

多肽化合物及其治疗肠炎的临床用途

技术领域

本发明涉及一种新多肽及其应用，本发明的多肽具有显著的治疗炎症性肠病的效果，尤其是具有治疗溃疡性结肠炎的效果。

背景技术

肠炎是由于各种原因引起的肠道炎症反应，如肠道细菌、病毒等病原微生物感染或受到免疫损害、放射线损害、饮食刺激、药物刺激等因素。临床表现主要有发热、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、稀水便或黏液脓血便，部分患者还可有里急后重感。

肠炎按照炎症表现可分为：特异性肠炎和非特异性肠炎。特异性肠炎又包括炎症性肠病、坏死性肠病以及菌群失调性肠炎。其中，作为较常见的炎症性肠病，是一种累及到肠道的，特发性的，非感染所导致的肠道的、慢性的、持续性、复发性、炎症性的疾病。临床表现为腹痛腹泻，检验脓血便，甚至有发热，腹胀，消瘦营养不良等症状。炎症性肠病是一种慢性的长期的疾病，需要进行长期的积极的治疗。

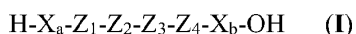
一般特异性肠炎有明确病因，比如细菌性肠炎、伪膜性肠炎、病毒性肠炎、放射性肠炎等，都是有明确病因的一类肠炎，而非特异性肠炎没有明确病因，考虑由免疫系统疾病导致，比如溃疡性结肠炎、克罗恩病等等。炎症性肠病又包括溃疡性结肠炎和克罗恩病。溃疡性结肠炎是一种病因尚不十分清楚的慢性非特异性肠道炎症性疾病，最常发生于青壮年期。临床表现为持续或反复发作的腹泻、黏液脓血便伴腹痛、里急后重和不同程度的全身症状。可有皮肤、黏膜、关节、眼、肝、胆等肠外表现。并发症包括中毒性巨结肠、肠穿孔、下消化道大出血、上皮内瘤变以及癌变。我国缺少确切的 UC 发病率数据，基于区域性的流行病学调查提示我国的 UC 发病率为 0.42-2.22/10 万。虽然与西方国家相比发病率仍然较低，然而与 20 年前相比，呈明显上升趋势。病变主要累及结肠黏膜及黏膜下层，范围自直肠远端结肠开始，逆行向近端发展，甚至累及全结肠，5%可累及末端回肠，呈连续性分布。溃疡性结肠炎的临床主要表现为腹泻、腹痛和黏液脓血便，病因尚未完全清楚，目前认为与感染、免疫异常、遗传和精神因素有关。此外，肠炎患者通常会有肠腔扩张(亦称为肠道扩张或肠管扩张)等症状，可能是炎症破坏了控制正常肠道的神经与肌肉调节机制，肠腔内压力使肠腔壁扩张超过其正常活动度。或者微生物过度生长及其产生的毒素，粘液渗出等造成的。缓解或抑制肠腔扩张有助于肠炎的治疗。

目前常用于治疗溃疡性结肠炎的药物虽具有一定的预防和治疗效果，但仍存在吸收较慢，治疗周期较长，治疗效果不明显等缺点。

发明内容

为了克服现有技术的不足和缺陷，本发明的目的在于提供一种新多肽化合物及其应用。本发明的发明人发现，本发明的多肽化合物能有效或显著缓解或抑制肠腔扩张，从而起到治疗肠炎的作用。

第一方面，本发明涉及式(I)的化合物或其生理学上相容的盐，其中所述式(I)的化合物如下：



其中

Z₁ 为 Pro、Ala、Gly、D-Pro 或缺失；

Z₂ 为 Val、Ala、D-Val、Ile 或缺失；

Z₃ 为 Pro、Ala、Gly、D-Pro 或缺失；

Z₄ 为 Gln、Ala、Glu、Ile、D-Gln 或缺失；

条件是：Z₁、Z₂、Z₃ 和 Z₄ 中至多有 2 个是缺失的。

X_a 为含有 0-10 个氨基酸残基的序列；

X_b 为含有 0-9 个氨基酸残基的序列。

在一实施方案中，Z₁、Z₂、Z₃ 和 Z₄ 中有 2 个是缺失的。在一实施方案中，Z₁ 和 Z₂ 是缺失的。在一实施方案中，Z₃ 和 Z₄ 是缺失的。在一实施方案中，Z₁、Z₂、Z₃ 和 Z₄ 中有 1 个是缺失的。在一实施方案中，Z₁ 是缺失的。在一实施方案中，Z₄ 是缺失的。在一实施方案中，Z₁、Z₂、Z₃ 和 Z₄ 中有 0 个是缺失的。

在一实施方案中，Z₁ 为 Pro；Z₂ 为 Val；Z₃ 为 Pro；以及 Z₄ 为 Gln。在一实施方案中，Z₁ 为 D-Pro；Z₂ 为 Val；Z₃ 为 Pro；以及 Z₄ 为 Gln。在一实施方案中，Z₁ 为 Pro；Z₂ 为 Val；Z₃ 为 Ala；以及 Z₄ 为 Gln。在一实施方案中，Z₁ 为 Pro；Z₂ 为 Ile；Z₃ 为 Pro；以及 Z₄ 为 Gln。在一实施方案中，Z₁ 为 Pro；Z₂ 为 Val；Z₃ 为 Pro；以及 Z₄ 为缺失。在一实施方案中，Z₁ 为 Pro；Z₂ 为 Ala；Z₃ 为 Pro；以及 Z₄ 为 Gln。在一实施方案中，Z₁ 为 Gly；Z₂ 为 Val；Z₃ 为 Pro；以及 Z₄ 为 Gln。在一实施方案中，Z₁ 为 Pro；Z₂ 为 Val；Z₃ 为 Gly；以及 Z₄ 为 Gln。在一实施方案中，Z₁ 为 Ala；Z₂ 为 Val；Z₃ 为 Pro；以及 Z₄ 为 Gln。在一实施方案中，Z₁ 为 Pro；Z₂ 为 Val；Z₃ 为 D-Pro；以及 Z₄ 为 Gln。在一实施方案中，Z₁ 为 Pro；Z₂ 为 Val；Z₃ 为 Pro；以及 Z₄ 为 D-Gln。

在一实施方案中，X_a 为 X_{a10}-X_{a9}-X_{a8}-X_{a7}-X_{a6}-X_{a5}-X_{a4}-X_{a3}-X_{a2}-X_{a1}，其中*表示与 Z₁-Z₂-Z₃-Z₄ 连接的位置，其中

X_{a10} 为 Gly 或缺失，

X_{a9} 为 Gly、Pro、Ser 或缺失，

X_{a8} 为 Pro、Glu、Ser 或缺失，

X_{a7} 为 Arg、Glu、Thr、Ser 或缺失，

X_{a6} 为 Lys、Thr、Ala、Asp、Glu、Arg、Ser 或缺失，

X_{a5} 为 Asp、Ala、Val、Arg、Phe、Ile、Pro、Lys、Glu 或缺失，

X_{a4} 为 Val、Phe、Pro、Pyro-Glu、Lys、Leu、Ile、Ala、Asp 或缺失，

X_{a3} 为 Tyr、Leu、Pro、Asp、Arg、Glu、Lys、Tys、Val、Ile 或缺失，

X_{a2} 为 D-Lys、Lys、Ala、Arg、Val、Glu、Tyr 或缺失，以及

X_{a1} 为 Glu、Ala、D-Glu、Tyr、Gln、Asp、Asn 或缺失。

在一实施方案中，X_a 为 X_{aa}-X_{a2}-X_{a1}，其中*表示与 Z₁-Z₂-Z₃-Z₄ 连接的位置，X_{a2}-X_{a1} 为 Lys-Glu-*、Arg-Glu-*、Val-Tyr-*、Glu-Glu-*、Lys-Gln-*、Lys-D-Glu-*或 Tyr-Glu-*，以及 X_{aa} 为 X_{a10}-X_{a9}-X_{a8}-X_{a7}-X_{a6}-X_{a5}-X_{a4}-X_{a3}，其中 X_{a10} 为 Gly 或缺失，X_{a9} 为 Gly、Pro、Ser 或缺失，X_{a8} 为 Pro、Glu、Ser 或缺失，X_{a7} 为 Arg、Glu、Thr、Ser 或缺失，X_{a6} 为 Lys、Thr、Ala、Asp、Glu、Arg、Ser 或缺失，X_{a5} 为 Asp、Ala、Val、Arg、Phe、Ile、Pro、Lys、Glu 或缺失，X_{a4} 为 Val、Phe、Pro、Pyro-Glu、Lys、Leu、Ile、Ala、Asp 或缺失，以及 X_{a3} 为 Tyr、Leu、Pro、Asp、Arg、Glu、Lys、Tys、Val、Ile 或缺失。在一实施方案中，X_{aa} 为 Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-、Gly-Pro-Glu-Thr-Ala-Phe-Leu-、Val-Pro-Pro-、Pyro-Glu-Leu-、Arg-Lys-Asp-、Gly-Pro-Glu-Thr-Ala-Phe-Leu-Arg-、Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu-、Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-、Val-Pro-Tys-、Pro-Ala-Tys-、Arg-Lys-Asp-Val-、Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-或缺失，其中最右侧的连接符-表示与 X_{a2}-X_{a1} 连接。在一实施方案中，X_a 为 X_{aa}-X_{a2}-X_{a1}，其中*表示与 Z₁-Z₂-Z₃-Z₄ 连接的位置，其中 X_{a2}-X_{a1} 为 Lys-Glu-*，以及 X_{aa} 为如上所定义。

在一实施方案中，X_a 为 X_{a1}，其中*表示与 Z₁-Z₂-Z₃-Z₄ 连接的位置，其中 X_{a1} 为 Glu、Ala、D-Glu、Asp、Asn 或缺失。

在一实施方案中，X_a 为 X_{a2}-X_{a1}，其中*表示与 Z₁-Z₂-Z₃-Z₄ 连接的位置，其中 X_{a2} 为 Lys，

以及 X_{a1} 为 Glu、D-Glu 或 Gln。

在一实施方案中, X_a 为 Glu-*, Ala-*, D-Glu-*, Asp-*, Asn-*, Lys-Glu-*, D-Lys-Glu-*, Ala-Glu-*, Lys-Gln-*, Lys-D-Glu-*, Lys-Ala-*, Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Lys-Glu-*, Gly-Pro-Glu-Thr-Ala-Phe-Leu-Arg-Glu-*, Val-Pro-Pro-Lys-Glu-*, Pyro-Glu-Leu-Lys-Glu-*, Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-*, Gly-Pro-Glu-Thr-Ala-Phe-Leu-Arg-Lys-Glu-*, Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu-Lys-Glu-*, Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu-Glu-*, Val-Pro-Tys-Lys-Glu-*, Pro-Ala-Tys-Lys-Glu-*, Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Glu-*, Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu-* 或缺失, 其中*表示与 $Z_1-Z_2-Z_3-Z_4$ 连接的位置。

在一实施方案中, X_b 为**- $X_{b1}-X_{b2}-X_{b3}-X_{b4}-X_{b5}-X_{b6}-X_{b7}-X_{b8}-X_{b9}$, 其中**表示与 $Z_1-Z_2-Z_3-Z_4$ 连接的位置, 其中

X_{b1} 为 Ala、D-Ala 或缺失,

X_{b2} 为 Lys、Ala、D-Lys、Arg 或缺失,

X_{b3} 为 Pro、Gly、D-Pro、Ser、Val、Ala 或缺失,

X_{b4} 为 Arg、Ala、Ser、Pro、D-Arg 或缺失,

X_{b5} 为 Lys、Ala、D-Lys、Glu、Tyr 或缺失,

X_{b6} 为 Val、Asp、D-Val、Ala 或缺失,

X_{b7} 为 Ala、D-Ala、Ile 或缺失,

X_{b8} 为 Ala、D-Ala、Lys 或缺失, 以及

X_{b9} 为 Gln、Ala、Glu、Asn、D-Gln 或缺失。

在一实施方案中, X_b 为**- $X_{b1}-X_{b2}-X_{b3}-X_{b4}-X_{b5}-X_{b6}-X_{b7}-X_{b8}-X_{b9}$, 其中**表示与 $Z_1-Z_2-Z_3-Z_4$ 连接的位置, 其中

X_{b1} 为 Ala 或 D-Ala,

X_{b2} 为 Lys、Ala 或 D-Lys,

X_{b3} 为 Pro、Gly、或 Ala,

X_{b4} 为 Arg 或 D-Arg,

X_{b5} 为 Lys 或缺失,

X_{b6} 为 Val、D-Val、Ala 或缺失,

X_{b7} 为 Ala 或缺失,

X_{b8} 为 Ala 或缺失, 以及

X_{b9} 为 Gln、Asn、D-Gln 或缺失。

在一实施方案中, X_b 为**- $X_{b1}-X_{b2}-X_{bb}$, 其中**表示与 $Z_1-Z_2-Z_3-Z_4$ 连接的位置, $X_{b1}-X_{b2}$ 为**-Ala-Lys-, **-Ala-Lys-, **-Ala-D-Lys-, **-Ala-Ala-或**-D-Ala-Lys-, X_{bb} 为- $X_{b3}-X_{b4}-X_{b5}-X_{b6}-X_{b7}-X_{b8}-X_{b9}$, 其中 X_{b3} 为 Pro、Gly、D-Pro、Ser、Val、Ala 或缺失, X_{b4} 为 Arg、Ala、Ser、Pro、D-Arg 或缺失, X_{b5} 为 Lys、Ala、D-Lys、Glu、Tyr 或缺失, X_{b6} 为 Val、Asp、D-Val、Ala 或缺失, X_{b7} 为 Ala、D-Ala、Ile 或缺失, X_{b8} 为 Ala、D-Ala、Lys 或缺失, 以及 X_{b9} 为 Gln、Ala、Glu、Asn、D-Gln 或缺失; 或者 X_{b3} 为 Pro、Gly、或 Ala, X_{b4} 为 Arg 或 D-Arg, X_{b5} 为 Lys 或缺失, X_{b6} 为 Val、D-Val、Ala 或缺失, X_{b7} 为 Ala 或缺失, X_{b8} 为 Ala 或缺失, 以及 X_{b9} 为 Gln、Asn、D-Gln 或缺失。在一实施方案中, X_{bb} 为-Pro-Arg-Lys-Val-, -Pro-Arg-Lys-, -Pro-Arg-, -Ala-Gln-, -Ala-Ala-, -Pro-, -Lys-Val-, -Val-Pro-Tyr-, -Arg-Lys-, -Val-Ala-, -Pro-Arg-Lys-Val-Ala-, -Lys-Val-Ala-Ala-Gln-, -Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln-, -Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln-, -Pro-Ala-Lys-Val-Ala-Ala-Gln-, -Pro-Arg-Ala-Val-Ala-Ala-Gln-, -Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Ala-, -Gly-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln-, -D-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln-, -Pro-Arg-D-Lys-Val-Ala-Ala-Gln-, -Pro-Arg-Lys-Val-D-Ala-Ala-Gln-, -Pro-Arg-Lys-Val-Ala-D-Ala-Gln-, -Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu-, -Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Asn-, -Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln-, -Pro-Arg-Lys-D-Val-Ala-Ala-Gln-, -Ala-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln-,

-Pro-Arg-Lys-Ala-Ala-Ala-Gln、-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、-Pro-D-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-D-Gln 或缺失,其中最左侧的连接符-表示与 X_{b1}-X_{b2} 连接。在一实施方案中, X_b 为**-X_{b1}-X_{b2}-X_{bb}, 其中**表示与 Z₁-Z₂-Z₃-Z₄ 连接的位置, X_{b1}-X_{b2}-为**-Ala-Lys-, X_{bb} 如上述所定义。

在一实施方案中, X_b 为**-Ala-。

在一实施方案中, X_b 为**-Ala-、**-Ala-Lys、**-Ala-D-Lys-、**-Ala-Ala-、**-D-Ala-Lys、**-Ala-Arg、**-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val、**-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys、**-Ala-Lys-Pro-Arg、**-Val-Ala-Ala-Gln、**-Lys-Val-Ala-Ala、**-Ala-Lys-Pro、**-Pro-Arg-Lys-Val、**-Ala-Lys-Val-Pro-Tyr、**-Lys-Pro-Arg-Lys、**-Arg-Lys-Val-Ala、**-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala、**-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、**-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、**-Ala-Ala-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、**-Ala-Lys-Pro-Ala-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、**-Ala-Lys-Pro-Arg-Ala-Val-Ala-Ala-Gln、**-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Ala、**-Ala-Lys-Gly-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、**-Ala-Lys-D-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、**-Ala-Lys-Pro-Arg-D-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、**-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-D-Ala-Ala-Gln、**-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-D-Ala-Gln、**-Ala-Lys-Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu、**-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Asn、**-Ala-D-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、**-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-D-Val-Ala-Ala-Gln、**-Ala-Lys-Ala-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、**-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Ala-Ala-Ala-Gln、**-D-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、**-Ala-Lys-Pro-D-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、**-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-D-Gln 或缺失, 其中**表示与 Z₁-Z₂-Z₃-Z₄ 连接的位置。

在一实施方案中, Z₁ 为 Pro; Z₂ 为 Val; Z₃ 为 Pro; 以及 Z₄ 为 Gln; X_a 为 X_{aa}-X_{a2}-X_{a1}-, 其中*表示与 Z₁-Z₂-Z₃-Z₄ 连接的位置, 其中 X_{a2}-X_{a1} 为 Lys-Glu-, 以及 X_b 为**-X_{b1}-X_{b2}-X_{bb}, 其中**表示与 Z₁-Z₂-Z₃-Z₄ 连接的位置, X_{b1}-X_{b2}-为**-Ala-Lys-, 其中 X_{aa} 和 X_{bb} 如上所定义。

在一实施方案中, 所述化合物选自:

Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 1);

Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys (化合物 2);

Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg (化合物 3);

Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 4);

Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 5);

Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 6);

Lys-Glu-Pro-Val (化合物 7);

Val-Ala-Ala-Gln (化合物 8);

Glu-Pro-Val-Pro (化合物 9);

Lys-Pro-Arg-Lys (化合物 10);

Ala-Lys-Pro-Arg (化合物 11);

Pro-Val-Pro-Gln (化合物 12);

Val-Pro-Gln-Ala (化合物 13);

Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 14);

Arg-Lys-Val-Ala (化合物 15);

Lys-Val-Ala-Ala (化合物 16);

Gln-Ala-Lys-Pro (化合物 17);

Pro-Arg-Lys-Val (化合物 18);

Ala-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 19);

Lys-Ala-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 20);

Lys-Glu-Ala-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 21);

Lys-Glu-Pro-Val-Ala-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 22);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Ala-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 23);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Ala-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 24);
Lys-Glu-Pro-Ala-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 25);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Ala-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 26);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Ala-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 27);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Ala-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 28);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Ala-Ala-Ala-Gln (化合物 29);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Ala (化合物 30);
Lys-Glu-Gly-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 31);
Lys-Glu-Pro-Val-Gly-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 32);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Gly-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 33);
Lys-Glu-Pro-Val-Gly-Gln-Ala-Lys-Gly-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 34);
Lys-Glu-Gly-Val-Gly-Gln-Ala-Lys-Gly-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 35);
Lys-Glu-Gly-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Gly-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 36);
Lys-Glu-Gly-Val-Gly-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 37);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys (化合物 38);
Pro-Val-Pro-Gln-Ala (化合物 39);
Pro-Val-Pro-Glu-Ala (化合物 40);
Pro-Val-Pro-Ile-Ala (化合物 41);
Pro-Val-Pro-Ala (化合物 42);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala (化合物 43);
Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 44);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Arg (化合物 45);
Ala-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 46);
Glu-Pro-Val-Pro-Ala-Ala-Lys (化合物 47);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Ala (化合物 48);
Asp-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 49);
Asn-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 50);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala (化合物 51);
Glu-Pro-Ala-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 52);
Glu-Ala-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 53);
Glu-Pro-Val-Ala-Gln-Ala-Lys (化合物 54);
Glu-Pro-Val-Pro-Glu-Ala-Lys (化合物 55);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val (化合物 56);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg (化合物 57);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro (化合物 58);
Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg (化合物 59);
Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro (化合物 60);
D-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 61);
Lys-D-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 62);
Lys-Glu-D-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 63);
Lys-Glu-Pro-D-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 64);
Lys-Glu-Pro-Val-D-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 65);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-D-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 66);

Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-D-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 67);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-D-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 68);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-D-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 69);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-D-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 70);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-D-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 71);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-D-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 72);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-D-Ala-Ala-Gln (化合物 73);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-D-Ala-Gln (化合物 74);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-D-Gln (化合物 75);
Glu-Gly-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 76);
Glu-Pro-Val-Gly-Gln-Ala-Lys (化合物 77);
D-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 78);
Glu-D-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 79);
Glu-Pro-D-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 80);
Glu-Pro-Val-D-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 81);
Glu-Pro-Val-Pro-D-Gln-Ala-Lys (化合物 82);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln-D-Ala-Lys (化合物 83);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-D-Lys (化合物 84);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro (化合物 85);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln (化合物 86);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln (化合物 87);
Val-Pro-Tyr-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 88);
Pyro-Glu-Leu-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 89);
Pro-Ala-Tyr-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 90);
Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 91);
Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 92);
Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 93);
Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Pro-Val-Pro-Gln (化合物 94);
Gly-Pro-Glu-Thr-Ala-Phe-Leu-Arg-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 95);
Gly-Pro-Glu-Thr-Ala-Phe-Leu-Arg-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 96);
Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 97);
Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 98);
Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln (化合物 99);
Val-Pro-Pro-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 100);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu (化合物 101);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Val-Pro-Tyr (化合物 102);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Glu (化合物 103);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Asn (化合物 104);
Lys-Gln-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 105);
Lys-Glu-Pro-Ile-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 106);
Val-Pro-Gln-Ala (化合物 107); 或
Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 108)。

在一实施方案中，所述化合物选自：

Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 1);
Lys-Glu-D-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 63);
Gly-Pro-Glu-Thr-Ala-Phe-Leu-Arg-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 96);
Val-Pro-Pro-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 100);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Asn (化合物 104);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 6);
Pro-Val-Pro-Gln (化合物 12);
Glu-Pro-Val-Ala-Gln-Ala-Lys (化合物 54);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg (化合物 57);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-D-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 68);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-D-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 72);
Pyro-Glu-Leu-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 89);
Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 92);
Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Pro-Val-Pro-Gln (化合物 94);
Gly-Pro-Glu-Thr-Ala-Phe-Leu-Arg-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 95);
Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 97);
Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 98);
Lys-Gln-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 105);
Lys-Glu-Pro-Ile-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 106);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 4);
Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 5);
Glu-Pro-Val-Pro (化合物 9);
Lys-Pro-Arg-Lys (化合物 10);
Arg-Lys-Val-Ala (化合物 15);
Lys-Glu-Pro-Ala-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 25);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Ala-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 26);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Ala-Ala-Ala-Gln (化合物 29);
Lys-Glu-Gly-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 31);
Lys-Glu-Pro-Val-Gly-Gln-Ala-Lys-Gly-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 34);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys (化合物 38);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Ala (化合物 48);
Asp-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 49);
Asn-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 50);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala (化合物 51);
Glu-Ala-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 53);
Glu-Pro-Val-Pro-Glu-Ala-Lys (化合物 55);
Lys-D-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 62);
Lys-Glu-Pro-Val-D-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 65);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-D-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 66);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-D-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 67);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-D-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 70);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-D-Gln (化合物 75);

Glu-Pro-Val-Pro-Gln-D-Ala-Lys (化合物 83);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro (化合物 85);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln (化合物 86);
Val-Pro-Tyr-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 88);
Pro-Ala-Tyr-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 90);
Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 93);
Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln (化合物 99); 或
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Glu (化合物 103)。

第二方面, 本发明提供了所述多肽化合物或其生理学上相容的盐在制备用于治疗肠炎的药物中的用途; 或者治疗肠炎的方法, 所述方法包括对受试者给药治疗有效量的所述多肽化合物或其生理学上相容的盐; 或者所述多肽化合物或其生理学上相容的盐, 其用于治疗肠炎。

进一步地, 肠炎包括特异性肠炎和非特异性肠炎。进一步地, 特异性肠炎包括炎症性肠病、坏死性肠病以及菌群失调性肠炎。

进一步地, 炎症性肠病包括溃疡性结肠炎。

进一步地, 本发明提供了药物组合物, 所述药物组合物包含本发明的多肽化合物或其生理学上相容的盐, 以及可药用赋形剂。

进一步地, 药物的剂型包括片剂、胶囊剂、溶液剂、散剂和丸剂。

本发明提供的新多肽及其应用的有益效果:

本发明的上述多肽的肽链短, 因而吸收更快更好。实验结果表明, 本申请提供的多肽在大鼠急性炎症性肠病模型试验中, 表现出了明显的缓解肠腔扩张效果; 在大鼠急性炎症性肠病模型试验中, 具备显著的治疗效果。本发明的上述多肽具有显著的缓解结肠炎的功效, 能够用于制备治疗肠炎药物, 尤其是溃疡性结肠炎药物。

附图说明

图 1 示出了多肽固相合成步骤示意图;

图 2 示出了多肽的质谱图。

具体实施方式

以下是结合具体试验对本发明的说明, 并不是对本发明保护范围的限制。

如本申请(包括所附权利要求书)所用, 除非上下文另外清楚地指示, 否则单数形式的词语如“一个/一种(a、an)”和“所述(the)”包括它们对应的复数指代物。

除非上下文另外清楚地指示, 否则术语“或”用于意指术语“和/或”, 并且可与术语“和/或”互换使用。

术语“有效量”或“治疗有效量”是指活性成分(诸如化合物)的如下量, 当向受试者施用以治疗疾病或者疾病或障碍的至少一种临床症状时足以影响对所述疾病、障碍或症状的这种治疗。“治疗有效量”可以随化合物, 疾病、障碍和/或疾病或障碍的症状, 疾病、障碍和/或疾病或障碍的症状的严重程度, 待治疗的受试者的年龄和/或待治疗的受试者的体重而变化。在任何给定的情况下, 适当的量对于本领域技术人员来说可以是清楚的, 或者可以通过常规实验来确定。在一些实施方案中, “治疗有效量”是本申请公开的至少一种化合物和/或其至少一种立体异构体、和/或其至少一种其可药用盐对“治疗”(如上所定义)受试者的疾病或障碍有效的量。在组合疗法的情况下, “治疗有效量”是指用于有效治疗疾病、障碍或病症的组合对象的总量。

术语“生理学上相容的盐”是指生理学上相容的(即药理学上可接受的)并且对将被施用本发明化合物的个体基本上无毒的盐形式。本发明化合物的生理学上相容的盐包括由适宜的、

无毒的有机或无机酸或无机碱形成的常规的和化学计量的酸加成盐或碱加成盐。

术语“肠腔扩张”是指肠道扩张或肠管扩张。肠炎患者中因肠道受损，粘液渗出，肠管积气或者积液，微生物过度生长等多种因素引起的肠腔扩张肠管比正常肠管粗，临床常见反复性肠炎例如炎症性肠病导致肠管扩张，或者肿瘤造成肠管扩张，肠道不通。

本申请所使用的，各氨基酸缩写如下所示

中文名称	英文名称	缩写
丙氨酸	Alanine	Ala
精氨酸	Arginine	Arg
天冬酰胺	Asparagine	Asn
天冬氨酸	Aspartic acid	Asp
半胱氨酸	Cysteine	Cys
谷氨酰胺	Glutamine	Gln
谷氨酸	Glutamic acid	Glu
甘氨酸	Glycine	Gly
组氨酸	Histidine	His
异亮氨酸	Isoleucine	Ile
亮氨酸	Leucine	Leu
赖氨酸	Lysine	Lys
蛋氨酸	Methionine	Met
苯丙氨酸	Phenylalanine	Phe
脯氨酸	Proline	Pro
丝氨酸	Serine	Ser
苏氨酸	Threonine	Thr
色氨酸	Tryptophan	Trp
酪氨酸	Tyrosine	Tyr
缬氨酸	Valine	Val

表 1 溶剂、试剂等英文及其缩写的中文名称

英文及其缩写	中文名称
2-Chlorotriptyl Chloride Resin	2-氯三苯甲基氯树脂
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DCM	二氯甲烷
PIP	哌啶
HOBt	1-羟基苯并三唑
DIPEA	<i>N,N</i> -二异丙基乙胺
Methanol	甲醇
<i>tert</i> -Butyl methyl ether	甲基叔丁基醚
TFA	三氟乙酸
TIPS	三异丙基硅烷
DIC	<i>N,N'</i> -二异丙基碳二亚胺
Ethanol	乙醇
Aa	氨基酸

实施例 1：多肽的化学合成

多肽化合物的合成采用全自动多肽合成仪常规固相合成方法，经过树脂溶胀、脱保护、洗涤、氨基酸活化、缩合过程，进行多肽的化学合成。

以 Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 1)为例，多肽固相合成步骤示意图参见图 1。

步骤一、多肽的全保护肽树脂制备

(1) 树脂溶胀：称取 2-Chlorotrityl Chloride Resin 7.71 g(SD = 0.73 mmol/g)，加入到有筛板的合成管中，用 100 ml 二氯甲烷(DCM)溶胀。

(2) 制备 Fmoc-Gln(Trt)-树脂：按树脂、Fmoc-Gln(Trt)-OH、DIPEA，以 1 : 1.78 : 4.31 的摩尔比分别称取 Fmoc-Gln(Trt)-OH、DIPEA，加入合成管中。室温下氮气(N₂)鼓泡震荡 1~3 小时，抽干；然后分别用二甲基甲酰胺(DMF)洗涤 5 次，100 ml/次，抽干树脂。

(3) 脱除 Fmoc 保护基：向反应器中加入 100 ml 的 20%哌啶-DMF (v/v) 溶液，氮气鼓泡反应 20 min，抽干；然后用 DMF 洗涤 5 次，100 ml/次，3 分钟/次，抽干，茚三酮法检测 Fmoc 脱除结果。

(4) 氨基酸预活化：在 250 ml 烧杯中加入 15 mmol 的 Fmoc 保护的氨基酸、15mmol HOBt、15 mmol DIC，用 100 ml DMF 溶解，室温下搅拌、待用。

(5) 氨基酸连接：将已活化的保护氨基酸溶液倒入反应器中，补加适量的 DCM 清洗用具。室温下氮气鼓泡反应 1~3 小时，茚三酮法检测氨基酸连接是否完全，若完全，抽干。树脂用 DMF 洗涤 5 次，100 ml/次，3 min/次，抽干。每一种氨基酸、缩合剂的用量见表 2。

(6) 第一个氨基酸缩合完成后，重复步骤 (4)和(5)，按照氨基酸顺序延长肽链至最后一个氨基酸偶联完毕。

(7) 树脂肽用 DMF 洗涤 4 次，150 ml/次，3 min/次；再用 DCM 洗涤 5 次，150 ml/次，3 min/次，抽干。

表 2 氨基酸、缩合剂的用量

氨基酸名称	Aa/eq	氨基酸用量 /g	HOBt/g	DIPEA/g	DIC/g
Fmoc-L-Gln(Trt)-OH	10	6.107	/	3.128	/
Fmoc-L-Ala-OH·H ₂ O	15	4.941	2.027	/	2.379
Fmoc-L-Ala-OH·H ₂ O	15	4.941	2.027	/	2.379
Fmoc-L-Val-OH	15	5.091	2.027	/	2.379
Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	15	7.029	2.027	/	2.379
Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	15	9.732	2.027	/	2.379
Fmoc-L-Pro-OH·H ₂ O	15	5.061	2.027	/	2.379
Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	15	7.029	2.027	/	2.379
Fmoc-L-Ala-OH·H ₂ O	15	4.941	2.027	/	2.379
Fmoc-L-Gln(Trt)-OH	15	9.161	2.027	/	2.379
Fmoc-L-Pro-OH·H ₂ O	15	5.061	2.027	/	2.379
Fmoc-L-Val-OH	15	5.091	2.027	/	2.379
Fmoc-L-Pro-OH·H ₂ O	15	5.061	2.027	/	2.379
Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH·H ₂ O	15	6.653	2.027	/	2.379
Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	15	7.029	2.027	/	2.379

步骤二、切割

(1)在合成管中加入切割剂(TFA : TIPS : H₂O = 95 : 2.5 : 2.5, v/v)100 ml, 氮气鼓泡反应 1.5~3 小时。

(2)切割反应完成后, 将切割剂抽滤至 250 ml 圆底烧瓶中。真空浓缩至原切割剂体积的四分之一后, 加入 10 倍现有体积的甲基叔丁基醚, 沉降得白色固体。将所得混合物过滤, 并用 50 ml 甲基叔丁基醚分别清洗 3 次后, 将所得粗肽产品置于砂芯漏斗在通风橱中氮气吹干, 使溶剂挥发至粗肽为粉末状。得到粗肽 9.04 g, 粗产率 74.7%。

步骤三、纯化、换盐和冻干

多肽 HPLC 直接换盐(醋酸盐)

A. 色谱参数

色谱柱: 动态轴向压缩柱 80*250 mm, 填料: Daisogel C18(SP-100-8-ODS-P)

洗脱液 A1: 0.1 M 乙酸

洗脱液 A2: 0.025 M 乙酸—0.1 M 乙酸铵

洗脱液 B: 乙腈

流速: 180ml/min

紫外检测波长: 220nm

B. 操作步骤

a)用水和/或乙腈溶解粗肽, 并经 0.45μm 滤膜过滤

b)95% A1 + 5% B 平衡色谱柱

c)进样

d)95% A2 + 5% B 平衡色谱柱

e)A1 和 B 梯度洗脱

f)收集目的肽洗脱液

g)旋蒸浓缩

h)冷冻干燥

纯化粗肽 8.26g, 得纯肽 4.92g, 纯化收率 59.5%。

以与合成化合物 1 类似的方式, 合成其他化合物。结果参见表 3 和说明书其他部分。

表 3 合成的多肽化合物

序号	化合物序列	粗品 (g)	纯化 收率	醋酸 盐纯 度	MS
1	Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln	9.04	59.5 %	99.44 %	412.70(四电荷) 549.9(三电荷)
2	Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys	2.04	14.7 %	97.05 %	426.60(三电荷) 639.30(双电荷)
3	Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg	2.11	25.7 %	97.47 %	383.90(三电荷) 575.20(双电荷)
4	Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys	1.55	26.1 %	98.22 %	448.70(双电荷) 896.20 [M+H] ⁺
5	Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln	1.06	30.6 %	96.82 %	385.60(双电荷) 769.20 [M+H] ⁺
6	Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys	1.64	20.8 %	98.32 %	384.70(双电荷) 768.20 [M+H] ⁺
7	Lys-Glu-Pro-Val	4.30	52.0 %	97.22 %	472.20 [M+H] ⁺

8	Val-Ala-Ala-Gln	3.60	53.0 %	100%	388.10 [M+H] ⁺
9	Glu-Pro-Val-Pro	N/A	57.0 %	99.01 %	441.30 [M+H] ⁺
10	Lys-Pro-Arg-Lys	0.50	13.5 %	98.39 %	264.70 双电荷 528.20 [M+H] ⁺
11	Ala-Lys-Pro-Arg	3.79	17.3 %	98.79 %	471.20 [M+H] ⁺
12	Pro-Val-Pro-Gln	0.20	48.7 %	100%	440.30 [M+H] ⁺
13	Val-Pro-Gln-Ala	0.35	57.5 %	99.42 %	414.30 [M+H] ⁺
14	Pro-Gln-Ala-Lys	3.81	22.0 %	98.20 %	443.10 [M+H] ⁺
15	Arg-Lys-Val-Ala	4.23	32.5 %	97.48 %	237.10(双电荷) 473.20 [M+H] ⁺
16	Lys-Val-Ala-Ala	3.81	27.0 %	98.17 %	388.10 [M+H] ⁺
17	Gln-Ala-Lys-Pro	N/A	22.9 %	96.01 %	443.20 [M+H] ⁺
18	Pro-Arg-Lys-Val	N/A	17.7 %	97.47 %	250.20(双电荷) 499.30 [M+H] ⁺
19	Ala-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln	1.73	43.7 %	100%	795.60(双电荷) 530.80(三电荷)
20	Lys-Ala-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln	1.96	45.8 %	99.36 %	795.10(双电荷) 530.50(三电荷)
21	Lys-Glu-Ala-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln	1.24	54.9 %	99.59 %	811.10(双电荷) 541.20(三电荷)
22	Lys-Glu-Pro-Val-Ala-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln	1.5	46.5 %	99.54 %	811.10(双电荷) 541.20(三电荷)
23	Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Ala-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln	1.67	51.3 %	99.42 %	795.50(双电荷) 530.70(三电荷)
24	Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Ala-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln	2.65	52.6 %	99.72 %	795.50(双电荷) 530.70(三电荷)
25	Lys-Glu-Pro-Ala-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln	3.21	51.8 %	99.90 %	810.20(双电荷) 540.50(三电荷)
26	Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Ala-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln	3.09	53.6 %	99.82 %	811.00(双电荷) 541.00(三电荷)
27	Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Ala-Lys-Val-Ala-Ala-Gln	3.07	42.0 %	98.06 %	781.50(双电荷) 521.40(三电荷)
28	Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Ala-Val-Ala-Ala-Gln	2.74	42.3 %	99.73 %	795.50(双电荷) 530.70(三电荷)
29	Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Ala-Ala-Ala-Gln	2.61	39.2 %	99.10 %	810.00(双电荷) 540.40(三电荷)

30	Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Ala	1.82	53.5 %	99.68 %	795.60(双电荷) 530.80(三电荷)
31	Lys-Glu-Gly-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln	2.38	50.3 %	100%	804.10(双电荷) 536.50(三电荷)
32	Lys-Glu-Pro-Val-Gly-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln	1.93	38.5 %	99.12 %	804.10(双电荷) 536.40(三电荷)
33	Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Gly-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln	2.95	55.5 %	100%	536.50(三电荷) 804.00(双电荷)
34	Lys-Glu-Pro-Val-Gly-Gln-Ala-Lys-Gly-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln	3.37	53.2 %	100%	523.10(三电荷) 784.10(双电荷)
35	Lys-Glu-Gly-Val-Gly-Gln-Ala-Lys-Gly-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln	2.51	59.1 %	100%	509.7(三电荷) 764.10(双电荷)
36	Lys-Glu-Gly-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Gly-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln	2.93	53.4 %	100%	523.10(三电荷) 784.10(双电荷)
37	Lys-Glu-Gly-Val-Gly-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln	2.65	59.4 %	100%	523.10(三电荷) 784.10(双电荷)
38	Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys	1.85	51.1 %	99.00 %	575.50(双电荷) 384.00(三电荷)
39	Pro-Val-Pro-Gln-Ala		N/A	99.93 %	511.20 [M+H] ⁺
40	Pro-Val-Pro-Glu-Ala	4.50	47.9 %	100%	512.40 [M+H] ⁺
41	Pro-Val-Pro-Ile-Ala	4.77	60.8 %	99.87 %	496.50 [M+H] ⁺
42	Pro-Val-Pro-Ala	3.48	60.7 %	100%	383.30 [M+H] ⁺
43	Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala	0.66	60.1 %	97.77 %	640.20 [M+H] ⁺
44	Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys	0.61	45.2 %	99.87 %	639.30 [M+H] ⁺
45	Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Arg	0.73	42.3 %	98.98 %	796.30 [M+H] ⁺
46	Ala-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys	0.70	52.8 %	99.78 %	710.30 [M+H] ⁺
47	Glu-Pro-Val-Pro-Ala-Ala-Lys	1.02	39.7 %	98.55 %	711.40 [M+H] ⁺
48	Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Ala	1.03	63.3 %	97.75 %	711.40 [M+H] ⁺
49	Asp-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys	N/A	N/A	99.69 %	754.30 [M+H] ⁺
50	Asn-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys	1.03	58.3 %	99.53 %	753.30 [M+H] ⁺
51	Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala	N/A	N/A	97.89 %	660.50(双电荷)

52	Glu-Pro-Ala-Pro-Gln-Ala-Lys	1.04	56.9 %	99.14 %	740.30 [M+H] ⁺
53	Glu-Ala-Val-Pro-Gln-Ala-Lys	N/A	N/A	98.45 %	371.80 双电荷 742.40 [M+H] ⁺
54	Glu-Pro-Val-Ala-Gln-Ala-Lys	0.66	63.2 %	98.35 %	742.40 [M+H] ⁺
55	Glu-Pro-Val-Pro-Glu-Ala-Lys	N/A	N/A	97.91 %	385.30(双电 荷)769.30 [M+H] ⁺
56	Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys- Val	N/A	N/A	98.46 %	417.10(三电荷) 625.10 [M+H] ⁺
57	Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg	N/A	N/A	98.76 %	511.40(双电荷)
58	Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro	N/A	N/A	98.17 %	433.30(双电荷) 865.50 [M+H] ⁺
59	Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg	N/A	N/A	99.47 %	298.20(三电荷) 446.90(双电荷) 892.50 [M+H] ⁺
60	Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro	N/A	N/A	99.42 %	368.90(双电荷) 736.40 [M+H] ⁺
61	D-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg- Lys-Val-Ala-Ala-Gln	2.35	52.4 %	100%	824.2 双电荷 549.8 三电荷
62	Lys-D-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg- Lys-Val-Ala-Ala-Gln	2.21	53.8 %	100%	824.2 双电荷 549.8 三电荷
63	Lys-Glu-D-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg- Lys-Val-Ala-Ala-Gln	2.1	54.3 %	100%	824.2 双电荷 549.9 三电荷
64	Lys-Glu-Pro-D-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg- Lys-Val-Ala-Ala-Gln	2.1	54.8 %	99.74 %	824.2 双电荷 549.7 三电荷
65	Lys-Glu-Pro-Val-D-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg- Lys-Val-Ala-Ala-Gln	1.97	48.6 %	100 %	824.1 双电荷 549.8 三电荷
66	Lys-Glu-Pro-Val-Pro-D-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg- Lys-Val-Ala-Ala-Gln	1.99	59.8 %	100%	824.1 双电荷 549.8 三电荷
67	Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-D-Ala-Lys-Pro-Arg- Lys-Val-Ala-Ala-Gln	1.71	86.5 %	100%	824.2 双电荷 549.8 三电荷
68	Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-D-Lys-Pro-Arg- Lys-Val-Ala-Ala-Gln	2.21	71.5 %	100%	824.2 双电荷 549.9 三电荷
69	Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-D-Pro-Arg- Lys-Val-Ala-Ala-Gln	1.87	74.3 %	99.59 %	824.3 双电荷 549.8 三电荷
70	Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-D-Arg- Lys-Val-Ala-Ala-Gln	1.99	63.4 %	100%	824.3 双电荷 549.9 三电荷
71	Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-D- Lys-Val-Ala-Ala-Gln	2.15	67.1 %	100%	824.2 双电荷 549.9 三电荷
72	Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys- D-Val-Ala-Ala-Gln	1.95	73.3 %	100%	824.2 双电荷 550.0 三电荷
73	Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-L	2.94	46.3	97.94	824.0 双电荷

	ys-Val-D-Ala-Ala-Gln		%	%	549.7 三电荷
74	Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-D-Ala-Gln	3.32	37.3 %	99.12 %	824.1 双电荷 549.8 三电荷
75	Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-D-Gln	3.73	44.2 %	99.03 %	824.1 双电荷 549.7 三电荷
76	Glu-Gly-Val-Pro-Gln-Ala-Lys	N/A	N/A	97.45 %	364.80 双电荷 728.50 [M+H] ⁺
77	Glu-Pro-Val-Gly-Gln-Ala-Lys	N/A	N/A	97.89 %	364.80 双电荷 728.50 [M+H] ⁺
78	D-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys	N/A	N/A	96.92 %	768.50 [M+H] ⁺ 384.90 双电荷
79	Glu-D-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys	N/A	N/A	96.65 %	768.60 [M+H] ⁺ 384.70 双电荷
80	Glu-Pro-D-Val-Pro-Gln-Ala-Lys	3.86	48.5 %	98.51 %	768.5 [M+H] ⁺ 384.9 双电荷
81	Glu-Pro-Val-D-Pro-Gln-Ala-Lys	3.39	45.6 %	98.06 %	768.6 [M+H] ⁺ 384.8 双电荷
82	Glu-Pro-Val-Pro-D-Gln-Ala-Lys	3.76	41.2 %	98.34 %	768.6 [M+H] ⁺ 384.9 双电荷
83	Glu-Pro-Val-Pro-Gln-D-Ala-Lys	3.83	45.2 %	97.85 %	768.3 [M+H] ⁺ 384.7 双电荷
84	Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-D-Lys	N/A	55.0 %	97.06 %	768.2 [M+H] ⁺
85	Lys-Glu-Pro-Val-Pro	3.38	42.8 %	99.94 %	569.1 [M+H] ⁺
86	Glu-Pro-Val-Pro-Gln	330 m	38.4 %	97.14 %	569.2 [M+H] ⁺
87	Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln	560 m	91.8 %	98.83 %	697.3 [M+H] ⁺ 349.1 双电荷
88	Val-Pro-Tyr-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln	3.57	39.7 %	99.40 %	669.6 三电荷 1003.7 双电荷
89	Pyro-Glu-Leu-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln	2.66	48.6 %	99.86 %	624.5 三电荷 936.1 双电荷
90	Pro-Ala-Tyr-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln	3.15	49.3 %	98.66 %	660.2 三电荷 990.2 双电荷
91	Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln	3.37	27.4 %	100%	770.2 三电荷 1154.8 双电荷
92	Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys	1.82	44.1 %	98.42 %	779.4 双电荷 520.0 三电荷
93	Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys	1.3	48.5 %	98.83 %	715.3 双电荷 477.3 三电荷
94	Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Pro-Val-Pro-Gln	0.77	57.1 %	98.08 %	551.3 双电荷 1101.5 [M+H] ⁺
95	Gly-Pro-Glu-Thr-Ala-Phe-Leu-Arg-Lys-Glu-	1.58	52.7 %	94.96 %	840.2 三电荷

	Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln		%	%	1260.2 双电荷
96	Gly-Pro-Glu-Thr-Ala-Phe-Leu-Arg-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys	0.98	55.1 %	96.59 %	820.4 双电荷 547.2 三电荷
97	Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln	4.04	39.1 %	94.51 %	812.7 三电荷 1218.4 双电荷
98	Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys	2.42	43.6 %	99.27 %	779.0 双电荷 519.7 三电荷
99	Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln	1.58	49.9 %	98.08 %	614.9 双电荷 1228.6 [M+H] ⁺
100	Val-Pro-Pro-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln	2.81	37.9 %	100%	647.5 三电荷 970.8 双电荷
101	Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu	4.65	11.0 %	98.63 %	778.9 双电荷 519.6 三电荷
102	Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Val-Pro-Tyr	4.3	49.8 %	97.73 %	564.1 双电荷 1127.5 [M+H] ⁺
103	Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Glu	5.9	26.3 %	99.84 %	824.4 双电荷 550.0 三电荷
104	Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Asn	6.04	42.8 %	98.79 %	817.0 双电荷 545.1 三电荷
105	Lys-Gln-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln	6.4	39.3 %	98.66 %	823.6 双电荷 549.5 三电荷
106	Lys-Glu-Pro-Ile-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln	5.98	39.7 %	99.54 %	831.1 双电荷 554.5 三电荷
107	Val-Pro-Gln-Ala	0.47	47.2 %	100%	414.2 [M+H] ⁺
108	Val-Pro-Gln-Ala-Lys	0.50	51.3 %	99.63 %	542.3 [M+H] ⁺

注释：双电荷峰表示目标分子结合 2 个质子，三电荷峰表示目标分子结合 3 个质子；N/A 代表称量有难度，未计实际重量。

化合物 1：Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(TOF-HRMS)，分子式：C₇₃H₁₂₇N₂₃O₂₀；m/z：m/z：549.65904([M+3H]³⁺)，823.98493([M+2H]²⁺)，1646.96346([M+H]⁺)。

¹H NMR (600 MHz, D₂O+CD₃CN) δ 4.48 (dd, *J* = 9.5, 4.1 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 9.2, 4.5 Hz, 1H), 4.32 – 4.27 (m, 1H), 4.27 – 4.21 (m, 3H), 4.20 – 4.07 (m, 6H), 4.00 (dd, *J* = 8.3, 4.8 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.86 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.77 – 3.62 (m, 3H), 3.59 – 3.43 (m, 3H), 3.04 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.78 (m, 6H), 2.28 – 2.08 (m, 9H), 2.00 – 1.80 (m, 31H, AcOH), 1.80 – 1.41 (m, 23H), 1.40 – 1.24 (m, 6H), 1.24 – 1.18 (m, 9H), 0.87 – 0.73 (m, 12H)。

化合物 2：Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys(醋酸盐)

高分辨质谱(TOF-HRMS)，分子式：C₅₇H₁₀₀N₁₈O₁₅；m/z：426.59680([M+3H]³⁺)，639.39021([M+2H]²⁺)，1277.77023([M+H]⁺)。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 4.57 (dd, $J = 8.7, 4.9$ Hz, 1H), 4.41 – 4.11 (m, 10H), 3.83 (s, 1H), 3.78 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 73.5$ Hz, 7H), 3.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.74 – 2.68 (m, 7H), 2.32 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 2.23 – 2.17 (m, 2H), 2.05 – 1.46 (m, AcOH, 56H), 1.43 – 1.22 (m, 7H), 1.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.82 (dd, $J = 19.6, 6.7$ Hz, 6H).

化合物 3: Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg(醋酸盐)

高分辨质谱(TOF-HRMS), 分子式: $\text{C}_{51}\text{H}_{88}\text{N}_{16}\text{O}_{14}$; m/z : 383.89927($[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$), 575.34276($[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$), 1149.67551($[\text{M}+\text{H}]^+$).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 4.58 – 4.55 (m, 1H), 4.44 – 4.37 (m, 2H), 4.33 (dd, $J = 8.4, 4.2$ Hz, 1H), 4.30 – 4.22 (m, 3H), 4.16 – 4.12 (m, 2H), 3.79 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.64 – 3.48 (m, 6H), 3.08 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 5H), 2.36 – 2.30 (m, 2H), 2.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.09 – 1.41 (m, AcOH, 46H), 1.37 – 1.29 (m, 4H), 1.16 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.85 (dd, $J = 20.7, 6.7$ Hz, 6H).

化合物 4: Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys(醋酸盐)

高分辨质谱(TOF-HRMS), 分子式: $\text{C}_{40}\text{H}_{69}\text{N}_{11}\text{O}_{12}$; m/z : 448.76653($[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$), 896.52058($[\text{M}+\text{H}]^+$).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 4.56 (dd, $J = 9.0, 4.9$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 8.3, 4.4$ Hz, 1H), 4.31 – 4.24 (m, 3H), 4.13 (dd, $J = 9.1, 5.1$ Hz, 2H), 3.78 (dd, $J = 7.9, 4.3$ Hz, 1H), 3.67 – 3.51 (m, 4H), 2.75 – 2.70 (m, 4H), 2.38 – 2.29 (m, 2H), 2.14 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.04 – 1.47 (m, AcOH, 33H), 1.35 – 1.28 (m, 4H), 1.19 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.85 (dd, $J = 22.1, 6.8$ Hz, 6H).

化合物 5: Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(TOF-HRMS), 分子式: $\text{C}_{33}\text{H}_{60}\text{N}_{12}\text{O}_9$; m/z : 385.24021($[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$), 769.46971($[\text{M}+\text{H}]^+$).

^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.23 – 4.17 (m, 1H), 4.15 – 4.07 (m, 4H), 3.95 (dd, $J = 8.5, 4.8$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.25 – 3.15 (m, 2H), 3.00 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 2.12 – 2.05 (m, 2H), 1.93 – 1.80 (m, 5H), 1.75 (s, AcOH, 10H), 1.62 – 1.40 (m, 8H), 1.19 (d, $J = 7.2$ Hz, 8H), 0.73 (dd, $J = 6.7, 4.0$ Hz, 6H).

化合物 6: Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys(醋酸盐)

高分辨质谱(TOF-HRMS), 分子式: $\text{C}_{34}\text{H}_{57}\text{N}_9\text{O}_{11}$; m/z : 768.42641($[\text{M}+\text{H}]^+$).

^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.46 (dd, $J = 8.4, 6.4$ Hz, 1H), 4.35 – 4.27 (m, 3H), 4.26 – 4.18 (m, 2H), 4.09 (dd, $J = 8.2, 5.1$ Hz, 1H), 3.84 – 3.77 (m, 1H), 3.68 – 3.52 (m, 3H), 2.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.27 – 2.17 (m, 2H), 2.12 – 1.87 (m, AcOH, 13H), 1.83 – 1.72 (m, 3H), 1.66 – 1.57 (m, 3H), 1.32 (dd, $J = 11.8, 7.5$ Hz, 5H), 0.92 (dd, $J = 12.6, 6.7$ Hz, 6H).

化合物 7: Lys-Glu-Pro-Val(醋酸盐)

高分辨质谱(TOF-HRMS), 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_7$; m/z : 472.27768($[\text{M}+\text{H}]^+$).

^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.43 (dd, $J = 10.2, 4.0$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 8.3, 5.3$ Hz, 1H), 3.85 – 3.80 (m, 2H), 3.68 – 3.60 (m, 1H), 3.59 – 3.46 (m, 1H), 2.80 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.22 – 2.14 (m, 2H), 2.10 – 2.06 (m, 1H), 1.96 – 1.64 (m, AcOH, 11H), 1.52 – 1.47 (m, 2H), 1.29 – 1.22 (m, 2H), 0.71 (dd, $J = 15.3, 6.9$ Hz, 6H).

化合物 8: Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_6$; m/z : 388.2187($[\text{M}+\text{H}]^+$).

^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.25 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 8.5, 4.8$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.23 – 2.14 (m, 2H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 1H), 1.85 – 1.76 (m, 1H), 1.28 (dd, $J = 7.2, 5.0$ Hz, 6H), 0.90 (dd, $J = 10.3, 6.9$ Hz, 6H).

化合物 9: Glu-Pro-Val-Pro(醋酸盐)

高分辨质谱(TOF-HRMS), 分子式: $C_{20}H_{32}N_4O_7$; 441.23562([M+H]⁺).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.42 (dd, *J* = 8.4, 4.6 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 8.5, 4.7 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 3.64 – 3.45 (m, 4H), 2.37 – 2.27 (m, 2H), 2.08 – 1.58 (m, AcOH, 16H), 0.87 (dd, *J* = 25.7, 6.7 Hz, 6H).

化合物 10: Lys-Pro-Arg-Lys(醋酸盐)

高分辨质谱(TOF-HRMS), 分子式: $C_{23}H_{45}N_9O_5$; 264.68527([M+2H]²⁺), 528.36210([M+H]⁺).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.42 (dd, *J* = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 4.23 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 8.9, 5.2 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 9.9, 6.6 Hz, 1H), 3.45 – 3.40 (m, 1H), 3.07 (s, 2H), 2.72 (t, *J* = 6.3 Hz, 4H), 2.11 – 2.04 (m, 1H), 1.92 – 1.66 (m, AcOH, 18H), 1.56 – 1.48 (m, 8H), 1.45 – 1.38 (m, 2H), 1.33 – 1.29 (m, 2H).

化合物 11: Ala-Lys-Pro-Arg(醋酸盐)

高分辨质谱(TOF-HRMS), 分子式: $C_{20}H_{38}N_8O_5$; 236.15638([M+2H]²⁺), 471.30462([M+H]⁺).

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 4.55 (dd, *J* = 8.3, 5.6 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 8.4, 5.9 Hz, 1H), 4.09 – 3.96 (m, 2H), 3.82 – 3.74 (m, 1H), 3.64 – 3.55 (m, 1H), 3.12 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.28 – 2.20 (m, 1H), 2.04 – 1.83 (m, 3H), 1.82 (s, AcOH, 6H), 1.79 – 1.60 (m, 6H), 1.58 – 1.51 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 7.1 Hz, 5H).

化合物 12: Pro-Val-Pro-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(TOF-HRMS), 分子式: $C_{20}H_{33}N_5O_6$; *m/z*: 440.25122([M+H]⁺).

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 4.33 – 4.18 (m, 3H), 3.97 (dd, *J* = 8.9, 4.8 Hz, 1H), 3.74 – 3.65 (m, 1H), 3.53 – 3.46 (m, 1H), 3.25 – 3.16 (m, 2H), 2.29 – 2.22 (m, 1H), 2.17 – 2.10 (m, 3H), 1.99 – 1.66 (m, AcOH, 12H), 0.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.76 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

化合物 13: Val-Pro-Gln-Ala(醋酸盐)

高分辨质谱(TOF-HRMS), 分子式: $C_{18}H_{31}N_5O_6$; *m/z*: 414.23575([M+H]⁺).

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 4.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 8.6, 6.0 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.68 – 3.61 (m, 1H), 3.55 – 3.48 (m, 1H), 2.35 – 2.26 (m, 2H), 2.26 – 2.15 (m, 2H), 2.04 – 1.74 (m, AcOH, 7H), 1.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

化合物 14: Pro-Gln-Ala-Lys(醋酸盐)

高分辨质谱(TOF-HRMS), 分子式: $C_{19}H_{34}N_6O_6$; *m/z*: 222.13480([M+2H]²⁺), 443.26183([M+H]⁺).

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 4.28 (dd, *J* = 8.7, 6.1 Hz, 1H), 4.25 – 4.15 (m, 2H), 4.01 (dd, *J* = 8.1, 5.2 Hz, 1H), 3.34 – 3.22 (m, 2H), 2.86 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.37 – 2.29 (m, 1H), 2.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.00 – 1.84 (m, 5H), 1.73 – 1.64 (m, 1H), 1.62 – 1.50 (m, 3H), 1.30 – 1.24 (m, 5H).

化合物 15: Arg-Lys-Val-Ala(醋酸盐)

高分辨质谱(TOF-HRMS), 分子式: $C_{20}H_{40}N_8O_5$; *m/z*: 237.16465([M+2H]²⁺), 473.32087([M+H]⁺).

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 4.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.00 – 3.94 (m, 2H), 3.90 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.07 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.01 – 1.92 (m, 1H), 1.80 – 1.75 (m, AcOH, 8H), 1.73 – 1.59 (m, 2H), 1.59 – 1.40 (m, 4H), 1.35 – 1.22 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.81 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H).

化合物 16: Lys-Val-Ala-Ala(醋酸盐)

高分辨质谱(TOF-HRMS), 分子式: $C_{17}H_{33}N_5O_5$; *m/z*: 388.25660([M+H]⁺).

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.03 – 3.91 (m, 3H), 2.87 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.83 – 1.74 (m, AcOH, 6H), 1.60 – 1.53 (m, 2H), 1.36 – 1.27 (m, 2H), 1.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

化合物 17: Gln-Ala-Lys-Pro(醋酸盐)

高分辨质谱(TOF-HRMS), 分子式: $C_{19}H_{34}N_6O_6$; m/z : 443.26161($[M+H]^+$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.48 (dd, $J = 8.2, 5.6$ Hz, 1H), 4.26 – 4.20 (m, 1H), 4.10 (dd, $J = 8.5, 5.4$ Hz, 1H), 3.91 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.68 – 3.61 (m, 1H), 3.55 – 3.43 (m, 1H), 2.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.39 – 2.27 (m, 2H), 2.15 – 1.96 (m, 3H), 1.92 – 1.69 (m, 8H), 1.66 – 1.49 (m, 3H), 1.43 – 1.29 (m, 2H), 1.28 – 1.22 (m, 3H).

化合物 18: Pro-Arg-Lys-Val(醋酸盐)

高分辨质谱(TOF-HRMS), 分子式: $C_{22}H_{42}N_8O_5$; m/z : 250.17158($[M+2H]^{2+}$), 499.33464($[M+H]^+$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.27 (dd, $J = 8.7, 6.0$ Hz, 1H), 4.24 – 4.17 (m, 2H), 3.88 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.33 – 3.20 (m, 2H), 3.09 – 3.02 (m, 2H), 2.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.37 – 2.28 (m, 1H), 1.98 – 1.86 (m, 4H), 1.78 (s, AcOH, 6H), 1.72 – 1.42 (m, 8H), 1.38 – 1.23 (m, 2H), 0.75 (dd, $J = 11.2, 6.8$ Hz, 6H).

化合物 19: Ala-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(TOF-HRMS), 分子式: $C_{70}H_{120}N_{22}O_{20}$; m/z : 530.64499($[M+3H]^{3+}$), 795.46224($[M+2H]^{2+}$), 1589.91350($[M+H]^+$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.53 – 4.43 (m, 2H), 4.33 (dd, $J = 8.3, 6.0$ Hz, 1H), 4.27 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H), 4.24 – 4.12 (m, 6H), 4.06 – 3.94 (m, 3H), 3.77 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.73 – 3.67 (m, 2H), 3.63 – 3.53 (m, 2H), 3.51 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.08 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.91 – 2.83 (m, 4H), 2.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.26 – 2.12 (m, 7H), 2.03 – 1.46 (m, AcOH, 38H), 1.39 (d, $J = 7.1$ Hz, 4H), 1.36 – 1.30 (m, 2H), 1.30 – 1.22 (m, 10H), 0.92 – 0.77 (m, 12H).

化合物 20: Lys-Ala-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(TOF-HRMS), 分子式: $C_{71}H_{125}N_{23}O_{18}$; m/z : 530.32804($[M+3H]^{3+}$), 794.98683($[M+2H]^{2+}$), 1588.96546($[M+H]^+$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.51 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.48 – 4.43 (m, 1H), 4.31 – 4.25 (m, 3H), 4.24 – 4.11 (m, 6H), 4.03 (dd, $J = 8.4, 4.9$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.87 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.79 – 3.67 (m, 3H), 3.60 – 3.47 (m, 3H), 3.08 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.91 – 2.83 (m, 6H), 2.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.21 – 2.13 (m, 5H), 2.03 – 1.64 (m, AcOH, 33H), 1.64 – 1.47 (m, 11H), 1.44 – 1.28 (m, 6H), 1.28 – 1.21 (m, 12H), 0.89 – 0.76 (m, 12H).

化合物 21: Lys-Glu-Ala-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(TOF-HRMS), 分子式: $C_{71}H_{125}N_{23}O_{20}$; m/z : 540.99125($[M+3H]^{3+}$), 810.98235($[M+2H]^{2+}$), 1620.94722($[M+H]^+$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.45 (dd, $J = 9.4, 4.9$ Hz, 1H), 4.30 – 4.24 (m, 3H), 4.24 – 4.11 (m, 8H), 4.02 (dd, $J = 8.4, 4.9$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.79 – 3.66 (m, 2H), 3.60 – 3.47 (m, 2H), 3.08 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.91 – 2.83 (m, 6H), 2.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.22 – 2.12 (m, 6H), 2.02 – 1.46 (m, AcOH, 41H), 1.43 – 1.28 (m, 6H), 1.28 – 1.20 (m, 12H), 0.88 – 0.75 (m, 12H).

化合物 22: Lys-Glu-Pro-Val-Ala-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(TOF-HRMS), 分子式: $C_{71}H_{125}N_{23}O_{20}$; m/z : 540.99088($[M+3H]^{3+}$), 810.98168($[M+2H]^{2+}$), 1620.95237($[M+H]^+$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.51 (dd, $J = 9.6, 4.4$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 9.4, 4.8$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 8.4, 5.8$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 8.3, 6.1$ Hz, 1H), 4.25 – 4.13 (m, 7H), 4.03 (dd, $J = 8.3, 4.9$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.94 – 3.88 (m, 2H), 3.75 – 3.67 (m, 2H), 3.63 – 3.56 (m, 1H), 3.51 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.09 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.91 – 2.83 (m, 6H), 2.29 – 2.21 (m, 4H), 2.21 –

2.13 (m, 4H), 2.03 – 1.65 (m, AcOH, 31H), 1.64 – 1.46 (m, 11H), 1.45 – 1.28 (m, 6H), 1.28 – 1.22 (m, 12H), 0.89 – 0.78 (m, 12H).

化合物 23: Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Ala-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{71}H_{124}N_{22}O_{19}$; m/z : 398.24191($[M+4H]^{4+}$), 530.65344($[M+3H]^{3+}$), 795.97791($[M+2H]^{2+}$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.51 (dd, $J = 9.6, 4.4$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 9.4, 4.9$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 8.4, 5.8$ Hz, 1H), 4.31 – 4.08 (m, 9H), 4.03 (dd, $J = 8.4, 4.9$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.92 – 3.87 (m, 1H), 3.79 – 3.73 (m, 1H), 3.73 – 3.66 (m, 2H), 3.62 – 3.52 (m, 2H), 3.51 – 3.46 (m, 1H), 3.07 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.90 – 2.81 (m, 6H), 2.29 – 2.21 (m, 2H), 2.21 – 2.10 (m, 5H), 2.02 – 1.64 (m, AcOH, 37H), 1.64 – 1.45 (m, 11H), 1.44 – 1.27 (m, 6H), 1.27 – 1.20 (m, 12H), 0.91 – 0.74 (m, 12H).

化合物 24: Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Ala-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{70}H_{120}N_{22}O_{20}$; m/z : 398.23245($[M+4H]^{4+}$), 530.64075($[M+3H]^{3+}$), 795.45752($[M+2H]^{2+}$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.51 (dd, $J = 9.7, 4.4$ Hz, 1H), 4.45 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 8.4, 5.8$ Hz, 1H), 4.31 – 4.24 (m, 3H), 4.23 – 4.12 (m, 6H), 4.03 (dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.92 – 3.87 (m, 1H), 3.79 – 3.73 (m, 1H), 3.73 – 3.64 (m, 2H), 3.62 – 3.48 (m, 3H), 3.08 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.91 – 2.83 (m, 4H), 2.32 – 2.21 (m, 4H), 2.20 – 2.11 (m, 5H), 2.03 – 1.71 (m, AcOH, 32H), 1.71 – 1.45 (m, 10H), 1.37 – 1.27 (m, 4H), 1.27 – 1.17 (m, 12H), 0.90 – 0.76 (m, 12H).

化合物 25: Lys-Glu-Pro-Ala-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{71}H_{123}N_{23}O_{20}$; m/z : 405.48935($[M+4H]^{4+}$), 540.31677($[M+3H]^{3+}$), 809.97144($[M+2H]^{2+}$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.51 (dd, $J = 9.5, 4.4$ Hz, 1H), 4.48 – 4.41 (m, 2H), 4.32 – 4.25 (m, 3H), 4.21 (dd, $J = 8.1, 6.7$ Hz, 1H), 4.19 – 4.12 (m, 5H), 4.02 (dd, $J = 8.4, 4.9$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 1H), 3.74 – 3.64 (m, 3H), 3.60 – 3.46 (m, 3H), 3.07 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.90 – 2.83 (m, 6H), 2.30 – 2.20 (m, 4H), 2.20 – 2.12 (m, 5H), 2.02 – 1.45 (m, AcOH, 48H), 1.43 – 1.27 (m, 6H), 1.27 – 1.21 (m, 12H), 0.80 (dd, $J = 6.8, 4.4$ Hz, 6H).

化合物 26: Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Ala-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{71}H_{125}N_{23}O_{20}$; m/z : 405.99350($[M+4H]^{4+}$), 540.98883($[M+3H]^{3+}$), 810.97961($[M+2H]^{2+}$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.51 (dd, $J = 9.6, 4.4$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 8.4, 5.8$ Hz, 1H), 4.31 – 4.23 (m, 2H), 4.23 – 4.09 (m, 8H), 4.03 (dd, $J = 8.4, 4.9$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 1H), 3.81 – 3.66 (m, 2H), 3.62 – 3.52 (m, 2H), 3.07 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.86 (m, 6H), 2.31 – 2.11 (m, 8H), 2.03 – 1.41 (m, AcOH, 48H), 1.40 – 1.27 (m, 6H), 1.25 (dd, $J = 13.7, 7.3$ Hz, 12H), 0.90 – 0.76 (m, 12H).

化合物 27: Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Ala-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{70}H_{120}N_{20}O_{20}$; m/z : 391.23177($[M+4H]^{4+}$), 781.45496($[M+2H]^{2+}$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.52 – 4.43 (m, 2H), 4.33 (dd, $J = 8.4, 5.8$ Hz, 1H), 4.31 – 4.22 (m, 3H), 4.21 – 4.10 (m, 6H), 4.02 (dd, $J = 8.5, 4.8$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.92 – 3.84 (m, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 1H), 3.73 – 3.65 (m, 2H), 3.61 – 3.52 (m, 2H), 3.52 – 3.45 (m, 1H), 2.91 – 2.81 (m, 6H), 2.30 – 2.10 (m, 9H), 2.02 – 1.62 (m, AcOH, 31H), 1.62 – 1.51 (m, 8H), 1.41 – 1.27 (m, 6H), 1.27 – 1.20 (m, 12H), 0.90 – 0.75 (m, 12H).

化合物 28: Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Ala-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{70}H_{120}N_{22}O_{20}$; m/z : 398.23303($[M+4H]^{4+}$), 530.64142($[M+3H]^{3+}$), 795.45850($[M+2H]^{2+}$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.52 – 4.42 (m, 2H), 4.33 (dd, $J = 8.4, 5.8$ Hz, 1H), 4.30 – 4.24 (m, 3H), 4.23 – 4.09 (m, 6H), 4.02 (dd, $J = 8.5, 4.8$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 1H), 3.79 – 3.73 (m, 1H), 3.72 – 3.67 (m, 2H), 3.62 – 3.42 (m, 3H), 3.08 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H), 2.30 – 2.25 (m, 2H), 2.24 – 2.10 (m, 7H), 2.02 – 1.65 (m, AcOH, 29H), 1.64 – 1.48 (m, 8H), 1.42 – 1.29 (m, 4H), 1.28 – 1.19 (m, 12H), 0.90 – 0.75 (m, 12H).

化合物 29: Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Ala-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{71}H_{123}N_{23}O_{20}$; m/z : 405.48969($[M+4H]^{4+}$), 540.31714($[M+3H]^{3+}$), 809.97205($[M+2H]^{2+}$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.49 (dd, $J = 9.6, 4.3$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J = 9.3, 4.9$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 8.4, 5.8$ Hz, 1H), 4.29 – 4.24 (m, 3H), 4.19 – 4.13 (m, 7H), 4.02 (dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.79 – 3.66 (m, 3H), 3.61 – 3.47 (m, 3H), 3.08 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.86 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H), 2.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.23 – 2.13 (m, 7H), 2.02 – 1.46 (m, AcOH, 47H), 1.42 – 1.18 (m, 20H), 0.85 (dd, $J = 14.2, 6.7$ Hz, 6H).

化合物 30: Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Ala(醋酸盐)

高分辨质谱(TOF-HRMS), 分子式: $C_{71}H_{124}N_{22}O_{19}$; m/z : 398.24493($[M+4H]^{4+}$), 530.65551($[M+3H]^{3+}$), 795.47815($[M+2H]^{2+}$), 1589.94194($[M+H]^+$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.51 (dd, $J = 9.6, 4.4$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 9.4, 4.9$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 8.4, 5.8$ Hz, 1H), 4.31 – 4.24 (m, 3H), 4.24 – 4.20 (m, 1H), 4.20 – 4.09 (m, 5H), 4.02 – 3.96 (m, 2H), 3.93 – 3.86 (m, 1H), 3.80 – 3.74 (m, 1H), 3.74 – 3.67 (m, 2H), 3.63 – 3.43 (m, 3H), 3.08 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.91 – 2.82 (m, 6H), 2.31 – 2.12 (m, 7H), 2.01 – 1.65 (m, AcOH, 34H), 1.64 – 1.46 (m, 11H), 1.35 (dd, $J = 16.0, 8.1$ Hz, 6H), 1.27 – 1.20 (m, 12H), 0.92 – 0.77 (m, 12H).

化合物 31: Lys-Glu-Gly-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(TOF-HRMS), 分子式: $C_{70}H_{123}N_{23}O_{20}$; m/z : 402.49240($[M+4H]^{4+}$), 536.31955($[M+3H]^{3+}$), 803.97442($[M+2H]^{2+}$), 1606.91471($[M+H]^+$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.45 (dd, $J = 9.4, 4.9$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.30 – 4.25 (m, 2H), 4.24 – 4.19 (m, 2H), 4.19 – 4.11 (m, 5H), 4.02 (dd, $J = 8.4, 4.9$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.91 – 3.84 (m, 2H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.69 (q, $J = 7.7, 7.0$ Hz, 1H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 3.52 – 3.46 (m, 1H), 3.07 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.90 – 2.82 (m, 6H), 2.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.23 – 2.12 (m, 6H), 2.02 – 1.64 (m, AcOH, 35H), 1.63 – 1.45 (m, 11H), 1.44 – 1.27 (m, 6H), 1.27 – 1.21 (m, 9H), 0.88 – 0.73 (m, 12H).

化合物 32: Lys-Glu-Pro-Val-Gly-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(TOF-HRMS), 分子式: $C_{70}H_{123}N_{23}O_{20}$; m/z : 402.49278($[M+4H]^{4+}$), 536.31975($[M+3H]^{3+}$), 803.97422($[M+2H]^{2+}$), 1606.92969($[M+H]^+$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.51 (dd, $J = 9.7, 4.4$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 9.4, 4.9$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 8.3, 5.9$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 8.3, 6.1$ Hz, 1H), 4.24 – 4.14 (m, 6H), 4.03 (dd, $J = 8.3, 4.9$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 10.0, 7.5$ Hz, 2H), 3.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.87 – 3.78 (m, 2H), 3.76 – 3.67 (m, 2H), 3.61 – 3.54 (m, 1H), 3.54 – 3.47 (m, 1H), 3.08 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.91 – 2.83 (m, 6H), 2.26 – 2.13 (m, 8H), 2.03 – 1.87 (m, 9H), 1.87 – 1.45 (m, AcOH, 33H), 1.44 – 1.28 (m, 6H), 1.26 (dd, $J = 18.4, 7.2$ Hz, 9H), 0.89 – 0.79 (m, 12H).

化合物 33: Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Gly-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{70}H_{123}N_{23}O_{20}$; m/z : 402.48917($[M+4H]^{4+}$), 536.31647($[M+3H]^{3+}$), 803.97101($[M+2H]^{2+}$).

^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.51 (dd, $J = 9.6, 4.4$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 8.4, 5.8$ Hz, 1H), 4.31 – 4.11 (m, 9H), 4.03 (dd, $J = 8.4, 4.9$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 1H), 3.85 – 3.74 (m, 3H), 3.74 – 3.66 (m, 1H), 3.62 – 3.52 (m, 2H), 3.06 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.91 – 2.83 (m, 6H), 2.31 – 2.11 (m, 8H), 2.03 – 1.43 (m, AcOH, 45H), 1.40 – 1.27 (m, 6H), 1.27 – 1.23 (m, 9H), 0.91 – 0.77 (m, 12H).

化合物 34: Lys-Glu-Pro-Val-Gly-Gln-Ala-Lys-Gly-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $\text{C}_{67}\text{H}_{119}\text{N}_{23}\text{O}_{20}$; m/z : 392.48178($[\text{M}+4\text{H}]^{4+}$), 522.97314($[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$), 784.45752($[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$).

^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.51 (dd, $J = 9.6, 4.4$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 8.3, 5.9$ Hz, 1H), 4.25 – 4.12 (m, 7H), 4.03 (dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 10.6, 7.5$ Hz, 2H), 3.92 – 3.86 (m, 1H), 3.85 – 3.77 (m, 4H), 3.75 – 3.68 (m, 1H), 3.60 – 3.53 (m, 1H), 3.06 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.92 – 2.83 (m, 6H), 2.28 – 2.12 (m, 7H), 2.05 – 1.41 (m, AcOH, 42H), 1.40 – 1.27 (m, 6H), 1.27 – 1.24 (m, 9H), 0.85 (dd, $J = 11.0, 6.7$ Hz, 6H), 0.80 (dd, $J = 6.8, 5.1$ Hz, 6H).

化合物 35: Lys-Glu-Gly-Val-Gly-Gln-Ala-Lys-Gly-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $\text{C}_{64}\text{H}_{115}\text{N}_{23}\text{O}_{20}$; m/z : 382.47363($[\text{M}+4\text{H}]^{4+}$), 509.62903($[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$), 763.93982($[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$).

^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.27 – 4.13 (m, 8H), 4.05 – 4.00 (m, 2H), 3.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 2H), 3.85 – 3.76 (m, 5H), 3.06 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.90 – 2.83 (m, 6H), 2.24 – 2.12 (m, 6H), 2.02 – 1.41 (m, AcOH, 40H), 1.39 – 1.27 (m, 6H), 1.27 – 1.22 (m, 9H), 0.85 – 0.76 (m, 12H).

化合物 36: Lys-Glu-Gly-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Gly-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $\text{C}_{67}\text{H}_{119}\text{N}_{23}\text{O}_{20}$; m/z : 392.48172($[\text{M}+4\text{H}]^{4+}$), 522.97314($[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$), 783.95605($[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$).

^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 8.2, 6.7$ Hz, 1H), 4.25 – 4.12 (m, 8H), 4.03 (dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.92 – 3.83 (m, 2H), 3.83 – 3.73 (m, 4H), 3.60 – 3.53 (m, 1H), 3.06 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.91 – 2.83 (m, 6H), 2.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.24 – 2.12 (m, 5H), 2.02 – 1.42 (m, AcOH, 43H), 1.41 – 1.27 (m, 6H), 1.27 – 1.22 (m, 9H), 0.91 – 0.72 (m, 12H).

化合物 37: Lys-Glu-Gly-Val-Gly-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $\text{C}_{67}\text{H}_{119}\text{N}_{23}\text{O}_{20}$; m/z : 392.48172($[\text{M}+4\text{H}]^{4+}$), 522.97314($[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$), 783.95605($[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$).

^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.44 (dd, $J = 9.4, 4.9$ Hz, 1H), 4.29 – 4.12 (m, 8H), 4.04 – 3.99 (m, 2H), 3.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.91 – 3.82 (m, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.72 – 3.65 (m, 1H), 3.52 – 3.44 (m, 1H), 3.06 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.89 – 2.81 (m, 6H), 2.23 – 2.12 (m, 7H), 2.01 – 1.45 (m, AcOH, 43H), 1.42 – 1.26 (m, 6H), 1.26 – 1.20 (m, 9H), 0.83 – 0.77 (m, 12H).

化合物 38: Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $\text{C}_{51}\text{H}_{88}\text{N}_{16}\text{O}_{14}$; m/z : 383.89569($[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$), 575.33978($[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$).

^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.45 (dd, $J = 9.2, 5.0$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 8.3, 6.4$ Hz, 1H), 4.29 – 4.21 (m, 4H), 4.19 – 4.12 (m, 3H), 4.01 (dd, $J = 7.8, 5.5$ Hz, 1H), 3.78 – 3.73 (m, 1H), 3.72 – 3.67 (m, 1H), 3.61 – 3.48 (m, 4H), 3.08 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.88 – 2.83 (m, 4H), 2.30 – 2.26 (m, 4H), 2.20 – 2.13 (m, 3H), 2.08 – 1.46 (m, AcOH, 38H), 1.39 – 1.22 (m, 7H), 0.86 (dd, $J = 10.3, 6.7$ Hz, 6H).

化合物 39: Pro-Val-Pro-Gln-Ala(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_7$; m/z : 511.2871($[\text{M}+\text{H}]^+$).

^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.41 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.38 – 4.32 (m, 2H), 4.20 (dd, $J = 8.7$, 5.9 Hz, 1H), 4.11 – 4.04 (m, 1H), 3.85 – 3.77 (m, 1H), 3.62 (dt, $J = 10.3$, 7.2 Hz, 1H), 3.39 – 3.29 (m, 2H), 2.39 – 2.31 (m, 3H), 2.28 – 2.20 (m, 1H), 2.08 – 1.90 (m, AcOH, 10H), 1.86 – 1.80 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

化合物 40: Pro-Val-Pro-Glu-Ala(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_8$; m/z : 512.27081($[\text{M}+\text{H}]^+$).

^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.41 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.38 – 4.32 (m, 2H), 4.23 (dd, $J = 8.9$, 5.6 Hz, 1H), 4.13 – 4.09 (m, 1H), 3.86 – 3.76 (m, 1H), 3.62 (dt, $J = 10.2$, 7.2 Hz, 1H), 3.38 – 3.28 (m, 2H), 2.43 – 2.35 (m, 3H), 2.26 – 2.16 (m, 1H), 2.12 – 1.72 (m, AcOH, 12H), 1.28 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

化合物 41: Pro-Val-Pro-Ile-Ala(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_6$; m/z : 496.31158($[\text{M}+\text{H}]^+$).

^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.36 – 4.27 (m, 3H), 4.03 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.79 – 3.72 (m, 1H), 3.60 – 3.53 (m, 1H), 3.34 – 3.21 (m, 2H), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 2.21 – 2.12 (m, 1H), 2.03 – 1.96 (m, 1H), 1.96 – 1.81 (m, AcOH, 7H), 1.80 – 1.69 (m, 2H), 1.43 – 1.33 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.13 – 1.02 (m, 1H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.85 – 0.80 (m, 6H), 0.80 – 0.77 (m, 1H), 0.74 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

化合物 42: Pro-Val-Pro-Ala

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5$; m/z : 383.22791($[\text{M}+\text{H}]^+$).

^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 8.5$, 6.3 Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 8.1$, 6.5 Hz, 1H), 4.00 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.79 – 3.72 (m, 1H), 3.60 – 3.52 (m, 1H), 3.31 – 3.23 (m, 2H), 2.33 – 2.26 (m, 1H), 2.20 – 2.13 (m, 1H), 2.09 – 1.69 (m, AcOH, 10H), 1.21 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

化合物 43: Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{N}_7\text{O}_{10}$; m/z : 640.32892($[\text{M}+\text{H}]^+$).

^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.34 (dd, $J = 8.3$, 6.5 Hz, 1H), 4.25 – 4.15 (m, 3H), 4.08 (dd, $J = 8.8$, 5.9 Hz, 1H), 4.04 – 4.00 (m, 1H), 3.73 – 3.65 (m, 1H), 3.57 – 3.41 (m, 3H), 2.35 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.24 – 2.20 (m, 2H), 2.16 – 2.07 (m, 2H), 2.04 – 1.75 (m, AcOH, 11H), 1.73 – 1.63 (m, 2H), 1.17 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.80 (dd, $J = 12.9$, 6.8 Hz, 6H).

化合物 44: Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{N}_8\text{O}_8$; m/z : 320.19421($[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$).

^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.29 – 4.19 (m, 3H), 4.13 – 4.06 (m, 2H), 3.95 (dd, $J = 8.2$, 5.1 Hz, 1H), 3.73 – 3.68 (m, 1H), 3.52 – 3.47 (m, 1H), 3.24 – 3.16 (m, 2H), 2.79 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.25 – 2.19 (m, 3H), 2.14 – 2.08 (m, 1H), 1.97 – 1.57 (m, AcOH, 17H), 1.53 – 1.45 (m, 3H), 1.21 – 1.17 (m, 5H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

化合物 45: Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Arg(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $\text{C}_{34}\text{H}_{57}\text{N}_{11}\text{O}_{11}$; m/z : 398.71835($[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$), 796.42944($[\text{M}+\text{H}]^+$).

^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.38 (dd, $J = 8.3$, 6.4 Hz, 1H), 4.27 – 4.19 (m, 3H), 4.19 – 4.10 (m, 2H), 4.03 (dd, $J = 8.3$, 4.9 Hz, 1H), 3.78 – 3.70 (m, 1H), 3.60 – 3.46 (m, 3H), 3.07 – 3.02 (m, 2H), 2.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.19 – 2.11 (m, 2H), 2.06 – 1.78 (m, AcOH, 12H), 1.76 – 1.67 (m, 3H), 1.60 – 1.53 (m, 1H), 1.48 – 1.42 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.85 (dd, $J = 12.8$, 6.7 Hz, 6H).

化合物 46: Ala-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $\text{C}_{32}\text{H}_{55}\text{N}_9\text{O}_9$; m/z : 355.71259($[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$),

710.41809([M+H]⁺).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.40 – 4.37 (m, 1H), 4.33 – 4.25 (m, 3H), 4.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.78 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 32.4, 8.0 Hz, 2H), 3.58 – 3.51 (m, 2H), 3.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.36 – 3.27 (m, 1H), 2.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H), 2.19 – 2.07 (m, 4H), 2.01 – 1.69 (m, AcOH, 24H), 1.63 – 1.60 (m, 1H), 1.55 – 1.41 (m, 5H), 1.26 (d, 1H), 1.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 0.87 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

化合物 47: Glu-Pro-Val-Pro-Ala-Ala-Lys(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: C₃₂H₅₄N₈O₁₀; m/z: 356.20514([M+2H]²⁺), 711.40198([M+H]⁺).

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 4.45 (dd, *J* = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 4.33 – 4.27 (m, 3H), 4.21 (dd, *J* = 15.1, 7.2 Hz, 2H), 4.07 (dd, *J* = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 3.86 – 3.75 (m, 1H), 3.67 – 3.54 (m, 3H), 2.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.26 – 2.18 (m, 2H), 2.14 – 1.69 (m, AcOH, 13H), 1.65 – 1.58 (m, 3H), 1.35 – 1.29 (m, 9H), 0.92 (dd, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 6H).

化合物 48: Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Ala(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: C₃₁H₅₀N₈O₁₁; m/z: 356.18692([M+2H]²⁺), 711.36597([M+H]⁺).

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 4.34 (dd, *J* = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 4.24 – 4.16 (m, 3H), 4.12 – 4.06 (m, 2H), 4.03 – 3.99 (m, 1H), 3.73 – 3.65 (m, 1H), 3.56 – 3.41 (m, 3H), 2.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.22 – 2.18 (m, 2H), 2.15 – 2.07 (m, 2H), 2.04 – 1.73 (m, AcOH, 11H), 1.71 – 1.63 (m, 2H), 1.18 (dd, *J* = 11.2, 7.2 Hz, 6H), 0.80 (dd, *J* = 13.0, 6.8 Hz, 6H).

化合物 49: Asp-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: C₃₃H₅₅N₉O₁₁; m/z: 377.70767([M+2H]²⁺), 754.40814([M+H]⁺).

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 4.36 – 4.29 (m, 2H), 4.23 – 4.14 (m, 2H), 4.13 – 4.06 (m, 2H), 3.97 (dd, *J* = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 3.74 – 3.65 (m, 1H), 3.56 – 3.46 (m, 2H), 3.44 – 3.39 (m, 1H), 2.79 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.65 (dd, *J* = 17.5, 3.3 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J* = 17.5, 10.7 Hz, 1H), 2.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.15 – 2.06 (m, 2H), 1.93 – 1.75 (m, AcOH, 9H), 1.72 – 1.61 (m, 3H), 1.54 – 1.45 (m, 3H), 1.21 (dd, *J* = 13.1, 7.5 Hz, 5H), 0.80 (dd, *J* = 11.0, 6.7 Hz, 6H).

化合物 50: Asn-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: C₃₃H₅₆N₁₀O₁₀; m/z: 377.21542([M+2H]²⁺), 753.42365([M+H]⁺).

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 4.55 (dd, *J* = 9.3, 4.0 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 8.4, 6.1 Hz, 1H), 4.34 – 4.29 (m, 2H), 4.26 – 4.19 (m, 2H), 4.07 (dd, *J* = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 3.83 – 3.77 (m, 1H), 3.69 – 3.53 (m, 3H), 2.94 – 2.90 (m, 3H), 2.72 (dd, *J* = 17.0, 9.3 Hz, 1H), 2.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.27 – 2.19 (m, 2H), 2.05 – 1.71 (m, AcOH, 15H), 1.65 – 1.57 (m, 3H), 1.34 – 1.30 (m, 5H), 0.91 (dd, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 6H).

化合物 51: Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: C₅₉H₁₀₂N₁₈O₁₆; m/z: 440.59735([M+3H]³⁺), 660.39252([M+2H]²⁺).

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 4.38 (dd, *J* = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 4.22 – 4.12 (m, 5H), 4.10 – 4.04 (m, 3H), 3.93 – 3.88 (m, 2H), 3.75 – 3.67 (m, 1H), 3.66 – 3.58 (m, 1H), 3.56 – 3.41 (m, 4H), 3.00 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.82 – 2.76 (m, 4H), 2.24 – 2.19 (m, 4H), 2.14 – 2.06

(m, 3H), 1.97 – 1.41 (m, AcOH, 37H), 1.33 – 1.12 (m, 10H), 0.80 (dd, $J = 9.7, 6.7$ Hz, 6H), 0.74 (dd, $J = 11.0, 6.8$ Hz, 6H).

化合物 52: Glu-Pro-Ala-Pro-Gln-Ala-Lys(醋酸盐)

高分辨质谱 (Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{32}H_{53}N_9O_{11}$; m/z : 370.6998([M+2H]²⁺), 740.39221([M+H]⁺).

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 4.43 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 8.4, 6.5$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 8.4, 5.8$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 7.6, 4.6$ Hz, 1H), 4.18 – 4.11 (m, 2H), 4.01 (dd, $J = 8.3, 5.0$ Hz, 1H), 3.67 (dt, $J = 10.0, 6.7$ Hz, 1H), 3.61 – 3.54 (m, 1H), 3.53 – 3.44 (m, 2H), 2.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.21 – 2.12 (m, 2H), 2.08 – 1.77 (m, AcOH, 11H), 1.77 – 1.63 (m, 3H), 1.60 – 1.49 (m, 3H), 1.24 (dd, $J = 10.4, 7.1$ Hz, 6H).

化合物 53: Glu-Ala-Val-Pro-Gln-Ala-Lys(醋酸盐)

高分辨质谱 (Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{32}H_{55}N_9O_{11}$; m/z : 371.7081([M+2H]²⁺), 742.4089([M+H]⁺).

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 4.23 – 4.18 (m, 3H), 4.13 – 4.06 (m, 2H), 3.95 (dd, $J = 8.3, 5.0$ Hz, 1H), 3.85 – 3.82 (m, 1H), 3.73 – 3.66 (m, 1H), 3.53 – 3.47 (m, 1H), 2.79 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.22 – 2.17 (m, 4H), 2.13 – 2.07 (m, 1H), 1.99 – 1.70 (m, AcOH, 9H), 1.69 – 1.59 (m, 2H), 1.53 – 1.45 (m, 3H), 1.26 – 1.12 (m, 9H), 0.79 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.76 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

化合物 54: Glu-Pro-Val-Ala-Gln-Ala-Lys(醋酸盐)

高分辨质谱 (Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{32}H_{55}N_9O_{11}$; m/z : 371.70767([M+2H]²⁺), 742.40802([M+H]⁺).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) δ 4.34 (dd, $J = 8.3, 6.0$ Hz, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 4H), 3.97 – 3.87 (m, 2H), 3.51 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.46 – 3.38 (m, 1H), 2.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.17 – 2.06 (m, 3H), 1.95 – 1.67 (m, AcOH, 10H), 1.65 – 1.59 (m, 1H), 1.53 – 1.42 (m, 3H), 1.22 – 1.13 (m, 8H), 0.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

化合物 55: Glu-Pro-Val-Pro-Glu-Ala-Lys(醋酸盐)

高分辨质谱 (Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{34}H_{56}N_8O_{12}$; m/z : 385.2083([M+2H]²⁺), 769.4092([M+H]⁺).

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 4.33 (dd, $J = 8.3, 6.5$ Hz, 1H), 4.21 – 4.16 (m, 3H), 4.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 8.8, 5.7$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 8.5, 4.8$ Hz, 1H), 3.71 – 3.66 (m, 1H), 3.55 – 3.41 (m, 3H), 2.78 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.36 – 2.14 (m, 5H), 2.13 – 2.05 (m, 2H), 1.99 – 1.74 (m, AcOH, 11H), 1.70 – 1.61 (m, 3H), 1.53 – 1.45 (m, 3H), 1.20 (dd, $J = 15.4, 7.5$ Hz, 5H), 0.80 (dd, $J = 12.5, 6.7$ Hz, 6H).

化合物 56: Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val(醋酸盐)

高分辨质谱 (Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{56}H_{97}N_{17}O_{15}$; m/z : 416.91827([M+3H]³⁺), 624.87354([M+2H]²⁺).

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 4.43 (dd, $J = 9.3, 4.9$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 8.4, 6.4$ Hz, 1H), 4.27 – 4.19 (m, 5H), 4.16 – 4.10 (m, 3H), 3.88 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.74 (dt, $J = 10.1, 6.9$ Hz, 1H), 3.71 – 3.63 (m, 1H), 3.60 – 3.46 (m, 4H), 3.07 – 3.02 (m, 2H), 2.87 – 2.82 (m, 4H), 2.29 – 2.24 (m, 4H), 2.19 – 2.11 (m, 3H), 2.04 – 1.43 (m, AcOH, 37H), 1.37 – 1.20 (m, 7H), 0.85 (dd, $J = 10.1, 6.8$ Hz, 6H), 0.74 (dd, $J = 11.8, 6.9$ Hz, 6H).

化合物 57: Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg(醋酸盐)

高分辨质谱 (Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{45}H_{76}N_{14}O_{13}$; m/z : 511.29254([M+2H]²⁺).

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 4.39 (dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 8.3, 6.5$ Hz, 1H), 4.22 – 4.13 (m, 4H), 4.10 – 4.03 (m, 2H), 3.93 (dd, $J = 7.9, 5.2$ Hz, 1H), 3.72 – 3.60 (m, 2H), 3.54 – 3.40 (m, 4H), 3.00 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.24 – 2.18 (m, 4H), 2.14 – 2.06 (m, 3H),

1.98 – 1.70 (m, AcOH, 19H), 1.69 – 1.60 (m, 4H), 1.55 – 1.47 (m, 4H), 1.45 – 1.39 (m, 2H), 1.34 – 1.24 (m, 2H), 1.16 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.80 (dd, $J = 10.4, 6.7$ Hz, 6H).

化合物 58: Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{39}H_{64}N_{10}O_{12}$; m/z : 433.24188([M+2H] $^{2+}$), 865.47662([M+H] $^{+}$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.41 (dd, $J = 8.5, 5.5$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 8.3, 6.5$ Hz, 1H), 4.22 – 4.14 (m, 3H), 4.11 – 4.02 (m, 3H), 3.75 – 3.67 (m, 1H), 3.59 – 3.41 (m, 5H), 2.81 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.25 – 2.19 (m, 4H), 2.15 – 1.61 (m, AcOH, 26H), 1.57 – 1.48 (m, 3H), 1.37 – 1.23 (m, 2H), 1.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.80 (dd, $J = 11.5, 6.7$ Hz, 6H).

化合物 59: Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{40}H_{69}N_{13}O_{10}$; m/z : 298.18314([M+3H] $^{3+}$), 446.77118([M+2H] $^{2+}$), 892.53497([M+H] $^{+}$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.40 (dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 1H), 4.30 – 4.19 (m, 4H), 4.11 – 4.05 (m, 2H), 3.93 (dd, $J = 7.9, 5.2$ Hz, 1H), 3.73 – 3.63 (m, 2H), 3.52 – 3.45 (m, 2H), 3.26 – 3.17 (m, 2H), 3.01 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.26 – 2.19 (m, 3H), 2.14 – 2.09 (m, 2H), 1.94 – 1.62 (m, AcOH, 24H), 1.57 – 1.40 (m, 7H), 1.34 – 1.26 (m, 2H), 1.16 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.76 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

化合物 60: Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{34}H_{57}N_9O_9$; m/z : 368.7207([M+2H] $^{2+}$), 736.4343([M+H] $^{+}$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.46 (dd, $J = 8.4, 5.6$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 8.5, 6.2$ Hz, 1H), 4.27 – 4.24 (m, 1H), 4.16 – 4.07 (m, 3H), 3.78 – 3.70 (m, 1H), 3.66 – 3.60 (m, 1H), 3.58 – 3.45 (m, 2H), 3.30 – 3.22 (m, 2H), 2.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.32 – 2.24 (m, 3H), 2.19 – 2.13 (m, 1H), 2.12 – 2.03 (m, 1H), 2.02 – 1.69 (m, AcOH, 19H), 1.61 – 1.52 (m, 3H), 1.42 – 1.27 (m, 2H), 1.23 – 1.20 (m, 3H), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

化合物 61: D-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{73}H_{127}N_{23}O_{20}$; m/z : 412.4978([M+4H] $^{4+}$), 549.6611([M+3H] $^{3+}$), 823.9882([M+2H] $^{2+}$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.46 – 4.35 (m, 2H), 4.27 (dd, $J = 8.3, 6.1$ Hz, 1H), 4.22 – 4.04 (m, 9H), 3.96 (dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.84 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.74 – 3.59 (m, 3H), 3.56 – 3.38 (m, 3H), 3.01 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.83 – 2.76 (m, 6H), 2.23 – 2.06 (m, 9H), 1.96 – 1.39 (m, AcOH, 48H), 1.18 (dd, $J = 22.0, 7.2$ Hz, 15H), 0.83 – 0.67 (m, 12H).

化合物 62: Lys-D-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{73}H_{127}N_{23}O_{20}$; m/z : 412.4976([M+4H] $^{4+}$), 549.6608([M+3H] $^{3+}$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.50 (dd, $J = 9.8, 4.4$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 9.4, 4.9$ Hz, 1H), 4.25 – 4.03 (m, 10H), 3.95 (dd, $J = 8.5, 4.8$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.83 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.74 – 3.68 (m, 1H), 3.64 – 3.55 (m, 2H), 3.52 – 3.38 (m, 2H), 3.00 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.83 – 2.75 (m, 6H), 2.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.12 – 2.06 (m, 6H), 1.92 – 1.41 (m, AcOH, 47H), 1.32 – 1.13 (m, 15H), 0.78 (dd, $J = 9.7, 6.7$ Hz, 6H), 0.73 (dd, $J = 6.8, 4.1$ Hz, 6H).

化合物 63: Lys-Glu-D-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{73}H_{127}N_{23}O_{20}$; m/z : 412.4976([M+4H] $^{4+}$), 549.6609([M+3H] $^{3+}$), 823.9878([M+2H] $^{2+}$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.45 (dd, $J = 9.4, 4.4$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 9.4, 4.9$ Hz, 1H), 4.29 – 4.25 (m, 1H), 4.21 – 4.04 (m, 8H), 3.96 – 3.94 (m, 1H), 3.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 6.9$

Hz, 1H), 3.68 – 3.59 (m, 2H), 3.54 – 3.35 (m, 3H), 3.00 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.82 – 2.74 (m, 6H), 2.23 – 2.19 (m, 2H), 2.15 – 2.02 (m, 6H), 1.95 – 1.41 (m, AcOH, 48H), 1.17 (dd, $J = 21.6, 7.2$ Hz, 15H), 0.83 – 0.64 (m, 12H).

化合物 64: Lys-Glu-Pro-*D*-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{73}H_{127}N_{23}O_{20}$; m/z : 412.4978($[M+4H]^{4+}$), 549.6609($[M+3H]^{3+}$), 823.9878($[M+2H]^{2+}$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.46 (dd, $J = 10.2, 3.9$ Hz, 1H), 4.41 – 4.31 (m, 2H), 4.27 – 4.18 (m, 3H), 4.15 – 4.02 (m, 7H), 3.95 – 3.92 (m, 1H), 3.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.83 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.67 – 3.50 (m, 5H), 3.47 – 3.25 (m, 2H), 3.00 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.81 – 2.76 (m, 6H), 2.23 – 2.06 (m, 10H), 1.94 – 1.41 (m, AcOH, 50H), 1.17 (dd, $J = 19.9, 7.1$ Hz, 17H), 0.76 – 0.68 (m, 12H).

化合物 65: Lys-Glu-Pro-Val-Pro-*D*-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{73}H_{127}N_{23}O_{20}$; m/z : 412.4979($[M+4H]^{4+}$), 549.6612($[M+3H]^{3+}$), 823.9883($[M+2H]^{2+}$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.42 (dd, $J = 9.9, 4.2$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.31 – 4.23 (m, 2H), 4.22 – 4.18 (m, 2H), 4.15 – 4.05 (m, 6H), 3.94 (dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.82 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 3.57 – 3.36 (m, 3H), 3.00 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.82 – 2.75 (m, 6H), 2.18 – 2.03 (m, 9H), 1.95 – 1.40 (m, AcOH, 46H), 1.37 – 1.08 (m, 16H), 0.80 – 0.68 (m, 12H).

化合物 66: Lys-Glu-Pro-Val-Pro-*D*-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{73}H_{127}N_{23}O_{20}$; m/z : 412.4978($[M+4H]^{4+}$), 549.6611($[M+3H]^{3+}$), 823.9881($[M+2H]^{2+}$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.44 – 4.35 (m, 2H), 4.26 – 4.04 (m, 10H), 3.94 (dd, $J = 8.5, 4.8$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.82 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.76 – 3.68 (m, 1H), 3.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.55 – 3.37 (m, 3H), 3.00 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.83 – 2.75 (m, 6H), 2.19 – 2.05 (m, 9H), 2.02 – 1.38 (m, AcOH, 47H), 1.34 – 1.15 (m, 15H), 0.78 (dd, $J = 11.2, 6.7$ Hz, 6H), 0.73 (dd, $J = 6.7, 3.9$ Hz, 6H).

化合物 67: Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-*D*-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{73}H_{127}N_{23}O_{20}$; m/z : 412.4961($[M+4H]^{4+}$), 549.6615($[M+3H]^{3+}$), 823.9886($[M+2H]^{2+}$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.47 – 4.38 (m, 2H), 4.26 (dd, $J = 8.4, 5.8$ Hz, 1H), 4.22 – 4.04 (m, 9H), 3.95 (dd, $J = 8.5, 4.8$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.82 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.74 – 3.56 (m, 3H), 3.54 – 3.35 (m, 3H), 3.00 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.86 – 2.74 (m, 6H), 2.23 – 2.05 (m, 9H), 1.94 – 1.38 (m, AcOH, 46H), 1.29 – 1.14 (m, 15H), 0.78 (dd, $J = 10.5, 6.7$ Hz, 6H), 0.73 (dd, $J = 6.8, 3.9$ Hz, 6H).

化合物 68: Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-*D*-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{73}H_{127}N_{23}O_{20}$; m/z : 412.4977($[M+4H]^{4+}$), 549.6615($[M+3H]^{3+}$), 823.9879($[M+2H]^{2+}$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.47 – 4.40 (m, 2H), 4.26 (dd, $J = 8.4, 5.9$ Hz, 1H), 4.23 – 4.15 (m, 3H), 4.14 – 4.01 (m, 6H), 3.95 (dd, $J = 8.5, 4.8$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.82 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.71 – 3.44 (m, 5H), 3.01 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.82 – 2.73 (m, 6H), 2.23 – 2.05 (m, 9H), 1.93 – 1.40 (m, AcOH, 46H), 1.30 – 1.14 (m, 15H), 0.79 (dd, $J = 12.5, 6.7$ Hz, 6H), 0.73 (dd, $J = 6.8, 4.6$ Hz, 6H).

化合物 69: Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-*D*-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{73}H_{127}N_{23}O_{20}$; m/z : 412.4976($[M+4H]^{4+}$), 549.6608($[M+3H]^{3+}$).

^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.42 (dt, $J = 8.2, 4.3$ Hz, 2H), 4.26 (dd, $J = 8.4, 5.9$ Hz, 1H), 4.23 – 4.14 (m, 3H), 4.14 – 4.05 (m, 6H), 3.94 (dd, $J = 8.5, 4.8$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.81 (q, $J = 7.7, 7.2$ Hz, 1H), 3.74 – 3.58 (m, 3H), 3.55 – 3.38 (m, 3H), 2.98 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.82 – 2.75 (m, 6H), 2.23 – 2.05 (m, 9H), 1.93 – 1.13 (m, AcOH, 62H), 0.79 (dd, $J = 13.2, 6.7$ Hz, 6H), 0.73 (dd, $J = 6.8, 4.7$ Hz, 6H).

化合物 70: Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-*D*-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $\text{C}_{73}\text{H}_{127}\text{N}_{23}\text{O}_{20}$; m/z : 412.4978($[\text{M}+4\text{H}]^{4+}$), 549.6611($[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$), 823.9883($[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$).

^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.45 – 4.36 (m, 2H), 4.27 – 4.14 (m, 6H), 4.12 – 4.05 (m, 4H), 3.95 (dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.82 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 35.9, 8.3$ Hz, 3H), 3.55 – 3.39 (m, 3H), 2.99 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.82 – 2.75 (m, 6H), 2.23 – 2.07 (m, 9H), 1.93 – 1.15 (m, AcOH, 63H), 0.79 (dd, $J = 13.9, 6.7$ Hz, 6H), 0.74 (dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz, 6H).

化合物 71: Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-*D*-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $\text{C}_{73}\text{H}_{127}\text{N}_{23}\text{O}_{20}$; m/z : 412.4976($[\text{M}+4\text{H}]^{4+}$), 549.6609($[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$), 823.9878($[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$).

^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.45 – 4.36 (m, 2H), 4.26 (dd, $J = 8.4, 5.8$ Hz, 1H), 4.22 – 4.16 (m, 3H), 4.12 – 4.05 (m, 6H), 3.96 – 3.91 (m, 2H), 3.82 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.73 – 3.58 (m, 3H), 3.54 – 3.36 (m, 3H), 3.00 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.82 – 2.75 (m, 6H), 2.22 – 2.06 (m, 9H), 1.93 – 1.41 (m, AcOH, 45H), 1.32 – 1.14 (m, 15H), 0.79 (dd, $J = 13.8, 6.7$ Hz, 6H), 0.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.70 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

化合物 72: Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-*D*-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $\text{C}_{73}\text{H}_{127}\text{N}_{23}\text{O}_{20}$; m/z : 412.4976($[\text{M}+4\text{H}]^{4+}$), 549.6609($[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$), 823.9876($[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$).

^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.45 – 4.35 (m, 2H), 4.26 (dd, $J = 8.4, 5.9$ Hz, 1H), 4.21 – 4.05 (m, 9H), 3.94 – 3.88 (m, 2H), 3.82 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.73 – 3.57 (m, 3H), 3.55 – 3.37 (m, 3H), 2.99 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.82 – 2.75 (m, 6H), 2.23 – 2.06 (m, 9H), 1.96 – 1.36 (m, AcOH, 50H), 1.32 – 1.14 (m, 15H), 0.78 (dd, $J = 13.9, 6.7$ Hz, 6H), 0.73 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

化合物 73: Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-*D*-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $\text{C}_{73}\text{H}_{127}\text{N}_{23}\text{O}_{20}$; m/z : 412.4977($[\text{M}+4\text{H}]^{4+}$), 549.6609($[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$), 823.9879($[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$).

^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.48 (dd, $J = 9.7, 4.3$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 9.3, 4.9$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 8.4, 5.8$ Hz, 1H), 4.27 – 4.23 (m, 3H), 4.21 – 4.17 (m, 3H), 4.15 – 4.10 (m, 3H), 3.97 (dd, $J = 9.2, 4.6$ Hz, 1H), 3.89 – 3.85 (m, 2H), 3.76 – 3.66 (m, 3H), 3.59 – 3.45 (m, 3H), 3.05 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.87 – 2.81 (m, 6H), 2.26 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.22 – 2.12 (m, 7H), 2.00 – 1.48 (m, AcOH, 47H), 1.37 – 1.20 (m, 16H), 0.86 – 0.77 (m, 12H).

化合物 74: Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-*D*-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $\text{C}_{73}\text{H}_{127}\text{N}_{23}\text{O}_{20}$; m/z : 412.4977($[\text{M}+4\text{H}]^{4+}$), 549.6610($[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$), 823.9879($[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$).

^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.48 (dd, $J = 9.6, 4.3$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 9.3, 4.9$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 8.4, 5.8$ Hz, 1H), 4.28 – 4.17 (m, 5H), 4.17 – 4.09 (m, 4H), 4.05 (dd, $J = 9.1, 4.7$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.78 – 3.63 (m, 3H), 3.60 – 3.37 (m, 3H), 3.06 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.89 – 2.81 (m, 6H), 2.29 – 2.09 (m, 9H), 2.02 – 1.46 (m, AcOH, 45H), 1.39 – 1.19 (m, 15H), 0.84 (dd, $J = 14.0, 6.7$ Hz, 6H), 0.78 (dd, $J = 14.3, 6.8$ Hz, 6H).

化合物 75: Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-*D*-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $\text{C}_{73}\text{H}_{127}\text{N}_{23}\text{O}_{20}$; m/z : 412.4978($[\text{M}+4\text{H}]^{4+}$),

549.6611([M+3H]³⁺)823.9881([M+2H]²⁺).

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 4.49 – 4.42 (m, 2H), 4.32 (dd, *J* = 8.4, 5.8 Hz, 1H), 4.27 – 4.10 (m, 9H), 4.04 (dd, *J* = 8.4, 4.6 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.90 – 3.84 (m, 1H), 3.73 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.71 – 3.64 (m, 2H), 3.60 – 3.32 (m, 3H), 3.06 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.89 – 2.79 (m, 6H), 2.28 – 2.06 (m, 9H), 1.99 – 1.47 (m, AcOH, 44H), 1.39 – 1.18 (m, 15H), 0.84 (dd, *J* = 13.9, 6.7 Hz, 6H), 0.78 (dd, *J* = 6.8, 3.3 Hz, 6H).

化合物 **76**: Glu-Gly-Val-Pro-Gln-Ala-Lys(醋酸盐)

高分辨质谱 (Orbitrap-HRMS), 分子式: C₃₁H₅₃N₉O₁₁; *m/z*: 364.7022([M+2H]²⁺), 728.3929([M+H]⁺).

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 4.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 8.2, 6.7 Hz, 1H), 4.19 – 4.11 (m, 2H), 4.02 (dd, *J* = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 3.95 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.91 – 3.82 (m, 2H), 3.78 – 3.72 (m, 1H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 2.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.29 – 2.24 (m, 4H), 2.20 – 2.11 (m, 1H), 2.01 – 1.82 (m, AcOH, 10H), 1.77 – 1.65 (m, 2H), 1.60 – 1.50 (m, 3H), 1.25 (dd, *J* = 7.5, 4.7 Hz, 5H), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

化合物 **77**: Glu-Pro-Val-Gly-Gln-Ala-Lys(醋酸盐)

高分辨质谱 (Orbitrap-HRMS), 分子式: C₃₁H₅₃N₉O₁₁; *m/z*: 364.7004([M+2H]²⁺), 728.3932([M+H]⁺).

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 4.40 (dd, *J* = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 7.7, 4.4 Hz, 1H), 4.20 – 4.15 (m, 2H), 4.01 (dd, *J* = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.83 – 3.76 (m, 2H), 3.63 – 3.55 (m, 1H), 3.50 – 3.45 (m, 1H), 2.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.23 – 2.15 (m, 3H), 2.05 – 1.67 (m, AcOH, 12H), 1.59 – 1.50 (m, 3H), 1.26 (dd, *J* = 9.7, 7.5 Hz, 5H), 0.84 (dd, *J* = 14.3, 6.8 Hz, 6H).

化合物 **78**: *D*-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys(醋酸盐)

高分辨质谱 (Orbitrap-HRMS), 分子式: C₃₄H₅₇N₉O₁₁; *m/z*: 384.716([M+2H]²⁺), 768.4245([M+H]⁺).

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 4.36 (dd, *J* = 8.8, 4.3 Hz, 1H), 4.29 – 4.21 (m, 3H), 4.18 – 4.11 (m, 2H), 4.01 (dd, *J* = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 3.78 – 3.72 (m, 1H), 3.63 – 3.49 (m, 3H), 2.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.28 – 2.23 (m, 4H), 2.19 – 2.12 (m, 2H), 1.98 – 1.66 (m, AcOH, 15H), 1.59 – 1.50 (m, 3H), 1.25 (dd, *J* = 11.6, 7.4 Hz, 5H), 0.85 (dd, *J* = 15.5, 6.8 Hz, 6H).

化合物 **79**: Glu-*D*-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys(醋酸盐)

高分辨质谱 (Orbitrap-HRMS), 分子式: C₃₄H₅₇N₉O₁₁; *m/z*: 384.7159([M+2H]²⁺), 768.4244([M+H]⁺).

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 4.36 (dd, *J* = 8.8, 3.9 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 8.3, 6.6 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 7.1, 5.1 Hz, 1H), 4.19 – 4.13 (m, 2H), 4.02 (dd, *J* = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 3.76 – 3.68 (m, 1H), 3.61 – 3.51 (m, 3H), 2.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.31 – 2.06 (m, 7H), 2.00 – 1.66 (m, AcOH, 16H), 1.58 – 1.50 (m, 3H), 1.27 – 1.23 (m, 5H), 0.81 (dd, *J* = 22.8, 6.7 Hz, 6H).

化合物 **80**: Glu-Pro-*D*-Val-Pro-Gln-Ala-Lys(醋酸盐)

高分辨质谱 (Orbitrap-HRMS), 分子式: C₃₄H₅₇N₉O₁₁; *m/z*: 384.7158([M+2H]²⁺), 768.4241([M+H]⁺).

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 4.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 8.3, 6.6 Hz, 1H), 4.30 – 4.20 (m, 3H), 4.17 (dd, *J* = 8.1, 6.1 Hz, 1H), 4.03 – 4.00 (m, 1H), 3.72 – 3.66 (m, 1H), 3.63 – 3.57 (m, 2H), 3.53 – 3.49 (m, 1H), 2.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.36 – 2.21 (m, 6H), 2.18 – 2.13 (m, 1H), 2.05 – 1.78 (m, AcOH, 17H), 1.70 – 1.66 (m, 1H), 1.58 – 1.51 (m, 3H), 1.28 – 1.23 (m, 6H), 0.78 (dd, *J* = 15.0, 6.7 Hz, 6H).

化合物 **81**: Glu-Pro-Val-*D*-Pro-Gln-Ala-Lys(醋酸盐)

高分辨质谱 (Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{34}H_{57}N_9O_{11}$; m/z : 384.7157($[M+2H]^{2+}$), 768.4240($[M+H]^+$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.43 – 4.30 (m, 2H), 4.28 – 4.21 (m, 2H), 4.21 – 4.13 (m, 2H), 4.03 – 3.98 (m, 1H), 3.72 – 3.53 (m, 3H), 3.50 – 3.44 (m, 1H), 2.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.23 – 2.11 (m, 4H), 2.07 – 1.74 (m, AcOH, 14H), 1.73 – 1.64 (m, 2H), 1.58 – 1.50 (m, 3H), 1.29 – 1.23 (m, 5H), 0.81 (dd, $J = 15.1, 6.7$ Hz, 6H).

化合物 82: Glu-Pro-Val-Pro-*D*-Gln-Ala-Lys(醋酸盐)

高分辨质谱 (Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{31}H_{53}N_9O_{11}$; m/z : 384.7158($[M+2H]^{2+}$), 768.4242($[M+H]^+$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.38 (dd, $J = 8.3, 6.4$ Hz, 1H), 4.27 – 4.14 (m, 5H), 4.03 (dd, $J = 8.4, 5.0$ Hz, 1H), 3.80 – 3.75 (m, 1H), 3.62 – 3.45 (m, 3H), 2.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.24 – 2.12 (m, 4H), 2.09 – 1.67 (m, AcOH, 15H), 1.60 – 1.50 (m, 3H), 1.28 (d, $J = 7.3$ Hz, 5H), 0.88 – 0.80 (m, 6H).

化合物 83: Glu-Pro-Val-Pro-Gln-*D*-Ala-Lys(醋酸盐)

高分辨质谱 (Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{31}H_{53}N_9O_{11}$; m/z : 384.7159($[M+2H]^{2+}$), 768.4243($[M+H]^+$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.38 (dd, $J = 8.3, 6.4$ Hz, 1H), 4.28 – 4.20 (m, 3H), 4.19 – 4.12 (m, 2H), 4.05 (dd, $J = 8.6, 5.0$ Hz, 1H), 3.77 – 3.72 (m, 1H), 3.60 – 3.45 (m, 3H), 2.85 – 2.80 (m, 2H), 2.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.26 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.20 – 2.12 (m, 2H), 2.08 – 1.77 (m, AcOH, 13H), 1.75 – 1.66 (m, 3H), 1.57 – 1.47 (m, 3H), 1.26 – 1.18 (m, 5H), 0.85 (dd, $J = 13.0, 6.7$ Hz, 6H).

化合物 84: Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-*D*-Lys(醋酸盐)

高分辨质谱 (Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{31}H_{53}N_9O_{11}$; m/z : 384.7160($[M+2H]^{2+}$), 768.4246($[M+H]^+$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.39 (dd, $J = 8.3, 6.4$ Hz, 1H), 4.30 – 4.20 (m, 3H), 4.19 – 4.11 (m, 2H), 4.05 (dd, $J = 8.3, 4.8$ Hz, 1H), 3.79 – 3.71 (m, 1H), 3.61 – 3.47 (m, 3H), 2.86 – 2.81 (m, 2H), 2.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.21 – 2.12 (m, 2H), 2.05 – 1.78 (m, AcOH, 12H), 1.78 – 1.68 (m, 3H), 1.60 – 1.50 (m, 3H), 1.27 – 1.20 (m, 5H), 0.86 (dd, $J = 12.5, 6.7$ Hz, 6H).

化合物 85: Lys-Glu-Pro-Val-Pro(醋酸盐)

高分辨质谱 (Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{26}H_{44}N_6O_8$; m/z : 454.2655($[M+2H]^{2+}$), 569.3287($[M+H]^+$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.50 (dd, $J = 9.9, 4.2$ Hz, 1H), 4.36 – 4.22 (m, 3H), 4.09 (dd, $J = 8.5, 5.8$ Hz, 1H), 3.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.70 – 3.65 (m, 2H), 3.60 – 3.53 (m, 2H), 3.51 – 3.26 (m, 1H), 2.87 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.28 – 2.09 (m, 5H), 2.00 – 1.68 (m, AcOH, 18H), 1.58 – 1.55 (m, 2H), 1.35 – 1.29 (m, 2H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

化合物 86: Glu-Pro-Val-Pro-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱 (Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{25}H_{40}N_6O_9$; m/z : 569.2919($[M+H]^+$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.40 (dd, $J = 8.3, 6.4$ Hz, 1H), 4.31 – 4.23 (m, 3H), 4.09 (dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.78 – 3.72 (m, 1H), 3.61 – 3.48 (m, 3H), 2.41 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.25 – 2.14 (m, 4H), 2.09 – 1.70 (m, AcOH, 13H), 0.86 (dd, $J = 15.3, 6.7$ Hz, 6H).

化合物 87: Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱 (Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{31}H_{52}N_8O_{10}$; m/z : 349.1971($[M+2H]^{2+}$), 697.3868($[M+H]^+$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.51 (dd, $J = 9.8, 4.3$ Hz, 1H), 4.34 – 4.25 (m, 3H), 4.03 (dd, $J = 8.8, 4.7$ Hz, 1H), 3.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.79 – 3.65 (m, 2H), 3.63 – 3.52 (m, 2H), 2.86 (t, $J = 7.5$

Hz, 2H), 2.28 – 2.13 (m, 6H), 2.00 – 1.73 (m, AcOH, 17H), 1.60 – 1.54 (m, 2H), 1.36 – 1.28 (m, 2H), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

化合物 88: Val-Pro-Tyr-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{92}H_{152}N_{26}O_{24}$; m/z : 502.2934([M+4H] $^{4+}$), 669.3699([M+3H] $^{3+}$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 6.97 – 6.94 (m, 2H), 6.70 – 6.66 (m, 2H), 4.44 (dd, $J = 9.4, 4.8$ Hz, 1H), 4.35 – 4.08 (m, 17H), 4.05 – 4.00 (m, 2H), 3.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.76 – 3.67 (m, 3H), 3.64 – 3.53 (m, 3H), 3.48 (dd, $J = 10.2, 6.3$ Hz, 3H), 3.07 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.94 (dd, $J = 13.6, 6.6$ Hz, 1H), 2.88 – 2.79 (m, 7H), 2.76 (dd, $J = 13.6, 9.2$ Hz, 1H), 2.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.18 – 2.08 (m, 8H), 2.01 – 1.45 (m, AcOH, 59H), 1.30 – 1.10 (m, 16H), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.87 – 0.77 (m, 18H).

化合物 89: *pyro*-Glu-Leu-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{84}H_{145}N_{25}O_{24}$; m/z : 468.7766([M+4H] $^{4+}$), 624.6998([M+3H] $^{3+}$), 936.5460([M+2H] $^{2+}$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.47 – 4.42 (m, 2H), 4.32 – 4.10 (m, 13H), 4.02 (dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.82 – 3.60 (m, 3H), 3.58 – 3.45 (m, 3H), 3.07 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.90 – 2.80 (m, 6H), 2.45 – 2.36 (m, 1H), 2.31 – 2.24 (m, 4H), 2.23 – 2.03 (m, 7H), 1.99 – 1.44 (m, AcOH, 47H), 1.39 – 1.19 (m, 15H), 0.85 (dd, $J = 12.5, 6.8$ Hz, 6H), 0.81 – 0.77 (m, 9H), 0.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

化合物 90: Pro-Ala-Tyr-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{90}H_{148}N_{26}O_{24}$; m/z : 495.2855([M+4H] $^{4+}$), 660.0449([M+3H] $^{3+}$), 989.5637([M+2H] $^{2+}$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 6.99 – 6.92 (m, 2H), 6.71 – 6.64 (m, 2H), 4.47 – 4.42 (m, 1H), 4.36 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.32 – 4.06 (m, 15H), 4.04 – 3.99 (m, 1H), 3.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.79 – 3.65 (m, 3H), 3.60 – 3.46 (m, 3H), 3.30 – 3.22 (m, 2H), 3.07 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.89 – 2.79 (m, 8H), 2.33 – 2.06 (m, 11H), 1.99 – 1.45 (m, AcOH, 51H), 1.39 – 1.14 (m, 19H), 0.87 – 0.77 (m, 12H).

化合物 91:

Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{103}H_{174}N_{32}O_{28}$; m/z : 578.0856([M+4H] $^{4+}$), 770.4463([M+3H] $^{3+}$), 1155.1642([M+2H] $^{2+}$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 6.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.70 – 6.64 (m, 2H), 4.50 – 4.43 (m, 2H), 4.38 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.30 – 4.11 (m, 13H), 4.02 (dd, $J = 8.4, 4.9$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.94 – 3.90 (m, 2H), 3.79 – 3.65 (m, 3H), 3.62 – 3.46 (m, 3H), 3.11 – 3.05 (m, 4H), 2.88 – 2.79 (m, 10H), 2.51 (dd, $J = 15.9, 5.3$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J = 16.0, 8.5$ Hz, 1H), 2.29 – 2.11 (m, 9H), 1.99 – 1.64 (m, AcOH, 45H), 1.63 – 1.45 (m, 19H), 1.41 – 1.14 (m, 18H), 0.87 – 0.77 (m, 12H), 0.72 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

化合物 92: Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{70}H_{116}N_{20}O_{20}$; m/z : 390.2233([M+4H] $^{4+}$), 519.9619([M+3H] $^{3+}$), 779.4393([M+2H] $^{2+}$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 6.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.49 (dd, $J = 8.4, 5.3$ Hz, 1H), 4.38 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.31 – 4.23 (m, 5H), 4.19 – 4.10 (m, 3H), 4.01 (dd, $J =$

8.2, 5.1 Hz, 1H), 3.93 – 3.89 (m, 2H), 3.77 – 3.67 (m, 2H), 3.61 – 3.50 (m, 2H), 3.10 – 3.05 (m, 2H), 2.86 – 2.79 (m, 8H), 2.51 (dd, $J = 16.0, 5.3$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J = 15.9, 8.5$ Hz, 1H), 2.28 – 2.20 (m, 4H), 2.18 – 2.10 (m, 2H), 1.97 – 1.65 (m, AcOH, 29H), 1.61 – 1.45 (m, 13H), 1.26 (dd, $J = 11.1, 7.4$ Hz, 10H), 0.83 (dd, $J = 19.0, 6.7$ Hz, 6H), 0.72 (d, $J = 5.6$ Hz, 6H).

化合物 93: Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{64}H_{104}N_{18}O_{19}$; m/z : 715.3917($[M+2H]^{2+}$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 6.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.48 – 4.42 (m, 3H), 4.26 – 4.12 (m, 6H), 4.02 (dd, $J = 8.2, 5.0$ Hz, 1H), 3.95 – 3.89 (m, 2H), 3.77 – 3.68 (m, 1H), 3.56 – 3.47 (m, 2H), 3.43 – 3.36 (m, 1H), 3.10 – 3.04 (m, 2H), 2.87 – 2.80 (m, 6H), 2.54 (dd, $J = 16.0, 5.1$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J = 16.0, 8.4$ Hz, 1H), 2.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.17 – 2.08 (m, 4H), 1.98 – 1.66 (m, AcOH, 27H), 1.65 – 1.45 (m, 9H), 1.26 (dd, $J = 11.3, 7.4$ Hz, 7H), 0.84 (dd, $J = 13.0, 6.7$ Hz, 6H), 0.70 (dd, $J = 6.8, 2.8$ Hz, 6H).

化合物 94: Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Pro-Val-Pro-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{50}H_{80}N_{14}O_{14}$; m/z : 367.8727($[M+3H]^{3+}$), 551.3051($[M+2H]^{2+}$), 1101.6030($[M+H]^+$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.45 (dd, $J = 8.9, 4.8$ Hz, 1H), 4.36 – 4.22 (m, 4H), 4.04 – 3.98 (m, 1H), 3.90 (dd, $J = 7.0, 5.8$ Hz, 2H), 3.76 (dd, $J = 10.1, 6.4$ Hz, 1H), 3.69 – 3.63 (m, 1H), 3.60 – 3.43 (m, 2H), 3.09 – 3.05 (m, 2H), 2.95 (dd, $J = 14.3, 5.2$ Hz, 1H), 2.86 – 2.82 (m, 2H), 2.74 – 2.67 (m, 1H), 2.52 – 2.31 (m, 2H), 2.22 – 2.08 (m, 4H), 1.99 – 1.46 (m, AcOH, 29H), 1.32 – 1.23 (m, 2H), 0.90 – 0.81 (m, 6H), 0.75 (dd, $J = 10.3, 6.8$ Hz, 2H), 0.67 (dd, $J = 17.1, 6.7$ Hz, 4H).

化合物 95:

Gly-Pro-Glu-Thr-Ala-Phe-Leu-Arg-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{113}H_{188}N_{34}O_{31}$; m/z : 504.6906($[M+5H]^{5+}$), 630.6115($[M+4H]^{4+}$), 840.4796($[M+3H]^{3+}$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 7.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.12 – 7.07 (m, 2H), 4.47 – 4.41 (m, 3H), 4.35 – 4.03 (m, 19H), 4.02 (dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.68 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.58 – 3.42 (m, 5H), 3.06 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H), 2.91 – 2.81 (m, 7H), 2.29 – 2.11 (m, 12H), 2.00 – 1.19 (m, AcOH, 80H), 1.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.84 (dd, $J = 13.7, 6.7$ Hz, 6H), 0.81 – 0.76 (m, 9H), 0.72 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H).

化合物 96: Gly-Pro-Glu-Thr-Ala-Phe-Leu-Arg-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{74}H_{118}N_{20}O_{22}$; m/z : 547.2972($[M+3H]^{3+}$), 820.4424($[M+2H]^{2+}$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 7.21 (dd, $J = 8.2, 6.6$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.12 – 7.07 (m, 2H), 4.50 – 4.42 (m, 2H), 4.36 – 4.22 (m, 4H), 4.21 – 4.09 (m, 7H), 4.07 – 4.00 (m, 2H), 3.93 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.78 – 3.70 (m, 1H), 3.68 – 3.60 (m, 1H), 3.56 – 3.42 (m, 4H), 3.10 – 2.97 (m, 3H), 2.90 – 2.82 (m, 3H), 2.29 – 2.09 (m, 9H), 2.00 – 1.81 (m, AcOH, 19H), 1.77 – 1.66 (m, 5H), 1.61 – 1.37 (m, 9H), 1.26 (dd, $J = 11.9, 7.4$ Hz, 5H), 1.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.84 (dd, $J = 15.5, 6.7$ Hz, 6H), 0.77 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 0.72 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H).

化合物 97:

Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{105}H_{179}N_{31}O_{35}$; m/z : 488.0708($[M+5H]^{5+}$),

609.8367([M+4H]⁴⁺), 812.7799([M+3H]³⁺).

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 4.48 – 4.41 (m, 3H), 4.34 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 8.4, 5.8 Hz, 1H), 4.28 – 4.22 (m, 3H), 4.22 – 4.09 (m, 11H), 4.04 – 3.88 (m, 5H), 3.81 – 3.72 (m, 3H), 3.71 – 3.62 (m, 2H), 3.59 – 3.43 (m, 3H), 3.07 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.90 – 2.80 (m, 8H), 2.58 (dd, *J* = 16.0, 6.3 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J* = 16.0, 7.9 Hz, 1H), 2.29 – 2.09 (m, 13H), 2.00 – 1.47 (m, AcOH, 51H), 1.40 – 1.20 (m, 18H), 1.12 – 1.05 (m, 1H), 0.89 – 0.70 (m, 18H).

化合物 98: Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: C₆₆H₁₀₉N₁₇O₂₆; *m/z*: 519.5973([M+3H]³⁺), 778.8925([M+2H]²⁺).

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 4.54 – 4.47 (m, 2H), 4.37 – 4.30 (m, 2H), 4.27 – 4.10 (m, 8H), 4.05 – 3.99 (m, 2H), 3.94 – 3.88 (m, 2H), 3.79 – 3.73 (m, 3H), 3.70 – 3.62 (m, 1H), 3.61 – 3.50 (m, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 2.63 (dd, *J* = 16.2, 6.2 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 16.2, 7.9 Hz, 1H), 2.37 – 2.06 (m, 11H), 1.99 – 1.49 (m, AcOH, 30H), 1.34 – 1.24 (m, 8H), 1.10 – 1.01 (m, 1H), 0.84 (dd, *J* = 13.8, 6.7 Hz, 6H), 0.77 – 0.71 (m, 6H).

化合物 99: Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: C₅₂H₈₅N₁₃O₂₁; *m/z*: 614.806([M+2H]²⁺), 1228.605([M+H]⁺).

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 4.54 – 4.48 (m, 2H), 4.36 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.34 – 4.24 (m, 3H), 4.23 – 4.18 (m, 2H), 4.12 – 4.05 (m, 2H), 4.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.94 – 3.88 (m, 2H), 3.79 – 3.72 (m, 3H), 3.70 – 3.62 (m, 1H), 3.60 – 3.50 (m, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.65 (dd, *J* = 16.3, 6.0 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 16.4, 8.0 Hz, 1H), 2.40 – 2.03 (m, 9H), 2.01 – 1.51 (m, AcOH, 21H), 1.34 – 1.22 (m, 3H), 1.08 – 1.01 (m, 1H), 0.89 – 0.80 (m, 6H), 0.76 – 0.70 (m, 6H).

化合物 100: Val-Pro-Pro-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: C₈₈H₁₅₀N₂₆O₂₃; *m/z*: 389.0348([M+5H]⁵⁺), 480.0415([M+4H]⁴⁺), 647.7197([M+3H]³⁺).

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 4.49 – 4.42 (m, 2H), 4.34 – 4.06 (m, 13H), 4.05 – 4.00 (m, 2H), 3.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.80 – 3.73 (m, 1H), 3.69 (d, *J* = 9.8 Hz, 4H), 3.58 – 3.45 (m, 5H), 3.07 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.88 – 2.83 (m, 6H), 2.27 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H), 2.20 – 2.11 (m, 9H), 2.01 – 1.45 (m, AcOH, 55H), 1.24 (dd, *J* = 21.5, 7.2 Hz, 16H), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.88 – 0.78 (m, 15H).

化合物 101: Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: C₆₆H₁₀₉N₁₇O₂₆; *m/z*: 519.5978([M+3H]³⁺), 778.8933([M+2H]²⁺).

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 4.50 (dd, *J* = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 4.36 – 4.30 (m, 2H), 4.27 – 4.19 (m, 6H), 4.18 – 4.11 (m, 2H), 4.08 (dd, *J* = 8.8, 4.9 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.82 – 3.71 (m, 5H), 3.62 – 3.47 (m, 3H), 2.86 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 2.65 (dd, *J* = 16.4, 6.0 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 16.3, 8.1 Hz, 1H), 2.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.31 – 2.10 (m, 9H), 2.06 – 1.52 (m, AcOH, 28H), 1.35 – 1.23 (m, 8H), 1.08 – 1.00 (m, 1H), 0.86 (dd, *J* = 11.5, 6.7 Hz, 6H), 0.76 – 0.70 (m, 6H).

化合物 102: Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Val-Pro-Tyr(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: C₅₃H₈₂N₁₂O₁₅; *m/z*: 564.3073([M+2H]²⁺).

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 7.01 – 6.95 (m, 2H), 6.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.40 (dd, *J* = 8.3, 6.4 Hz, 1H), 4.29 – 4.10 (m, 9H), 3.79 – 3.71 (m, 1H), 3.68 – 3.45 (m, 5H), 2.92 – 2.81 (m, 4H), 2.33 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.26 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.20 – 2.13 (m, 2H), 2.06 – 1.52 (m, AcOH, 25H), 1.33 – 1.21 (m, 5H), 0.86 (dd, *J* = 11.3, 6.7 Hz, 6H), 0.77 (dd, *J* = 17.6, 6.7 Hz, 6H).

化合物 103: Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Glu(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{73}H_{126}N_{22}O_{21}$; m/z : 824.4799($[M+2H]^{2+}$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.49 (dd, $J = 9.6, 4.4$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J = 9.4, 4.9$ Hz, 1H), 4.36 – 4.05 (m, 11H), 4.01 – 3.96 (m, 2H), 3.92 – 3.87 (m, 1H), 3.82 – 3.64 (m, 3H), 3.60 – 3.46 (m, 3H), 3.07 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.88 – 2.83 (m, 6H), 2.29 – 2.09 (m, 9H), 1.99 – 1.46 (m, AcOH, 47H), 1.39 – 1.20 (m, 16H), 0.85 (dd, $J = 14.2, 6.7$ Hz, 6H), 0.80 (dd, $J = 6.7, 3.7$ Hz, 6H).

化合物 104: Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Asn(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{72}H_{125}N_{23}O_{20}$; m/z : 408.9938($[M+4H]^{4+}$), 544.9891($[M+3H]^{3+}$), 816.9801($[M+2H]^{2+}$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.49 (dd, $J = 9.7, 4.4$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J = 9.4, 4.8$ Hz, 1H), 4.34 – 4.10 (m, 11H), 3.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.92 – 3.84 (m, 1H), 3.78 – 3.66 (m, 3H), 3.62 – 3.43 (m, 3H), 3.07 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.90 – 2.82 (m, 6H), 2.63 (dd, $J = 15.1, 4.9$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J = 15.1, 8.1$ Hz, 1H), 2.30 – 2.11 (m, 7H), 2.03 – 1.42 (m, AcOH, 44H), 1.39 – 1.19 (m, 15H), 0.85 (dd, $J = 14.0, 6.7$ Hz, 6H), 0.80 (dd, $J = 6.8, 3.0$ Hz, 6H).

化合物 105: Lys-Gln-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{73}H_{128}N_{24}O_{19}$; m/z : 412.2515($[M+4H]^{4+}$), 549.3327($[M+3H]^{3+}$), 823.4955($[M+2H]^{2+}$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.53 (dd, $J = 9.0, 5.0$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 9.4, 4.8$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 8.4, 6.0$ Hz, 1H), 4.30 – 4.23 (m, 3H), 4.22 – 4.11 (m, 6H), 4.02 (dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.90 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.80 – 3.63 (m, 3H), 3.60 – 3.42 (m, 3H), 3.07 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.89 – 2.82 (m, 6H), 2.34 – 2.24 (m, 4H), 2.22 – 2.07 (m, 5H), 2.01 – 1.45 (m, AcOH, 50H), 1.39 – 1.20 (m, 15H), 0.85 (dd, $J = 15.5, 6.7$ Hz, 6H), 0.80 (dd, $J = 6.8, 4.3$ Hz, 6H).

化合物 106: Lys-Glu-Pro-Ile-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{74}H_{129}N_{23}O_{20}$; m/z : 416.0015($[M+4H]^{4+}$), 554.3328($[M+3H]^{3+}$), 830.9956($[M+2H]^{2+}$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.50 (dd, $J = 9.6, 4.4$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J = 9.3, 4.9$ Hz, 1H), 4.36 – 4.22 (m, 4H), 4.22 – 4.10 (m, 6H), 4.02 (dd, $J = 8.4, 4.9$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.92 – 3.84 (m, 1H), 3.82 – 3.74 (m, 1H), 3.73 – 3.63 (m, 2H), 3.61 – 3.41 (m, 3H), 3.07 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.90 – 2.82 (m, 6H), 2.32 – 2.12 (m, 9H), 2.00 – 1.46 (m, AcOH, 46H), 1.43 – 1.05 (m, 17H), 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.80 (dd, $J = 6.8, 4.3$ Hz, 6H), 0.75 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

化合物 107: Val-Pro-Gln-Ala(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{18}H_{31}N_5O_6$; m/z : 414.2341($[M+1H]^+$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 8.5, 6.1$ Hz, 1H), 4.01 – 3.91 (m, 2H), 3.61 – 3.53 (m, 1H), 3.46 – 3.41 (m, 1H), 2.24 – 2.10 (m, 4H), 1.95 – 1.69 (m, AcOH, 6H), 1.14 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

化合物 108: Val-Pro-Gln-Ala-Lys(醋酸盐)

高分辨质谱(Orbitrap-HRMS), 分子式: $C_{24}H_{43}N_7O_7$; m/z : 271.6681($[M+2H]^{2+}$), 542.3289($[M+1H]^+$).

1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 4.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.13 – 4.06 (m, 2H), 3.99 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 8.2, 5.1$ Hz, 1H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 3.46 – 3.41 (m, 1H), 2.78 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.17 – 2.09 (m, 2H), 1.93 – 1.58 (m, AcOH, 11H), 1.53 – 1.44 (m, 3H), 1.20 (dd, $J = 9.7, 7.5$ Hz, 5H), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

实施例 2: 多肽化合物具有缓解结肠炎功效实验

实验动物: 野生型 AB 品系斑马鱼, 以自然成对交配繁殖方式进行。年龄为受精后 3 天

(3 dpf)的斑马鱼。斑马鱼均饲养于 28℃的养鱼用水中(水质：每 1L 反渗透水中加入 200mg 速溶海盐，电导率为 450-550μS/cm；pH 为 6.5-8.5；硬度为 50-100 mg/L CaCO₃)，实验动物使用许可证号为：SYXK(浙)2012-0171，饲养管理符合国际 AAALAC 认证(认证编号：001458)的要求。

实验方法：

(1)分组：多肽组：用超纯水配制成 20.0mg/mL 母液，-20℃储存。

阳性对照组：泼尼松，白色粉末，批号 C10016501，上海麦克林生化科技有限公司，4℃储存；用 DMSO 配制成 15.0mg/mL 母液，-20℃分装储存。

正常对照组和模型对照组。

(2)实验方法：随机选取 3 dpf 野生型 AB 品系斑马鱼于 6 孔板中，每孔(实验组)均处理 30 尾斑马鱼。除正常对照组外，其余各实验组均水溶给予 TNBS 建立斑马鱼肠粘膜损伤模型。28℃处理 2 天后，移除 TNBS，分别水溶给予多肽化合物(浓度见表 4)，阳性对照泼尼松 15.0μg/mL，同时设置正常对照组(健康组)和模型对照组(肠粘膜损伤组)，每孔(实验组)容量为 3mL。28℃继续处理 2 天后，每个实验组随机选取 10 尾斑马鱼置于解剖显微镜下拍照，用 NIS-Elements D 3.20 高级图像处理软件分析并采集数据，分析斑马鱼肠腔面积，以该指标的统计学分析结果评价样品缓解结肠炎功效。统计学处理结果采用 mean±SE 表示。用 SPSS26.0 软件进行统计学分析，p<0.05 表明差异具有统计学意义。

实验结果：多肽化合物缓解结肠炎功效结果见表 4 所示：

表 4 多肽化合物缓解结肠炎功效评价实验结果(n=10)

组别	浓度(μg/mL)	肠腔面积(像素, mean ±SE)
正常对照	-	32743 ±1560***
模型对照	-	41868 ±1671
泼尼松组	15.0	34929 ±1913*
化合物 1	250	39333 ±2095
	500	26497 ±1245***
	1000	26174 ±1898***
化合物 4	250	48915 ±2720
	500	40432 ±3736
	1000	33664 ±3758*
化合物 5	250	42960 ±2661
	500	45713 ±4481
	1000	33977 ±3524*
化合物 6	250	53093 ±3839
	500	45831 ±3894
	1000	28429 ±3711**
化合物 12	250	48857 ±5649
	500	43802 ±3228
	1000	26727 ±2106**
化合物 15	250	40719 ±4647
	500	31319 ±5274*
	1000	30268 ±2437*

与模型对照组比较，*p < 0.05，**p < 0.01，***p < 0.001

根据表 4 数据可知，化合物 1、4、5、6、12、15 等多肽化合物组相较于模型对照组产生了显著的统计学差异(p < 0.05；p < 0.01；p < 0.001)，且效果优于泼尼松组。实验结果表明，本申请提供的多肽化合物具有缓解结肠炎功效，具体表现为显著缓解肠腔扩张。

本实验体系设定的受试物给药浓度梯度为 250μg/mL、500μg/mL、1000μg/mL，通过统计各组干预后斑马鱼肠腔面积，可见绝大部分具有缓解结肠炎功效的受试物在 1000μg/mL 浓度下作用较为明显(p <0.05; p <0.01; p <0.001)。而继续提高受试物浓度进行干预则发现组内斑马鱼有死亡现象；因此，在后续多轮活性评价中各受试物多肽化合物统一采用 1000μg/mL 给药干预，结果汇总于表 5。

表 5 多肽化合物缓解斑马鱼结肠炎肠腔扩张活性汇总

化合物编号	缓解肠腔扩张活性	化合物编号	缓解肠腔扩张活性	化合物编号	缓解肠腔扩张活性
1	***	37	+	73	ND
2	ND	38	*	74	+
3	ND	39	+	75	*
4	*	40	+	76	+
5	*	41	+	77	—
6	**	42	+	78	+
7	+	43	ND	79	+
8	+	44	—	80	+
9	*	45	#	81	+
10	*	46	+	82	+
11	+	47	+	83	*
12	**	48	*	84	+
13	—	49	*	85	*
14	+	50	*	86	*
15	*	51	*	87	+
16	+	52	+	88	*
17	+	53	*	89	**
18	—	54	**	90	*
19	+	55	*	91	+
20	&	56	ND	92	**
21	+	57	**	93	*
22	+	58	+	94	**
23	+	59	+	95	**
24	+	60	—	96	***
25	*	61	ND	97	**
26	*	62	*	98	**
27	+	63	***	99	*
28	+	64	+	100	***
29	*	65	*	101	ND
30	+	66	*	102	+
31	*	67	*	103	*
32	+	68	**	104	***
33	+	69	+	105	**
34	*	70	*	106	**
35	—	71	+	107	ND
36	+	72	**	108	ND

注释：每个化合物的缓解斑马鱼结肠炎肠腔扩张活性经多批试验完成，为便于比较，其抗肠腔扩张活性以相对当批次实验模型对照组比较：*p < 0.05，**p < 0.01，***p < 0.001；ND 表示未测试，“—”表示无活性“+”表示一定的缓解肠腔扩张作用，“#”表示实验中斑马鱼全部死亡，“&”表示实验中斑马鱼死亡 13 尾。

根据表 4 和表 5 数据可知，多肽组相较于模型对照组产生了显著的统计学差异(p<0.05、

$p<0.01$ 或 $p<0.001$), 且效果优于泼尼松组。在本实验条件下, 化合物 **1**、**4-6**、**9**、**10**、**12**、**15**、**25**、**26**、**29**、**31**、**34**、**38**、**48-51**、**53-55**、**57**、**62**、**63**、**65-68**、**70**、**72**、**75**、**83**、**85**、**86**、**88-90**、**92-100**、**103-106** 均具有显著缓解结肠炎功效, 具体表现为缓解肠腔扩张 ($p<0.05$); 化合物 **7**、**8**、**11**、**14**、**16**、**17**、**19**、**21-24**、**27**、**28**、**30**、**32**、**33**、**36**、**37**、**39-42**、**46**、**47**、**52**、**58**、**59**、**64**、**69**、**71**、**74**、**76**、**78-82**、**84**、**87**、**91** 和 **102** 具有一定缓解肠腔扩张作用。

实施例 3: 多肽化合物对 TNBS 诱导的 SD 大鼠急性炎症性肠病(UC)模型的治疗功效评价

目的: 评价多肽化合物对 TNBS 诱导的 SD 大鼠急性炎症性肠病模型的治疗作用。

材料与方法:

本实验采用三硝基苯磺酸(TNBS)对实验动物雄性 SD 大鼠进行单次灌肠干预构建大鼠溃疡性结肠炎模型。三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的大鼠急性结肠炎是 Th1 型细胞分泌的细胞因子诱导的免疫反应, 模型对照组动物结肠出现明显萎缩及肠壁增厚反应, 其结肠重量及长度比值显著升高, 肠壁黏膜表面可见裂隙状溃疡灶形成, 黏膜下层及肌层可见典型肉芽肿, 内伴有以淋巴细胞及浆细胞为主的炎性细胞浸润, 同时小血管及结缔组织增生(纤维母细胞)明显, 溃疡灶周围可见隐窝结构破坏及出血, 该模型制作简单, 重复性好, 是广泛应用于评价治疗炎症性肠病药物的实验动物模型。实验动物(雄性 SD 大鼠)于实验首日根据体重参数进行随机分组, 共 6 个组别, 分别为正常对照组、模型对照组、阳性药物美沙拉嗪治疗组、化合物 **1** 低剂量治疗组、化合物 **1** 高剂量治疗组、化合物 **6** 低剂量治疗组、化合物 **6** 高剂量治疗组和化合物 **12** 治疗组, 均为 10 只/组, 分组当天(D0), 除正常对照组给予溶媒外, 其余各实验组动物均经灌肠给予 TNBS 乙醇溶液进行模型诱导; 模型诱导次日开始进行供试品及阳性对照药物治疗, 化合物 **1** 治疗剂量分别为 3.0 mg/kg 和 6.0 mg/kg, 化合物 **6** 治疗剂量分别为 1.4 mg/kg 和 2.8 mg/kg, 化合物 **12** 治疗剂量为 0.8 mg/kg, 阳性对照药物美沙拉嗪治疗剂量为 30.0 mg/kg, 给药方式均为灌肠给药, 给药频率均为每天 1 次, 连续 14 天; 实验治疗周期(D1-D14)内, 对各实验组动物体重及一般临床观察指标(包括但不限于摄食、饮水、活动水平及排便等)进行动态采集, 同时基于溃疡性结肠炎疾病活动度相关评分标准对各实验组动物经 TNBS 诱导后体重下降程度、粪便形态性状和便血等反应进行评分, 计算溃疡性结肠炎疾病活动度(DAI), 每天一次, 连续 14 天; 于实验终点采集各实验组动物结肠组织, 测量结肠长度及称重后采集未剖检图像, 随后沿肠壁纵向将结肠剖开, 采集剖检图像; 基于《结肠大体形态表现评分标准》对各实验组动物结肠粘连和结肠溃疡及炎症进行大体损伤观察及评分; 于体视显微镜下采集溃疡图像并计算结肠溃疡灶面积, 随后进行常规固定, 根据各项药效学检测指标的统计分析结果, 评估供试多肽化合物在设定治疗方案下对溃疡性结肠炎疾病模型的治疗效应。

结果与结论:

本实验研究系统下, 模型对照组动物出现明显溃疡性结肠炎的疾病特征, 包括体重增长抑制、软便及稀便、溃疡性结肠炎疾病活动度 DAI 评分显著升高、大体观察可见结肠萎缩及典型溃疡灶和结肠融合性溃疡灶; 供试化合物 **1** 在设定治疗方案下对模型动物体重增长抑制状态具有明显的改善效应, 其改善程度与同期模型对照组动物体重变化程度相比具备统计学差异($P<0.05$), 而供试化合物 **6** 和 **12** 则对模型动物体重增长抑制未见明显的改善治疗效应。

表 6 供试多肽化合物对模型动物体重变化的影响

组别	分组当天 (D0, g)	实验第 5 天 (D5, g)	实验终点 (D14, g)	体重变化幅度 (D0-D14, %)
正常对照组	273.86±7.48	281.46±12.97	310.67±22.39	13.38±6.25
模型对照组	278.66±9.87	236.52±14.56***	267.73±28.89**	-3.83±0.82***
美沙拉嗪治疗组	276.64±7.47	234.86±8.07	264.43±17.65	-4.29±7.79

化合物 1 低剂量组	274.40±9.10	251.65±18.30 [#]	296.07±19.58 [#]	7.96±7.32 [#]
化合物 1 高剂量组	279.99±10.57	263.90±15.38 ^{##}	299.37±14.64 ^{##}	6.97±4.73 ^{##}
化合物 6 低剂量组	276.61±9.81	243.72±22.18	277.96±29.18	0.48±9.87
化合物 6 高剂量组	275.55±7.92	246.74±22.76	279.67±30.93	1.50±1.07
化合物 12 治疗组	276.36±7.47	244.90±21.75	272.00±33.21	-1.52±1.22

注：所有数据均采用平均值(Mean)±标准差(SD)进行统计分析，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ，*** $P<0.001$ ，**** $P<0.0001$ 表示模型对照组与正常对照组的统计分析结果，[#] $P<0.05$ ，^{##} $P<0.01$ ，表示供试多肽化合物治疗组动物与模型对照组的统计分析结果。

实验周期的 DAI 评分结果显示，供试化合物 1、6 和 12 在设定治疗方案下对模型动物溃疡性结肠炎疾病进程具有明显的改善效应，对应治疗组动物粪便性状病变特征和体重下降反应均出现明显缓解，DAI 评分均值均呈现下降反应，与同期模型对照组相比具有明显统计学差异($P<0.05$)，以化合物 1 的改善治疗效应最为明显，同时化合物 1 和 6 的治疗效应应具备明显的剂量依赖性。

表 7 供试多肽化合物对模型动物 DAI 评分的影响

组别	实验第 1 天 (D1, 分)	实验第 3 天 (D3, 分)	实验终点 (D14,分)	AUC _(0-14d) (D0-D14)
正常对照组	0.3±0.5	0.2±0.4	0	1.10±0.65
模型对照组	3.8±1.0	6.1±1.0	2.2±1.3	57.00±2.97****
美沙拉嗪治疗组	4.2±0.4	6.2±0.6	2.1±1.6	58.75±2.93
化合物 1 低剂量组	3.5±1.3	4.9±1.6	0.5±0.7	37.65±3.60####
化合物 1 高剂量组	3.9±0.6	4.3±1.8	0.1±0.3	30.65±2.93####+++
化合物 6 低剂量组	3.9±0.9	5.0±1.7	1.3±1.2	49.65±3.95####
化合物 6 高剂量组	4.2±0.8	4.8±1.0	0.7±1.2	39.55±3.99####++++
化合物 12 治疗组	4.1±0.6	4.9±1.0	1.4±1.8	46.40±3.68####

注：所有数据均采用平均值(Mean)±标准差(SD)进行统计分析，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ，*** $P<0.001$ ，**** $P<0.0001$ 表示模型对照组与正常对照组的统计分析结果，[#] $P<0.05$ ，^{##} $P<0.01$ ，^{###} $P<0.001$ ，^{####} $P<0.0001$ 表示供试多肽化合物治疗组动物与模型对照组的统计分析结果，⁺ $P<0.05$ ，⁺⁺ $P<0.01$ ，⁺⁺⁺ $P<0.001$ ，⁺⁺⁺⁺ $P<0.0001$ 表示化合物 1 或 6 剂量组间的统计分析结果。

实验终点大体解剖及结肠组织损伤评分结果表明，供试品化合物 1、6 和 12 对 TNBS 诱导的结肠大体损伤状态(结肠粘连和溃疡及炎症)、结肠溃疡灶面积和结肠重量/长度比值异常升高进程均具有明显的治疗效应，其改善程度与同期模型对照组相比均具备统计学差异($P<0.05$)，以化合物 1 的治疗效应最为明显，同时其治疗效应应具备明显的剂量依赖性。

表 8 供试多肽化合物对模型动物结肠大体损伤和溃疡面积的影响

组别	结肠粘连评分 (分)	结肠溃疡及炎症评 分(分)	结肠溃疡面积 (cm ²)
正常对照组	0	0	0
模型对照组	2.80±0.42****	4.40±0.70****	7.72±4.02****
美沙拉嗪治疗组	2.60±0.52	4.30±0.95	7.50±3.51
化合物 1 低剂量组	1.10±0.57####	2.50±0.85####	3.77±1.91 [#]
化合物 1 高剂量组	0.60±0.52####	1.40±0.84####++	2.15±0.74####+
化合物 6 低剂量组	1.70±0.67###	3.00±0.94 ^{##}	3.46±2.06 ^{##}
化合物 6 高剂量组	1.30±0.82####	2.50±1.43 ^{##}	3.66±2.36 [#]

化合物 12 治疗组	1.20±0.63 ^{####}	2.30±0.82 ^{####}	3.79±1.63 [#]
------------	---------------------------	---------------------------	------------------------

注：所有数据均采用平均值(Mean)±标准差(SD)进行统计分析，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ，*** $P<0.001$ ，**** $P<0.0001$ 表示模型对照组与正常对照组的统计分析结果，[#] $P<0.05$ ，^{##} $P<0.01$ ，^{###} $P<0.001$ ，^{####} $P<0.0001$ 表示供试多肽化合物治疗组动物与模型对照组的统计分析结果，⁺ $P<0.05$ ，⁺⁺ $P<0.01$ ，⁺⁺⁺ $P<0.001$ ，⁺⁺⁺⁺ $P<0.0001$ 表示化合物 1 或 6 剂量组间的统计分析结果。

表 9 供试多肽化合物对模型动物结肠重量/长度比值的影响

组别	结肠重量 (g)	结肠长度 (cm)	结肠重量/长度比值 (100* g/cm)
正常对照组	1.90±0.16	18.14±1.23	10.53±1.01
模型对照组	3.26±0.97 ^{***}	12.76±0.92 ^{****}	25.37±6.35 ^{****}
美沙拉嗪治疗组	3.42±1.15	14.76±2.06	22.99±5.49
化合物 1 低剂量组	2.48±0.46 [#]	15.34±1.99 ^{##}	16.40±3.29 ^{###}
化合物 1 高剂量组	2.20±0.28 ^{##}	16.55±1.67 ^{####}	13.37±1.93 ^{####+}
化合物 6 低剂量组	2.23±0.39 ^{##}	13.37±1.40	16.93±3.87 ^{##}
化合物 6 高剂量组	2.41±0.63 [#]	13.89±1.60	17.70±5.71 [#]
化合物 12 治疗组	2.10±0.19 ^{##}	13.74±1.97	15.68±3.14 ^{###}

注：所有数据均采用平均值(Mean)±标准差(SD)进行统计分析，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ，*** $P<0.001$ ，**** $P<0.0001$ 表示模型对照组与正常对照组的统计分析结果，[#] $P<0.05$ ，^{##} $P<0.01$ ，^{###} $P<0.001$ ，^{####} $P<0.0001$ 表示供试多肽化合物治疗组动物与模型对照组的统计分析结果，⁺ $P<0.05$ ，⁺⁺ $P<0.01$ ，⁺⁺⁺ $P<0.001$ ，⁺⁺⁺⁺ $P<0.0001$ 表示化合物 1 或 6 剂量组间的统计分析结果。

本试验采用 TNBS 对雄性 SD 大鼠进行灌肠干预，诱导其结肠发生病变，建立符合临床发病特征的大鼠溃疡性结肠炎模型。模型诱导次日开始进行供试化合物 1、6 和 12 和阳性对照药物美沙拉嗪治疗；治疗周期(D1-D14)内，通过监测实验动物体重变化、溃疡性结肠炎疾病活动度 DAI 评分、结肠大体损伤表现(结肠粘连和溃疡及炎症反应)评分、结肠组织溃疡面积和结肠重量/长度比值等指标的变化，评价供试品对 TNBS 诱导 SD 大鼠溃疡性结肠炎模型的治疗作用，结果发现：

- 1) 实验动物经 TNBS 诱导后出现明显溃疡性结肠炎疾病表现，主要包括体重显著下降、溃疡性结肠炎疾病活动度评分(DAI 评分)显著升高、结肠粘连及溃疡评分显著升高、结肠组织溃疡面积升高和结肠重量/长度比值显著升高，提示大鼠溃疡性结肠炎模型构建成功，适用于本实验药效学研究；
- 2) 供试化合物 1 在设定治疗方案下对模型动物体重下降反应具有明显的改善效应，其改善程度与同期模型对照组相比具备统计学差异($P<0.05$)，而供试化合物 6、12 和阳性对照药物美沙拉嗪则未呈现明显的体重改善效应；
- 3) 供试化合物 1、6 和 12 在设定治疗方案下对模型动物溃疡性结肠炎疾病进程具有明显的改善效应，其 DAI 评分均较同期模型对照组呈现显著下降反应，以供试化合物 1 的治疗效应最为明显，同时供试化合物 1 和 6 的改善治疗效应具备明显的剂量依赖性，而阳性对照药物美沙拉嗪则对模型动物溃疡性结肠炎疾病症状未见明显影响；
- 4) 供试化合物 1、6 和 12 在设定治疗方案下对模型动物结肠大体损伤表现具有明显治疗效应，与同期模型对照组相比，其结肠粘连评分、结肠溃疡及炎症评分和结肠组织溃疡灶面积均呈现显著下降，改善程度具备统计学意义($P<0.05$)，供试化合物 1 的治疗效应最为明显，并且其改善治疗效应具有明显的剂量依赖性。
- 5) 供试化合物 1、6 和 12 在设定治疗方案下对模型动物结肠萎缩进程具有明显改善效应，同期模型对照组相比，其结肠重量/长度比值显著下降($P<0.05$)。

可见，本试验建立了符合临床发病特征的大鼠溃疡性结肠炎模型，在该模型上的药效评价结果表明供试化合物 **1**、**6** 和 **12** 均具备显著的治疗效果。

实施例 4：多肽化合物对细胞 CaCo-2 的体外增殖影响研究
采用下述细胞系研究多肽化合物体外增殖：

表 10 细胞系信息

序号	细胞系	癌症类型	生长特性	培养基
1	CaCo-2	结直肠癌	贴壁	(MEM+0.01mM NEAA)+20%FBS

实验方法：
细胞会按照表 10 中所示培养条件复苏并维持。

第 1 天(细胞铺板)：收集处于对数生长期的细胞，重悬后使用细胞计数仪计数并检测活性。按照铺板密度要求稀释细胞悬液，96 孔板中每孔加入 90μL 的细胞悬液（细胞铺板密度将根据历史数据或者密度优化实验调整）。进行铺板同时，每个细胞铺 3 个复孔作为 T0 板。将所有 96 孔板放置于 37℃，5% CO2 的恒温培养箱中过夜。

第 2 天(换液)：按照 platemap 更换对应血清浓度的培养基，每孔 90μL。第 2 天：T0 板读板和待测化合物处理。T0 板中每孔加入 10 μL 培养基将总体积补足至 100 μL。每孔加入 50 μL CellTiter-Glo® 试剂。混合震荡 5 分钟以便细胞充分裂解。室温孵育 10 分钟以稳定发光信号（注意：温度、细胞密度和边缘效应均会导致发光信号不均匀）。使用 EnVision Multi Label Reader 检测荧光信号。待测化合物按对应分子量配置 C1=91.08μM，稀释 C2=9.108μM，C3=0.9108μM。Cisplatin 按照表 11 所示稀释，制备 10X 化合物工作液。每孔加入 10 μL 工作液(10X)，所有板子每孔终体积为 100μL。细胞置于 37° C，5% CO2 的培养箱培养。

第 5 天,待测化合物处理 72 小时(读板)：在显微镜下观察加药组及对照组状态是否正常。每孔加入 50 μL CTG 试剂。在摇床上混合 5 分钟以便细胞充分裂解。室温孵育 10 分钟以稳定发光信号。使用 EnVision Multi Label Reader 读取荧光信号。

表 11 Cisplatin 稀释后浓度

	C1-1	C2-1	C3-1	C4-1	C5-1	C6-1	C7-1	C8-1	C9-1	C10-1
浓度(μM)	1000	333.33	111.11	37.04	12.35	4.12	1.37	0.46	0.15	0
溶液体积 (μL)	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90
培养液体积 (μL)	209.7	209.7	209.7	209.7	209.7	209.7	209.7	209.7	209.7	209.7

细胞活率(%) = Lum_{待测化合物} / Lum_{溶剂对照} × 100%.

实验结果：所选多肽化合物促增殖活性统计结果见表 12 所示：

化合物编号	促增殖活性
1	细胞活率>110%
20	/
44	/
45	/

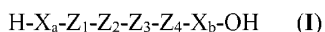
本实验体系设定的受试物给药浓度梯度为 C1=91.08μM，稀释 C2=9.108μM，C3=0.9108μM，以 0.88% FBS 为参照。实验结果表明，本申请的多肽化合物 **1** 具有促进 Caco-2 细胞增殖的活性，具体表现为干预后使得细胞活率增加。

综上所述，本发明的上述多肽化合物，其肽链短，吸收更快更好。实验结果表明，本申请提供的多肽化合物具有缓解斑马鱼结肠炎肠腔扩张活性；在大鼠急性炎症性肠病模型试验中，具备显著的治疗效果。本发明的上述多肽化合物具有显著的缓解结肠炎的功效，能够用于制备治疗肠炎药物，尤其是溃疡性结肠炎药物。

尽管本发明披露了上述实施例，但本发明的实施方式并不限于上述实施例，其他的任何未背离本发明的改变、修饰、替代、组合、简化，均应为等效的置换方式均包含在本发明的保护范围之内。

权 利 要 求 书

1. 式(I)的化合物或其生理学上相容的盐, 其中所述式(I)的化合物如下:



其中

Z₁ 为 Pro、Ala、Gly、D-Pro 或缺失;

Z₂ 为 Val、Ala、D-Val、Ile 或缺失;

Z₃ 为 Pro、Ala、Gly、D-Pro 或缺失;

Z₄ 为 Gln、Ala、Glu、Ile、D-Gln 或缺失;

条件是: Z₁、Z₂、Z₃ 和 Z₄ 中至多有 2 个是缺失的。

X_a 为含有 0-10 个氨基酸残基的序列;

X_b 为含有 0-9 个氨基酸残基的序列。

2. 权利要求 1 的化合物或其生理学上相容的盐, 其中 Z₁、Z₂、Z₃ 和 Z₄ 中有 2 个是缺失的; 或 Z₁ 和 Z₂ 是缺失的; 或 Z₃ 和 Z₄ 是缺失的; 或 Z₁、Z₂、Z₃ 和 Z₄ 中有 1 个是缺失的; 或 Z₁ 是缺失的; 或 Z₄ 是缺失的; 或 Z₁、Z₂、Z₃ 和 Z₄ 中有 0 个是缺失的。
3. 权利要求 1 的化合物或其生理学上相容的盐, 其中 Z₁、Z₂、Z₃ 和 Z₄ 中有 0 个是缺失的。
4. 权利要求 1 的化合物或其生理学上相容的盐, 其中 Z₁ 为 Pro; Z₂ 为 Val; Z₃ 为 Pro; 以及 Z₄ 为 Gln; 或 Z₁ 为 D-Pro; Z₂ 为 Val; Z₃ 为 Pro; 以及 Z₄ 为 Gln; 或 Z₁ 为 Pro; Z₂ 为 Val; Z₃ 为 Ala; 以及 Z₄ 为 Gln; 或 Z₁ 为 Pro; Z₂ 为 Ile; Z₃ 为 Pro; 以及 Z₄ 为 Gln; 或 Z₁ 为 Pro; Z₂ 为 Val; Z₃ 为 Pro; 以及 Z₄ 为缺失; 或 Z₁ 为 Pro; Z₂ 为 Ala; Z₃ 为 Pro; 以及 Z₄ 为 Gln; 或 Z₁ 为 Gly; Z₂ 为 Val; Z₃ 为 Pro; 以及 Z₄ 为 Gln; 或 Z₁ 为 Pro; Z₂ 为 Val; Z₃ 为 Gly; 以及 Z₄ 为 Gln; 或 Z₁ 为 Ala; Z₂ 为 Val; Z₃ 为 Pro; 以及 Z₄ 为 Gln; 或 Z₁ 为 Pro; Z₂ 为 Val; Z₃ 为 Pro; 以及 Z₄ 为 Glu; 或 Z₁ 为 Pro; Z₂ 为 Val; Z₃ 为 D-Pro; 以及 Z₄ 为 Gln; 或 Z₁ 为 Pro; Z₂ 为 Val; Z₃ 为 Pro; 以及 Z₄ 为 D-Gln。
5. 权利要求 1 的化合物或其生理学上相容的盐, 其中 Z₁ 为 Pro; Z₂ 为 Val; Z₃ 为 Pro; 以及 Z₄ 为 Gln。
6. 权利要求 1-5 中任一项的化合物或其生理学上相容的盐, 其中

X_a 为 X_{a10}-X_{a9}-X_{a8}-X_{a7}-X_{a6}-X_{a5}-X_{a4}-X_{a3}-X_{a2}-X_{a1}*, 其中*表示与 Z₁-Z₂-Z₃-Z₄ 连接的位置, 其中

X_{a10} 为 Gly 或缺失,

X_{a9} 为 Gly、Pro、Ser 或缺失,

X_{a8} 为 Pro、Glu、Ser 或缺失,

X_{a7} 为 Arg、Glu、Thr、Ser 或缺失,

X_{a6} 为 Lys、Thr、Ala、Asp、Glu、Arg、Ser 或缺失,

X_{a5} 为 Asp、Ala、Val、Arg、Phe、Ile、Pro、Lys、Glu 或缺失,

X_{a4} 为 Val、Phe、Pro、Pyro-Glu、Lys、Leu、Ile、Ala、Asp 或缺失,

X_{a3} 为 Tyr、Leu、Pro、Asp、Arg、Glu、Lys、Tys、Val、Ile 或缺失,

X_{a2} 为 D-Lys、Lys、Ala、Arg、Val、Glu、Tyr 或缺失, 以及

X_{a1} 为 Glu、Ala、D-Glu、Tyr、Gln、Asp、Asn 或缺失。

7. 权利要求 6 的化合物或其生理学上相容的盐, 其中 X_a 为 X_{aa}-X_{a2}-X_{a1}*, 其中*表示与 Z₁-Z₂-Z₃-Z₄ 连接的位置, X_{a2}-X_{a1} 为 Lys-Glu-*, Arg-Glu-*, Val-Tyr-*, Glu-Glu-*, Lys-Gln-*, Lys-D-Glu-*或 Tyr-Glu-*, 以及 X_{aa} 为 X_{a10}-X_{a9}-X_{a8}-X_{a7}-X_{a6}-X_{a5}-X_{a4}-X_{a3}-, 其中 X_{a10} 为 Gly 或缺失, X_{a9} 为 Gly、Pro、Ser 或缺失, X_{a8} 为 Pro、Glu、Ser 或缺失, X_{a7} 为 Arg、Glu、Thr、Ser 或缺失, X_{a6} 为 Lys、Thr、

- Ala、Asp、Glu、Arg、Ser 或缺失, X_{a5} 为 Asp、Ala、Val、Arg、Phe、Ile、Pro、Lys、Glu 或缺失, X_{a4} 为 Val、Phe、Pro、Pyro-Glu、Lys、Leu、Ile、Ala、Asp 或缺失, 以及 X_{a3} 为 Tyr、Leu、Pro、Asp、Arg、Glu、Lys、Tys、Val、Ile 或缺失。
8. 权利要求 7 的化合物或其生理学上相容的盐, 其中 X_{aa} 为 Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-、Gly-Pro-Glu-Thr-Ala-Phe-Leu-、Val-Pro-Pro-、Pyro-Glu-Leu-、Arg-Lys-Asp-、Gly-Pro-Glu-Thr-Ala-Phe-Leu-Arg-、Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu-、Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-、Val-Pro-Tys-、Pro-Ala-Tys-、Arg-Lys-Asp-Val-、Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-或缺失, 其中最右侧的连接符 - 表示与 $-X_{a2}-X_{a1}$ 连接。
9. 权利要求 7 的化合物或其生理学上相容的盐, 其中 X_a 为 $X_{aa}-X_{a2}-X_{a1}-*$, 其中 * 表示与 $Z_1-Z_2-Z_3-Z_4$ 连接的位置, 其中 $X_{a2}-X_{a1}$ 为 Lys-Glu-*, 以及 X_{aa} 为如上所定义。
10. 权利要求 6 的化合物或其生理学上相容的盐, 其中 X_a 为 Glu-*, Ala-*, D-Glu-*, Asp-*, Asn-*, Lys-Glu-*, D-Lys-Glu-*, Ala-Glu-*, Lys-Gln-*, Lys-D-Glu-*, Lys-Ala-*, Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Lys-Glu-*, Gly-Pro-Glu-Thr-Ala-Phe-Leu-Arg-Glu-*, Val-Pro-Pro-Lys-Glu-*, Pyro-Glu-Leu-Lys-Glu-*, Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-*, Gly-Pro-Glu-Thr-Ala-Phe-Leu-Arg-Lys-Glu-*, Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu-LysGlu-*, Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu-Glu-*, Val-Pro-Tys-Lys-Glu-*, Pro-Ala-Tys-Lys-Glu-*, Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Glu-*, Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu-*或缺失, 其中 * 表示与 $Z_1-Z_2-Z_3-Z_4$ 连接的位置。
11. 权利要求 1-10 中任一项的化合物或其生理学上相容的盐, 其中 X_b 为 $** - X_{b1} - X_{b2} - X_{b3} - X_{b4} - X_{b5} - X_{b6} - X_{b7} - X_{b8} - X_{b9}$, 其中 ** 表示与 $Z_1-Z_2-Z_3-Z_4$ 连接的位置, 其中 X_{b1} 为 Ala、D-Ala 或缺失, X_{b2} 为 Lys、Ala、D-Lys、Arg 或缺失, X_{b3} 为 Pro、Gly、D-Pro、Ser、Val、Ala 或缺失, X_{b4} 为 Arg、Ala、Ser、Pro、D-Arg 或缺失, X_{b5} 为 Lys、Ala、D-Lys、Glu、Tyr 或缺失, X_{b6} 为 Val、Asp、D-Val、Ala 或缺失, X_{b7} 为 Ala、D-Ala、Ile 或缺失, X_{b8} 为 Ala、D-Ala、Lys 或缺失, 以及 X_{b9} 为 Gln、Ala、Glu、Asn、D-Gln 或缺失。
12. 权利要求 11 的化合物或其生理学上相容的盐, 其中 X_b 为 $** - X_{b1} - X_{b2} - X_{b3} - X_{b4} - X_{b5} - X_{b6} - X_{b7} - X_{b8} - X_{b9}$, 其中 ** 表示与 $Z_1-Z_2-Z_3-Z_4$ 连接的位置, 其中 X_{b1} 为 Ala 或 D-Ala, X_{b2} 为 Lys、Ala 或 D-Lys, X_{b3} 为 Pro、Gly、或 Ala, X_{b4} 为 Arg 或 D-Arg, X_{b5} 为 Lys 或缺失, X_{b6} 为 Val、D-Val、Ala 或缺失, X_{b7} 为 Ala 或缺失, X_{b8} 为 Ala 或缺失, 以及 X_{b9} 为 Gln、Asn、D-Gln 或缺失。
13. 权利要求 11 或 12 的化合物或其生理学上相容的盐, 其中 X_b 为 $** - X_{b1} - X_{b2} - X_{bb}$, 其中 ** 表示与

Z₁-Z₂-Z₃-Z₄ 连接的位置, X_{b1}-X_{b2}-为**-Ala-Lys-、**-Ala-Lys-、**-Ala-D-Lys-、**-Ala-Ala-或**-D-Ala-Lys-, X_{bb} 为-X_{b3}-X_{b4}-X_{b5}-X_{b6}-X_{b7}-X_{b8}-X_{b9}, 其中 X_{b3} 为 Pro、Gly、D-Pro、Ser、Val、Ala 或缺失, X_{b4} 为 Arg、Ala、Ser、Pro、D-Arg 或缺失, X_{b5} 为 Lys、Ala、D-Lys、Glu、Tyr 或缺失, X_{b6} 为 Val、Asp、D-Val、Ala 或缺失, X_{b7} 为 Ala、D-Ala、Ile 或缺失, X_{b8} 为 Ala、D-Ala、Lys 或缺失, 以及 X_{b9} 为 Gln、Ala、Glu、Asn、D-Gln 或缺失; 或者 X_{b3} 为 Pro、Gly、或 Ala, X_{b4} 为 Arg 或 D-Arg, X_{b5} 为 Lys 或缺失, X_{b6} 为 Val、D-Val、Ala 或缺失, X_{b7} 为 Ala 或缺失, X_{b8} 为 Ala 或缺失, 以及 X_{b9} 为 Gln、Asn、D-Gln 或缺失。

14. 权利要求 13 的化合物或其生理学上相容的盐, 其中 X_{bb} 为-Pro-Arg-Lys-Val、-Pro-Arg-Lys-、-Pro-Arg-、-Ala-Gln、-Ala-Ala、-Pro-、-Lys-Val、-Val-Pro-Tyr、-Arg-Lys、-Val-Ala、-Pro-Arg-Lys-Val-Ala、-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、-Pro-Ala-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、-Pro-Arg-Ala-Val-Ala-Ala-Gln、-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Ala、-Gly-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、-D-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、-Pro-Arg-D-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、-Pro-Arg-Lys-Val-D-Ala-Ala-Gln、-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-D-Ala-Gln、-Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu、-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Asn、-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、-Pro-Arg-Lys-D-Val-Ala-Ala-Gln、-Ala-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、-Pro-Arg-Lys-Ala-Ala-Ala-Gln、-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、-Pro-D-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-D-Gln 或缺失, 其中最左侧的连接符表示与 X_{b1}-X_{b2} 连接。
15. 权利要求 13 的化合物或其生理学上相容的盐, 其中 X_b 为**-X_{b1}-X_{b2}-X_{bb}, 其中**表示与 Z₁-Z₂-Z₃-Z₄ 连接的位置, X_{b1}-X_{b2}-为**-Ala-Lys-、X_{bb} 如上述所定义。
16. 权利要求 1 的化合物或其生理学上相容的盐, 其中 X_b 为**-Ala-、**-Ala-Lys-、**-Ala-D-Lys-、**-Ala-Ala-、**-D-Ala-Lys-、**-Ala-Arg-、**-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val、**-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-、**-Ala-Lys-Pro-Arg-、**-Val-Ala-Ala-Gln、**-Lys-Val-Ala-Ala、**-Ala-Lys-Pro-、**-Pro-Arg-Lys-Val、**-Ala-Lys-Val-Pro-Tyr、**-Lys-Pro-Arg-Lys-、**-Arg-Lys-Val-Ala、**-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala、**-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、**-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、**-Ala-Ala-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、**-Ala-Lys-Pro-Ala-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、**-Ala-Lys-Pro-Arg-Ala-Val-Ala-Ala-Gln、**-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Ala、**-Ala-Lys-Gly-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、**-Ala-Lys-D-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、**-Ala-Lys-Pro-Arg-D-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、**-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-D-Ala-Ala-Gln、**-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-D-Ala-Gln、**-Ala-Lys-Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu、**-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Asn、**-Ala-D-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、**-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-D-Val-Ala-Ala-Gln、**-Ala-Lys-Ala-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、**-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Ala-Ala-Ala-Gln、**-D-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、**-Ala-Lys-Pro-D-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln、**-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-D-Gln 或缺失, 其中**表示与 Z₁-Z₂-Z₃-Z₄ 连接的位置。
17. 权利要求 1 的化合物或其生理学上相容的盐, 其中所述化合物选自:
 - Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 1);
 - Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys (化合物 2);
 - Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg (化合物 3);
 - Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 4);
 - Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 5);

Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 6);
Lys-Glu-Pro-Val (化合物 7);
Val-Ala-Ala-Gln (化合物 8);
Glu-Pro-Val-Pro (化合物 9);
Lys-Pro-Arg-Lys (化合物 10);
Ala-Lys-Pro-Arg (化合物 11);
Pro-Val-Pro-Gln (化合物 12);
Val-Pro-Gln-Ala (化合物 13);
Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 14);
Arg-Lys-Val-Ala (化合物 15);
Lys-Val-Ala-Ala (化合物 16);
Gln-Ala-Lys-Pro (化合物 17);
Pro-Arg-Lys-Val (化合物 18);
Ala-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 19);
Lys-Ala-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 20);
Lys-Glu-Ala-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 21);
Lys-Glu-Pro-Val-Ala-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 22);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Ala-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 23);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Ala-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 24);
Lys-Glu-Pro-Ala-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 25);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Ala-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 26);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Ala-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 27);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Ala-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 28);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Ala-Ala-Ala-Gln (化合物 29);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Ala (化合物 30);
Lys-Glu-Gly-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 31);
Lys-Glu-Pro-Val-Gly-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 32);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Gly-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 33);
Lys-Glu-Pro-Val-Gly-Gln-Ala-Lys-Gly-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 34);
Lys-Glu-Gly-Val-Gly-Gln-Ala-Lys-Gly-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 35);
Lys-Glu-Gly-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Gly-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 36);
Lys-Glu-Gly-Val-Gly-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 37);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys (化合物 38);
Pro-Val-Pro-Gln-Ala (化合物 39);
Pro-Val-Pro-Glu-Ala (化合物 40);
Pro-Val-Pro-Ile-Ala (化合物 41);
Pro-Val-Pro-Ala (化合物 42);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala (化合物 43);
Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 44);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Arg (化合物 45);

Ala-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 46);
Glu-Pro-Val-Pro-Ala-Ala-Lys (化合物 47);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Ala (化合物 48);
Asp-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 49);
Asn-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 50);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala (化合物 51);
Glu-Pro-Ala-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 52);
Glu-Ala-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 53);
Glu-Pro-Val-Ala-Gln-Ala-Lys (化合物 54);
Glu-Pro-Val-Pro-Glu-Ala-Lys (化合物 55);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val (化合物 56);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg (化合物 57);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro (化合物 58);
Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg (化合物 59);
Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro (化合物 60);
D-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 61);
Lys-D-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 62);
Lys-Glu-D-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 63);
Lys-Glu-Pro-D-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 64);
Lys-Glu-Pro-Val-D-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 65);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-D-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 66);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-D-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 67);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-D-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 68);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-D-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 69);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-D-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 70);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-D-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 71);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-D-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 72);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-D-Ala-Ala-Gln (化合物 73);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-D-Ala-Gln (化合物 74);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-D-Gln (化合物 75);
Glu-Gly-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 76);
Glu-Pro-Val-Gly-Gln-Ala-Lys (化合物 77);
D-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 78);
Glu-D-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 79);
Glu-Pro-D-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 80);
Glu-Pro-Val-D-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 81);
Glu-Pro-Val-Pro-D-Gln-Ala-Lys (化合物 82);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln-D-Ala-Lys (化合物 83);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-D-Lys (化合物 84);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro (化合物 85);

Glu-Pro-Val-Pro-Gln (化合物 86);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln (化合物 87);
Val-Pro-Tyr-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 88);
Pyro-Glu-Leu-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 89);
Pro-Ala-Tyr-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 90);
Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 91);
Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 92);
Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 93);
Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Pro-Val-Pro-Gln (化合物 94);
Gly-Pro-Glu-Thr-Ala-Phe-Leu-Arg-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln
(化合物 95);
Gly-Pro-Glu-Thr-Ala-Phe-Leu-Arg-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 96);
Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 97);
Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 98);
Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln (化合物 99);
Val-Pro-Pro-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 100);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu (化合物 101);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Val-Pro-Tyr (化合物 102);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Glu (化合物 103);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Asn (化合物 104);
Lys-Gln-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 105);
Lys-Glu-Pro-Ile-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 106);
Val-Pro-Gln-Ala (化合物 107); 或
Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 108)。

18. 权利要求 1 的化合物或其生理学上相容的盐, 其中所述化合物选自:

Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 1);
Lys-Glu-D-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 63);
Gly-Pro-Glu-Thr-Ala-Phe-Leu-Arg-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 96);
Val-Pro-Pro-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 100);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Asn (化合物 104);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 6);
Pro-Val-Pro-Gln (化合物 12);
Glu-Pro-Val-Ala-Gln-Ala-Lys (化合物 54);
Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg (化合物 57);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-D-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 68);
Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-D-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 72);
Pyro-Glu-Leu-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 89);
Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 92);
Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Pro-Val-Pro-Gln (化合物 94);

Gly-Pro-Glu-Thr-Ala-Phe-Leu-Arg-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 95);

Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 97);

Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 98);

Lys-Gln-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 105);

Lys-Glu-Pro-Ile-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 106);

Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 4);

Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 5);

Glu-Pro-Val-Pro (化合物 9);

Lys-Pro-Arg-Lys (化合物 10);

Arg-Lys-Val-Ala (化合物 15);

Lys-Glu-Pro-Ala-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 25);

Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Ala-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 26);

Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Ala-Ala-Ala-Gln (化合物 29);

Lys-Glu-Gly-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 31);

Lys-Glu-Pro-Val-Gly-Gln-Ala-Lys-Gly-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 34);

Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys (化合物 38);

Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Ala (化合物 48);

Asp-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 49);

Asn-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 50);

Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala (化合物 51);

Glu-Ala-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 53);

Glu-Pro-Val-Pro-Glu-Ala-Lys (化合物 55);

Lys-D-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 62);

Lys-Glu-Pro-Val-D-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 65);

Lys-Glu-Pro-Val-Pro-D-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 66);

Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-D-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 67);

Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-D-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 70);

Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-D-Gln (化合物 75);

Glu-Pro-Val-Pro-Gln-D-Ala-Lys (化合物 83);

Lys-Glu-Pro-Val-Pro (化合物 85);

Glu-Pro-Val-Pro-Gln (化合物 86);

Val-Pro-Tyr-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 88);

Pro-Ala-Tyr-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Gln (化合物 90);

Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys (化合物 93);

Ser-Ser-Glu-Asp-Ile-Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln (化合物 99); 或

Lys-Glu-Pro-Val-Pro-Gln-Ala-Lys-Pro-Arg-Lys-Val-Ala-Ala-Glu (化合物 103)。

19. 权利要求 1-18 中任一项的化合物或其生理学上相容的盐在制备用于治疗肠炎的藥物中的用途。

20. 权利要求 19 的用途，其中肠炎包括特异性肠炎和非特异性肠炎；进一步地，特异性肠炎包括炎症

性肠病、坏死性肠病以及菌群失调性肠炎；进一步地，炎症性肠病包括溃疡性结肠炎。

21. 一种药物组合物，所述药物组合物包含权利要求 1-18 中任一项的化合物或其生理学上相容的盐，以及可药用赋形剂。