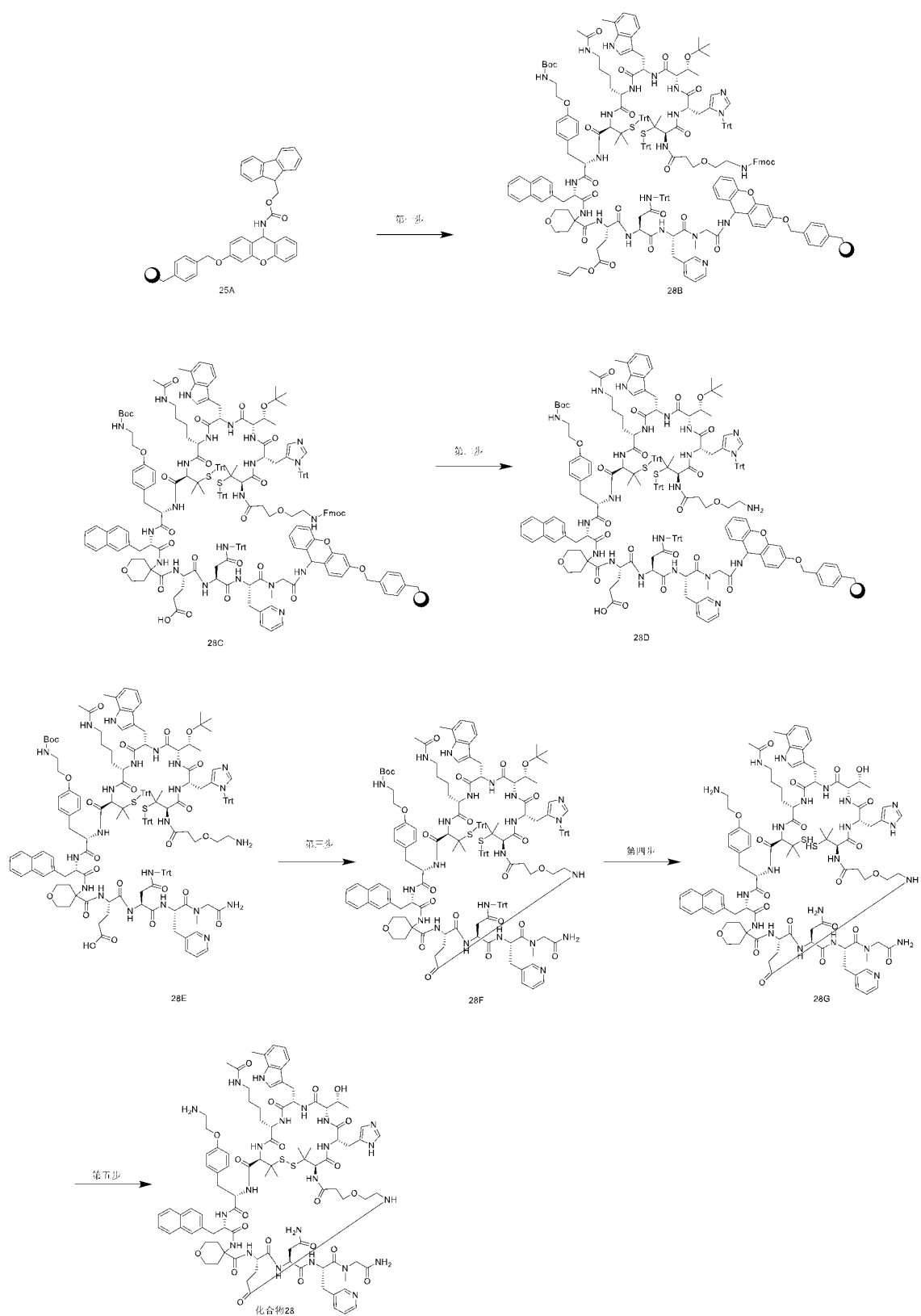


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OAll)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	Fmoc-ThpGly-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	Fmoc-4-[2-(Boc-胺基-乙氧基)]-L-苯丙氨酸(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOAT(3 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Lys(Ac)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
14	Fmoc-AEEA-OH(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)

以上述物料表为原料，采用化合物 25 的方法得到化合物 27(65 mg，纯度 99%)。

LCMS m/z =1003.8 [M/2+H]⁺。

实施例 28:

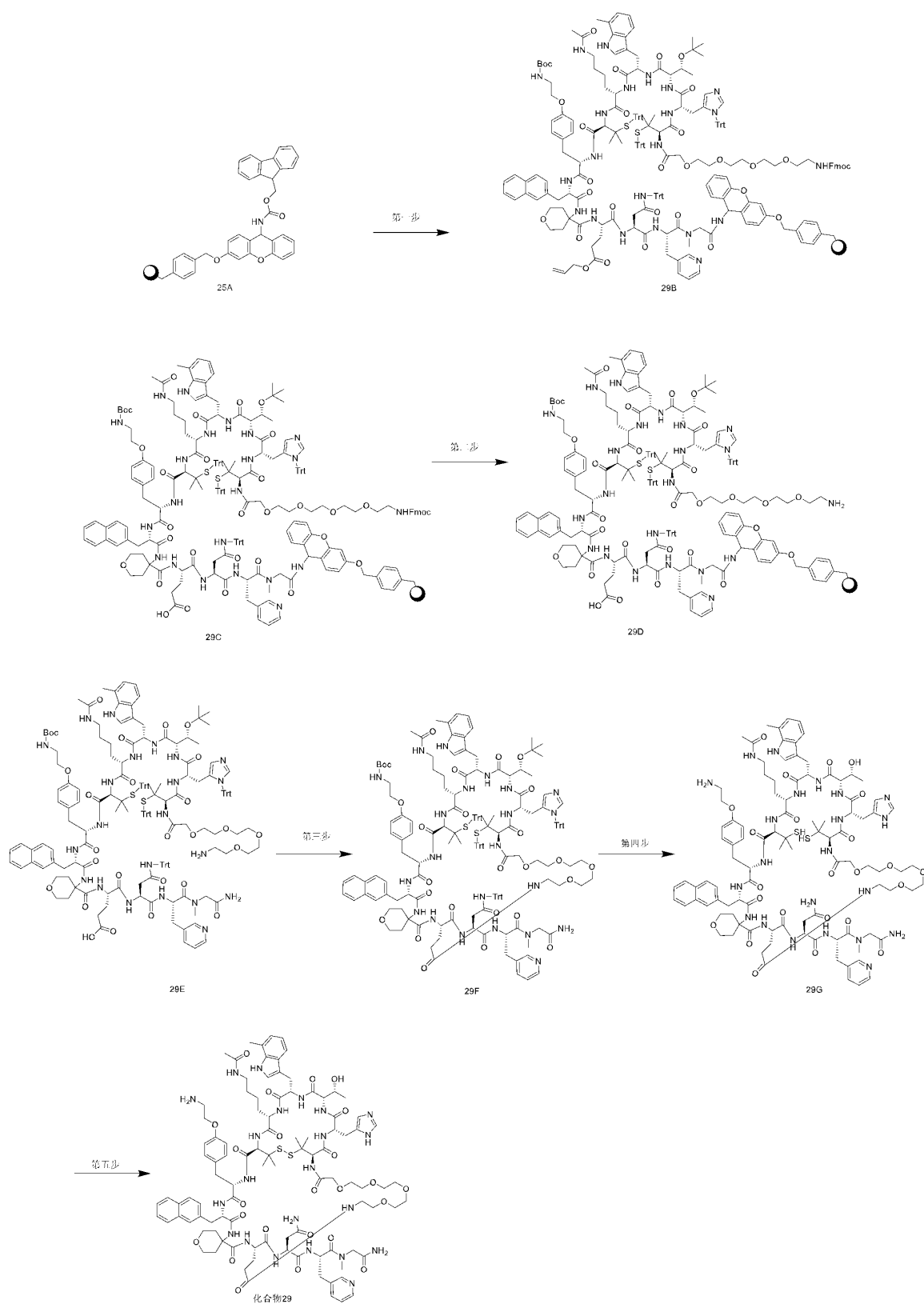


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OAll)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	Fmoc-ThpGly-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	Fmoc-4-[2-(Boc-胺基-乙氧基)]-L-苯丙氨酸(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOAT(3 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Lys(Ac)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
14	N-苄甲氧羰基-乙二醇-羧酸 (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)

以上述物料表为原料，采用化合物 25 的方法得到化合物 28(48 mg，纯度 95%)。

LCMS m/z =988.8 [M/2+H]⁺。

实施例 29:

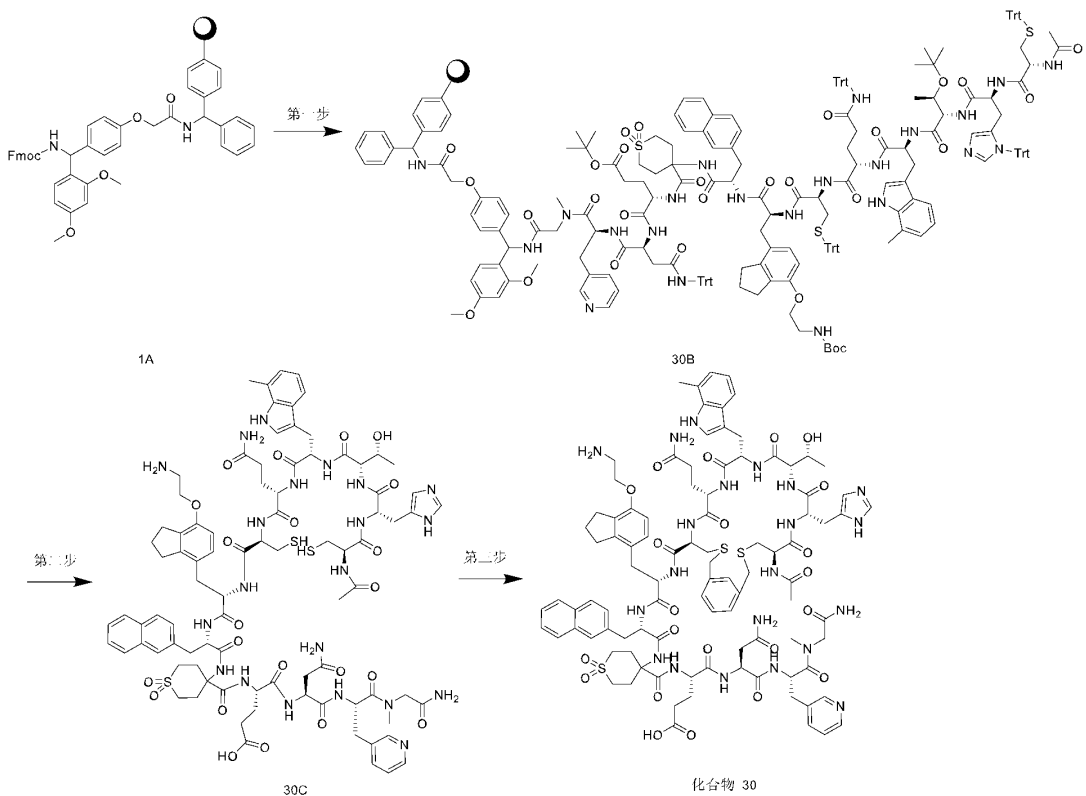


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OAll)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	Fmoc-ThpGly-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	Fmoc-4-[2-(Boc-胺基-乙氧基)]-L-苯丙氨酸(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOAT(3 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Lys(Ac)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
14	N-苄氧羰基-四聚乙二醇-乙酸(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)

以上述物料表为原料，采用化合物 25 的方法得到化合物 29(140 mg，纯度 99%)。

LCMS m/z =1047.9 [M/2+H]⁺。

实施例 30:

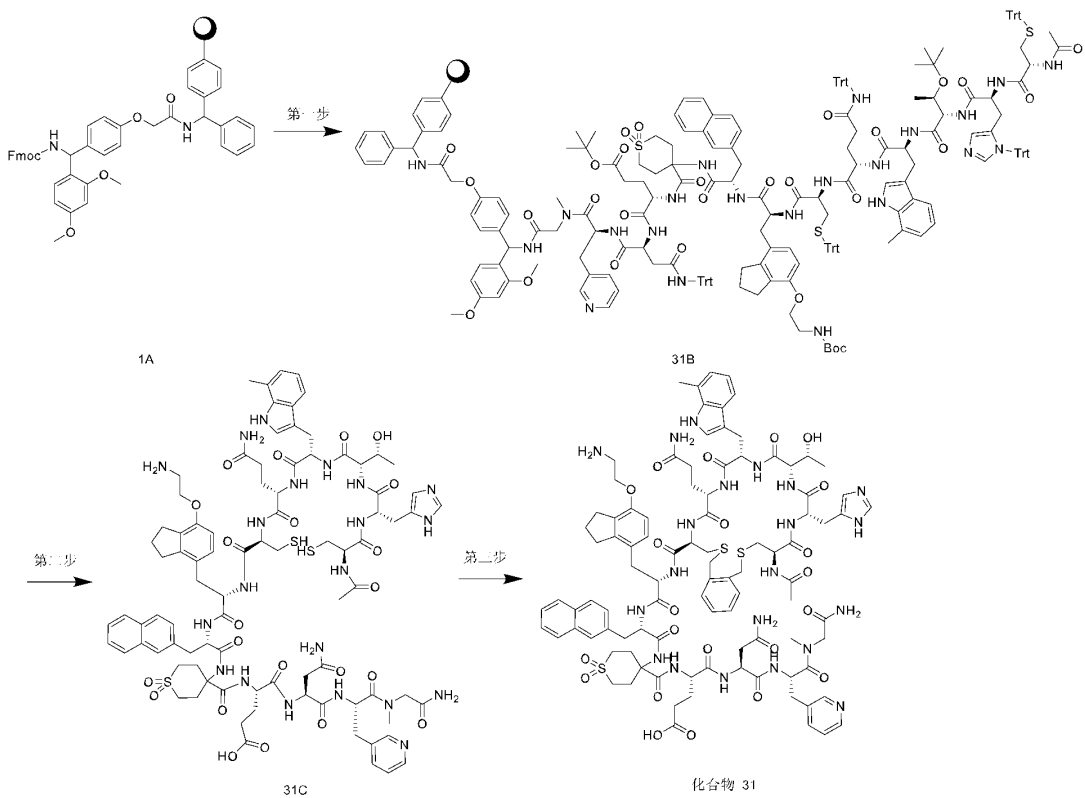


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	中间体 5(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	中间体 3(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
8	Fmoc-Cys(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Cys(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
14	乙酸酐	DIEA

以上述物料表为原料，采用化合物 19 的方法得到化合物 30(180 mg，纯度 92%)。

LCMS m/z=1008.5 [M/2+H]⁺， 672.8 [M/3+H]⁺。

实施例 31:

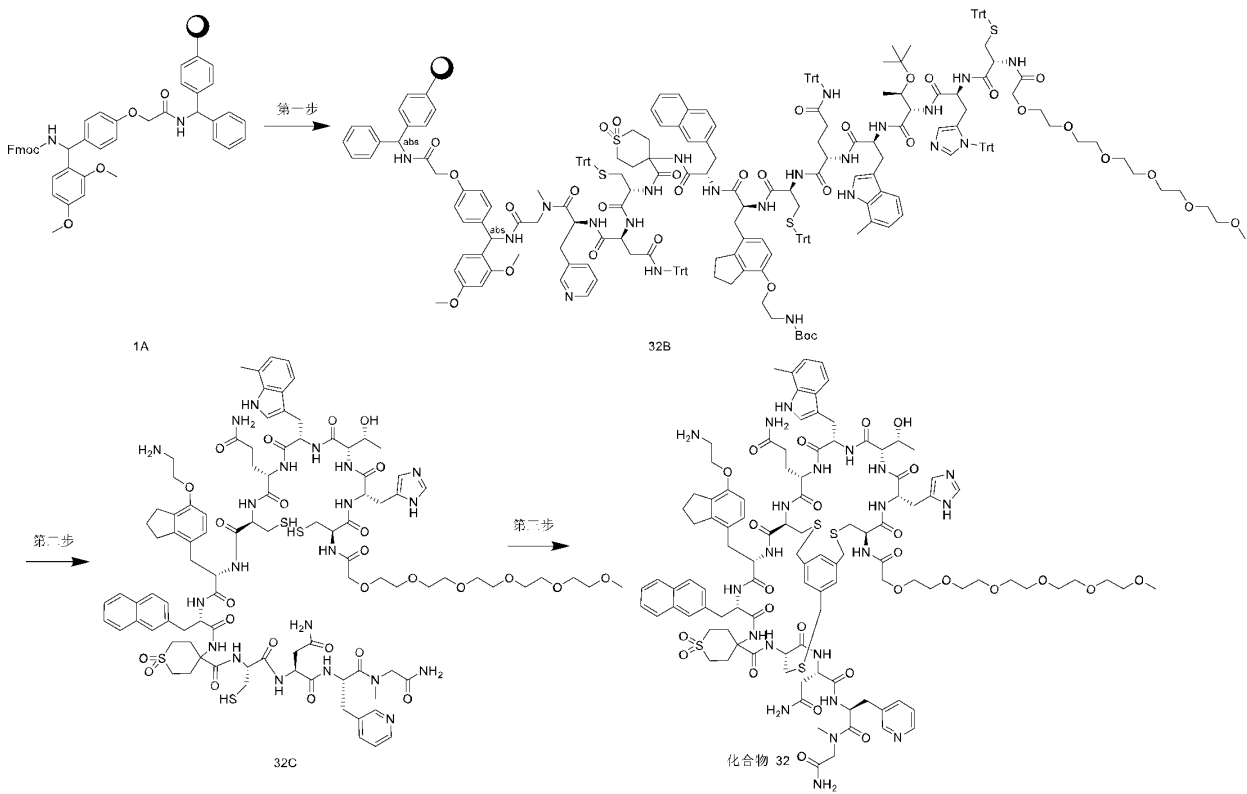


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	中间体 5(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	中间体 3(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
8	Fmoc-Cys(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Cys(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
14	乙酸酐	DIEA

以上述物料表为原料，采用化合物 19 的方法得到化合物 31(279 mg，纯度 94%)。

LCMS m/z=1008.4 [M/2+H]⁺, 672.9 [M/3+H]⁺。

实施例 32:

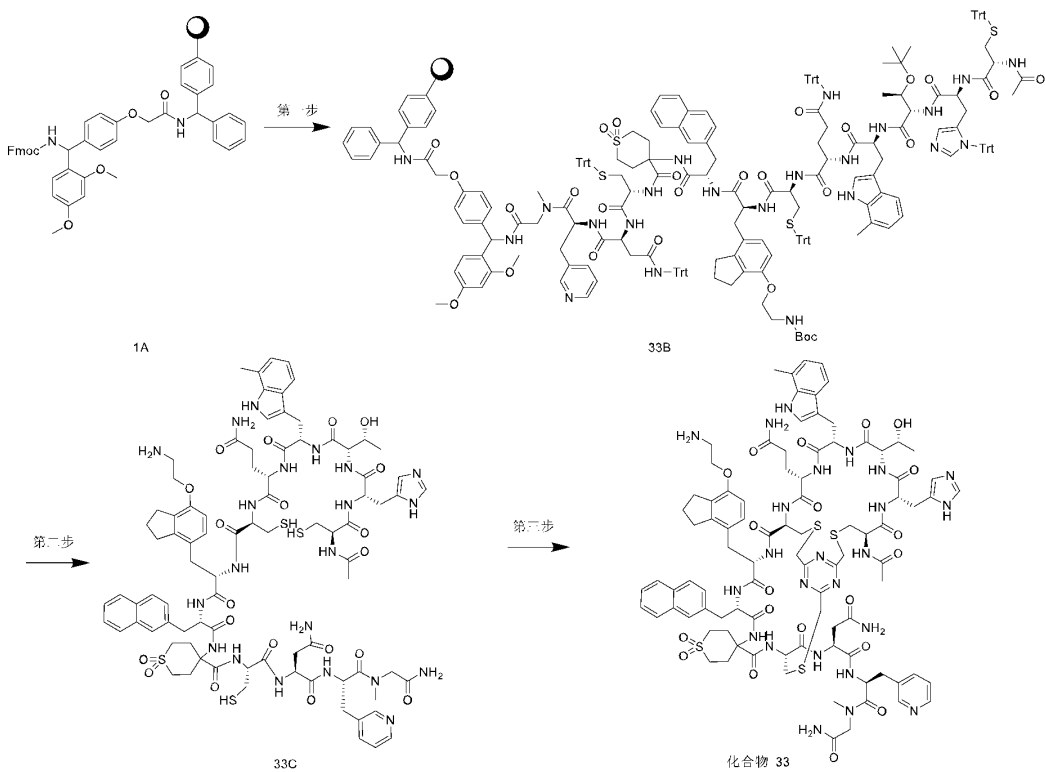


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	中间体 5(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	中间体 3(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
8	Fmoc-Cys(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Cys(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	m-PEG5-CH2COOH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)

以上述物料表为原料，采用化合物 19 的方法得到化合物 32(200 mg，99%)。

LCMS m/z =1126.6 [M/2+H]⁺，751.6 [M/3+H]⁺。

实施例 33:

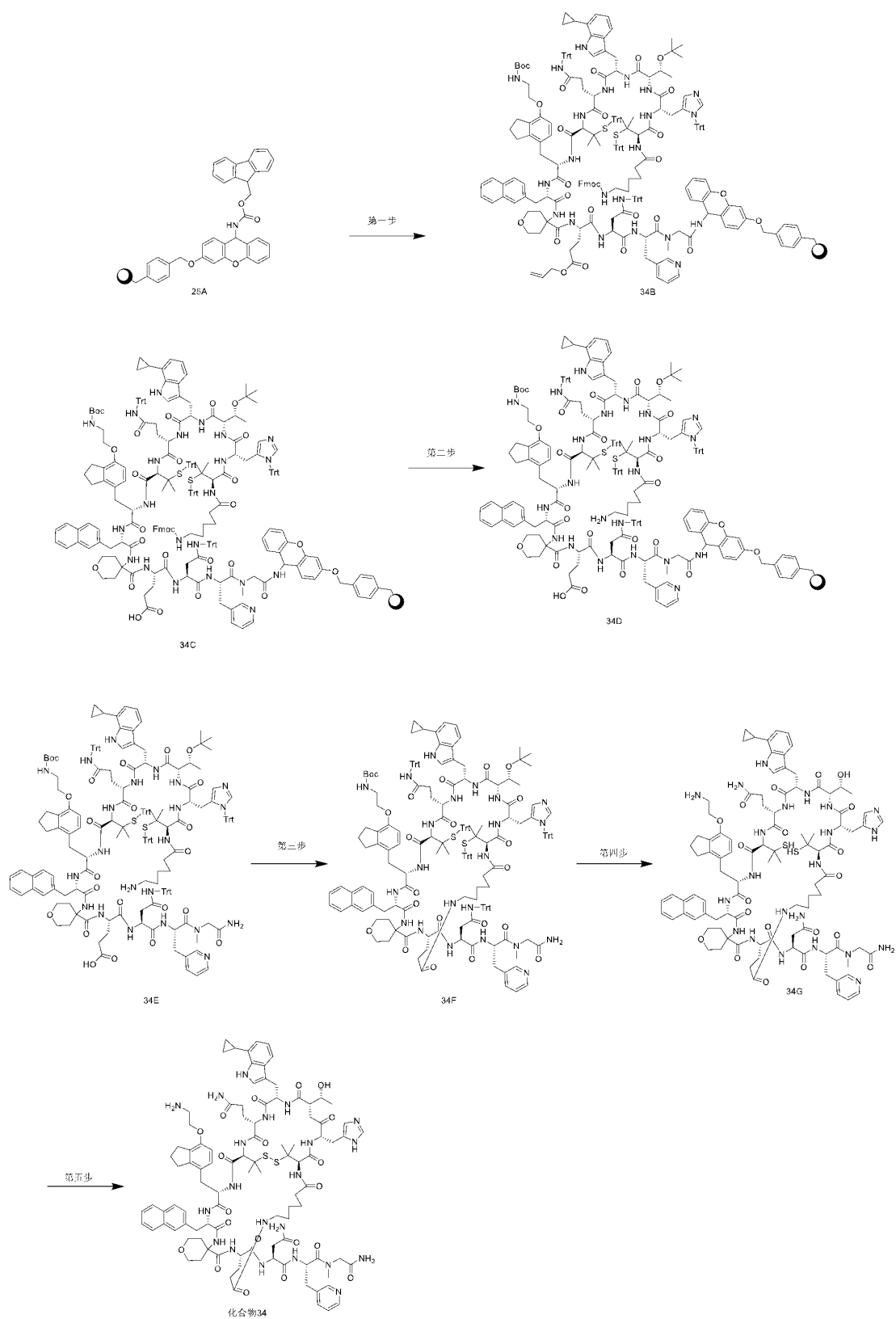


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	中间体 5(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	中间体 3(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
8	Fmoc-Cys(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Cys(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA

以上述物料表为原料，采用化合物 19 的方法得到化合物 33(190 mg，97%)。

LCMS m/z=1002.9 [M/2+H]⁺, 669.3 [M/3+H]⁺。

实施例 34:

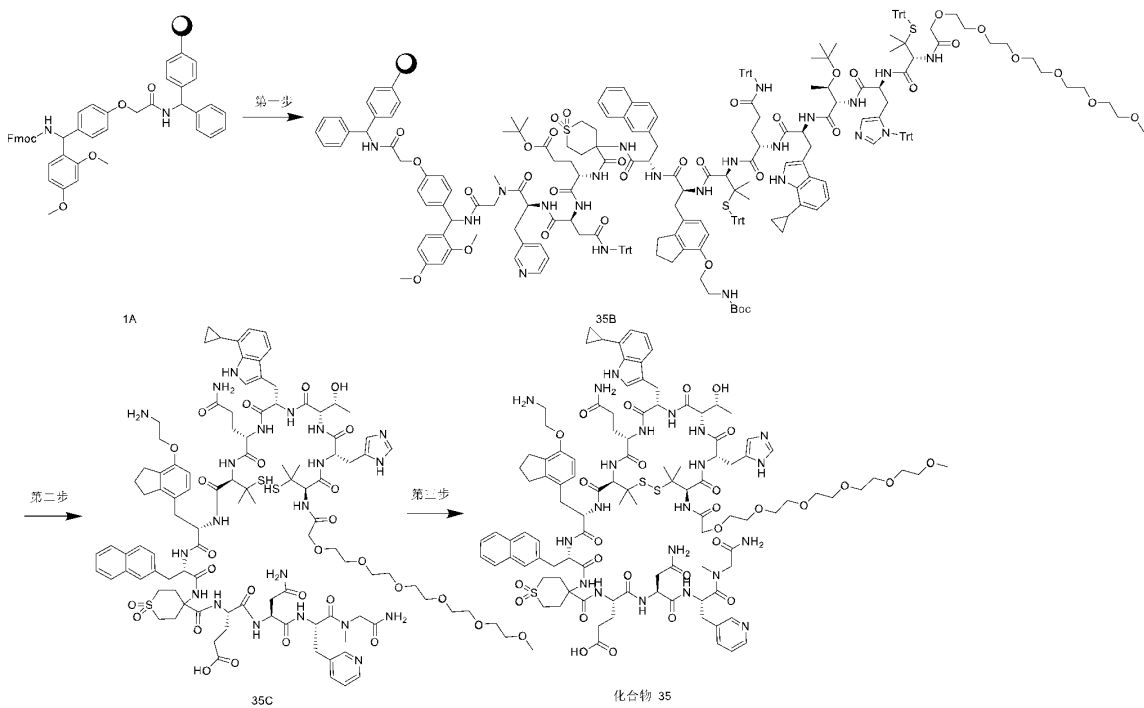


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OAll)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	Fmoc-ThpGly-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	中间体 3(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	中间体 6(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
14	Fmoc-6-氨基己酸(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)

以上述物料表为原料，采用化合物 **25** 的方法得到化合物 **34**(130 mg，纯度 94%)。

LCMS m/z =1000.0 [M/2+H]⁺, 667.2 [M/3+H]⁺。

实施例 35:

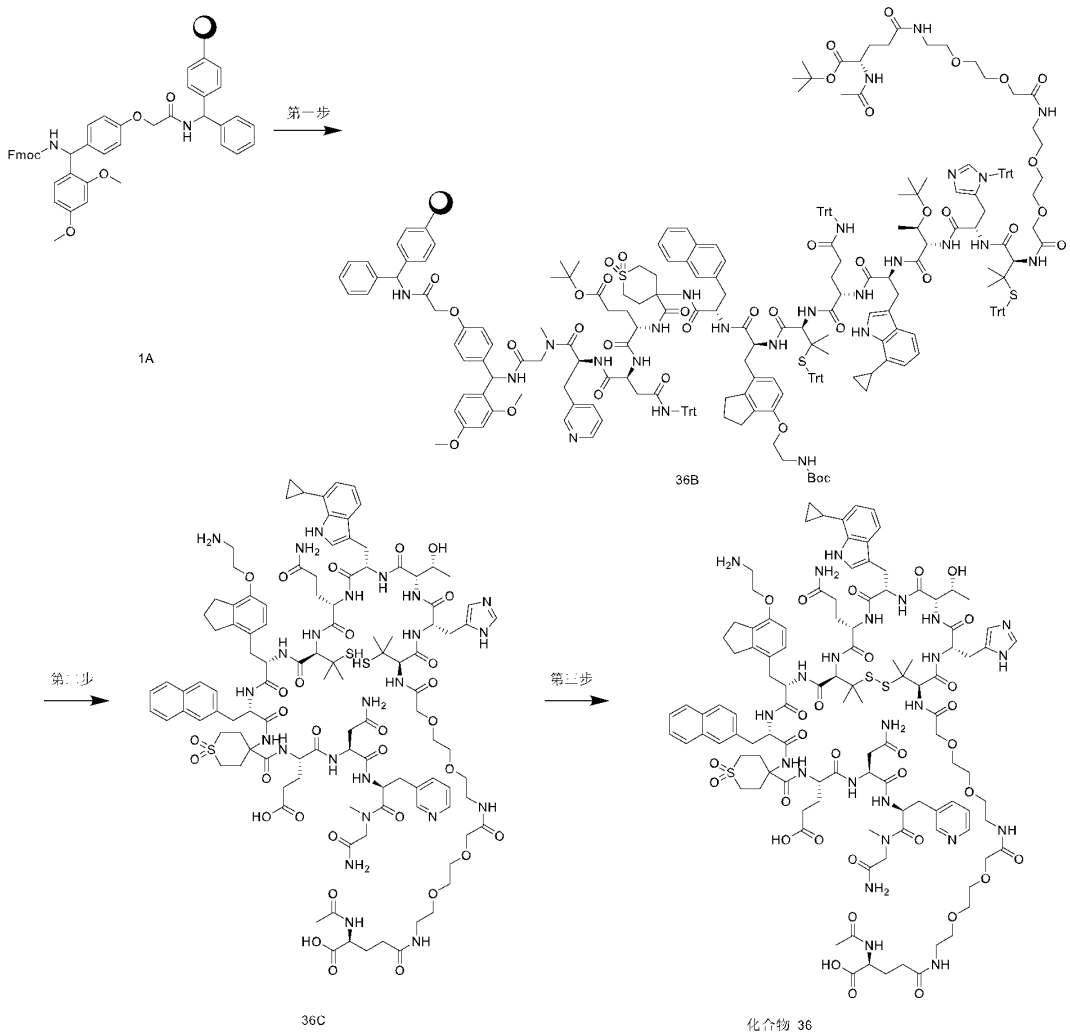


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	中间体 5(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	中间体 3(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	中间体 6(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	m-PEG5-CH2COOH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)

以上述物料表为原料，采用化合物 1 的方法得到化合物 35(150 mg，纯度 94%)。

LCMS m/z =1122.3 [M/2+H]⁺, 748.5 [M/3+H]⁺。

实施例 36:



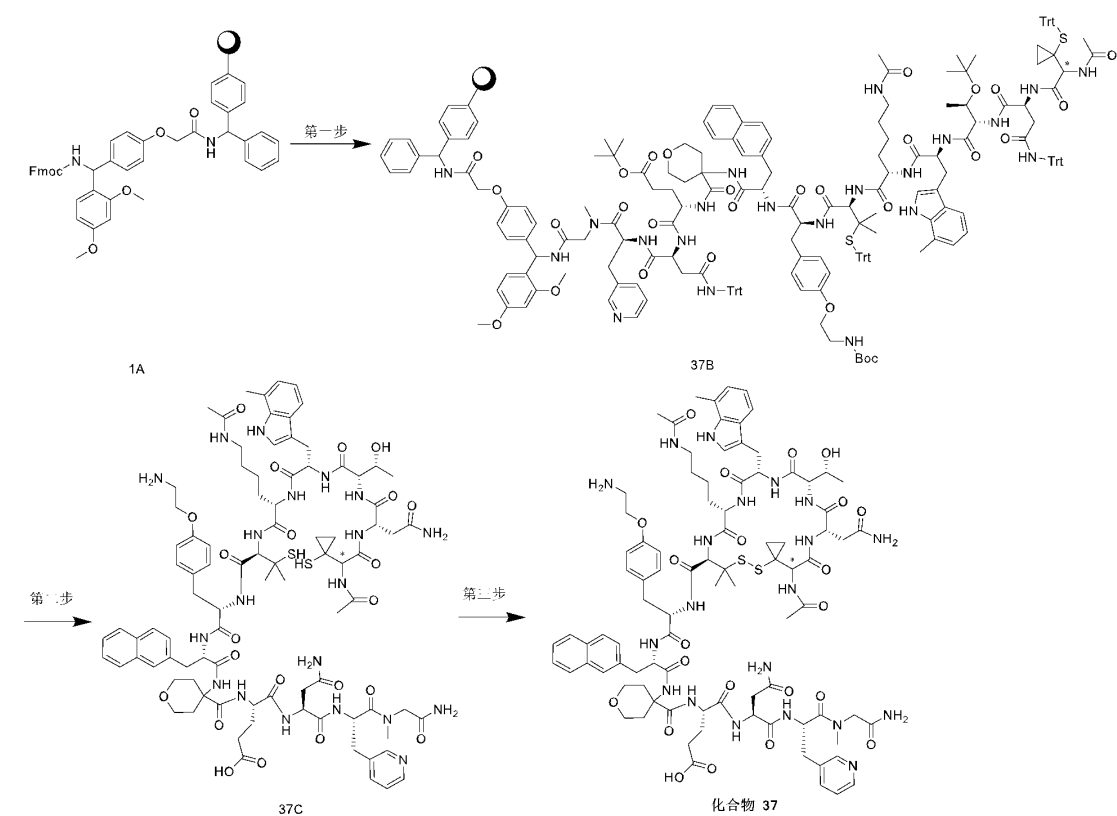
序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	中间体 5(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	中间体 3(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	中间体 6(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	Fmoc-AEEA-OH(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)

15	Fmoc-AEEA-OH(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
16	Fmoc-Glu-OtBu(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
17	乙酸酐	DIEA

以上述物料表为原料，采用化合物 1 的方法得到化合物 36(300 mg，纯度 96%)。

LCMS m/z = 805.0 [M/3+H]⁺。

实施例 37:



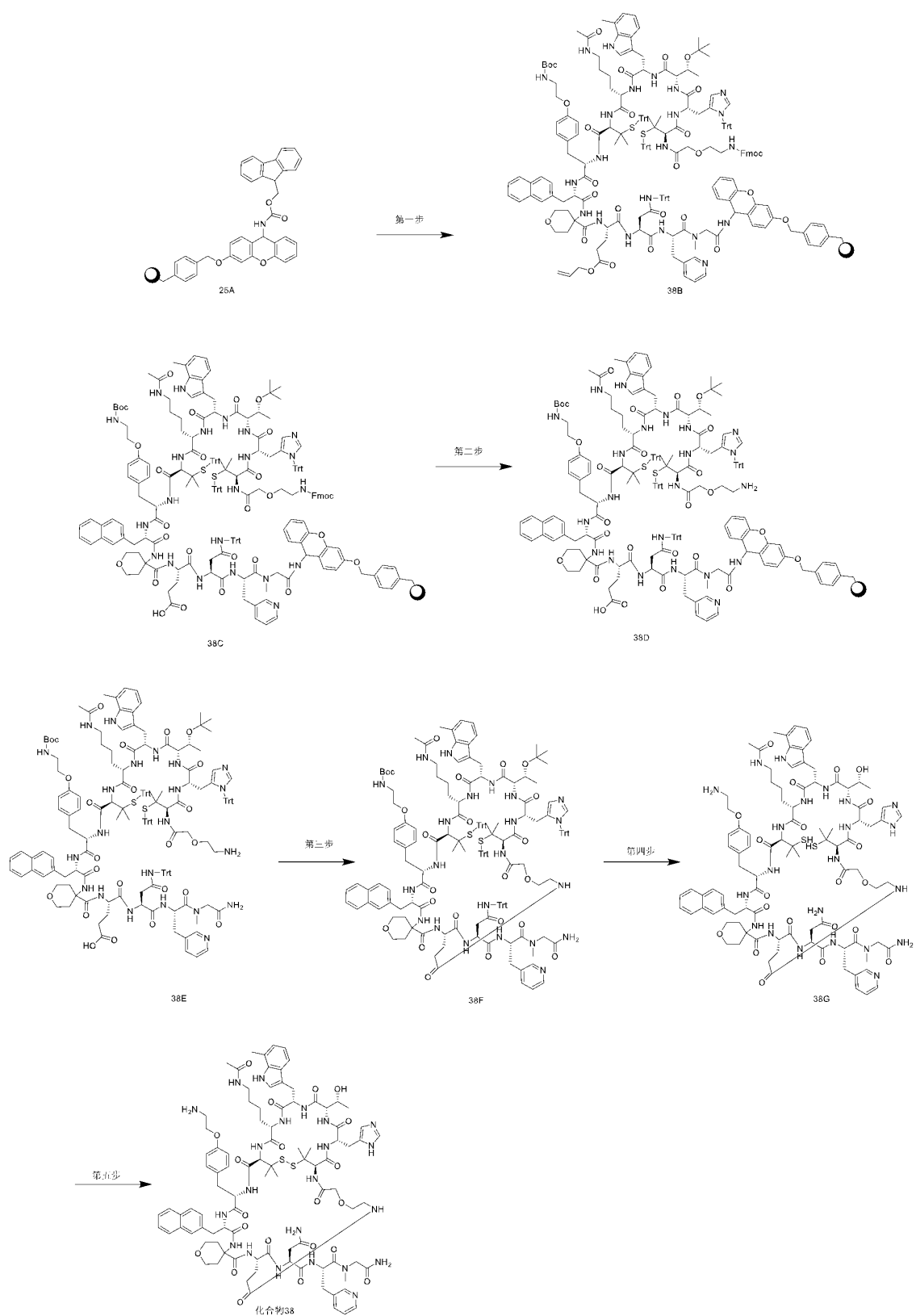
序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt)-OH(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	Fmoc-ThpGly-OH(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	Fmoc-4-[2-(Boc-胺基-乙氧基)]-L-苯丙氨酸 (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt)-OH(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
9	Fmoc-Lys(Ac)-OH(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)

12	Fmoc-Asn(Trt)-OH(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	中间体 9(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
14	乙酸酐	DIEA

以上述物料表为原料，采用化合物 1 的合成方法得到化合物 37（100 mg，纯度 95%）

LCMS m/z = 948.5 [M/2+H]⁺

实施例 38:

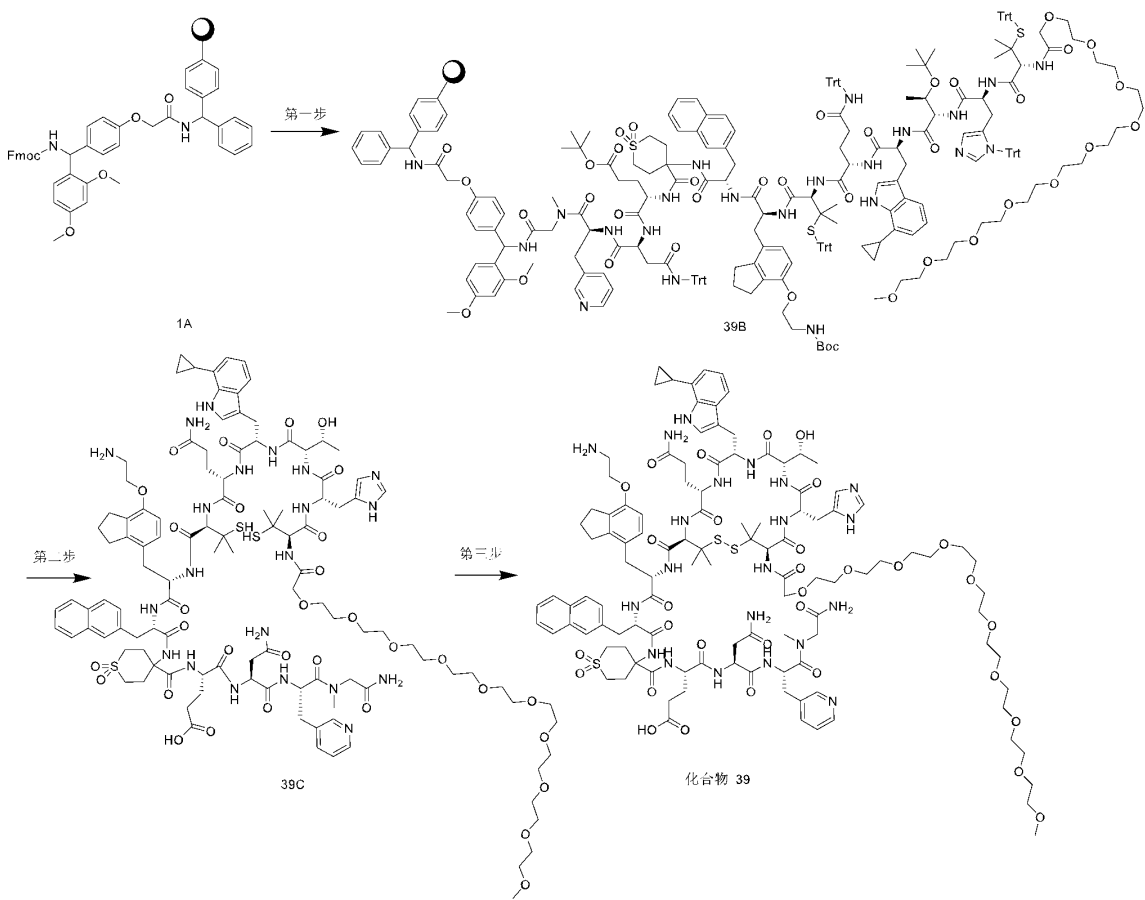


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OAll)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	Fmoc-ThpGly-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	Fmoc-4-[2-(Boc-胺基-乙氧基)]-L-苯丙氨酸(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOAT(3 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Lys(Ac)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
14	Fmoc-5-氨基-3-氧戊酸 (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)

以上述物料表为原料，采用化合物 25 的方法得到化合物 38(45 mg，纯度 95%)。

LCMS m/z =981.7 [M/2+H]⁺。

实施例 39:

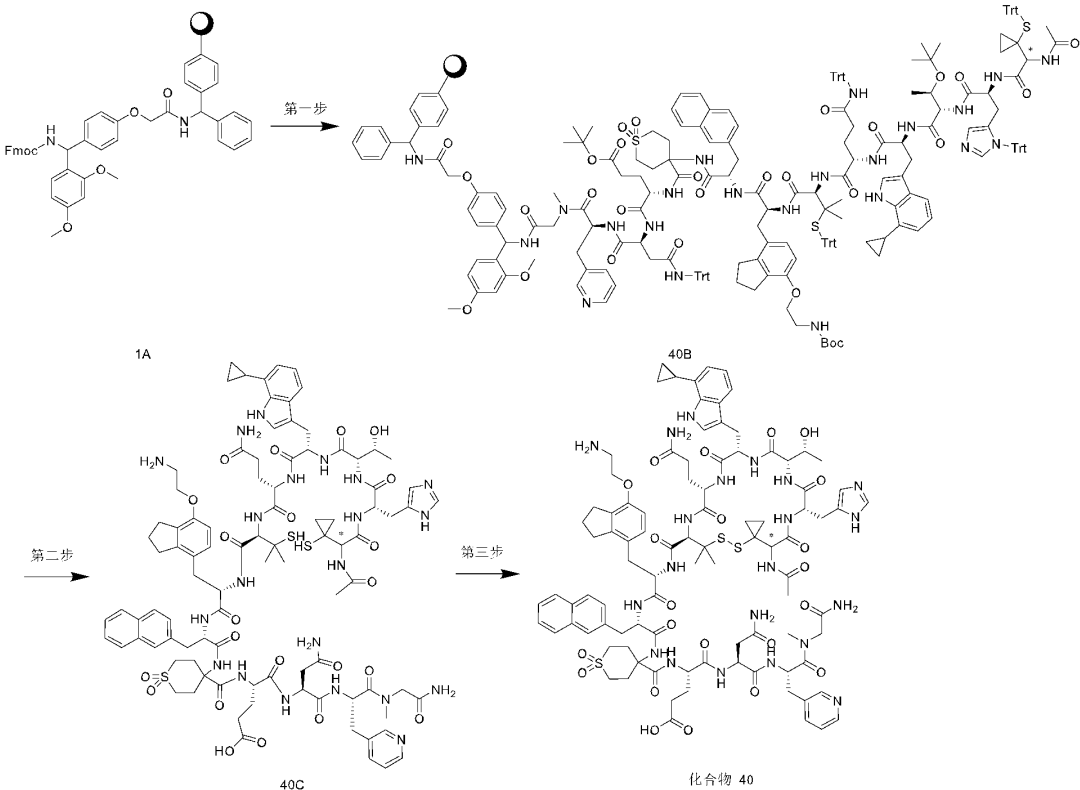


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	中间体 5(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	中间体 3(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	中间体 6(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	m-PEG9-CH2COOH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)

以上述物料表为原料，采用化合物 1 的方法得到化合物 39(110 mg，纯度 97%)。

LCMS m/z = 807.5 [M/3+H]⁺。

实施例 40:

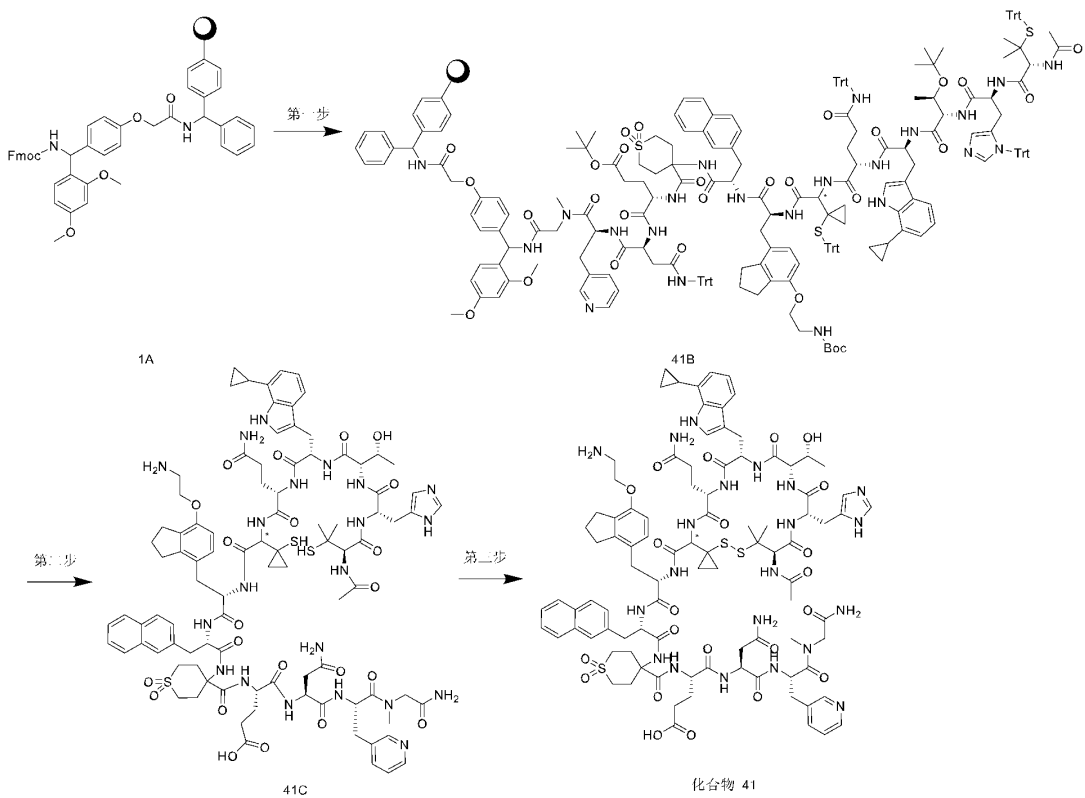


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	中间体 5(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	中间体 3(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	中间体 6(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	中间体 10 (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA

以上述物料表为原料，采用化合物 1 的方法得到化合物 40(150mg，纯度 94%)。

LCMS m/z =996.4 [M/2+H]⁺, 664.7 [M/3+H]⁺。

5 实施例 41:

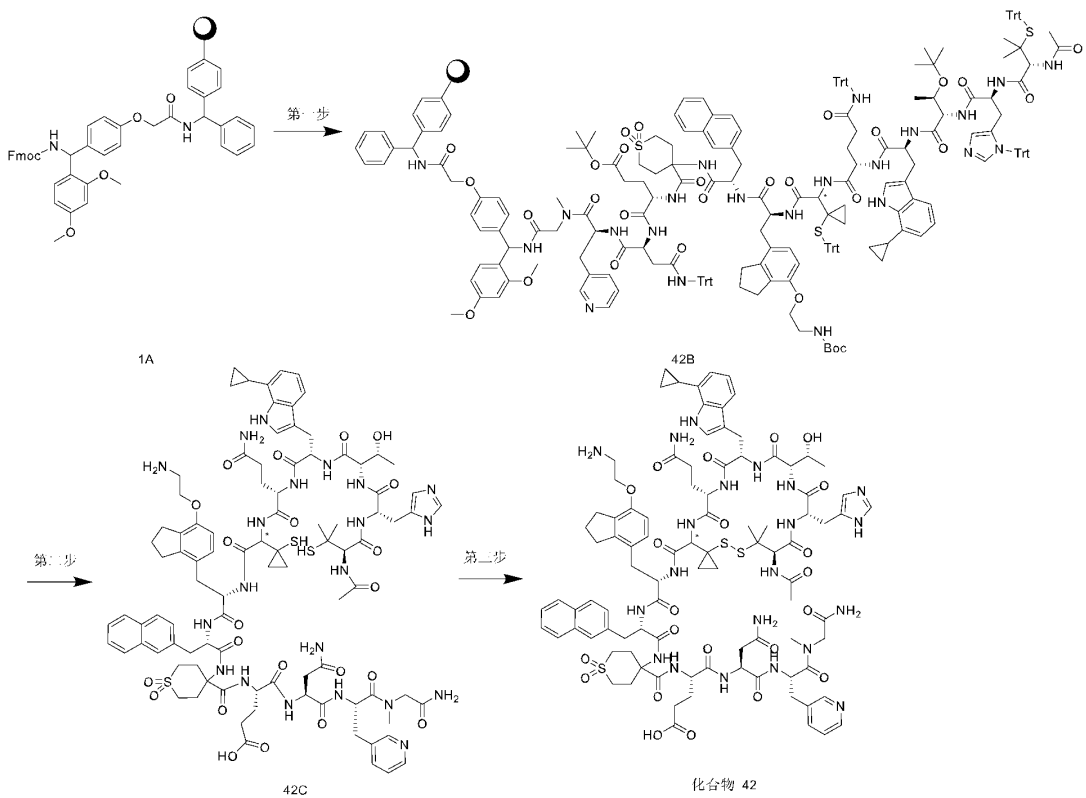


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	中间体 5(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	中间体 3(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
8	中间体 10 (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	中间体 6(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA

以上述物料表为原料，采用化合物 1 的方法得到化合物 41(150mg，纯度 97%)。

LCMS m/z =996.7 [M/2+H]⁺， 664.8 [M/3+H]⁺。

实施例 42:

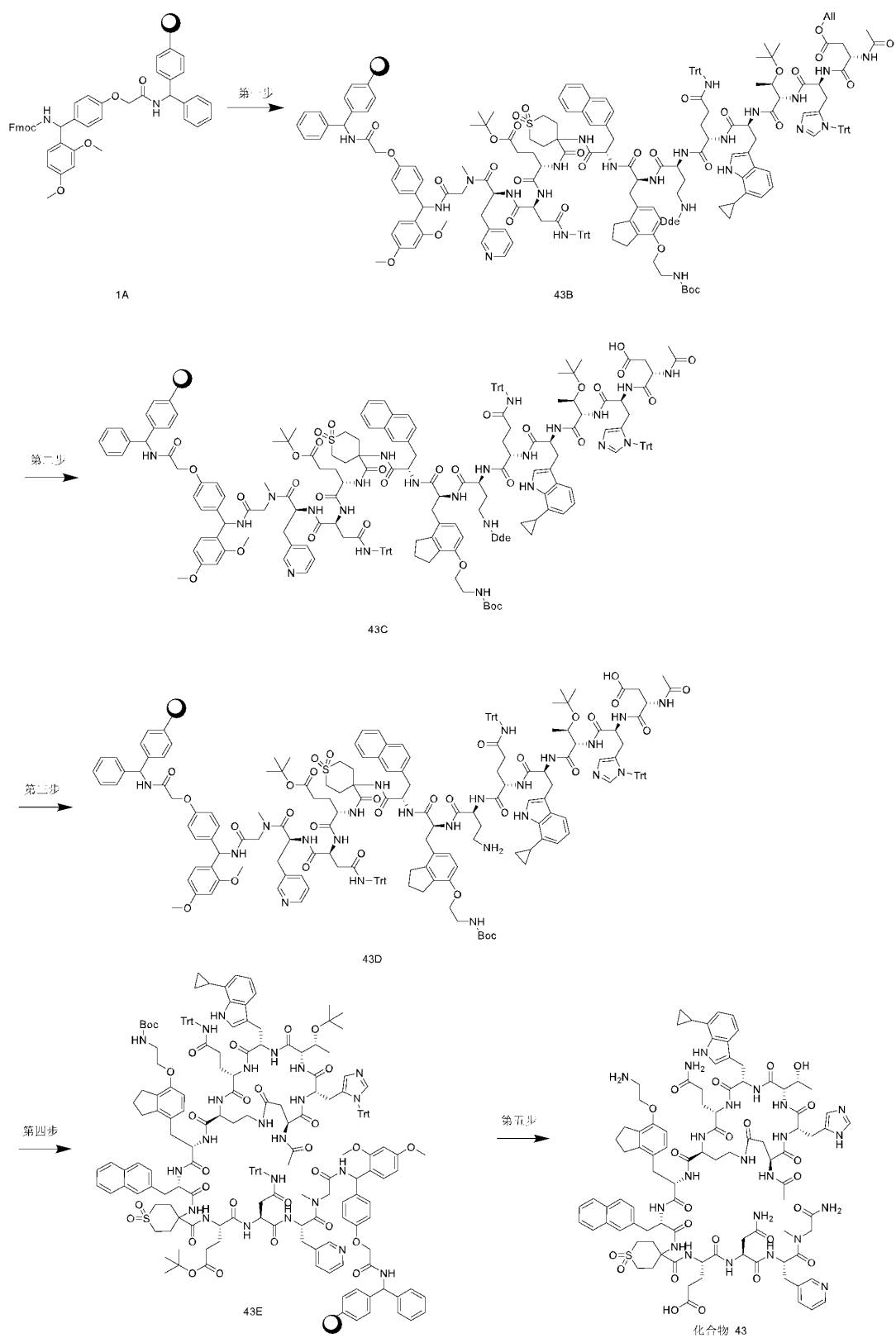


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	中间体 5(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	中间体 3(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
8	中间体 9 (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	中间体 6(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA

以上述物料表为原料，采用化合物 1 的方法得到化合物 42(35mg，纯度 98%)。

LCMS m/z =996.2[M/2+H]⁺, 664.5 [M/3+H]⁺。

实施例 43:

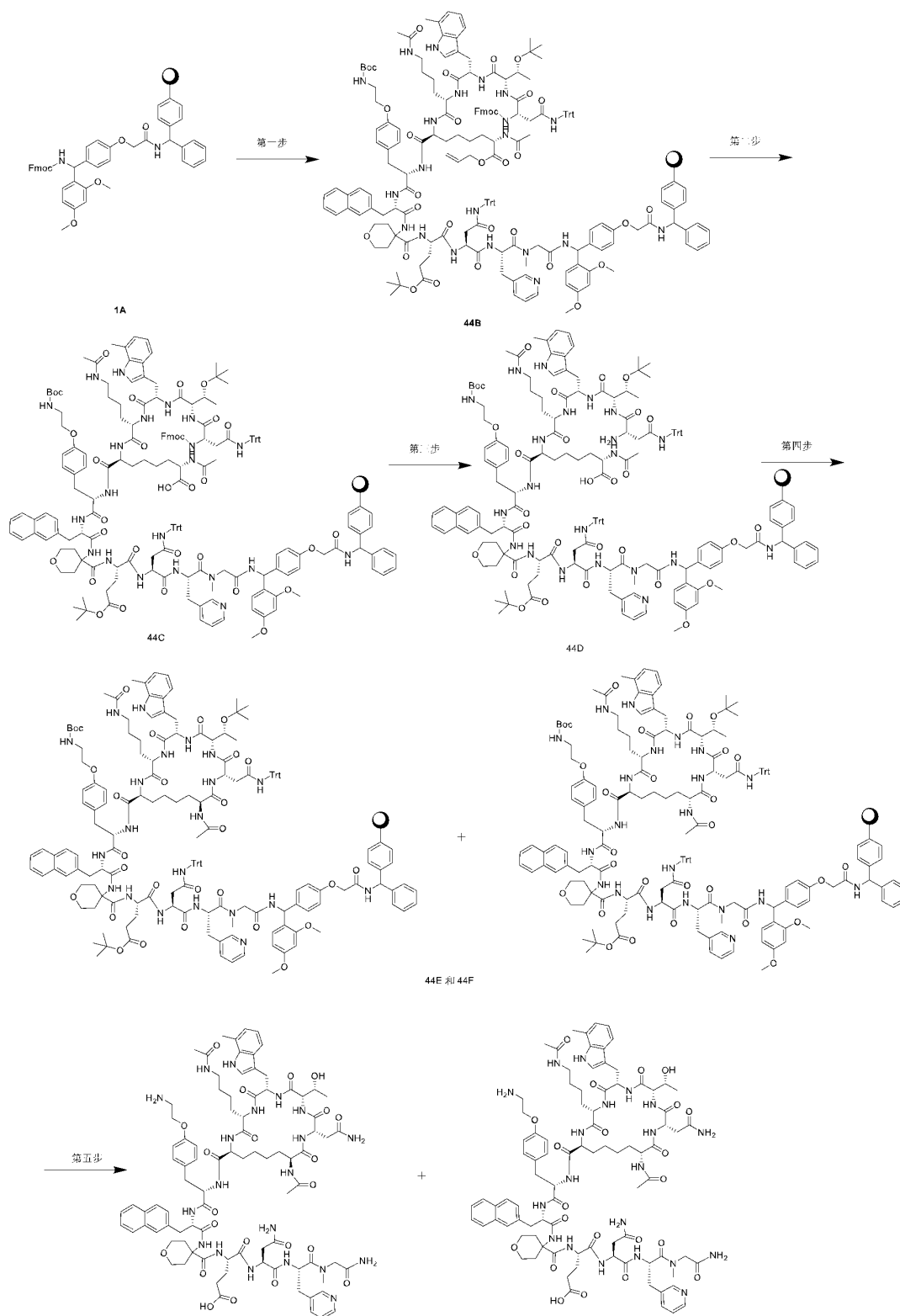


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	中间体 5 (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	中间体 3 (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
8	Fmoc-Dab(Dde) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	中间体 6 (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Asp(OAll)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA

以上述物料表为原料，采用化合物 10 的方法得到化合物 43(95 mg，纯度 97%)。

LCMS m/z = 965.9[M/2+H]⁺, 644.4[M/3+H]⁺。

实施例 44



序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	Fmoc-ThpGly-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	Fmoc-4-[2-(Boc-胺基-乙氧基)]-L-苯丙氨酸 (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
8	中间体 11 (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
9	Fmoc-Lys(Ac)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-Asn(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)

第一步：以上述物料表为原料，采用化合物 1 的方法得到化合物 44B。

第二步：固相合成反应器中加入二氯甲烷 30ml，依次加入苯硅烷（1g），四（三苯基膦）钯（462mg），鼓氮气反应 8 小时，用二氯甲烷洗涤树脂 5 次，N,N-二甲基甲酰胺洗涤 5 次，0.5%二乙基二硫代氨基甲酸钠的 N,N-二甲基甲酰胺溶液洗涤 15min+15min，再用 N,N-二甲基甲酰胺洗涤三次，得到肽树脂 44C。

5 第三步：20%哌啶的 N,N-二甲基甲酰胺溶液加入到反应器中反应 30min，N,N-二甲基甲酰胺溶液洗涤 5 次，得到肽树脂 44D。

第四步：固相合成反应器中加入 N-甲基吡咯烷酮（20ml），苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐（417.2mg,1.1mmol），DIEA（0.19ml,1.1mmol），室温反应 24h，茚三酮监测无色，抽干溶剂并以 N,N-二甲基甲酰胺洗涤树脂 3 次，甲醇洗涤树脂 2 次，二氯甲烷洗涤树脂 1 次，甲醇洗涤树脂 2 次，真空抽干得到肽

10 树脂 44E/F（5g）。

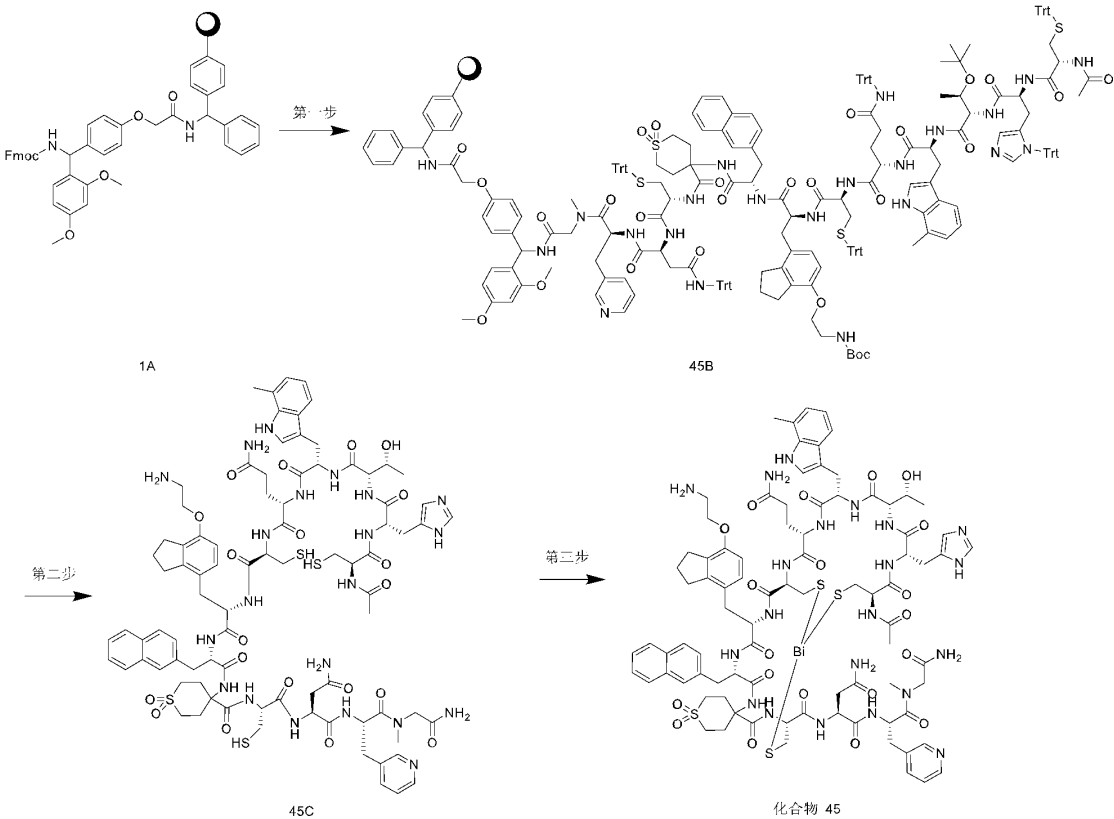
第五步：100ml 反应瓶中加入裂解液 40ml(91%三氟乙酸+4%三异丙基硅烷+3% 1,2-乙二硫醇+2%水)，搅拌均匀后加入肽树脂 44E/F（5g），室温搅拌 2 小时。过滤树脂得滤液，滤液加入到 300ml 甲基叔丁基醚中（甲基叔丁基醚提前降温至 0℃），白色絮状物析出，离心(3 min at 3000 rpm)。白色沉淀用甲基叔丁基醚洗涤三次，真空干燥得到类白色固体粗肽化合物 44E/F (1.5g)，制备 HPLC 纯化。分离方法：1.仪器：

15 waters2767 制备液相；色谱柱：SunFire@PrepC18(19mm×250mm)。2.样品用 0.45μm 滤头过滤，制成样品液。3.制备色谱条件：a 流动相 A，B 组成：A: 5mmol/L 乙酸铵/H₂O，B: CH₃CN；b.梯度洗脱：流动相含量 5%-45%；c.流速：12ml/min；d.洗脱时间：30min。冻干得到白色固体化合物 44-1（77mg，纯度 94%，保留时间 13.198 min），44-2（44mg，纯度 98%，保留时间 14.509）。

44-1，LCMS m/z =903.8[M/2+H]⁺，603.0[M/3+H]⁺。

20 44-2，LCMS m/z =904.1[M/2+H]⁺。

实施例 45:



序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	中间体 5(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	中间体 3(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
8	Fmoc-Cys(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Cys(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA

以上述物料表为原料，采用化合物 1 的方法得到化合物 45C(1.5 g)。

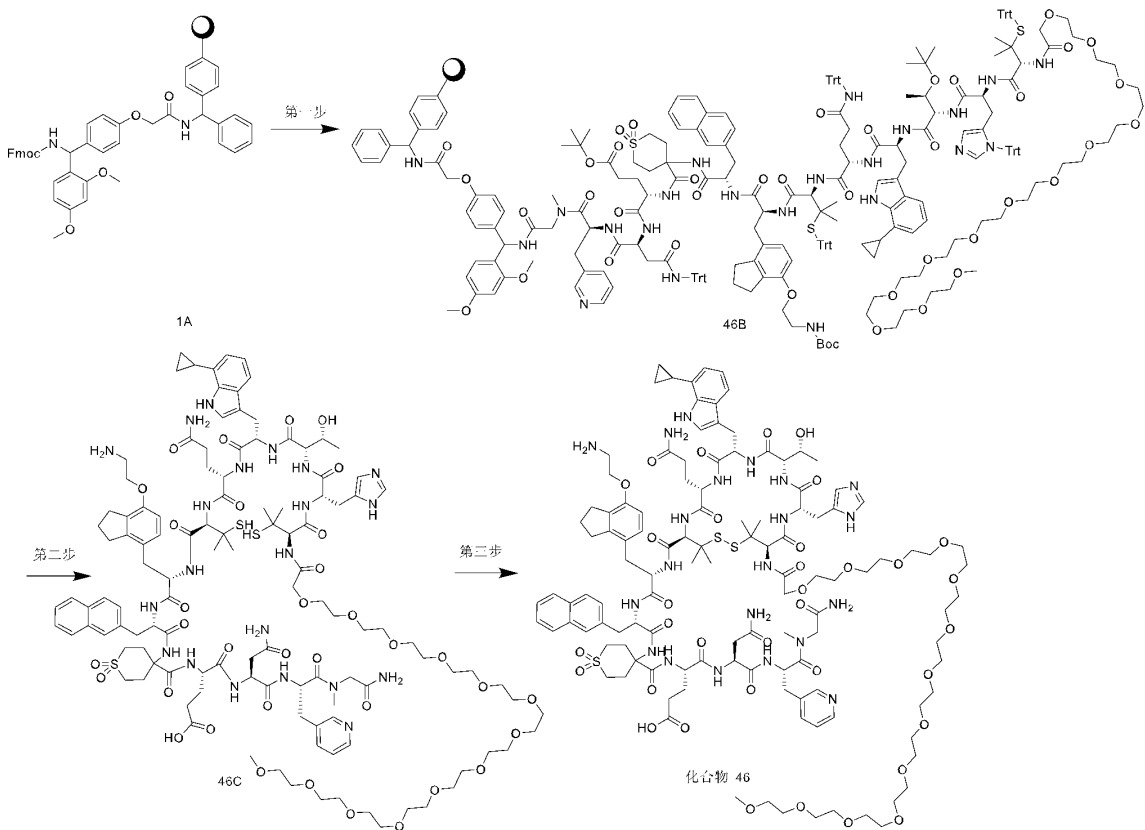
第三步：在 3 L 反应瓶中，依次加入水 (750 ml)、乙腈(750 ml)、45C(1.5 g，0.8 mmol)，搅拌均匀后，

5 加入溴化铋 (0.36 g，0.8 mmol)，碳酸氢铵调 pH=8，反应 16 h 后制备 HPLC 纯化。分离方法：1.仪器：

waters2767 制备液相；色谱柱 SunFire@PrepC18(19mm×250mm)。2.样品用 0.45μm 滤头过滤，制成样品液。
3.制备色谱条件：a 流动相 A，B 组成：A: 0.1%三氟乙酸/H₂O，B: CH₃CN； b.梯度洗脱：流动相含量 5%-45%； c.流速：12ml/min； d.洗脱时间：30min，保留时间：17min。冻干得到白色固体化合物 45(57 mg，纯度 90%)。

5 LCMS m/z =1047.1 [M/2+H]⁺， 698.5 [M/3+H]⁺。

实施例 46:



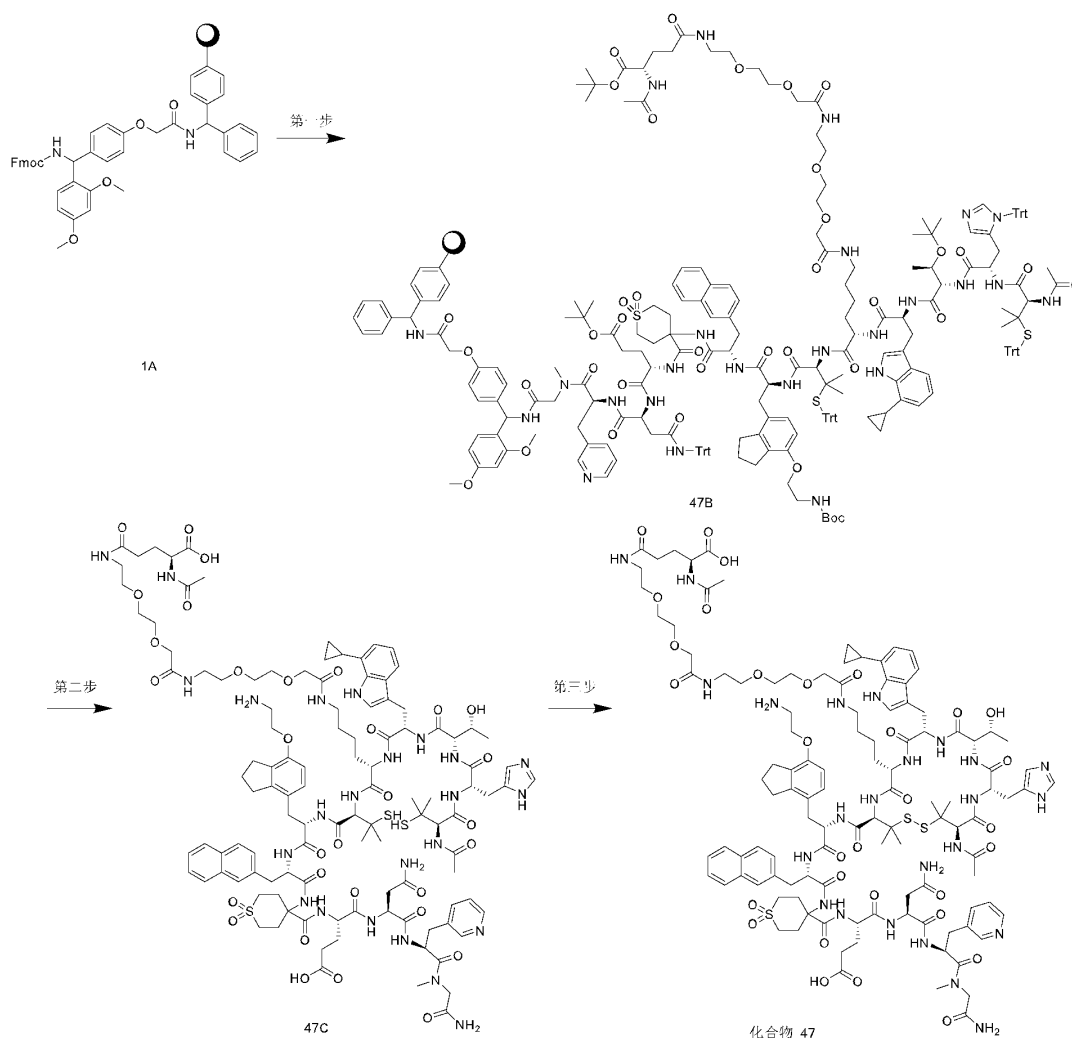
序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	中间体 5(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	中间体 3(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)

8	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	中间体 6(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	m-PEG12-CH ₂ COOH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)

以上述物料表为原料，采用化合物 1 的方法得到化合物 46(105 mg，纯度 92%)。

LCMS $m/z = 851.7 [M/3+H]^+$ 。

实施例 47:

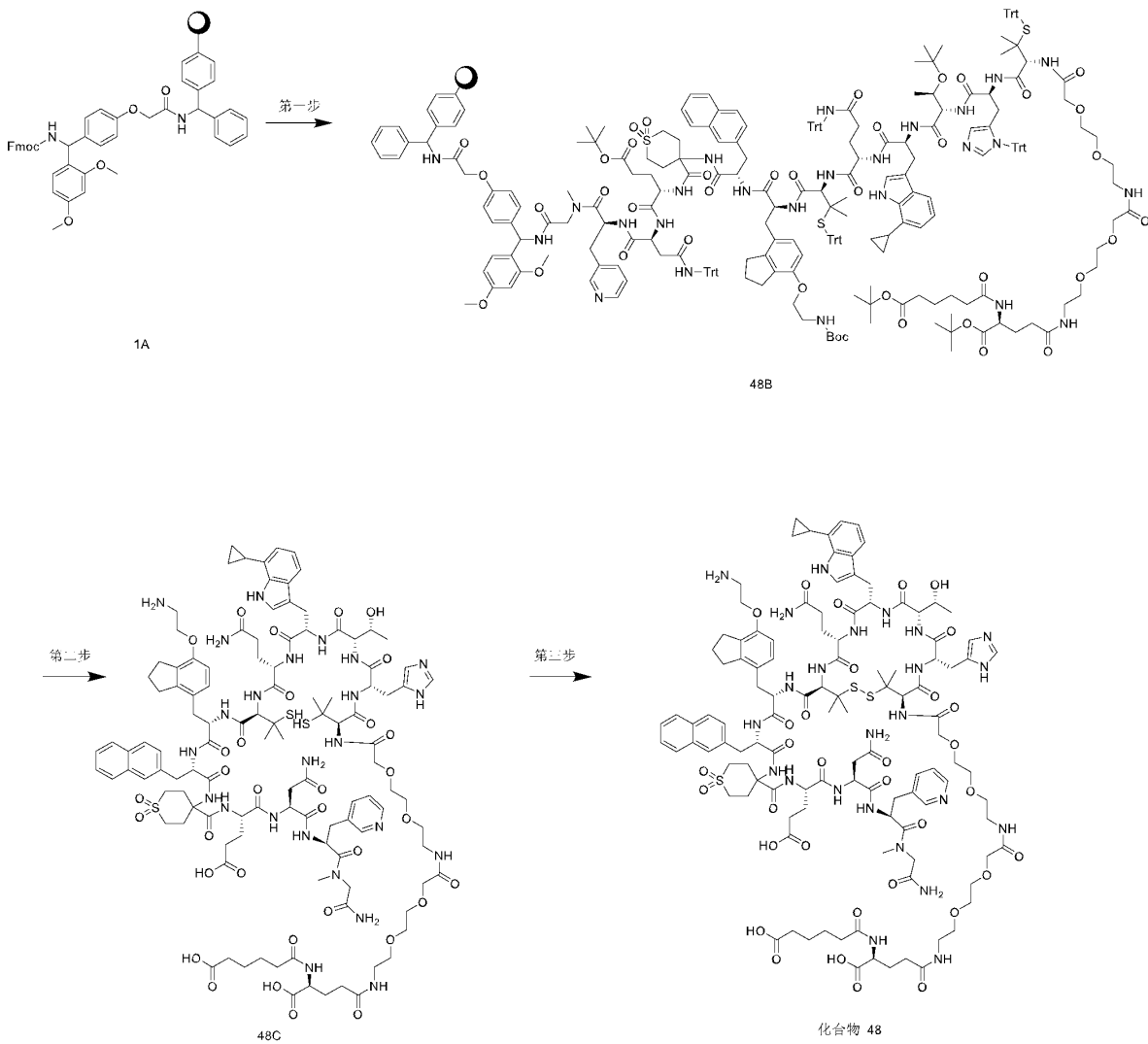


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	中间体 5(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	中间体 3(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Lys(Dde)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	中间体 6(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA
15	Fmoc-AEEA-OH(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
16	Fmoc-AEEA-OH(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
17	Fmoc-Glu-OtBu(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
18	乙酸酐	DIEA

以上述物料表为原料，采用化合物 21 的方法合成得到化合物 47(320 mg，纯度 95%)。

LCMS m/z = 818.9 [M/3+H]⁺，614.5 [M/4+H]⁺。

实施例 48:



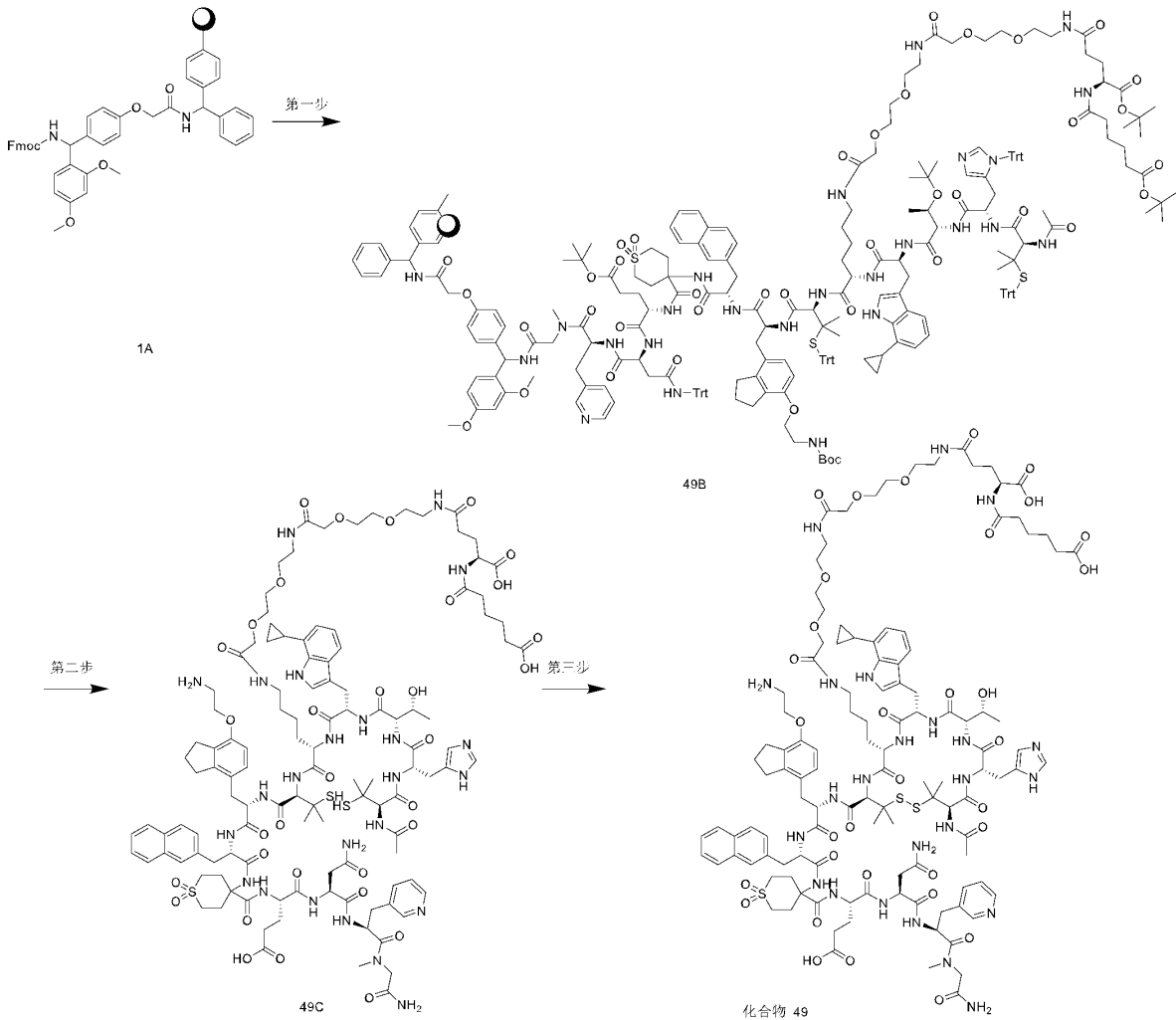
序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	中间体 5(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	中间体 3(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)

9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	中间体 6(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	Fmoc-AEEA-OH	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
15	Fmoc-AEEA-OH	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
16	Fmoc-Glu-OtBu	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
17	6-(叔丁氧基)-6-氧代己酸	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)

以上述物料表为原料，采用化合物 1 的方法得到化合物 48(200 mg，纯度 97%)。

LCMS m/z = 1049.7 [M/2+H]⁺，833.7 [M/3+H]⁺。

实施例 49:



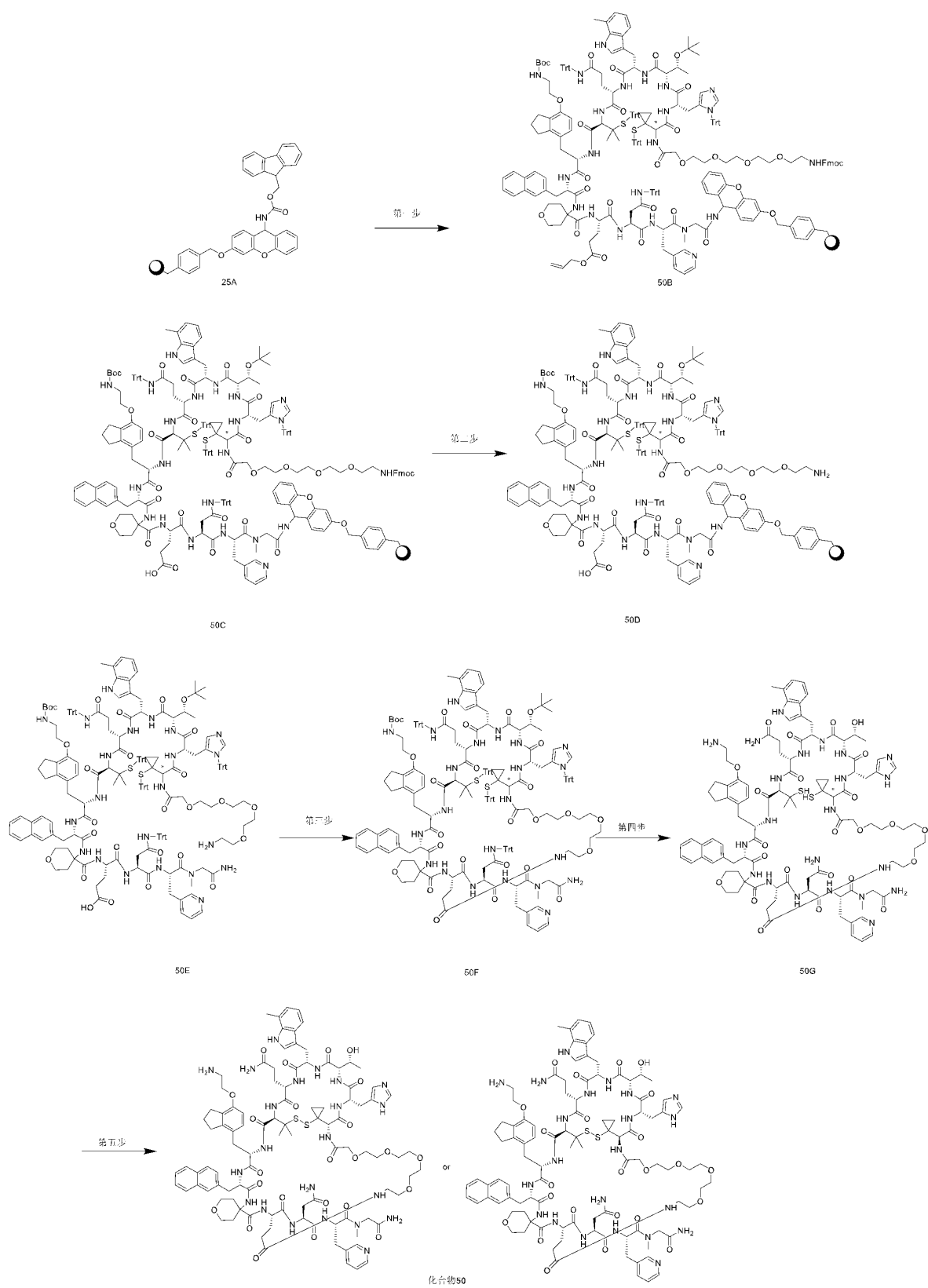
序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	中间体 5(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	中间体 3(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Lys(Dde)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)

10	中间体 6(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	Fmoc-Pen(Trt)-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA
15	Fmoc-AEEA-OH(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
16	Fmoc-AEEA-OH(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
17	Fmoc-Glu-OtBu(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
18	6-(叔丁氧基)-6-氧代己酸	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)

以上述物料表为原料，采用化合物 21 的方法合成得到化合物 49(220 mg，纯度 95%)。

LCMS m/z = 1271.0 [M/2+H]⁺，847.7 [M/3+H]⁺。

实施例 50:

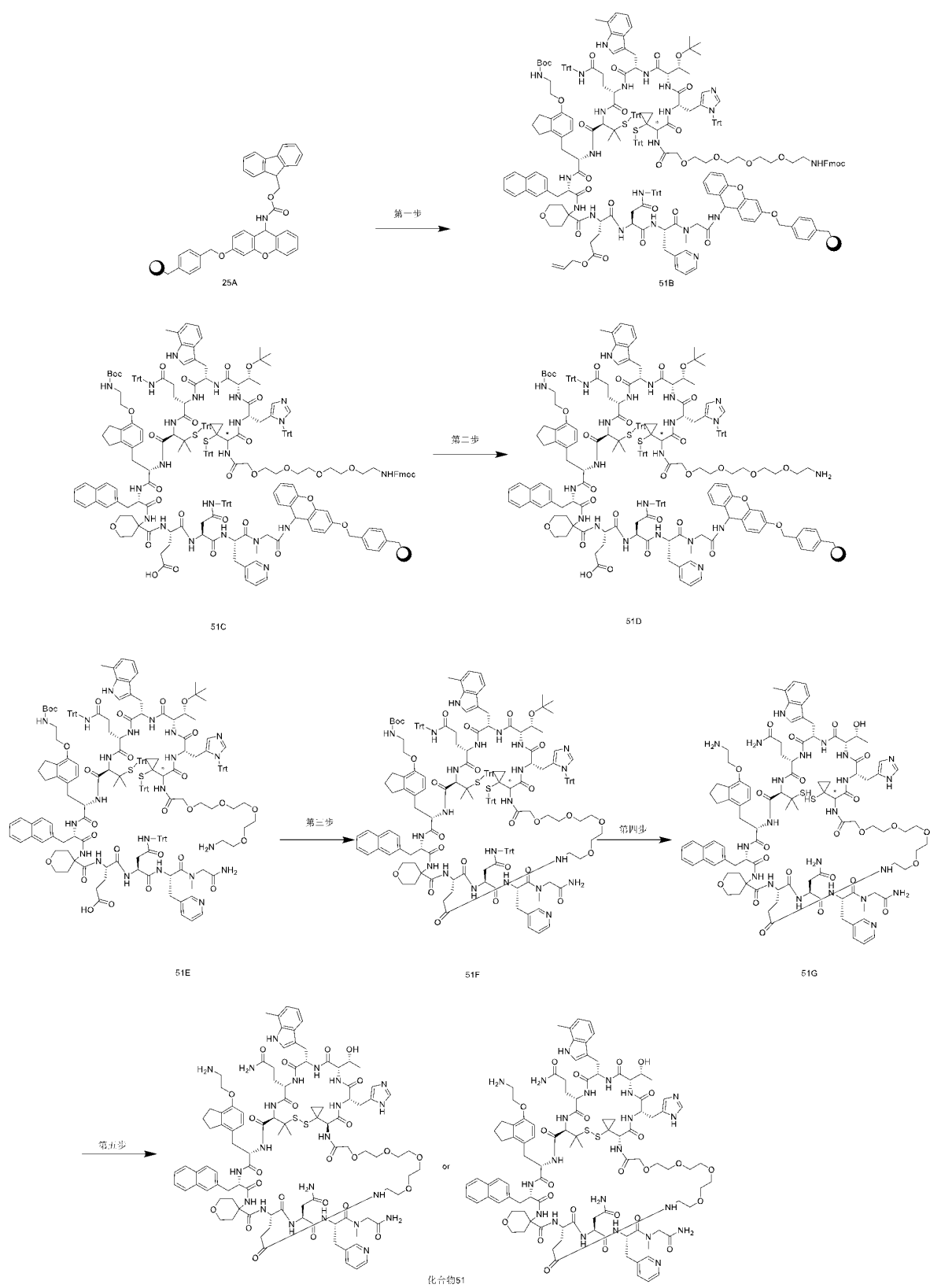


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OAll)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	Fmoc-ThpGly-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	中间体 3 (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOAT(3 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	中间体 9 (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
14	N-苄甲氧羰基-四聚乙二醇-乙酸 (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)

以上述物料表为原料，采用化合物 25 的方法得到化合物 50(100 mg)。

LCMS m/z =1046.0 [M/2+H]⁺。

实施例 51:

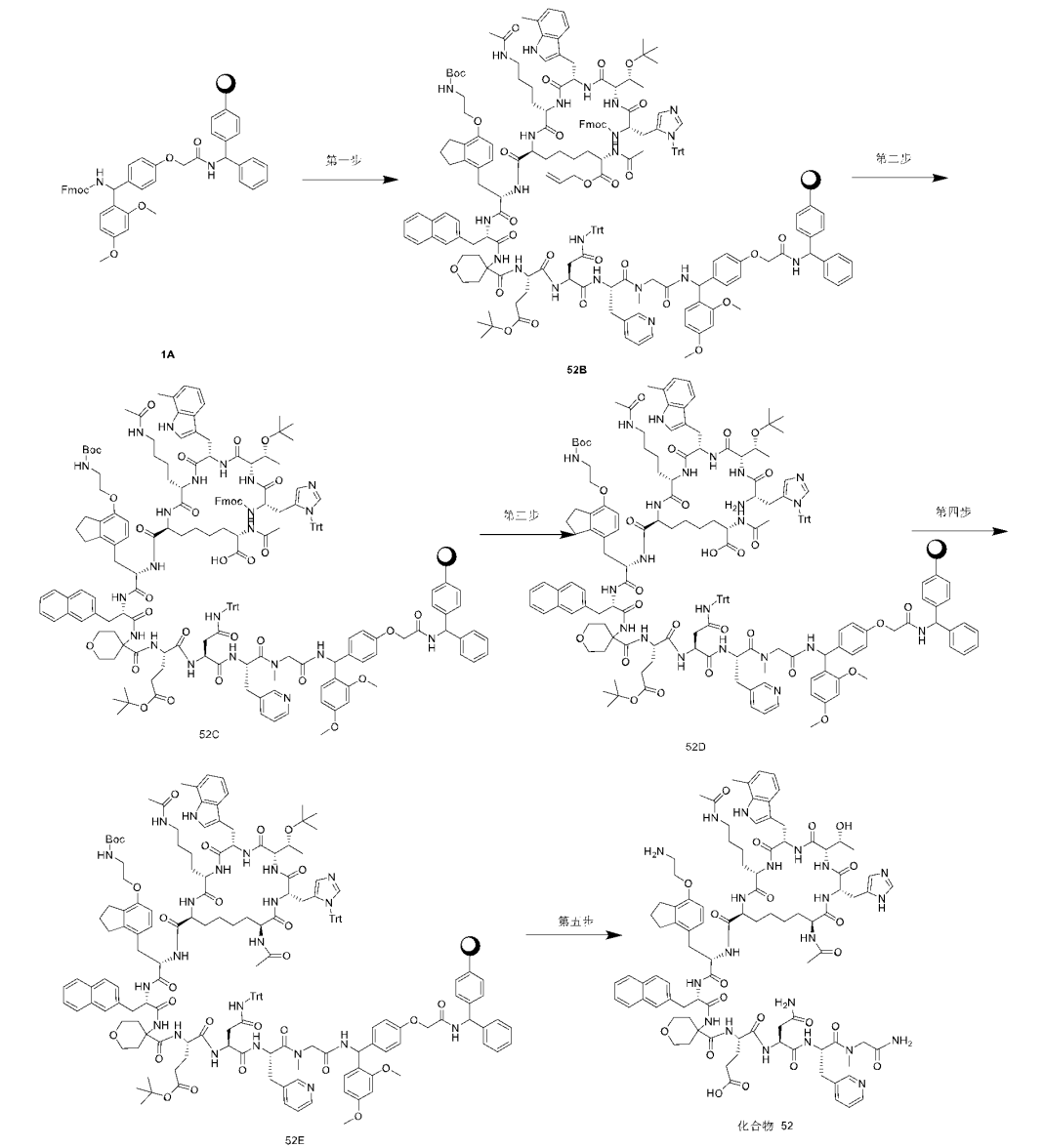


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OAll)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	Fmoc-ThpGly-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	中间体 3 (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOAT(3 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	中间体 10 (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
14	N-苄甲氧羰基-四聚乙二醇-乙酸 (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)

以上述物料表为原料，采用化合物 25 的方法得到化合物 51(75 mg)。

LCMS m/z =1046.0 [M/2+H]⁺。

实施例 52:



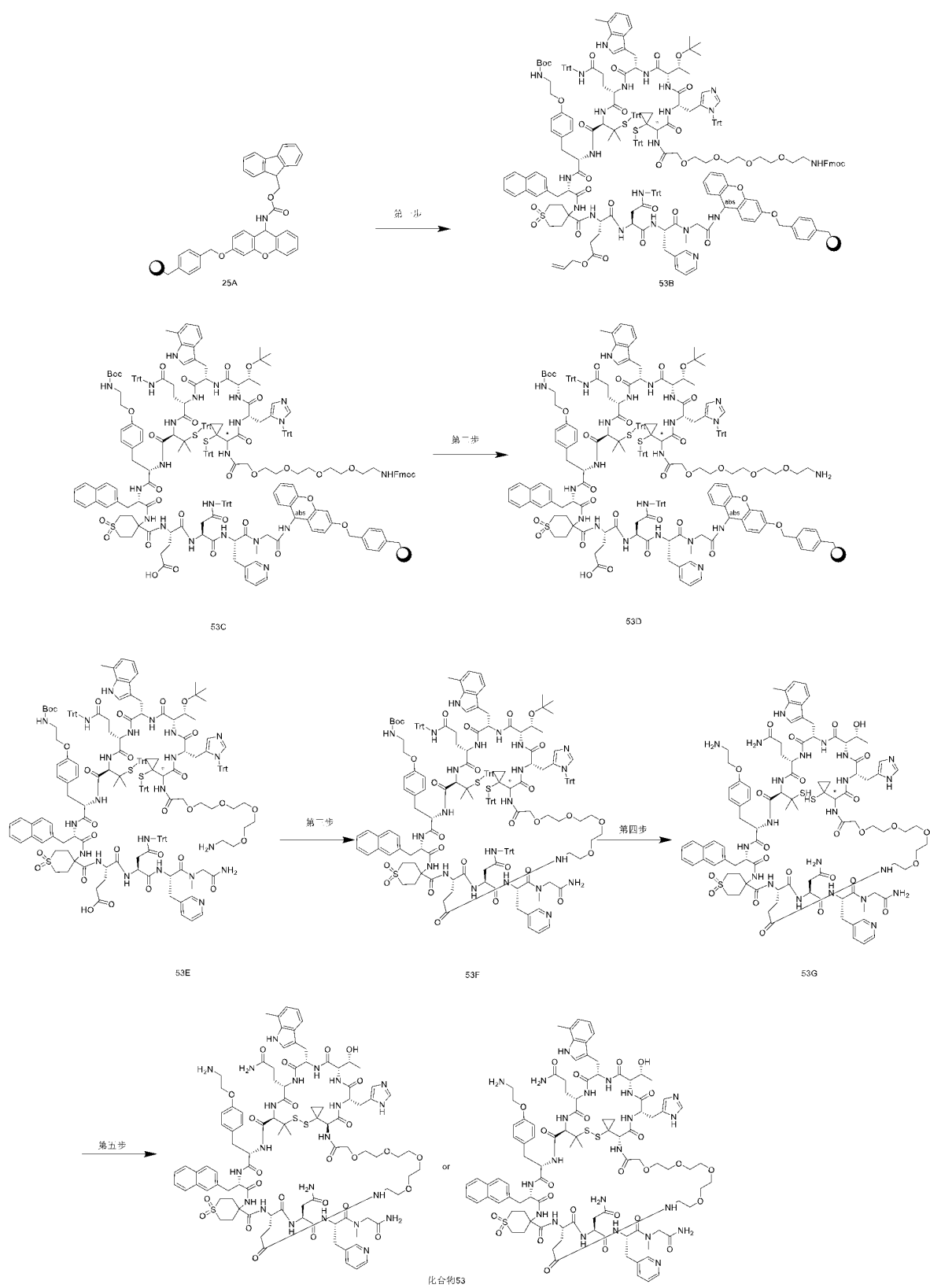
序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	Fmoc-ThpGly-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)

7	中间体 3 (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
8	中间体 11 (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
9	Fmoc-Lys(Ac)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)

以上述物料表为原料，采用化合物 44 的方法得到化合物 52(400mg)。

LCMS m/z =935.5[M/2+H]⁺， 623.9[M/3+H]⁺。

实施例 53:

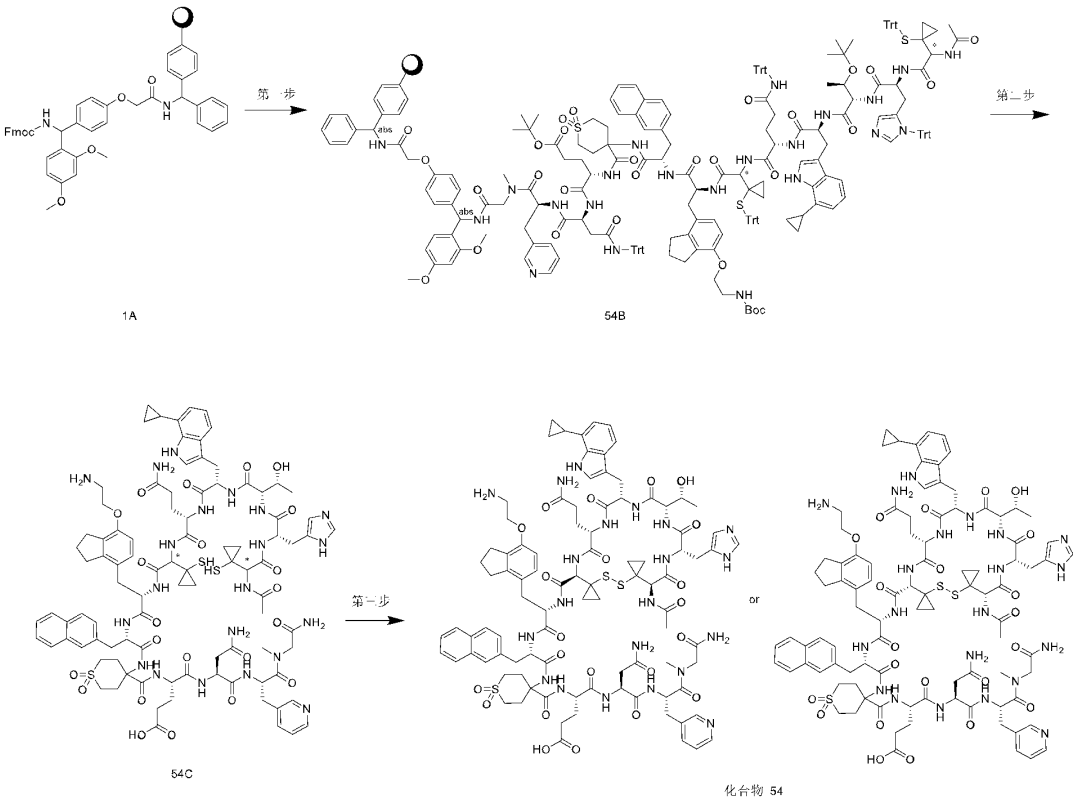


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OAll)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	中间体 5(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	Fmoc-4-[2-(Boc-胺基-乙氧基)]-L-苯丙氨酸(3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOAT(3 eq.)
8	Fmoc-Pen(Trt) -OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	中间体 10 (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOAT(2 eq.)
14	N-苄氧羰基-四聚乙二醇-乙酸 (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)

以上述物料表为原料，采用化合物 25 的方法得到化合物 53(72 mg)。

LCMS m/z=1049.6 [M/2+H]⁺,700.2 [M/3+H]⁺。

实施例 54:

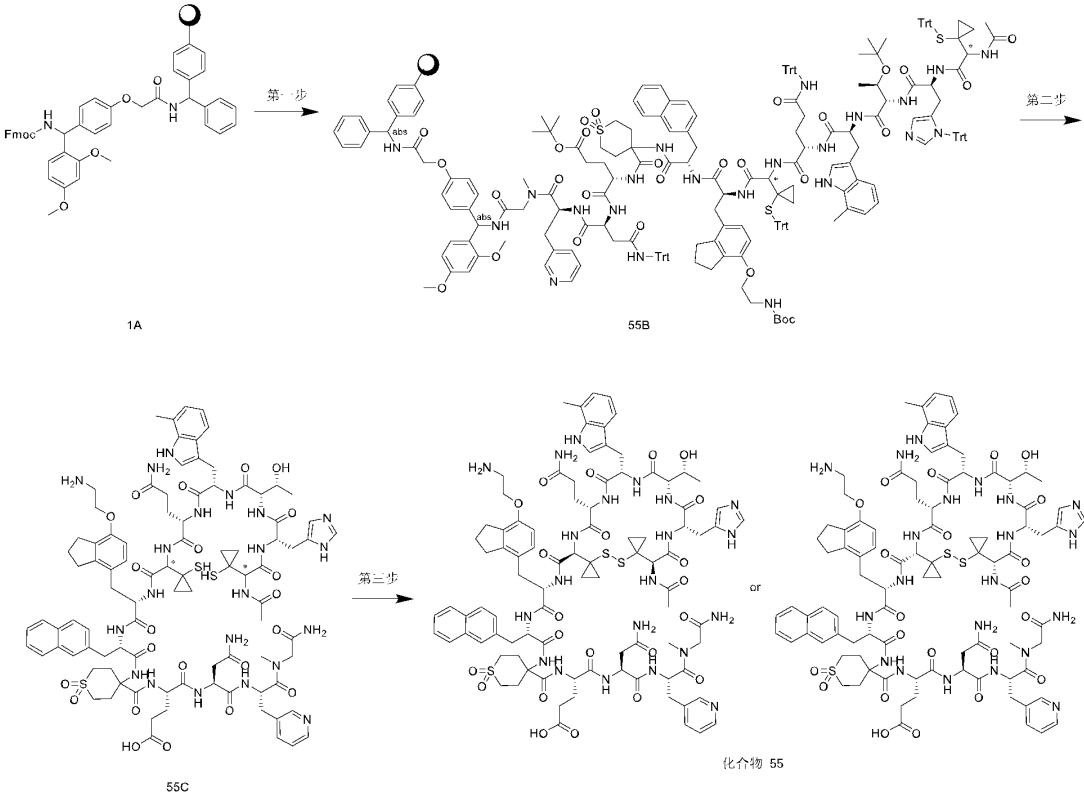


序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	中间体 5 (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	中间体 3 (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
8	中间体 10 (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	中间体 6 (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	中间体 10(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA

以上述物料表为原料，采用化合物 1 的方法得到化合物 54(400 mg)。

LCMS m/z = 995.0[M/2+H]⁺。

实施例 55:



序号	原料	偶联试剂
1	Fmoc-Sar-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
2	Fmoc-3Pal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
3	Fmoc-Asn(Trt) -OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
4	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
5	中间体 5 (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
6	Fmoc-2-Nal-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
7	中间体 3 (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
8	中间体 10 (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
9	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
10	Fmoc-7MeTrp-OH (2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
12	Fmoc-His(Trt)-OH (3.0 eq.)	DIC (3 eq.) and HOBT(3 eq.)
13	中间体 10(2.0 eq.)	DIC (2 eq.) and HOBT(2 eq.)
14	乙酸酐	DIEA

以上述物料表为原料，采用化合物 1 的方法得到化合物 55(410 mg)。

LCMS m/z = 982.0[M/2+H]⁺。

生物测试方法

5 1. IL-23α/IL-12β&IL-23R 结合测试实验

用 TR-FRET 方法测试化合物对 IL-23α/IL-12β&IL-23R 结合的抑制。在反应缓冲液 PPI (PerkinElmer, Cat #61DB10RDF) 中制备蛋白 IL-23α/IL-12β (ACRO, Cat #ILB-H52W5) 和 IL-23R (ACRO, Cat#ILR-H82F3) 溶液。反应混合物中 IL-23α/IL-12β 和 IL-23R 的最终浓度均为 0.3 nM。阳性参照品 Guselkumab 起始浓度为 30 nM, 3 倍稀释, 10dose。通过声学液体输送技术 (Echo655) 将反应缓冲液中稀释好的阳性参照品 0.1 μL 输送到 384 孔板 (Grenier, Cat#784075) 中, 1000 rpm 离心 1 分钟; 转移 2.5 μL IL-23α/IL-12β 溶液到 384 反应板中并 1000 rpm 离心 1 分钟, 于 25℃ 孵育 60 分钟; 转移 2.5 μL IL-23R 溶液到 384 反应板中, 1000 rpm 离心 1 分钟; 转移 5 μL Streptavidin-Tb cryptate 和 Anti 6HIS-d2 检测混合液到 384 反应板中并 1000 rpm 离心 1 分钟, 于 25℃ 孵育 60 分钟; 最后用 BMG 高通量药筛多功能酶标仪读 HTRF 信号 (Ratio 665/620 nm)。使用 GraphPad Prism 软件获得 IC₅₀ 值和非线性回归曲线拟合。

表 1

化合物	IC ₅₀ (nM)	化合物	IC ₅₀ (nM)
化合物 1	0.0642	化合物 33	0.395
化合物 2	0.0768	化合物 35	0.063
化合物 3	0.1738	化合物 36	0.042
化合物 6	0.1456	化合物 37	0.050
化合物 7	0.05387	化合物 38	0.212
化合物 8	0.06909	化合物 39	0.057
化合物 9	0.05596	化合物 40	0.064
化合物 11	0.1236	化合物 41	0.069
化合物 12	0.0417	化合物 44-1	0.145
化合物 13	0.0384	化合物 44-2	0.134
化合物 15	0.075	化合物 45	0.192
化合物 16	0.063	化合物 46	0.095
化合物 19	0.248	化合物 47	0.093
化合物 20	0.116	化合物 48	0.058
化合物 21	0.248	化合物 49	0.068
化合物 22	0.129	化合物 50	0.073
化合物 23	0.161	化合物 51	0.075
化合物 24	0.063	化合物 52	0.101
化合物 27	0.114	化合物 53	0.065
化合物 28	0.122	化合物 54	0.091
化合物 29	0.089	化合物 55	0.068
化合物 30	0.460		
化合物 31	0.258		

结论：本发明化合物例如实施例化合物，对 IL-23α/IL-12β 和 IL-23R 结合具有显著抑制能力。

2. IL-23R 报告基因实验

该试验目的是评估化合物在报告基因系统中抑制 IL23p19 和 IL23R 结合的能力。HEK-blue IL23 报告基

5 因细胞系（Invivogen, hkb-il23）在 DMEM+10%FBS+100ug/mL Normocin 培养基中培养。当细胞的密度达

到 80%-90%时，按照 5000 个细胞/孔铺到 384 孔板中，在 37°C和 5%CO2 条件下培养过夜。然后将化合物库存溶液稀释在 DMSO 中，通过 Echo 将稀释物的 40 nL 转移到 384 孔培养板中。在 37°C和 5%CO₂ 下孵育 0.5 小时。将 40 nL/孔 rhIL23（R&D，1290-IL）加入到 384 孔细胞培养板中，最终浓度为 1 ng/mL，在 37°C和 5%CO₂ 下孵育 24 小时。加入 18μL Quanti-Blue™溶液加入到新的 384 孔板中，将 2μL/孔细胞培养上清转移到第 6 步准备的 384 孔板中，在 37°C和 5%CO₂ 下孵育 1 小时。在 BMG 上读取 620-655 nm 的吸光值。

使用以下公式评估化合物的结合能力并使用 Graphpad 拟合 IC₅₀。

抑制率计算公式：

$$\% \text{ inhibition} = [\overline{Data}_{\text{negative}} - Data_{\text{sample}}] / [\overline{Data}_{\text{negative}} - \overline{Data}_{\text{positive}}] \times 100 \%$$

$\overline{Data}_{\text{negative}}$ ：DMSO 对照组平均值

$\overline{Data}_{\text{positive}}$ ：无 IL23 刺激组平均值

IC₅₀ 计算公式如下：

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$$

X：化合物浓度

Y：化合物抑制率

表 2 测试化合物对 IL-23R 的抑制

化合物	IC ₅₀ (nM)	化合物	IC ₅₀ (nM)
化合物 1	1.1	化合物 13	3.12
化合物 2	1.21	化合物 15	5.26
化合物 3	1.36	化合物 16	6.07
化合物 7	6.38	化合物 24	9.38
化合物 9	2.56	化合物 27	1.37
化合物 11	7.47	化合物 28	6.27
化合物 12	3.58	化合物 29	1.72

结论：本发明化合物例如实施例化合物，对 IL23p19 和 IL23R 结合具有显著抑制能力。

3. PBMC 中 IL-23 刺激 pSTAT3 检测试验

冷冻保存的人 PBMC 解冻并种到预先覆盖 CD3 抗体的板子上，每个孔种 1×10⁶ 个细胞。然后加入 CD28 抗体到板上，细胞在 37°C，5% CO₂ 下孵育 5 天。第五天，FBS 饥饿刺激 4 小时后将细胞种植到 96 孔板上，每孔密度为 100K 个细胞。将稀释好的化合物转移到 96 孔细胞培养板上，37°C，5% CO₂ 下孵育 1 小时。加入 rhIL23（R&D，1290-IL）到细胞培养板中，在 37°C，5% CO₂ 下孵育 30 分钟。孔中的细胞

用含 1×PHOSstop 溶液的裂解缓冲液在冰上裂解 30 分钟，1000 rpm 下离心 1 分钟。然后将上清液转移到 96 孔 ELISA 板上，根据试剂盒（CST，7300CA）说明进行 pSTAT3 ELISA 检测。在 PHERAstar FSX（BMG LRBTECH）上读取 450 nm 处吸光值。使用以下公式评估化合物的抑制率并使用 Graphpad 拟合 IC₅₀。

5 抑制率计算公式：

$$\% \text{ inhibition} = [\overline{Data}_{\text{negative}} - Data_{\text{sample}}] / [\overline{Data}_{\text{negative}} - \overline{Data}_{\text{positive}}] \times 100 \%$$

$\overline{Data}_{\text{negative}}$: DMSO 对照组平均值

$\overline{Data}_{\text{positive}}$: 无 IL23 刺激组平均值

IC₅₀ 计算公式如下：

10 $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$

X: 化合物浓度

Y: 化合物抑制率。

表 3 pSTAT3 抑制

化合物	pSTAT3 抑制/IC ₅₀ (nM)
化合物 1	0.0071
化合物 2	0.0068
化合物 3	0.0066
化合物 7	0.0014
化合物 9	0.0006
化合物 12	0.0009
化合物 13	0.0010
化合物 15	0.0062
化合物 16	0.0069
化合物 22	0.0157

结论：本发明化合物例如实施例化合物，对 STAT3 磷酸化具有明显抑制作用。

15 4、小鼠药代动力学测试

4.1 试验动物：雄性 Balb/c 小鼠，20~25 g，18 只/化合物。购于成都达硕实验动物有限公司。

4.2 试验设计：试验当天，将 Balb/c 小鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14h，给药后 4h 给食。

20 表 4. 给药信息

组别	数量	给药信息					
	雄性		给药剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药 方式
G1	3	化合物 7	1	0.2	5	血浆	静脉
G2	3		10	1	10	血浆	灌胃
G3	3	化合物 16	1	0.2	5	血浆	静脉
G4	3		10	1	10	血浆	灌胃
G5	3	化合物 24	1	0.2	5	血浆	静脉
G6	3		10	1	10	血浆	灌胃

注：静脉给药溶媒: PBS；灌胃给药溶媒: PBS

于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.06 mL，置于 EDTAK2 离心管中，5000rpm，4℃ 离心 10min，收集血浆。静脉组和灌胃组采血时间点均为: 0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h。分析检测前，所有样品存于-80℃，用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

5表 5. 测试化合物在小鼠血浆中的药代动力学参数

测试化合物	给药方式	CL (mL/min/kg)	Vd _{ss} (L/kg)	AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	F (%)
化合物 7	i.v. (1 mg/kg)	3.52±0.38	0.261±0.010	4717±512	-
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	227±100	0.482±0.21
化合物 16	i.v. (1 mg/kg)	3.06±0.13	0.378±0.022	5438±220	-
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	143±13	0.263±0.023
化合物 24	i.v. (1 mg/kg)	2.42±0.064	0.225±0.017	6773±183	-
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	227±139	0.335±0.20

-: 不适用。

结论：本发明化合物例如实施例化合物在小鼠体内具有良好的药代动力学特征，比如化合物 7、16、24 在小鼠体内药代动力学特征优异。

5、血浆稳定性测试

10本实验采用人、猴、犬、大鼠和小鼠五种属血浆来评价化合物 7 的血浆稳定性。

制备浓度水平为 1000 ng/mL 的血浆样本，分装至时间点为 0 h 和 6 h 的 EP 管中；其中 0 h 样本直接加入含内标的乙腈溶液，6 h 样本在 37℃ 条件下放置至相应时间后加入含内标的乙腈溶液。采用 LC-MS/MS 方法检测样品中受试物浓度，剩余率由时间点样品与零时刻样品中待测物与内标峰面积之比计算得出。

实验结果：在测试条件下，浓度水平为 1000 ng/mL 时，测试化合物剩余率的见下表 6。

15表 6 37℃ 放置 6 h 剩余率%

测试化合物	人	猴	犬	大鼠	小鼠
-------	---	---	---	----	----

化合物 7	>99	>99	>99	98.3	>99
-------	-----	-----	-----	------	-----

6、胃肠液稳定性测试

1.溶液配制

- 1.1 稀盐酸配置：量取盐酸 23.4ml,加水稀释至 1000ml,即得。
- 1.2 人工胃液配制：取稀盐酸 1.64ml,加水约 80ml 与胃蛋白酶 1g,摇匀后，加水稀释成 100ml,即得。
- 1.3 配制 0.1mol/L NaOH：称取 NaOH 0.4g，加水 100ml 溶解后即得。
- 1.4 人工肠液配制：取磷酸二氢钾 0.68g,加水 50ml 使溶解，用 0.1mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 值至

6.8；另取胰酶 1g,加水适量使溶解，将两液混合后，加水稀释至 1000ml,即得。

2.样品配制

取样品约 12.5 mg 至 25ml 容量瓶中加入人工胃液（或者人工肠液）溶解并稀释至刻度线即可。

3.分析方法

仪器型号 Agilent 1260 Infinity；流动相 A:10mmol/L K₂HPO₄ 流动相 B:乙腈；柱子:phenomenex Gemini® 3um C18 110Å 150*4.6mm；波长：224nm ；柱温：30℃；样品盘温度：37℃；进样时间：35min；进样体积：10ul；进样方式：梯度进样；梯度方法。梯度流动相如表 7。

表 7 梯度流动相

时间(min)	0	20	25	27	35
A(%)	80	50	10	80	80
B(%)	20	50	90	20	20

样品浓度：0.5mg/ml

4.取样检测及结果

取样检测：首先检测空白溶液（人工胃液或者人工肠液），然后取配制好的样品（临用新配）放入进样盘立即进样，再分别在 4.5h, 9.5h, 18h 时各进一针样品。

检测结果见表 8。

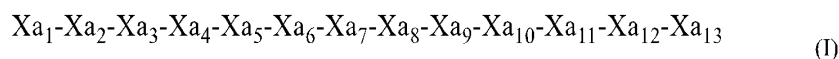
表 8 胃肠液稳定性

峰面积%	考察时间	0h	4.5h	9.5h	18h	RSD(%)
	化合物 7 (人工胃液)	95.281	94.678	96.304	93.661	1.2
	化合物 7 (人工肠液)	94.095	93.552	93.575	94.831	0.7

结论：化合物 7 具有良好的人工胃肠液稳定性。

权利要求书

1. 一种环肽化合物，其立体异构体或者其药学上可接受的盐或溶剂化物或二聚体，其中所述肽化合物具有式(I)的氨基酸序列：



5 其中 Xa_1 与 Xa_6 各自独立地选自 Pen、Pcn、Asn、Ala、Ala(3-amino)、Ala(2-ethyne)、Ala(3-azido)、Ala(2-ethene)、Val(2-ethene)、Asp、2,4-二氨基丁酸、Ser、Cys、Hcys、Glu，且 Xa_1 与 Xa_6 的残基之间经过反应形成肽环或者经 L_1 形成环肽；

Xa_2 选自 Asn、His，或 Asn、His 的类似物；

Xa_3 选自 Thr 或 Thr 的类似物；

10 Xa_4 选自 Trp 或 Trp 的类似物；

Xa_5 选自 Lys、Gln、Arg、Cit，或 Lys、Gln、Cit、Arg 的类似物；

Xa_7 选自 Phe 或 Phe 的类似物；

Xa_8 选自 Phe、Trp、2-Nal，或 Phe、Trp、2-Nal 的类似物；

Xa_9 选自 Thp 或 Thp 的类似物；

15 Xa_{10} 选自 Glu、Cys，或 Glu、Cys 的类似物；

Xa_{11} 选自 Asn、Lys，或 Asn、Lys 的类似物；

Xa_{12} 选自 3-Pal、Phe、Asp，或 3-Pal、Phe、Asp 的类似物；

Xa_{13} 选自 Sarc 或 Sarc 的类似物；

20 作为选择， Xa_1 、 Xa_2 、 Xa_3 、 Xa_4 、 Xa_5 、 Xa_7 、 Xa_8 、 Xa_9 、 Xa_{10} 、 Xa_{11} 、 Xa_{12} 、 Xa_{13} 中的任意氨基酸的残基直接缩合或者经过 L_1 链接从而形成一个或多个肽环；

L_1 选自 $\text{W}_1\text{-R}^{\text{L}}\text{-W}_2$ ；

R^{L} 选自键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基、 C_{2-4} 亚炔基、3-6 元环烷基、4-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基、6-10 元芳基、 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a-$ ，所述的亚烷基、亚烯基、亚炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、芳基任选进一步被 1-4 个 R^{L_1} 取代；

25 a 选自 0-10 的任意整数； R^{L_1} 各自独立地选自卤素、 $=\text{O}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、3-6 元环烷基、 COOH 、 NH_2 、 $-\text{NH-C}(=\text{O})\text{-C}_{1-4}$ 烷基，所述的烷基、烷氧基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、CN、OH 和 NH_2 的取代基取代；

W₁、W₂各自独立地选自键、C₁₋₆亚烷基、-O-、-S-、-NR^{W1}-、-CONR^{W1}-、-NR^{W1}CO-、-C(=O)O-或-OC(=O)-, 所述亚烷基中的一个或多个-CH₂-任选被 1-4 个选自-O-、-S-、-NR^{W1}-或-CO-的基团替代, 所述亚烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、C₁₋₄烷基、卤代 C₁₋₄烷基、CN、OH 和 NH₂ 的取代基取代;

R^{W1} 选自 H、C₁₋₄烷基、卤素;

5 并且所述肽化合物任选地与保护基团连接;

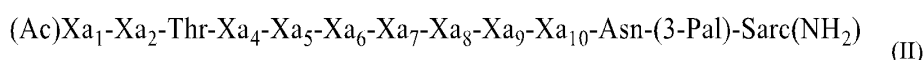
所述保护基团选自 Ac、戊二酰基、琥珀酰基、NH₂ 或 OH;

作为选择, 多肽被反应基团 X_{a1}、X_{a6}、X_{a10} 与分子支架形成的共价键隔开而形成至少含有 2 个环的多肽环;

作为选择, 所述肽化合物任选地在 X_{a1} 处、X_{a5} 处或 X_{a7} 处缀合修饰性基团;

10 条件是: 所述肽化合物不选自如下结构: (Ac)Pen-Asn-Thr-Trp(CH₃)-Lys(Ac)-Pen-Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-Thp-Glu-Asn-[3-Pal]-Sarc(NH₂), 其中 Pen 与 Pen 之间形成二硫键。

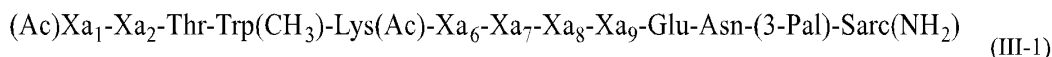
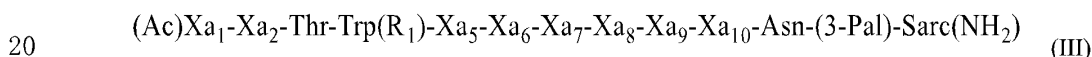
2. 根据权利要求 1 所述肽化合物, 其立体异构体或者其药学上可接受的盐或溶剂化物或二聚体, 其中所述肽化合物具有式(II)、式(II-1)的氨基酸序列:



15 $(Ac)X_{a1}-X_{a2}-Thr-X_{a4}-Lys(Ac)-X_{a6}-X_{a7}-X_{a8}-X_{a9}-Glu-Asn-(3-Pal)-Sarc(NH_2) \quad (II-1) \quad (SEQ \text{ ID NO.1})$

其中, X_{a1} 与 X_{a6} 的残基之间经过反应形成肽环或者经过 L₁ 链接形成肽环。

3. 根据权利要求 1 所述肽化合物, 其立体异构体或者其药学上可接受的盐或溶剂化物或二聚体, 其中所述肽化合物具有式(III)、式(III-1)的氨基酸序列:



(SEQ ID NO.2)

其中, X_{a1} 与 X_{a6} 的残基之间经过反应形成肽环或者经 L₁ 形成环肽;

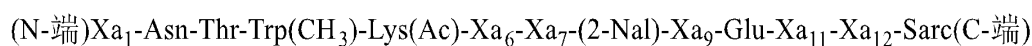
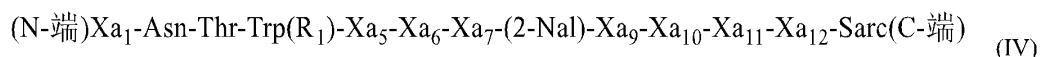
且 Trp(R₁)与 X_{a5} 的残基之间直接缩合或者经过 L₁ 链接形成肽环;

25 或 Trp(CH₃)与 Lys(Ac)的残基之间直接缩合或者经过 L₁ 链接形成肽环;

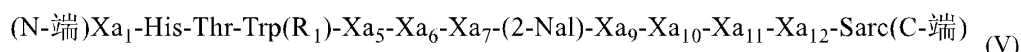
或 X_{a1}、X_{a6}、X_{a10} 与分子架形成双环肽;

R₁ 选自 H、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、4-8 元杂环烷基, 所述烷基、环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、C₁₋₄烷基、卤代 C₁₋₄烷基、CN、OH 和 NH₂ 的取代基取代。

4. 根据权利要求1所述肽化合物, 其立体异构体或者其药学上可接受的盐或溶剂化物或二聚体, 其中所述肽化合物具有式(IV)、式(IV-1)、式(V)的氨基酸序列:



5 (IV-1) (SEQ ID NO.3)



其中, Xa_1 与 Xa_6 的残基之间经过反应形成肽环或经过 L_1 链接形成肽环;

N-端和 C-端存在或不存在保护基团;

或者 N-端缀合修饰性基团;

10 2-Nal 与 Xa_{12} 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环; 和/或者
 Xa_9 与 Xa_{12} 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环; 和/或者
Lys(Ac)与 Xa_7 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环; 和/或者
 Xa_7 与 Xa_{11} 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环; 和/或者
2-Nal 与 Glu 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环; 和/或者

15 Xa_1 与 Glu 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环; 和/或者
 Xa_1 与 Xa_{11} 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环; 和/或者
 Xa_1 与 Xa_{10} 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环; 和/或者
2-Nal 与 Sarc 的残基之间经过 L_1 链接成肽环; 和/或者
 Xa_9 与 Sarc 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环; 和/或者

20 Xa_{11} 与 Sarc 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环; 和/或者
 Xa_1 、Sarc 与 Glu 的残基之间经过 L_1 链接形成肽环; 和/或者
或 Xa_1 、 Xa_6 、 Xa_{10} 与分子架形成双环肽;

R_1 选自 C_{1-2} 烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基, 所述烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基
任选进一步被 1-4 个选自 F、Cl、Br、=O、甲基、乙基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、-

25 CHF_2 、 $-\text{CF}_3$ 、CN、OH 和 NH_2 的取代基取代;

条件是: (1)、当 N-端的 Xa_1 与其他氨基酸的残基经过 L_1 链接时, N-端的保护基团不存在;

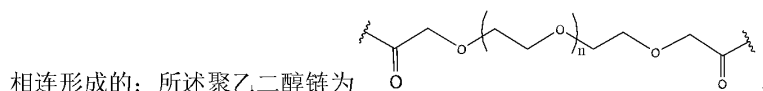
(2)、当 C-端的 Sarc 与其他氨基酸的残基经过 L_1 链接时, C-端的保护基团不存在。

5. 根据权利要求1所述肽化合物, 其立体异构体或者其药学上可接受的盐或溶剂化物或二聚体, 其中:

Xa₁与Xa₆的残基之间经过反应形成肽环或者经L₁形成环肽,且Xa₄与Xa₅、Xa₁与Xa₁₀、Xa₈与Xa₁₀、Xa₈与Xa₁₂、Xa₈与Xa₁₃、Xa₉与Xa₁₃、Xa₅与Xa₇、Xa₁₁与Xa₁₃、Xa₁与Xa₁₁、Xa₇与Xa₁₁中的一组或两组的残基之间直接缩合或者经过L₁链接形成肽环;

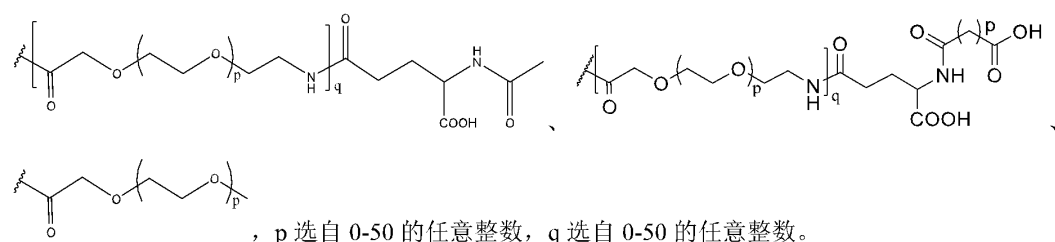
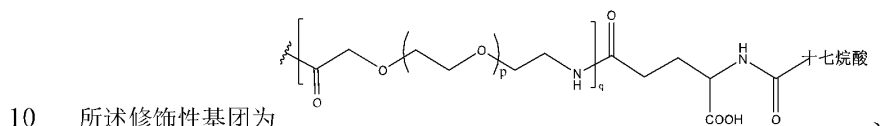
或Xa₁、Xa₆、Xa₁₀与分子架形成双环肽。

- 5 6. 根据权利要求1所述肽化合物,其立体异构体或者其药学上可接受的盐或溶剂化物或二聚体,其中所述肽化合物为二聚体化合物,所述二聚体化合物是由肽化合物与肽化合物中氨基酸残基经过聚乙二醇链

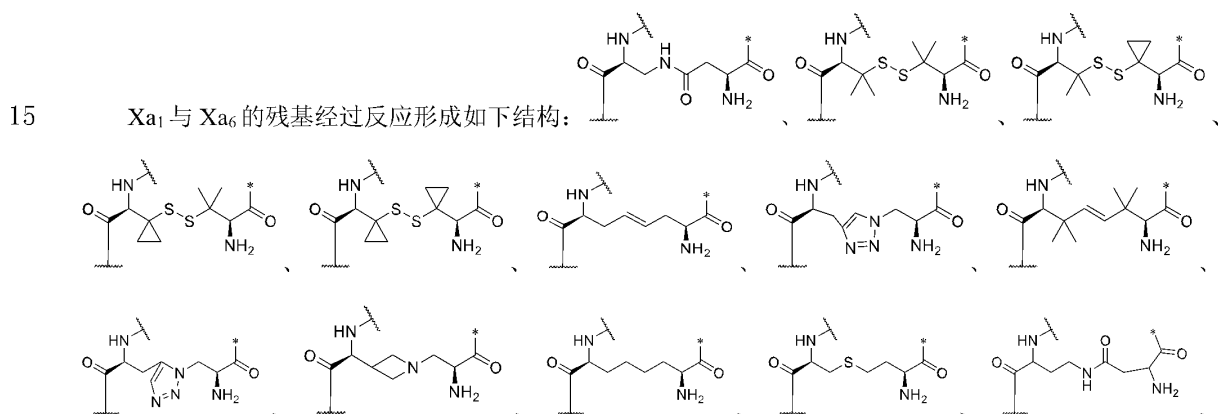


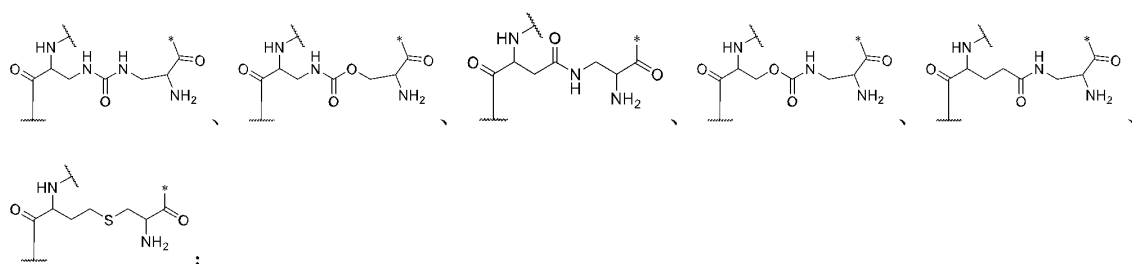
n选自0-99的任意整数。

7. 根据权利要求1所述肽化合物,其立体异构体或者其药学上可接受的盐或溶剂化物或二聚体,其中



8. 根据权利要求1-7任意一项所述肽化合物,其立体异构体或者其药学上可接受的盐或溶剂化物或二聚体,其中

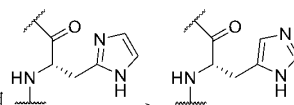




其中 * 端为 Xa₁ 端, Xa₁ 与 Xa₂ 通过 * 位置连接, NH₂ 末端与保护基团相连或 NH₂ 末端缀合修饰性基团;

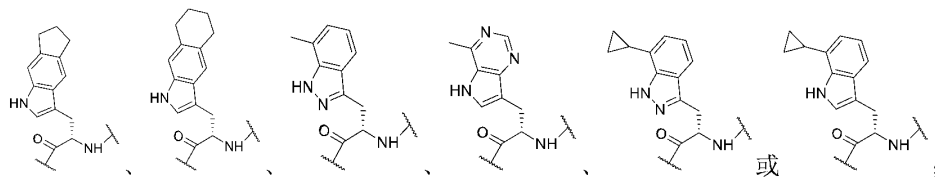
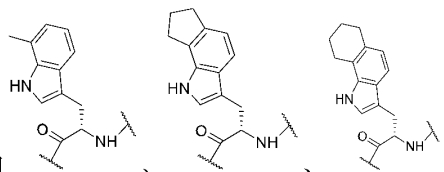
5

Xa₂ 选自 Asn、His, 或 His 的类似物, 所述 His 的类似物选自

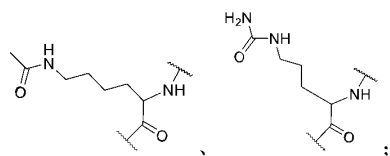


Xa₃ 选自 Thr;

Xa₄ 选自 Trp 的类似物, 所述 Trp 的类似物选自

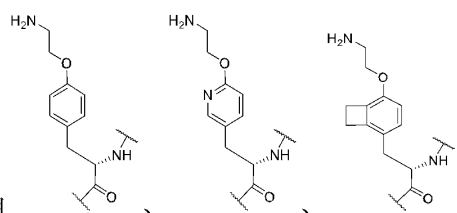


Xa₅ 选自 Lys, Gln, Arg, Cit, 或 Arg、Lys 的类似物, 所述 Arg、Lys 的类似物选自

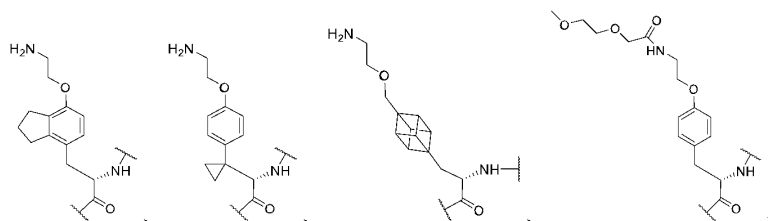


10

作为选择, Xa₅ 残基缀合修饰性基团;

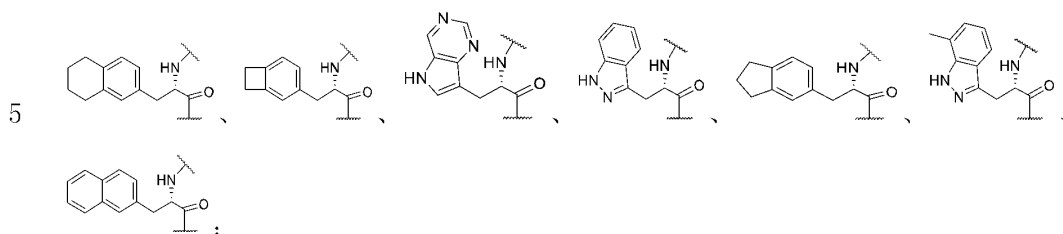


Xa₇选自 Phe 或 Phe 的类似物, 所述 Phe 的类似物选自

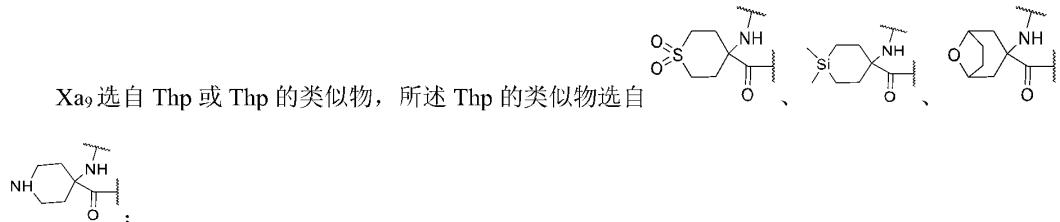


作为选择, Xa₇残基缀合修饰性基团;

Xa₈选自 Phe, Trp, 2-Nal, 或 Phe, Trp 和 2-Nal 的类似物; 所述 Phe, Trp 和 2-Nal 的类似物选自



Xa₉选自 Thp 或 Thp 的类似物, 所述 Thp 的类似物选自



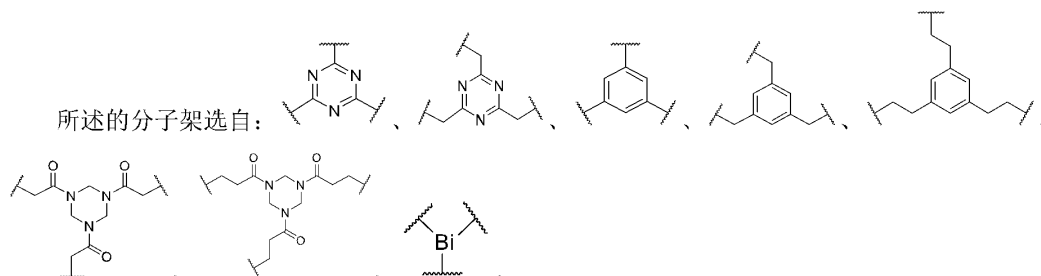
Xa₁₀选自 Glu 或 Cys;

10

Xa₁₁选自 Asn 或 Lys;

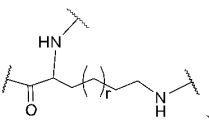
Xa₁₂选自 3-Pal 或 Phe;

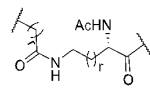
所述的分子架选自:



9. 根据权利要求 1 所述肽化合物, 其立体异构体或者其药学上可接受的盐或溶剂化物或二聚体, 其中

L_1 选自键、乙烯基、丙烯基、丁烯基、 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-C(=O)-$ 、 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-$ 、 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-C(=O)-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-$ 、 $-O-(CH_2)_r-NH-C(=O)-(CH_2)_r-$ 、 $-(CH_2)_r-$

$O-(CH_2)_r-$ 、 $-O-(CH_2)_r-NH-$ 、 C_{1-6} 亚烷基、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-NH-$ 、

5 、 $-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-$ 、 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-$ 、 $-(CH_2)_r-NH-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-NH-$ 、 $-(CH_2)_r-NH-C(=O)-(CH_2)_r-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)-(OCH_2CH_2)_a-NH-$;

r 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10;

a 选自 3、4、5 或 6。

10 10. 根据权利要求 1 所述的肽化合物, 其立体异构体或者其药学上可接受的盐或溶剂化物或二聚体, 其中所述肽化合物选自表一结构之一。

11. 一种药物组合物, 其包含权利要求 1 至 10 中任一项所述的肽化合物或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体和/或赋形剂。

12. 权利要求 1 至 10 中任一项所述的肽化合物或其药学上可接受的盐, 或者权利要求 11 所述药物组合物, 在制备预防和治疗受试者患病组织中过度表达 IL-23 的疾病或病症药物中的应用。

15 13. 根据权利要求 12 所述的应用, 所述过度表达 IL-23 的疾病或病症包括炎症性肠病、克罗恩病和银屑病。

14. 一种药物组合物或药物制剂, 所述的药物组合物或药物制剂包含 1-1500mg 的权利要求 1 至 10 中任一项所述的肽化合物或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体和/或赋形剂。

20 15. 一种用于治疗哺乳动物或人的疾病的方法, 所述方法包括给予受试者治疗有效量的权利要求 1 至 10 中任一项所述的肽化合物或其药学上可接受的盐, 治疗有效量优选 1-1500mg, 所述的疾病优选炎症性肠病、克罗恩病和银屑病。