



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)^{2020.01} C07K 7/06; A61K 38/00; A61P 29/00; (13) B
A61Q 19/00; A23L 33/17; A61K 8/64



1-0052748

-
- (21) 1-2021-07453 (22) 20/05/2020
(86) PCT/KR2020/006594 20/05/2020 (87) WO2020/235932 26/11/2020
(30) KR 10-2019-0059628 21/05/2019 KR
(45) 27/10/2025 451 (43) 25/02/2022 407A
(73) EYEBIO KOREA (KR)
75, Bokji-ro Busanjin-gu, Busan 47392, Korea
(72) KIM, Yoo Seok (KR); KIM, Myoung Hwan (KR); KIM, Young In (KR); LIM, Taek
Joo (KR); LIM, Hyeong Joon (KR); KIM, Jee Young (KR); PARK, Eun Young
(KR).
(74) CÔNG TY TRÁCH NHIỆM HỮU HẠN TƯ VẤN ĐẦU TƯ VÀ SỞ HỮU TRÍ TUỆ
INTERFIVE (INTERFIVE CO., LTD)
-

- (54) HỢP CHẤT PEPTIT HOẶC MUỐI DƯỢC DỤNG CỦA NÓ VÀ DƯỢC PHẨM
CHỨA HỢP CHẤT NÀY CÓ TÁC DỤNG KHÁNG VIÊM

(21) 1-2021-07453

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất peptit mới hoặc muối được dụng của nó và chế phẩm chứa nó làm chất điều trị viêm nhiễm.

Fig. 1a

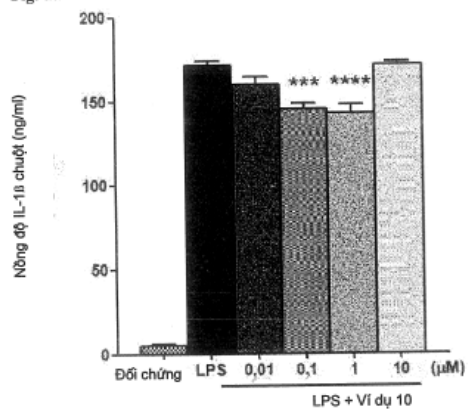


Fig. 1b

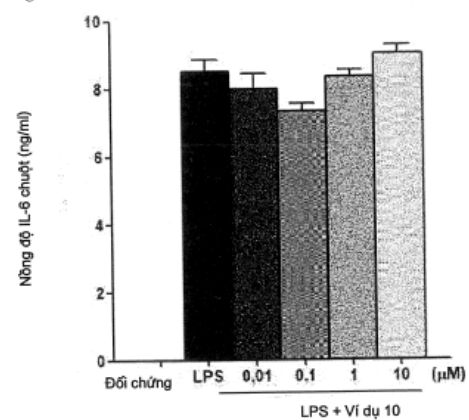
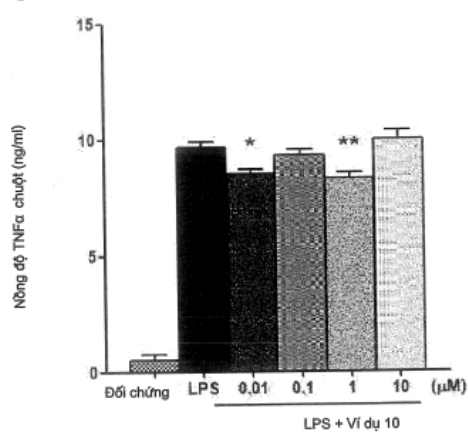


Fig. 1c



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất peptit mới hoặc muối được dụng của nó. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến hợp chất peptit mới hoặc muối được dụng của nó có hoạt tính kháng viêm.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Gần đây, nhờ sự phát triển của kỹ thuật y tế nên tỉ lệ người cao tuổi ngày càng tăng và tuổi thọ dự kiến đã kéo dài nhờ sự phát triển kinh tế, và các bệnh viêm nhiễm mạn tính như dị ứng và hen tăng khi các đáp ứng viêm trở nên mạn tính do hệ miễn dịch bất thường do tăng ô nhiễm môi trường và stress.

Nói chung, đáp ứng viêm là một cơ chế bảo vệ của các mô sống chống lại các kích thích bên ngoài như nhiễm khuẩn hoặc các kích thích bên trong như các chất chuyển hóa in vivo, và nó xảy ra khi oxit nitric (NO) và các xytokin khác như TNF- α , IL-1 β , và IL-6, là các chất các chất điều hòa phản ứng viêm khác nhau trong tế bào được tạo ra. Ngoài ra, lipopolysaccharide (LPS), cũng đã được biết là một chất nội độc tố, có mặt trong màng ngoài tế bào của vi khuẩn Gram âm và gây hoạt hóa NF- κ B (nuclear factor- κ B), yếu tố phiên mã nội bào, trong các tế bào bạch cầu hoặc tế bào đơn nhân, do đó kích thích biểu hiện gen xytokin gây viêm, iNOS (inducible oxit nitric synthaza), và COX-2 (xyclooxygenaza-2) và tạo ra các chất trung gian gây phản ứng viêm.

Do đó, để điều hòa đáp ứng viêm, yếu tố then chốt là điều hòa biểu hiện iNOS, COX-2, hoặc NF- κ B, và điều hòa việc tiết xytokin và oxit nitric, và các chất điều hòa hoạt tính của các yếu tố này được cho là có tiềm năng để làm chất ngăn ngừa và điều trị các bệnh viêm nhiễm.

Các chất hiện nay được sử dụng để dùng cho mục đích kháng viêm bao gồm các chất không steroid như axit flufenamic, ibuprofen, benzydamin, indomethacin, và các chất tương tự; và các steroid như prednisolone, dexamethasone, hydrocortison, betamethason và các chất tương tự. Tuy nhiên, các chất này rất độc và gây ra nhiều phản ứng phụ nghiêm trọng như tổn thương gan, ung thư, và đột quỵ, làm hạn chế khả năng sử dụng của chúng. Ngoài ra, có các trường hợp xảy ra sự ức chế miễn dịch nghiêm trọng do các chất này không thể tác động một cách chọn lọc lên các chất gây viêm. Do đó, phát triển

của các chất điều trị viêm sử dụng sản phẩm tự nhiên an toàn cho cơ thể và có ưu điểm là dễ dàng tiêu thụ trong khoảng thời gian dài so với các thuốc thông thường. Tuy nhiên, trong trường hợp chất kháng viêm được chiết từ sản phẩm tự nhiên, nảy sinh vấn đề là nồng độ hiệu quả (nồng độ mà chất này có tác dụng) là yếu, và cần chi phí sản xuất cao vì cần canh tác trên đất nông nghiệp, v.v...

Để cải thiện các vấn đề này, khái niệm về một chất kháng viêm mới được phát triển thay cho các chất điều trị viêm hóa học hiện có hoặc các chất điều trị viêm sử dụng sản phẩm tự nhiên, và cụ thể là, nhiều nghiên cứu được thực hiện dựa trên sự tổng hợp các peptit có hoạt tính kháng viêm.

Theo đó, các tác giả sáng chế đã phát triển peptit có thể được sản xuất trên quy mô lớn có hiệu quả kinh tế bằng cách sử dụng chỉ 9 gốc axit amin trong khi vẫn tiếp tục nghiên cứu các chất có hoạt tính kháng viêm tuyệt vời và thấy rằng các peptit này không có tính độc tế bào và có hoạt tính kháng viêm tuyệt vời. Nhờ đó, các tác giả sáng chế đã hoàn thành sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Theo các phương án, sáng chế đề xuất hợp chất peptit mới hoặc muối được dụng của nó.

Giải quyết vấn đề

Hợp chất peptit mới hoặc muối được dụng của nó theo một phương án theo sáng chế có công thức 1 dưới đây.

[Công thức 1]

A1-A2-A3-A4-A5

trong công thức 1, A1 đến A5 được liên kết bằng liên kết peptit thể hiện bằng công thức 2 dưới đây,

A1 là prolin hoặc glutamin được thế hoặc không được thế,

A2 là glyxin hoặc axit aspartic được thế hoặc không được thế,

A3 là d glutamin hoặc glyxin được thế hoặc không được thế,

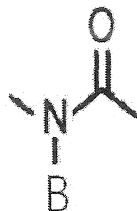
A4 là axit aspartic hoặc loxin được thế hoặc không được thế,

A5 là glyxin hoặc alanin được thế hoặc không được thế, và

từ không đến hai trong số A1 đến A5 có thể được thế một cách độc lập bằng một nhóm được chọn từ tập hợp bao gồm glyxin, alanin, serin, threonin, xystein, valin, loxin,

isuloxin, methionin, prolin, phenylalanin, tyrosin, tryptophan, axit aspartic, axit glutamic, asparagin, glutamin, histidin, lysin, và arginin được thể hoặc không được thể.

[Công thức 2]



trong đó, B là hydro, hoặc được liên kết với ít nhất một trong số các gốc A1 đến A5 để tạo vòng.

Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất peptit mới có các cấu trúc khác nhau hoặc các muối được dụng của nó có thể được sử dụng trong các lĩnh vực khác nhau.

Do hợp chất peptit mới hoặc muối được dụng của nó theo sáng chế có từ 5 đến 8 gốc axit amin nên có thể sản xuất trên quy mô lớn mang lại hiệu quả kinh tế. Ngoài ra, nó không có tính độc, lại có độ ổn định rất tốt và có hoạt tính kháng viêm tuyệt vời.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các hình vẽ 1a, 1b và 1c lần lượt thể hiện kết quả đo mức độ phản ứng của IL-1 β , IL-6 và TNF α theo cách xử lý nêu trong Ví dụ 10 trong các đại thực bào được kích thích bởi LPS.

Các hình vẽ 2a, 2b và 2c lần lượt thể hiện kết quả đo mức độ phản ứng của IL-1 β , IL-6 và TNF α theo cách xử lý nêu trong Ví dụ 32 trong các đại thực bào được kích thích bởi LPS.

Các hình vẽ 3a, 3b và 3c lần lượt thể hiện kết quả đo mức độ phản ứng của IL-1 β , IL-6 và TNF α theo cách xử lý nêu trong Ví dụ 41 trong các đại thực bào được kích thích bởi LPS.

Các hình vẽ 4a, 4b và 4c thể hiện kết quả đo mức độ phản ứng của IL-1 β , IL-6 và TNF α theo cách xử lý nêu trong Ví dụ 55 trong các đại thực bào được kích thích bởi LPS.

Các hình vẽ 5a, 5b và 5c lần lượt thể hiện kết quả đo mức độ phản ứng của IL-1 β , IL-6 và TNF α theo cách xử lý nêu trong Ví dụ 59 trong các đại thực bào được kích thích bởi LPS.

Các hình vẽ 6a, 6b và 6c thể hiện kết quả đo mức độ phản ứng của IL-1 β , IL-6 và TNF α theo cách xử lý nêu trong Ví dụ 91 trong các đại thực bào được kích thích bởi LPS.

Các hình vẽ 7a, 7b và 7c lần lượt thể hiện kết quả đo mức độ phản ứng của IL-1 β , IL-6 và TNF α theo cách xử lý nêu trong Ví dụ 30 trong các đại thực bào được kích thích bởi LPS.

Các hình vẽ 8a, 8b và 8c lần lượt thể hiện kết quả đo mức độ phản ứng của IL-1 β , IL-6 và TNF α theo cách xử lý nêu trong Ví dụ 11 trong các tế bào bạch cầu trong các đại thực bào được kích thích bởi LPS.

Các hình vẽ 9a, 9b và 9c lần lượt thể hiện kết quả đo mức độ phản ứng của IL-1 β , IL-6 và TNF α theo cách xử lý nêu trong Ví dụ 86 trong các đại thực bào được kích thích bởi LPS.

Các hình vẽ 10a, 10b và 10c lần lượt thể hiện kết quả đo mức độ phản ứng của IL-1 β , IL-6 và TNF α theo cách xử lý nêu trong Ví dụ 103 trong các đại thực bào được kích thích bởi LPS.

Các hình vẽ 11a, 11b và 11c lần lượt thể hiện kết quả đo mức độ phản ứng của IL-1 β , IL-6 và TNF α theo cách xử lý nêu trong Ví dụ 104 trong các đại thực bào được kích thích bởi LPS.

Mô tả chi tiết các phương án thực hiện sáng chế

Sau đây, các phương án khác nhau theo sáng chế được mô tả có tham khảo các hình vẽ đi kèm. Các phương án và thuật ngữ được sử dụng ở đây không nhằm làm giới hạn vấn đề kỹ thuật được mô tả trong tài liệu này trong các phương án cụ thể, và có thể hiểu là bao gồm các phương án sửa đổi, phương án tương đương và/hoặc phương án thay thế.

Hợp chất peptit mới hoặc muối được dụng của nó theo một phương án theo sáng chế có công thức 1 dưới đây.

[Công thức 1]

A1-A2-A3-A4-A5

trong công thức 1, A1 đến A5 được liên kết bằng liên kết peptit thể hiện bằng công thức 2 dưới đây,

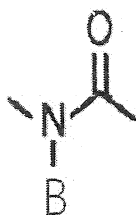
A1 là prolin hoặc glutamin được thế hoặc không được thế,

A2 là glyxin hoặc axit aspartic được thế hoặc không được thế,

A3 là d glutamin hoặc glyxin được thế hoặc không được thế,

A4 là axit axít aspartic hoặc loxin được thể hoặc không được thể,
 A5 là glyxin hoặc alanin được thể hoặc không được thể, và
 từ không đến hai trong số A1 đến A5 có thể được thể một cách độc lập bằng một
 nhóm được chọn từ tập hợp bao gồm glyxin, alanin, serin, threonin, xystein, valin, loxin,
 isoloxin, methionin, prolin, phenylalanin, tyrosin, tryptophan, axit aspartic, axit glutamic,
 asparagin, glutamin, histidin, lysin, và arginin được thể hoặc không được thể.

[Công thức 2]



trong đó, B là hydro, hoặc được liên kết với ít nhất một trong số các gốc A1 đến A5
 để tạo vòng.

Hợp chất peptit mới hoặc muối được dụng của nó theo một phương án theo sáng chế
 được thể hiện bằng công thức 3 dưới đây.

[Công thức 3]

A1-A2-A3-A4-A5-A6

trong công thức 3, A1 đến A6 được liên kết bằng liên kết peptit thể hiện bằng công
 thức 2 dưới đây,

A1 là prolin hoặc glutamin được thể hoặc không được thể,

A2 là glyxin hoặc axit aspartic được thể hoặc không được thể,

A3 là d glutamin hoặc glyxin được thể hoặc không được thể,

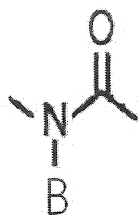
A4 là axit axít aspartic hoặc loxin được thể hoặc không được thể,

A5 là glyxin hoặc alanin được thể hoặc không được thể,

A6 là loxin hoặc glyxin được thể hoặc không được thể, và

từ không đến hai trong số A1 đến A6 có thể được thể một cách độc lập bằng một
 nhóm được chọn từ tập hợp bao gồm được thể hoặc không được thể glyxin, alanin, serin,
 threonin, xystein, valin, loxin, isoloxin, methionin, prolin, phenylalanin, tyrosin,
 tryptophan, axit aspartic, axit glutamic, asparagin, glutamin, histidin, lysin, và arginin.

[Công thức 2]



trong đó, B là hydro, hoặc được liên kết với ít nhất một trong số các gốc A1 đến A6 để tạo vòng.

Hợp chất peptit mới hoặc muối được dựng của nó theo một phương án theo sáng chế có công thức 4 dưới đây.

[Công thức 4]

A1-A2-A3-A4-A5-A6-A7

trong công thức 4, A1 đến A7 được liên kết bằng liên kết peptit thể hiện bằng công thức 2 dưới đây,

A1 là prolin hoặc glutamin được thể hoặc không được thể,

A2 là glyxin hoặc axit aspartic được thể hoặc không được thể,

A3 là d glutamin hoặc glyxin được thể hoặc không được thể,

A4 là axit aspartic hoặc loxin được thể hoặc không được thể,

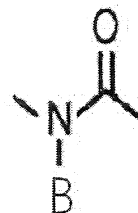
A5 là glyxin hoặc alanin được thể hoặc không được thể,

A6 là loxin hoặc glyxin được thể hoặc không được thể,

A7 là alanin hoặc prolin được thể hoặc không được thể, và

từ không đến ba trong số A1 đến A7 có thể được thể một cách độc lập bằng một nhóm được chọn từ tập hợp bao gồm glyxin, alanin, serin, threonin, xystein, valin, loxin, isoloxin, methionin, prolin, phenylalanin, tyrosin, tryptophan, axit aspartic, axit glutamic, asparagin, glutamin, histidin, lysin, và arginin được thể hoặc không được thể.

[Công thức 2]



trong đó, B là hydro, hoặc được liên kết với ít nhất một trong số các gốc từ A1 đến A7 để tạo vòng.

Hợp chất peptit mới hoặc muối được dựng của nó theo một phương án theo sáng chế

có công thức 5 dưới đây.

[Công thức 5]

A1-A2-A3-A4-A5-A6-A7-A8

trong công thức 5, A1 đến A8 được liên kết bằng liên kết peptit thể hiện bằng công thức 2 dưới đây,

A1 là prolin hoặc glutamin được thế hoặc không được thế,

A2 là glyxin hoặc axit aspartic được thế hoặc không được thế,

A3 là d glutamin hoặc glyxin được thế hoặc không được thế,

A4 là axit aspartic hoặc loxin được thế hoặc không được thế,

A5 là glyxin hoặc alanin được thế hoặc không được thế,

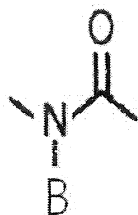
A6 là loxin hoặc glyxin được thế hoặc không được thế,

A7 là alanin hoặc prolin được thế hoặc không được thế,

A8 là glyxin hoặc lysin được thế hoặc không được thế, và

từ không đến ba trong số A1 đến A8 có thể được thế một cách độc lập bằng một nhóm được chọn từ tập hợp bao gồm glyxin, alanin, serin, threonin, xystein, valin, loxin, isoloxin, methionin, prolin, phenylalanin, tyrosin, tryptophan, axit aspartic, axit glutamic, asparagin, glutamin, histidin, lysin, và arginin được thế hoặc không được thế.

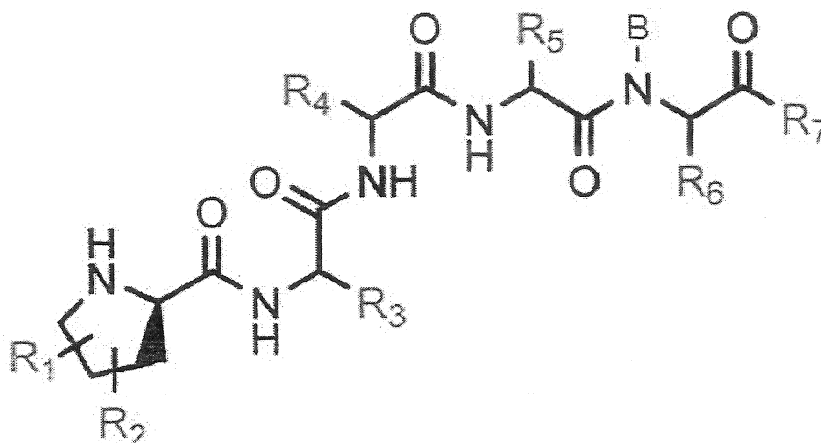
[Công thức 2]



trong đó, B là hydro, hoặc được liên kết với ít nhất một trong số các gốc A1 đến A8 để tạo vòng.

Hợp chất peptit mới hoặc muối được dụng của nó theo một phương án theo sáng chế có công thức 6 dưới đây.

[Công thức 6]



trong đó, mỗi gốc R_1 và R_2 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, $-X_2$, $-R_b$, $-O-$, $=O$, $-CH_2O_r$, hoặc $-O_r$, trong đó X_2 là halogen, và R_b là hydro, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{5-12} aryl được thế hoặc không được thế, C_{7-12} arylalkyl được thế hoặc không được thế, hoặc dị vòng được thế hoặc không được thế,

R_3 đến R_7 là hydro, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{1-10} alkoxy được thế hoặc không được thế, C_{1-10} haloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{2-10} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_{2-10} alkynyl được thế hoặc không được thế, C_{1-10} alkylen được thế hoặc không được thế, C_{1-10} alkenylen được thế hoặc không được thế, C_{1-10} alkynylen được thế hoặc không được thế, C_{5-12} aryl được thế hoặc không được thế, C_{7-12} arylalkyl được thế hoặc không được thế, C_{5-14} arylalkynyl được thế hoặc không được thế, C_{8-16} arylalkenyl được thế hoặc không được thế, C_{3-10} heteroalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-10} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-10} heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế, hoặc C_{5-12} heteroaryl được thế hoặc không được thế, trong đó heteroalkyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl bao gồm ít nhất một trong số các nguyên tố N, O hoặc S,

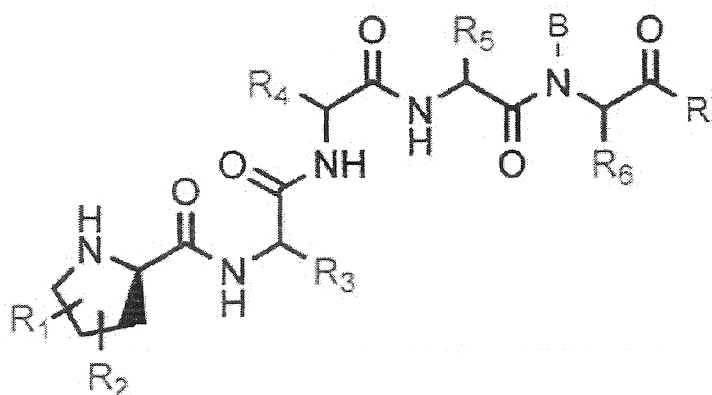
việc thế này là được thế bằng nhóm thế không có hydro, trong đó nhóm thế không có hydro có thể là một hoặc nhiều nhóm được chọn từ tập hợp bao gồm $-RX$, $-Ra$, $-O-$, $=O$, $-ORa$, $-SRa$, $-S-$, $-N(Ra)_2$, $-N+(Ra)_3$, $=NRa$, $-C(RX)_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NSC$, $-NO$, $-NO_2$, $=N-OH$, $=N_2$, $-N_3$, $-NHC(=O)Ra$, $-C(=O)Ra$, $-C(=O)NRaRa$, $-S(=O)_2O-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2Ra$, $-OS(=O)_2ORa$, $-S(=O)_2NRa$, $-S(=O)Ra$, $-OP(=O)(ORa)_2$, $-C(=O)Ra$, alkylen- $C(=O)Ra$, $-C(=S)Ra$, $-C(=O)ORa$, alkylen- $C(=O)ORa$, $-C(=O)O-$, alkylen- $C(=O)O-$, $-C(=S)ORa$, $-C(=O)SRa$, $-C(=S)SRa$, -

$C(=O)NRaRa$, alkylen- $C(=O)NRaRa$, $-C(=S)NRaRa$ và $-C(-NRa)NRaNRa$, trong đó RX là F, Cl, Br hoặc I, và Ra là H, C_{1-6} alkyl, C_{5-12} aryl, C_{7-12} arylalkyl hoặc dị vòng, và

B là hydro, hoặc được liên kết với ít nhất một trong số các gốc R_5 đến R_6 để tạo vòng.

Hợp chất peptit mới hoặc muối được dụng của nó theo một phương án theo sáng chế có công thức 7 dưới đây.

[Công thức 7]



trong đó, mỗi gốc R_1 và R_2 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, $-X_2$, $-R_b$, $-O-$, $=O$, $-CH_2Orb$, hoặc $-OR_b$, trong đó X_2 là halogen, và R_b là hydro, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{5-12} aryl được thế hoặc không được thế, C_{7-12} arylalkyl được thế hoặc không được thế, hoặc dị vòng được thế hoặc không được thế,

R_3 đến R_6 là hydro, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{1-10} alkoxy được thế hoặc không được thế, C_{1-10} haloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{2-10} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_{2-10} alkynyl được thế hoặc không được thế, C_{1-10} alkylen được thế hoặc không được thế, C_{1-10} alkenylen được thế hoặc không được thế, C_{1-10} alkynylen được thế hoặc không được thế, C_{5-12} aryl được thế hoặc không được thế, C_{7-12} arylalkyl được thế hoặc không được thế, C_{5-14} arylalkynyl được thế hoặc không được thế, C_{8-16} arylalkenyl được thế hoặc không được thế, C_{3-10} heteroalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-10} heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế, hoặc C_{5-12} heteroaryl được thế hoặc không được thế, trong đó heteroalkyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl bao gồm ít nhất một trong số các nguyên tố N, O hoặc S,

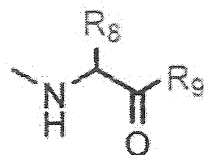
việc thế này là được thế bằng nhóm thế không có hydro, trong đó nhóm thế không có hydro có thể là một hoặc nhiều nhóm được chọn từ tập hợp bao gồm $-RX$, $-Ra$, $-O-$, $=O$, $-$

ORa, -SRa, -S-, -N(Ra)₂, -N+(Ra)₃, =NRa, -C(RX)₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NSC, -NO, -NO₂, =N-OH, =N₂, -N₃, -NHC(=O)Ra, -C(=O)Ra, -C(=O)NRaRa, -S(=O)₂O-, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂Ra, -OS(=O)₂ORa, -S(=O)₂NRa, -S(=O)Ra, -OP(=O)(ORa)₂, -C(=O)Ra, alkylen-C(=O)Ra, -C(=S)Ra, -C(=O)ORa, alkylen-C(=O)ORa, -C(=O)O-, alkylen-C(=O)O-, -C(=S)ORa, -C(=O)SRa, -C(=S)SRa, -C(=O)NRaRa, alkylen-C(=O)NRaRa, -C(=S)NRaRa và -C(-NRa)NRaNRa, trong đó RX là F, Cl, Br hoặc I, và Ra là H, C₁₋₆ alkyl, C₅₋₁₂ aryl, C₇₋₁₂ arylalkyl hoặc dị vòng,

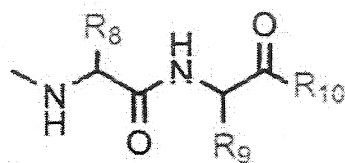
B là hydro, hoặc được liên kết với ít nhất một trong số các gốc R₅ đến R₆ và R' để tạo vòng, và

R' là một trong các công thức từ 8 đến 10 dưới đây.

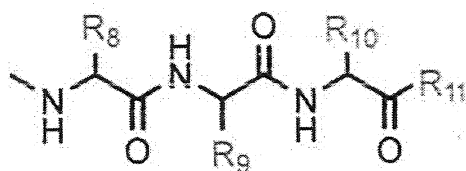
[Công thức 8]



[Công thức 9]



[Công thức 10]



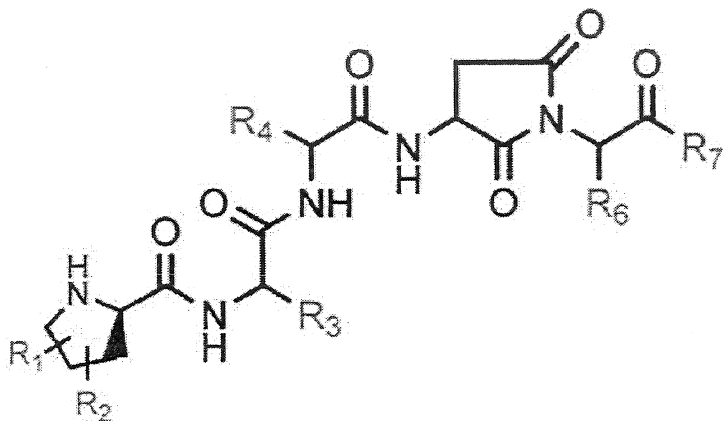
trong đó, R₈ đến R₁₁ là hydro, C₁₋₆alkyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₁₀ alkoxy được thế hoặc không được thế, C₁₋₁₀ haloalkyl được thế hoặc không được thế, C₂₋₁₀ alkenyl được thế hoặc không được thế, C₂₋₁₀ alkynyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₁₀ alkylen được thế hoặc không được thế, C₁₋₁₀ alkenylen được thế hoặc không được thế, C₁₋₁₀ alkynylen được thế hoặc không được thế, C₅₋₁₂ aryl được thế hoặc không được thế, C₇₋₁₂ arylalkyl được thế hoặc không được thế, C₅₋₁₄ arylalkynyl được thế hoặc không được thế, C₈₋₁₆ arylalkenyl được thế hoặc không được thế, C₃₋₁₀ heteroalkyl được thế hoặc không được thế, C₃₋₁₀ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₃₋₁₀ heteroxycloalkyl

được thế hoặc không được thế, hoặc C₅₋₁₂ heteroaryl được thế hoặc không được thế, trong đó heteroalkyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl bao gồm ít nhất một trong số các nguyên tố N, O hoặc S, và

việc thế này là được thế bằng nhóm thế không có hydro, trong đó nhóm thế không có hydro có thể là một hoặc nhiều nhóm được chọn từ tập hợp bao gồm -RX, -Ra, -O-, =O, -ORa, -SRa, -S-, -N(Ra)₂, -N⁺(Ra)₃, =NRa, -C(RX)₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NSC, -NO, -NO₂, =N-OH, =N₂, -N₃, -NHC(=O)Ra, -C(=O)Ra, -C(=O)NRaRa, -S(=O)₂O-, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂Ra, -OS(=O)₂ORa, -S(=O)₂NRa, -S(=O)Ra, -OP(=O)(ORa)₂, -C(=O)Ra, alkylen-C(=O)Ra, -C(=S)Ra, -C(=O)ORa, alkylen-C(=O)ORa, -C(=O)O-, alkylen-C(=O)O-, -C(=S)ORa, -C(=O)SRa, -C(=S)SRa, -C(=O)NRaRa, alkylen-C(=O)NRaRa, -C(=S)NRaRa và -C(-NRa)NRaNRa, trong đó RX là F, Cl, Br hoặc I, và Ra là H, C₁₋₆ alkyl, C₅₋₁₂ aryl, C₇₋₁₂ arylalkyl hoặc dị vòng.

Hợp chất peptit mới hoặc muối được dựng của nó theo một phương án theo sáng chế có công thức 11 dưới đây.

[Công thức 11]



trong đó, mỗi gốc R₁ và R₂ độc lập là hydro, C₁₋₆alkyl được thế hoặc không được thế, -X₂, -R_b, -O-, =O, -CH₂Orb, hoặc -ORb, trong đó X₂ là halogen, và R_b là hydro, C₁₋₆alkyl được thế hoặc không được thế, C₅₋₁₂ aryl được thế hoặc không được thế, C₇₋₁₂ arylalkyl được thế hoặc không được thế, hoặc dị vòng được thế hoặc không được thế,

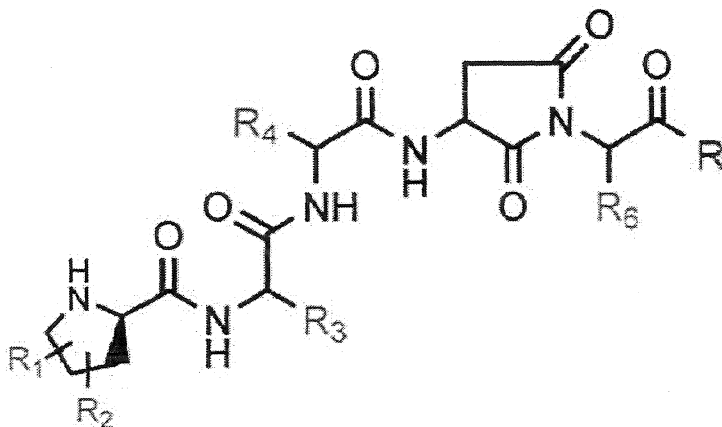
R₃ R₄, R₆ và R₇ là hydro, C₁₋₆alkyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₁₀ alkoxy được thế hoặc không được thế, C₁₋₁₀ haloalkyl được thế hoặc không được thế, C₂₋₁₀ alkenyl được thế hoặc không được thế, C₂₋₁₀ alkynyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₁₀ alkylen được thế hoặc không được thế, C₁₋₁₀ alkenylen được thế hoặc không được thế, C₁₋₁₀

alkynylen được thế hoặc không được thế, C_{5-12} aryl được thế hoặc không được thế, C_{7-12} arylalkyl được thế hoặc không được thế, C_{5-14} arylalkynyl được thế hoặc không được thế, C_{8-16} arylalkenyl được thế hoặc không được thế, C_{3-10} heteroalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-10} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-10} heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế, hoặc C_{5-12} heteroaryl được thế hoặc không được thế, trong đó heteroalkyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl bao gồm ít nhất một trong số các nguyên tố N, O hoặc S, và

việc thế này là được thế bằng nhóm thế không có hydro, trong đó nhóm thế không có hydro có thể là một hoặc nhiều nhóm được chọn từ tập hợp bao gồm -RX, -Ra, -O-, =O, -ORa, -SRa, -S-, -N(Ra)₂, -N⁺(Ra)₃, =NRa, -C(RX)₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NSC, -NO, -NO₂, =N-OH, =N₂, -N₃, -NHC(=O)Ra, -C(=O)Ra, -C(=O)NRaRa, -S(=O)₂O-, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂Ra, -OS(=O)₂ORa, -S(=O)₂NRa, -S(=O)Ra, -OP(=O)(ORa)₂, -C(=O)Ra, alkylen-C(=O)Ra, -C(=S)Ra, -C(=O)ORa, alkylen-C(=O)ORa, -C(=O)O-, alkylen-C(=O)O-, -C(=S)ORa, -C(=O)SRa, -C(=S)SRa, -C(=O)NRaRa, alkylen-C(=O)NRaRa, -C(=S)NRaRa và -C(-NRa)NRaNRa, trong đó RX là F, Cl, Br hoặc I, và Ra là H, C_{1-6} alkyl, C_{5-12} aryl, C_{7-12} arylalkyl hoặc dị vòng.

Hợp chất peptit mới hoặc muối được dụng của nó theo một phương án theo sáng chế có công thức 12 dưới đây.

[Công thức 12]



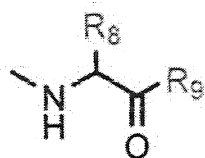
trong đó, mỗi gốc R_1 và R_2 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, -X₂, -R_b, -O-, =O, -CH₂Orb, hoặc -OR_b, trong đó X₂ là halogen, và R_b là hydro, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{5-12} aryl được thế hoặc không được thế, C_{7-12} arylalkyl được thế hoặc không được thế, hoặc dị vòng được thế hoặc không được thế,

R_3 , R_4 và R_6 là hydro, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{1-10} alkoxy được thế hoặc không được thế, C_{1-10} haloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{2-10} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_{2-10} alkynyl được thế hoặc không được thế, C_{1-10} alkylene được thế hoặc không được thế, C_{1-10} alkenylene được thế hoặc không được thế, C_{1-10} alkynylene được thế hoặc không được thế, C_{5-12} aryl được thế hoặc không được thế, C_{7-12} arylalkyl được thế hoặc không được thế, C_{5-14} arylalkynyl được thế hoặc không được thế, C_{8-16} arylalkenyl được thế hoặc không được thế, C_{3-10} heteroalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-10} heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế, hoặc C_{5-12} heteroaryl được thế hoặc không được thế, trong đó heteroalkyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl bao gồm ít nhất một trong số các nguyên tố N, O hoặc S,

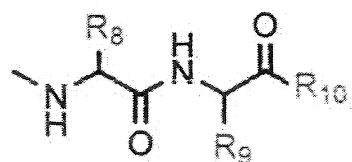
việc thế này là được thế bằng nhóm thế không có hydro, trong đó nhóm thế không có hydro có thể là một hoặc nhiều nhóm được chọn từ tập hợp bao gồm -RX, -Ra, -O-, =O, -ORa, -SRa, -S-, -N(Ra)₂, -N+(Ra)₃, =NRa, -C(RX)₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NSC, -NO, -NO₂, =N-OH, =N₂, -N₃, -NHC(=O)Ra, -C(=O)Ra, -C(=O)NRaRa, -S(=O)₂O-, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂Ra, -OS(=O)₂ORa, -S(=O)₂NRa, -S(=O)Ra, -OP(=O)(ORa)₂, -C(=O)Ra, alkylene-C(=O)Ra, -C(=S)Ra, -C(=O)ORa, alkylene-C(=O)ORa, -C(=O)O-, alkylene-C(=O)O-, -C(=S)ORa, -C(=O)SRa, -C(=S)SRa, -C(=O)NRaRa, alkylene-C(=O)NRaRa, -C(=S)NRaRa và -C(-NRa)NRaNRa, trong đó RX là F, Cl, Br hoặc I, và Ra là H, C_{1-6} alkyl, C_{5-12} aryl, C_{7-12} arylalkyl hoặc dị vòng, và

R' là một trong các công thức từ 13 đến 15 dưới đây.

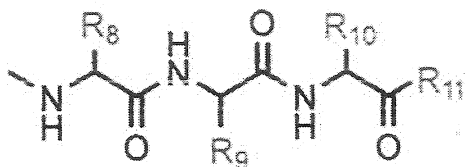
[Công thức 13]



[Công thức 14]



[Công thức 15]



trong đó, R_8 đến R_{11} là hydro, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{1-10} alkoxy được thế hoặc không được thế, C_{1-10} haloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{2-10} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_{2-10} alkynyl được thế hoặc không được thế, C_{1-10} alkylen được thế hoặc không được thế, C_{1-10} alkenylen được thế hoặc không được thế, C_{1-10} alkynylen được thế hoặc không được thế, C_{5-12} aryl được thế hoặc không được thế, C_{7-12} arylalkyl được thế hoặc không được thế, C_{5-14} arylalkynyl được thế hoặc không được thế, C_{8-16} arylalkenyl được thế hoặc không được thế, C_{3-10} heteroalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-10} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-10} heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế, hoặc C_{5-12} heteroaryl được thế hoặc không được thế, trong đó heteroalkyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl bao gồm ít nhất một trong số các nguyên tố N, O hoặc S, và

việc thế này là được thế bằng nhóm thế không có hydro, trong đó nhóm thế không có hydro có thể là một hoặc nhiều nhóm được chọn từ tập hợp bao gồm $-RX$, $-Ra$, $-O-$, $=O$, $-ORa$, $-SRa$, $-S-$, $-N(Ra)_2$, $-N^+(Ra)_3$, $=NRa$, $-C(RX)_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NSC$, $-NO$, $-NO_2$, $=N-OH$, $=N_2$, $-N_3$, $-NHC(=O)Ra$, $-C(=O)Ra$, $-C(=O)NRaRa$, $-S(=O)_2O-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2Ra$, $-OS(=O)_2ORa$, $-S(=O)_2NRa$, $-S(=O)Ra$, $-OP(=O)(ORa)_2$, $-C(=O)Ra$, alkylen- $C(=O)Ra$, $-C(=S)Ra$, $-C(=O)ORa$, alkylen- $C(=O)ORa$, $-C(=O)O-$, alkylen- $C(=O)O-$, $-C(=S)ORa$, $-C(=O)SRa$, $-C(=S)SRa$, $-C(=O)NRaRa$, alkylen- $C(=O)NRaRa$, $-C(=S)NRaRa$ và $-C(-NRa)NRaNRa$, trong đó RX là F, Cl, Br hoặc I, và Ra là H, C_{1-6} alkyl, C_{5-12} aryl, C_{7-12} arylalkyl hoặc dị vòng.

Hợp chất peptit mới hoặc muối được dụng của nó theo một phương án theo sáng chế có cấu tạo gồm từ 5 đến 8 đơn vị lặp liên tục hoặc không liên tục trong trình tự axit amin Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, trong đó đoạn từ 5 đến 8 đơn vị lặp là mạch thẳng, hoặc ít nhất một phần của nó đóng vòng.

Mặt khác, peptit này, ít nhất là một phần của vòng được tạo ra, có thể là peptit chứa Asu. Ở đây, Asu là apartimit hoặc aminosucxinimit.

Hợp chất peptit mới hoặc muối được dụng của nó theo một phương án theo sáng chế có cấu tạo từ 5 đến 8 đơn vị lặp liên tục hoặc không liên tục trong trình tự axit amin Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, trong đó đoạn từ 5 đến 8 đơn vị lặp là

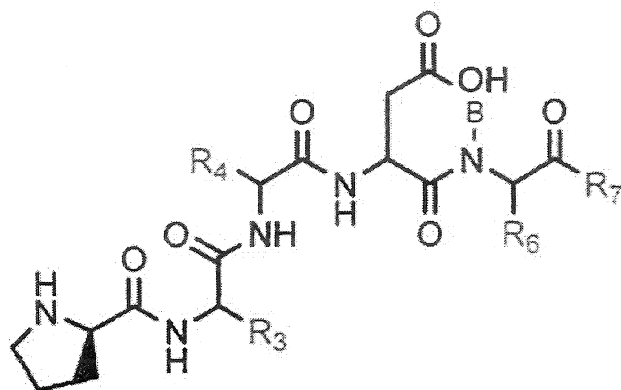
mạch thẳng, hoặc ít nhất một phần của chất được tạo vòng, và

có cấu tạo trong đó ít nhất một trong số các axit amin được thế bằng một gốc bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm glyxin, alanin, serin, threonin, xystein, valin, loxin, isoloxin, methionin, prolin, phenylalanin, tyrosin, tryptophan, axit aspartic, axit glutamic, asparagin, glutamin, histidin, lysin, và arginin được thế hoặc không được thế trong đoạn cấu tạo có từ từ 5 đến 8 đơn vị lặp.

Mặt khác, peptit này, ít nhất một phần của chất được tạo vòng, có thể là peptit chứa Asu. Here, Asu là apartimit hoặc aminosucxinimit.

Hợp chất peptit mới hoặc muối được dụng của nó theo một phương án theo sáng chế có công thức 16 dưới đây.

[Công thức 16]



trong đó, R_3 , R_4 , R_6 và R_7 là hydro, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{1-10} alkoxy được thế hoặc không được thế, C_{1-10} haloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{2-10} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_{2-10} alkynyl được thế hoặc không được thế, C_{1-10} alkylen được thế hoặc không được thế, C_{1-10} alkenylen được thế hoặc không được thế, C_{1-10} alkynylen được thế hoặc không được thế, C_{5-12} aryl được thế hoặc không được thế, C_{7-12} arylalkyl được thế hoặc không được thế, C_{5-14} arylalkynyl được thế hoặc không được thế, C_{8-16} arylalkenyl được thế hoặc không được thế, C_{3-10} heteroalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-10} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-10} heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế, hoặc C_{5-12} heteroaryl được thế hoặc không được thế, trong đó heteroalkyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl bao gồm ít nhất một trong số các nguyên tố N, O hoặc S,

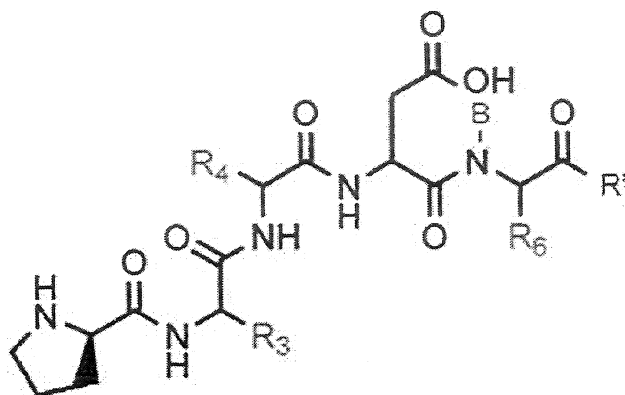
việc thế này là được thế bằng nhóm thế không có hydro, trong đó nhóm thế không có hydro có thể là một hoặc nhiều nhóm được chọn từ tập hợp bao gồm $-RX$, $-Ra$, $-O-$, $=O$, $-$

ORa, -SRa, -S-, -N(Ra)₂, -N⁺(Ra)₃, =NRa, -C(RX)₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NSC, -NO, -NO₂, =N-OH, =N₂, -N₃, -NHC(=O)Ra, -C(=O)Ra, -C(=O)NRaRa, -S(=O)₂O-, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂Ra, -OS(=O)₂ORa, -S(=O)₂NRa, -S(=O)Ra, -OP(=O)(ORa)₂, -C(=O)Ra, alkylen-C(=O)Ra, -C(=S)Ra, -C(=O)ORa, alkylen-C(=O)ORa, -C(=O)O-, alkylen-C(=O)O-, -C(=S)ORa, -C(=O)SRa, -C(=S)SRa, -C(=O)NRaRa, alkylen-C(=O)NRaRa, -C(=S)NRaRa và -C(-NRa)NRaNRa, trong đó RX là F, Cl, Br hoặc I, và Ra là H, C₁₋₆ alkyl, C₅₋₁₂ aryl, C₇₋₁₂ arylalkyl hoặc dị vòng, và

B là hydro, hoặc được liên kết với ít nhất một trong số các gốc axit aspartic và R₆ để tạo vòng.

Hợp chất peptit mới hoặc muối được dụng của nó theo một phương án theo sáng chế có công thức 17 dưới đây.

[Công thức 17]



trong đó, R₃, R₄, và R₆ là hydro, C₁₋₆alkyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₁₀ alkoxy được thế hoặc không được thế, C₁₋₁₀ haloalkyl được thế hoặc không được thế, C₂₋₁₀ alkenyl được thế hoặc không được thế, C₂₋₁₀ alkynyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₁₀ alkylen được thế hoặc không được thế, C₁₋₁₀ alkenylen được thế hoặc không được thế, C₁₋₁₀ alkynylen được thế hoặc không được thế, C₅₋₁₂ aryl được thế hoặc không được thế, C₇₋₁₂ arylalkyl được thế hoặc không được thế, C₅₋₁₄ arylalkynyl được thế hoặc không được thế, C₈₋₁₆ arylalkenyl được thế hoặc không được thế, C₃₋₁₀heteroalkyl được thế hoặc không được thế, C₃₋₁₀ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₃₋₁₀heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế, hoặc C₅₋₁₂ heteroaryl được thế hoặc không được thế, trong đó heteroalkyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl bao gồm ít nhất một trong số các nguyên tố N, O hoặc S,

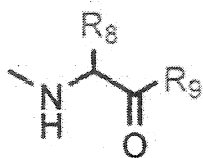
việc thế này là được thế bằng nhóm thế không có hydro, trong đó nhóm thế không có

hydro có thể là một hoặc nhiều nhóm được chọn từ tập hợp bao gồm -RX, -Ra, -O-, =O, -ORa, -SRa, -S-, -N(Ra)₂, -N+(Ra)₃, =NRa, -C(RX)₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NSC, -NO, -NO₂, =N-OH, =N₂, -N₃, -NHC(=O)Ra, -C(=O)Ra, -C(=O)NRaRa, -S(=O)₂O-, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂Ra, -OS(=O)₂ORa, -S(=O)₂NRa, -S(=O)Ra, -OP(=O)(ORa)₂, -C(=O)Ra, alkylen-C(=O)Ra, -C(=S)Ra, -C(=O)ORa, alkylen-C(=O)ORa, -C(=O)O-, alkylen-C(=O)O-, -C(=S)ORa, -C(=O)SRa, -C(=S)SRa, -C(=O)NRaRa, alkylen-C(=O)NRaRa, -C(=S)NRaRa và -C(-NRa)NRaNRa, trong đó RX là F, Cl, Br hoặc I, và Ra là H, C₁₋₆ alkyl, C₅₋₁₂ aryl, C₇₋₁₂ arylalkyl hoặc dị vòng,

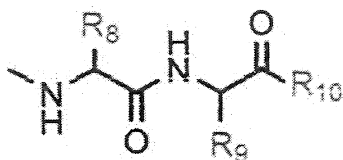
B là hydro, hoặc được liên kết với ít nhất một trong số các gốc axit aspartic và R₆ để tạo vòng, và

R' là một trong các công thức từ 8 đến 10 dưới đây.

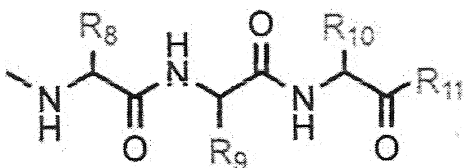
[Công thức 8]



[Công thức 9]



[Công thức 10]



trong đó, R₈ đến R₁₁ là hydro, C₁₋₆alkyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₁₀ alkoxy được thế hoặc không được thế, C₁₋₁₀ haloalkyl được thế hoặc không được thế, C₂₋₁₀ alkenyl được thế hoặc không được thế, C₂₋₁₀ alkynyl được thế hoặc không được thế, C₁₋₁₀ alkylen được thế hoặc không được thế, C₁₋₁₀ alkenylen được thế hoặc không được thế, C₁₋₁₀ alkynylen được thế hoặc không được thế, C₅₋₁₂ aryl được thế hoặc không được thế, C₇₋₁₂ arylalkyl được thế hoặc không được thế, C₅₋₁₄ arylalkynyl được thế hoặc không được thế, C₈₋₁₆ arylalkenyl được thế hoặc không được thế, C₃₋₁₀ heteroalkyl được thế hoặc

không được thế, C_{3-10} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-10} heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế, hoặc C_{5-12} heteroaryl được thế hoặc không được thế, trong đó heteroalkyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl bao gồm ít nhất một trong số các nguyên tố N, O hoặc S, và

việc thế này là được thế bằng nhóm thế không có hydro, trong đó nhóm thế không có hydro có thể là một hoặc nhiều nhóm được chọn từ tập hợp bao gồm -RX, -Ra, -O-, =O, -ORa, -SRa, -S-, -N(Ra)₂, -N⁺(Ra)₃, =NRa, -C(RX)₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NSC, -NO, -NO₂, =N-OH, =N₂, -N₃, -NHC(=O)Ra, -C(=O)Ra, -C(=O)NRaRa, -S(=O)₂O-, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂Ra, -OS(=O)₂ORa, -S(=O)₂NRa, -S(=O)Ra, -OP(=O)(ORa)₂, -C(=O)Ra, alkylen-C(=O)Ra, -C(=S)Ra, -C(=O)ORa, alkylen-C(=O)ORa, -C(=O)O-, alkylen-C(=O)O-, -C(=S)ORa, -C(=O)SRa, -C(=S)SRa, -C(=O)NRaRa, alkylen-C(=O)NRaRa, -C(=S)NRaRa và -C(-NRa)NRaNRa, trong đó RX là F, Cl, Br hoặc I, và Ra là H, C_{1-6} alkyl, C_{5-12} aryl, C_{7-12} arylalkyl hoặc dị vòng.

Hợp chất peptit mới hoặc muối được dựng của nó theo một phương án theo sáng chế có công thức 17 dưới đây.

[Công thức 17]

$X_1-X_2-X_3-X_4-X_5$

trong công thức 17,

X_1 là gốc bất kỳ được chọn từ tập hợp bao gồm Hyp, D Hyp, cis-4F-Pro, trans-4NH₂-Pro, 4,4-diflo-Pro, 4-metylen-Pro, 4,4-dimethyl Pro, và Pro,

X_2 là gốc bất kỳ được chọn từ tập hợp bao gồm Gly, Ala, Val, và Leu,

X_3 là Gln hoặc D Gln,

X_4 là gốc bất kỳ được chọn từ tập hợp bao gồm Asp, Ala, isopropyl ester-substituted Asp, D Asp, Glu, Leu, và Asu, và

X_5 là gốc bất kỳ được chọn từ tập hợp bao gồm Val, Leu, Ala, Gly, Aib, và Gly được thế isopropyl este.

Hợp chất peptit mới hoặc muối được dựng của nó theo một phương án theo sáng chế có công thức 18 dưới đây.

[Công thức 18]

$X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6$

trong công thức 18,

X_1 là gốc bất kỳ được chọn từ tập hợp bao gồm Hyp, D Hyp, cis-4F-Pro, trans-4NH₂-Pro, 4,4-diflo-Pro, 4-metylen-Pro, 4,4-dimethyl Pro, và Pro,

X_2 là gốc bất kỳ được chọn từ tập hợp bao gồm Gly, Ala, Val, và Leu,

X_3 là Gln hoặc D Gln,

X_4 là gốc bất kỳ được chọn từ tập hợp bao gồm Asp, Ala, isopropyl ester-substituted Asp, D Asp, Glu, Leu, Asu, Asn, His, và Aib,

X_5 là gốc bất kỳ được chọn từ tập hợp bao gồm Val, Leu, Ala, Gly, Aib, và Gly được thế isopropyl este, và

X_6 là gốc bất kỳ được chọn từ tập hợp bao gồm Leu, D Leu, Leu và Val được thế isopropyl este.

Hợp chất peptit mới hoặc muối được dụng của nó theo một phương án theo sáng chế có công thức 19 dưới đây.

[Công thức 19]

$X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7$

trong công thức 19,

X_1 là gốc bất kỳ được chọn từ tập hợp bao gồm Hyp, D Hyp, cis-4F-Pro, trans-4NH₂-Pro, 4,4-diflo-Pro, 4-metylen-Pro, 4,4-dimethyl Pro, và Pro,

X_2 là gốc bất kỳ được chọn từ tập hợp bao gồm Gly, Ala, Val, và Leu,

X_3 là Gln hoặc D Gln,

X_4 là gốc bất kỳ được chọn từ tập hợp bao gồm Asp, Ala, Asp được thế isopropyl este, D Asp, Glu, Leu, Asu, Asn, His, và Aib,

X_5 là gốc bất kỳ được chọn từ tập hợp bao gồm Val, Leu, Ala, Gly, Aib, Gly được thế isopropyl este, tert Leu, phenyl Gly,

X_6 là gốc bất kỳ được chọn từ tập hợp bao gồm Leu, D Leu, Leu và Val được thế isopropyl este, và

X_7 là gốc bất kỳ được chọn từ tập hợp bao gồm Ala, D Ala, và Ala được thế isopropyl este.

Hợp chất peptit mới hoặc muối được dụng của nó theo một phương án theo sáng chế có công thức 20 dưới đây.

[Công thức 20]

$X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7-X_8$

trong công thức 20,

X_1 là gốc bất kỳ được chọn từ tập hợp bao gồm Hyp, D Hyp, cis-4F-Pro, trans-4NH₂-Pro, 4,4-diflo-Pro, 4-metylen-Pro, 4,4-dimethyl Pro, và Pro,

X_2 là gốc bất kỳ được chọn từ tập hợp bao gồm Gly, Ala, Val, và Leu,

X_3 là Gln hoặc D Gln,

X_4 là gốc bất kỳ được chọn từ tập hợp bao gồm Asp, Ala, isopropyl ester-substituted Asp, D Asp, Glu, Leu, và Asu,

X_5 là gốc bất kỳ được chọn từ tập hợp bao gồm Val, Leu, Ala, Gly, Aib, và Gly được thế isopropyl este,

X_6 là gốc bất kỳ được chọn từ tập hợp bao gồm Leu, D Leu, Leu và Val được thế isopropyl este,

X_7 là gốc bất kỳ được chọn từ tập hợp bao gồm Ala, D Ala, và Ala được thế isopropyl este, và

X_8 là Gly.

Hợp chất peptit mới hoặc muối được dựng của nó theo một phương án theo sáng chế có công thức 21 dưới đây.

[Công thức 21]

X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6

trong công thức 21,

X_1 là Gln hoặc Gly

X_2 là gốc bất kỳ được chọn từ tập hợp bao gồm Leu, Gln, Asp, Glu, và Asu,

X_3 là gốc bất kỳ được chọn từ tập hợp bao gồm Gly, Asp, và Ala,

X_4 là Leu hoặc Gly,

X_5 là gốc bất kỳ được chọn từ tập hợp bao gồm Ala, Leu, và Pro, và

X_6 là gốc bất kỳ được chọn từ tập hợp bao gồm Gly, Ala, và Lys.

Hợp chất peptit mới hoặc muối được dựng của nó theo một phương án theo sáng chế có công thức 22 dưới đây.

[Công thức 22]

X_1 - Gly- X_3 - X_4 - Gly-Pro-Lys

trong công thức 22,

X_1 là gốc bất kỳ được chọn từ tập hợp bao gồm Asp, Leu, Hyp và Asu,

X_3 là Leu hoặc Gln, và

X_4 là Ala hoặc Asp.

Hợp chất peptit mới hoặc muối được dựng của nó theo một phương án theo sáng chế có công thức 23 dưới đây.

[Công thức 23]

Gln- X_2 -Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys

trong công thức 23,

X_2 là ít nhất một trong các nhóm Asp, Leu, và Asu.

Trong các công thức từ 17 đến 23 nêu trên, Hyp là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin, Gly là glyxin, Gln là glutamin, Asp là axit aspartic, Leu là loxin, Ala là alanin, Pro là prolin, Val là valin, Tert-Leu là L- α -tert-butylglyxin, Asu là apartimit hoặc aminosucinimit, Lys là lysin, isopropyl este là dẫn xuất được thế bằng isopropyl este ở vị trí axit amin đầu tận cùng, Aib là axit 2-aminoisobutyric, cis-4F-Pro là cis-4-flo-L-prolin, trans-4NH₂-Pro là trans-4-amino-L-prolin, 4,4-diflo-Pro là 4-diflo-L-prolin, 4-metylen-Pro là 4-metylen-L-prolin, 4,4-dimethyl Pro là 4,4-dimethyl-L-prolin, D Hyp là trans-4-hydroxy-D-prolin, D Gln là D-glutamin, D Asp là D-axit aspartic, D Leu là D-loxin, Asn là asparagin, và His là histidin.

Do hợp chất peptit mới hoặc muối được dụng của nó theo sáng chế có từ 5 đến 8 góc axit amin, có thể sản xuất trên quy mô lớn mang lại hiệu quả kinh tế.

Hợp chất peptit mới hoặc muối được dụng của nó được mô tả ở trên không có tính độc tế bào, có độ ổn định tuyệt vời và có hoạt tính kháng viêm. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "kháng viêm" có nghĩa là ngăn ngừa, điều trị hoặc làm giảm nhẹ chứng viêm. Ở đây, chứng viêm dùng để chỉ bệnh lây nhiễm do nhiễm phải tác nhân lây nhiễm bên ngoài (vi khuẩn, nấm, virus, các loại dị nguyên khác nhau và các dạng tương tự), vết thương, vết phẫu thuật, vết bỏng, vết thương do lạnh, kích thích bằng điện hoặc chất hóa học.v.v... và các bệnh bao gồm chứng viêm da, bệnh loét đại tràng, loét dạ dày, viêm đại tràng, nhiễm trùng niệu đạo, viêm mũi dị ứng, viêm amidan hoặc hen suyễn, v.v..., nhưng không chỉ giới hạn ở những bệnh cụ thể này.

Sáng chế đề cập đến được phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh viêm nhiễm, chứa hợp chất peptit mới hoặc muối được dụng của nó được mô tả ở trên làm hoạt chất.

Trong được phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh viêm nhiễm theo sáng chế, hợp chất peptit mới hoặc muối được dụng của nó có thể có nồng độ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10 μ M. Chế phẩm chứa peptit có hoạt tính kháng viêm ở nồng độ thấp hơn 0,001 μ M có thể có hoạt tính kháng viêm yếu, và nếu có nồng độ cao hơn 10 μ M, việc tăng hiệu quả theo việc tăng nồng độ không tỷ lệ thuận, do đó nó có thể không hiệu quả, và có vấn đề là độ ổn định của chế phẩm không được bảo đảm.

Được phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh viêm nhiễm theo sáng chế có thể là được phẩm sử dụng qua đường miệng hoặc chế phẩm sử dụng ngoài đường tiêu hóa. Khi được bào chế, nó có thể được tạo ra bằng cách sử dụng chất pha loãng hoặc tá được như

chất làm đầy, chất độn, chất liên kết, chất làm ẩm, chất làm phân rã, chất hoạt động bề mặt, v.v... thường được sử dụng. Chế phẩm rắn để sử dụng qua đường miệng bao gồm viên nén, viên tròn, dạng bột, dạng hạt, viên nang, và các dạng tương tự và chế phẩm rắn có thể được bào chế bằng cách trộn một hoặc nhiều hợp chất với ít nhất là một tá dược, ví dụ tinh bột, canxi cacbonat, sucrose hoặc lactose, gelatin, và các chất tương tự. Ngoài các tá dược, các chất làm trơn như magiê stearat, bột talc và các chất tương tự cũng có thể được sử dụng.

Các chế phẩm lỏng để sử dụng qua đường miệng bao gồm hỗn dịch, dung dịch nội chuẩn, nhũ tương, si rô, và các loại tương tự. Ngoài nước và parafin lỏng, là các chất pha loãng đơn giản thường được sử dụng thì nhiều tá dược khác như chất làm ẩm, chất làm ngọt, chất tạo hương, chất bảo quản cũng có thể được sử dụng.

Các chế phẩm để sử dụng ngoài đường tiêu hóa có thể bao gồm các dung dịch trong nước vô trùng, dung môi không có nước, hỗn dịch, nhũ tương, chế phẩm đông cô, và thuốc đạn. Dung môi không có nước và dung môi tạo hỗn dịch, propylen glycol, polyetylen glycol, dầu thực vật như dầu ô liu, este tiêm được như ethyl oleat, và các chất tương tự có thể được sử dụng. Chất nền của thuốc đạn có thể sử dụng witepsol, macrogol, tween 61, bơ cacao, laurin butter, glycerogelatin, và các chất tương tự.

Dạng liều của chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng muối, và cũng có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các hoạt chất khác hoặc trong một nhóm các chất thích hợp. Khi ở dạng muối, ví dụ muối của axit hydrochloric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, axit hydrofluoric, axit hydrobromic, axit formic, axit axetic, axit tartaric, axit lactic, axit xitric, axit fumaric, axit maleic, axit succinic, axit metansulfonic, axit benzenesulfonic, axit toluensulfonic, axit naphthalenesulfonic, và các chất tương tự có thể được sử dụng.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng ngoài đường tiêu hóa hoặc qua đường miệng theo nhu cầu, và có thể được sử dụng một lần hoặc một số lần theo các liều chia nhỏ để sử dụng với lượng từ 0,1 đến 500 mg, từ 1 đến 100 mg cho 1kg thể trọng mỗi ngày. Liều lượng cho từng bệnh nhân cụ thể có thể thay đổi phụ thuộc vào thể trọng của bệnh nhân, tuổi, giới tính, tình trạng sức khỏe, chế độ ăn, thời gian sử dụng, cách thức sử dụng, tốc độ bài tiết, mức độ nghiêm trọng của bệnh và các yếu tố tương tự.

Chế phẩm theo sáng chế có thể ở dạng điều chế và được sử dụng theo dạng bất kỳ bao gồm dạng bào chế sử dụng qua đường miệng như dạng bột, dạng hạt, viên nén, viên nang, hỗn dịch, nhũ tương, sirô và an aerosol, chế phẩm sử dụng ngoài da như dầu xoa và

kem bôi, thuốc đạn, dung dịch tiêm vô trùng và các dạng tương tự, tương ứng, theo các phương pháp thông thường.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng cho các động vật có vú như chuột cống, chuột nhắt, vật nuôi và người theo các đường sử dụng khác nhau như sử dụng ngoài đường tiêu hóa và theo đường miệng, và tất cả các cách sử dụng đều có thể được chấp nhận, và có thể được sử dụng qua đường miệng, trong trực tràng hoặc tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, dưới da, màng tử cung hoặc tiêm trong não thất.

Mặt khác, chế phẩm theo sáng chế không có tính độc nghiêm trọng và không có tác dụng phụ, do đó có thể an toàn để sử dụng trong một thời gian dài để ngăn ngừa bệnh.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm thực phẩm để ngăn ngừa hoặc làm giảm viêm nhiễm, chứa hợp chất peptit mới hoặc muối được dụng của nó nêu trên làm hoạt chất.

Trong chế phẩm thực phẩm để ngăn ngừa hoặc làm giảm viêm nhiễm theo sáng chế, hợp chất peptit mới hoặc muối được dụng của nó có thể có nồng độ nằm trong khoảng từ 0.001 đến 10 μM . Chế phẩm chứa peptit có hoạt tính kháng viêm ở nồng độ thấp hơn 0,001 μM có thể có hiệu quả kháng viêm thấp, và nếu nó có nồng độ lớn hơn 10 μM , việc tăng hiệu quả theo nồng độ không phải là tỉ lệ thuận, do đó có thể không hiệu quả, và vấn đề về độ ổn định của chế phẩm không được đảm bảo.

Tốt hơn là, thực phẩm để ngăn ngừa hoặc làm giảm viêm nhiễm là dạng bột, dạng hạt, dạng viên nén, viên nang hoặc đồ uống, nhưng không chỉ giới hạn ở đó.

Thực phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng bằng cách bổ sung chính hợp chất peptit mới hoặc muối được dụng của nó theo sáng chế, hoặc kết hợp với các thực phẩm hoặc thành phần thực phẩm khác, và có thể được sử dụng một cách thích hợp theo phương pháp thông thường.

Loại thực phẩm này không có giới hạn cụ thể. Các ví dụ về thực phẩm mà hợp chất peptit mới hoặc muối được dụng của nó theo sáng chế có thể được bổ sung vào bao gồm thịt, xúc xích, bánh mì, sô cô la, kẹo, snack, mứt, pizza, ramen, các loại mỳ khác, gồm, sản phẩm từ sữa bao gồm kem, các loại súp, đồ uống, trà, rượu, đồ uống có cồn, vitamin tổng hợp và các loại tương tự, và bao gồm tất cả các loại thực phẩm theo cách hiểu thông thường.

Chế phẩm đồ uống theo sáng chế có thể chứa các chất tạo hương vị khác nhau, các carbohydrat tự nhiên hoặc các chất bổ sung tương tự, như các loại đồ uống thông thường. Các carbohydrat tự nhiên nêu trên là các monosacarit như glucose và fructose, disacarit như maltose và sucrose, và polysacarit như dextrin và cyclodextrin, và các rượu đường

như xylitol, sorbitol và erythritol. Chất tạo ngọt có thể được sử dụng là chất làm ngọt tự nhiên như taumatine và dịch chiết stevia, chất tạo ngọt tổng hợp như sacarin và aspartam, và các chất tương tự.

Ngoài các chế phẩm nêu trên, thực phẩm theo sáng chế có thể chứa các chất dinh dưỡng khác nhau, vitamin, các chất điện giải, các chất tạo hương vị, các chất tạo màu, axit pectic và muối của nó, axit alginic và muối của nó, axit hữu cơ, các chất làm đặc dạng keo để bảo vệ, các chất điều chỉnh độ pH, các chất làm ổn định, chất bảo quản, glycerin, rượu, chất cacbonat hóa được sử dụng trong đồ uống có ga và các loại tương tự. Ngoài ra, nó có thể chứa phần thịt trái cây để sản xuất trái cây dầm, nước trái cây và nước ép rau củ. Các thành phần có thể được sử dụng một cách độc lập hoặc kết hợp với nhau. Tỷ lệ các chất phụ gia này không quá quan trọng, nhưng thường được chọn trong phạm vi từ 0,01 đến 0,1 phần so với 100 phần theo trọng lượng của chế phẩm theo sáng chế.

Thực phẩm để ngăn ngừa hoặc làm giảm viêm nhiễm theo sáng chế có thể được sử dụng để làm chất phụ gia cho thức ăn chăn nuôi hoặc thức ăn chăn nuôi.

Khi sử dụng làm chất phụ gia cho thức ăn chăn nuôi, chế phẩm có thể ở dạng dung dịch có nồng độ cao từ 20 đến 90% hoặc có thể được điều chế ở dạng bột hoặc dạng hạt. Chất phụ gia cho thức ăn chăn nuôi có thể chứa thể chất bất kỳ hoặc một hoặc nhiều axit hữu cơ như axit citric, axit humic, axit adipic, axit lactic, và axit malic, các phosphat như natri phosphat, kali phosphat, acidic pyrophosphat, và polyphosphat, các chất chống oxy hóa tự nhiên như polyphenol, catechin, alpha-tocopherol, nước chiết lá hương thảo, vitamin C, dịch chiết từ trà xanh, dịch chiết cam thảo, chitosan, axit tannic, và axit phytic. Khi sử dụng làm thức ăn chăn nuôi, chế phẩm có thể ở dạng điều chế theo dạng thức ăn chăn nuôi thông thường, và có thể chứa các thành phần của thức ăn chăn nuôi thông thường.

Chất phụ gia cho thức ăn chăn nuôi và thức ăn chăn nuôi có thể chứa thêm các hạt như hạt lúa mì được nghiền hoặc được đập vụn, yến mạch, lúa mạch, ngô và lúa; thức ăn chăn nuôi protein thực vật như thức ăn chăn nuôi dựa trên bã nho, đậu tương, và hướng dương làm thành phần chính; thức ăn chăn nuôi protein động vật như bột huyết, bột thịt, bột xương và bột cá; các thành phần khô chứa đường và sản phẩm từ sữa, ví dụ các dạng bột sữa và dạng bột whey, và các dạng khác, và có thể có thêm các chất bổ sung dinh dưỡng, tăng cường hấp thụ và tiêu hóa, chất thúc đẩy tăng trưởng và các chất tương tự.

Chất phụ gia cho thức ăn chăn nuôi có thể được sử dụng một mình cho động vật hoặc kết hợp với các chất phụ gia cho thức ăn chăn nuôi khác trong một chất mang ăn được.

Ngoài ra, chất phụ gia cho thức ăn chăn nuôi có thể được sử dụng dễ dàng cho động vật để làm chất rắc phủ lên trên, trộn trực tiếp với thức ăn cho động vật, hoặc trong dạng chế phẩm sử dụng qua đường miệng riêng biệt với thức ăn chăn nuôi. Khi chất phụ gia cho thức ăn chăn nuôi được sử dụng riêng biệt với thức ăn chăn nuôi, nó có thể được kết hợp với chất mang ăn được được dụng đã biết trong lĩnh vực này để bào chế dạng chế phẩm giải phóng ngay hoặc giải phóng kéo dài. Các chất mang ăn được này có thể có dạng rắn hoặc lỏng, ví dụ tinh bột ngô, lactose, sucrose, soybean flakes, peanut oil, dầu ô liu, dầu mè và propylen glycol. Khi sử dụng chất mang rắn, chất phụ gia cho thức ăn chăn nuôi có thể là viên nén, viên nang, dạng bột, viên ngậm hoặc viên nén chứa đường, hoặc làm chất phủ lên trên ở dạng phân tán micro. Khi sử dụng chất mang lỏng, chất phụ gia cho thức ăn chăn nuôi có thể ở dạng viên nang gelatin mềm, hoặc sirô hoặc hỗn dịch, nhũ tương, dung dịch.

Ngoài ra, chất phụ gia cho thức ăn chăn nuôi và thức ăn chăn nuôi có thể chứa các chất bổ trợ, ví dụ các chất bảo quản, các chất làm ổn định, chất làm ẩm hoặc chất nhũ hóa, chất tăng tan, và các chất tương tự. Chất phụ gia cho thức ăn chăn nuôi có thể được sử dụng bằng cách cho vào thức ăn chăn nuôi bằng cách nhúng, phun hoặc trộn.

Thức ăn chăn nuôi hoặc chất phụ gia cho thức ăn chăn nuôi theo sáng chế có thể sử dụng cho bữa ăn của nhiều loại động vật bao gồm các động vật có vú, gia cầm và cá.

Thức ăn này có thể được sử dụng cho động vật có vú bao gồm lợn, ngựa, cừu, dê, các loại gặm nhấm nuôi làm thí nghiệm, cũng như các vật nuôi (ví dụ chó, mèo), và các con vật tương tự, có thể được sử dụng cho gia cầm bao gồm gà, gà tây, vịt, ngỗng, gà lôi, và chim cút, và các loại tương tự, và có thể được sử dụng cho cá như cá hồi, nhưng không giới hạn ở đó.

Theo một phương án, thức ăn chăn nuôi hoặc chất phụ gia cho thức ăn chăn nuôi có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh viêm nhiễm ở vật nuôi. Vật nuôi bao gồm chó, mèo, chuột, thỏ và các con vật tương tự, nhưng không giới hạn ở các con vật này.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm mỹ phẩm có hiệu quả kháng phản ứng viêm, bao gồm hợp chất peptit mới hoặc muối được dụng của nó được mô tả ở trên làm hoạt chất.

Trong chế phẩm mỹ phẩm theo sáng chế, hợp chất peptit mới hoặc muối được dụng của nó có thể có nồng độ từ 0,001 đến 10 μ M. Chế phẩm chứa peptit có hoạt tính kháng viêm ở nồng độ thấp hơn 0,001 μ M có thể có hiệu quả kháng viêm kém, và nếu ở nồng độ cao hơn 10 μ M, thì việc tăng hiệu quả theo nồng độ không phải là tỉ lệ thuận, do đó có thể

không hiệu quả, và vấn đề về độ ổn định của chế phẩm không được đảm bảo.

Khi chế phẩm theo sáng chế được sử dụng làm chế phẩm mỹ phẩm, làm hoạt chất, Ngoài hợp chất peptit mới hoặc muối được dùng của nó được mô tả ở trên, các thành phần thông thường được sử dụng trong chế phẩm mỹ phẩm cũng có thể được cho vào. Ví dụ, nó có thể bao gồm các chất phụ gia thông thường như chất chống oxy hóa, chất làm ổn định, vitamin, chất tạo màu và chất tạo hương và các chất mang.

Chế phẩm mỹ phẩm cũng có thể được điều chế ở dạng chế phẩm thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này, và có thể được điều chế thành dạng, ví dụ dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, bột nhão, gel, kem, thuốc xức, dạng bột, dạng xà phòng, dầu làm sạch chứa chất hoạt động bề mặt, phấn nền dạng bột, phấn nền dạng nhũ tương, chất nền dạng sáp và dạng xịt và các dạng tương tự, nhưng không giới hạn ở các loại này. Cụ thể hơn, mỹ phẩm có thể được điều chế ở dạng kem dưỡng da, nước cân bằng, nước cấp ẩm mềm da, nước dưỡng da, tinh chất dưỡng da, gel dưỡng da, kem mát xa hoặc các loại tương tự.

Khi dạng bào chế của chế phẩm mỹ phẩm là dạng bột nhão, kem hoặc gel, dầu động vật, dầu thực vật, sáp, parafin, tinh bột, gồm adragan, dẫn xuất xellulose, polyetylen glycol, silicone, bentonit, silica, bột talc hoặc kẽm oxit, hoặc các chất tương tự có thể được sử dụng làm chất mang.

Khi dạng bào chế của chế phẩm mỹ phẩm ở dạng bột hoặc dạng xịt, lactose, bột talc, silica, aluminum hydroxit, canxi silicat hoặc polyamit dạng bột có thể được sử dụng làm chất mang, và cụ thể là, khi ở dạng xịt, có thể có thêm chất đẩy như cloflohydrocarbon, propan/butan hoặc dimetyl ete.

Khi dạng bào chế của chế phẩm mỹ phẩm ở dạng dung dịch hoặc nhũ tương, dung môi, chất làm tan hoặc chất nhũ hóa được sử dụng làm chất mang, và nó bao gồm nước chẳng hạn, etanol, isopropanol, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzyl, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylglycol oil, glycerol aliphatic esters, este của axit béo của polyetylen glycol hoặc sorbitan.

Khi dạng bào chế của chế phẩm mỹ phẩm ở dạng hỗn dịch, có thể sử dụng thành phần chất mang là, chất pha loãng lỏng như nước, ethanol hoặc propylen glycol, chất tạo hỗn dịch như rượu isostearyl được etoxyl hóa, polyoxyethylen sorbitol este, và polyoxyethylen sorbitan este, xenlulo vi tinh thể, nhôm metahydroxit, bentonite, aga, gồm adragan, hoặc các chất tương tự.

Khi dạng bào chế của chế phẩm mỹ phẩm sữa rửa mặt chứa chất hoạt động bề mặt, thì có thể sử dụng các thành phần chất mang, rượu aliphatic sulfat, rượu aliphatic ether

sulfat, axit acid sulfosuccinic monoeste, isethionat, dẫn xuất imidazolinium, methyl taurat, sarcosinat, amit ete sulfat của axit béo, alkylamidobetain, rượu aliphatic, axit béo glyxerit, axit béo dietanolamit, dầu thực vật, dẫn xuất lanolin, este của axit béo esterethoxylated glycerol fatty, hoặc các chất tương tự có thể được sử dụng.

Các ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết qua các ví dụ. Các ví dụ này nhằm mục đích minh họa sáng chế chi tiết hơn, và phạm vi của sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ: Điều chế peptit

Các Peptit theo các ví dụ từ 10 đến 125 được mô tả trong Bảng 1 dưới đây được điều chế.

[Bảng 1]

No	Ví dụ	Trình tự
1	Ví dụ 10	Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly
2	Ví dụ 11	Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu
3	Ví dụ 12	Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-Ala
4	Ví dụ 13	Hyp-Gly-Gln-Ala-Gly
5	Ví dụ 14	Hyp-Gly-Gln-Ala-Gly-Leu-Ala
6	Ví dụ 15	Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-Ala-Gly
7	Ví dụ 16	Gln-Asp-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys
8	Ví dụ 17	Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly
9	Ví dụ 18	Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys
10	Ví dụ 19	Asp-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys
11	Ví dụ 20	Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys
12	Ví dụ 21	Hyp-Gly-Gln-Asp-Val
13	Ví dụ 22	Hyp-Gly-Gln-Asp-Val-Leu
14	Ví dụ 23	Hyp-Gly-Gln-Asp-Val-Leu-Ala
15	Ví dụ 24	Hyp-Gly-Gln-Asp-Val-Leu-Ala-Gly

16	Ví dụ 25	Leu-Ala-Gly-Pro-Lys
17	Ví dụ 26	Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys
18	Ví dụ 27	Hyp-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys
19	Ví dụ 28	Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly-Pro-Lys
20	Ví dụ 29	Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-Ala
21	Ví dụ 30	Gln-Asp-Gly-Leu-Ala-Gly
22	Ví dụ 31	Asp-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro
23	Ví dụ 32	Hyp-Gly-Gln-Asp-Leu
24	Ví dụ 33	Hyp-Gly-Gln-Asp-Ala
25	Ví dụ 34	Hyp-Gly-Gln-Asp-Val-Leu
26	Ví dụ 35	Hyp-Gly-Gln-Asp-Leu-Leu
27	Ví dụ 36	Hyp-Gly-Gln-Asp-Ala-Leu
28	Ví dụ 37	Hyp-Gly-Gln-Asp-Val-Leu-Ala
29	Ví dụ 38	Hyp-Gly-Gln-Asp-Leu-Leu-Ala
30	Ví dụ 39	Hyp-Gly-Gln-Asp-Ala-Leu-Ala
31	Ví dụ 40	D Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly
32	Ví dụ 41	cis-4F-Pro-Gly-Gln-Asp-Gly
33	Ví dụ 42	trans-4NH ₂ -Pro-Gly-Gln-Asp-Gly
34	Ví dụ 43	4,4-diflo-Pro-Gly-Gln-Asp-Gly
35	Ví dụ 44	4-metylen-Pro-Gly-Gln-Asp-Gly
36	Ví dụ 45	D Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu
37	Ví dụ 46	cis-4F-Pro-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu
38	Ví dụ 47	trans-4NH ₂ -Pro-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu
39	Ví dụ 48	4,4-diflo-Pro-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu
40	Ví dụ 49	4-metylen-Pro-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu
41	Ví dụ 50	D Hyp -Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-Ala
42	Ví dụ 51	cis-4F Pro-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-Ala
43	Ví dụ 52	trans-4NH ₂ -Pro-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-Ala

44	Ví dụ 53	4,4-diflo-Pro-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-Ala
45	Ví dụ 54	4-metylen-Pro -Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-Ala
46	Ví dụ 55	4,4-dimethyl Pro -Gly-Gln-Asp-Gly
47	Ví dụ 56	4,4-dimethyl Pro -Gly-Gln-Asp-Gly-Leu
48	Ví dụ 57	4,4-dimethyl Pro -Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-Ala
49	Ví dụ 58	Hyp-Gly-D Gln-Asp-Gly
50	Ví dụ 59	Hyp-Gly-Gln-D Asp-Gly
51	Ví dụ 60	Hyp-Gly-D Gln-Asp-Gly-Leu
52	Ví dụ 61	Hyp-Gly-Gln-D Asp-Gly-Leu
53	Ví dụ 62	Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly-D Leu
54	Ví dụ 63	Hyp-Gly-D Gln-Asp-Gly-Leu-Ala
55	Ví dụ 64	Hyp-Gly-Gln-D Asp-Gly-Leu-Ala
56	Ví dụ 65	Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly-D Leu-Ala
57	Ví dụ 66	Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-D Ala
58	Ví dụ 67	Hyp-Gly-Gln-Glu-Gly
59	Ví dụ 68	Hyp-Gly-Gln-Glu-Gly-Leu
60	Ví dụ 69	Hyp-Gly-Gln-Glu-Gly-Leu-Ala
61	Ví dụ 70	Gln-Glu-Gly-Leu-Ala-Gly
62	Ví dụ 71	Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly-Val
63	Ví dụ 72	Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly-Val-Ala
64	Ví dụ 73	Hyp-Ala-Gln-Asp-Gly
65	Ví dụ 74	Hyp-Val-Gln-Asp-Gly
66	Ví dụ 75	Hyp-Leu-Gln-Asp-Gly
67	Ví dụ 76	Pro-Gly-Gln-Asp-Gly
68	Ví dụ 77	Pro-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu
69	Ví dụ 78	Pro-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-Ala
70	Ví dụ 79	Hyp-Gly-Gln-Asn-Gly-Leu-Ala
71	Ví dụ 80	Hyp-Gly-Gln-His-Gly-Leu-Ala

72	Ví dụ 81	Hyp-Gly-Gln-Asn-Gly-Leu
73	Ví dụ 82	Hyp-Gly-Gln-His-Gly-Leu
74	Ví dụ 83	Hyp-Gly-Gln-Asp-Aib-Leu-Ala
75	Ví dụ 84	Hyp-Gly-Gln-Aib-Gly-Leu
76	Ví dụ 85	Hyp-Gly-Gln-Asp-Aib
77	Ví dụ 86	Hyp-Gly-Gln-Glu-Leu-Leu-Ala
78	Ví dụ 87	Hyp-Gly-Gln-Glu-Val-Leu-Ala
79	Ví dụ 88	Hyp-Gly-Gln-Glu-Leu-Leu
80	Ví dụ 89	Hyp-Gly-Gln-Glu-Val-Leu
81	Ví dụ 90	Hyp-Gly-Gln-Glu-Leu
82	Ví dụ 91	Hyp-Gly-Gln-Glu-Val
83	Ví dụ 92	Hyp-Gly-Gln-Glu-Aib-Leu-Ala
84	Ví dụ 93	Hyp-Gly-Gln-Glu-tert Leu-Leu-Ala
85	Ví dụ 94	Hyp-Gly-Gln-Glu-Phenyl Gly-Leu-Ala
86	Ví dụ 95	Hyp-Gly-Gln-Leu-Val
87	Ví dụ 96	Hyp-Gly-Gln-Leu-Leu-Leu-Ala
88	Ví dụ 97	Hyp-Gly-Gln-Leu-Val-Leu-Ala
89	Ví dụ 98	Hyp-Gly-Gln-Leu-Leu-Leu
90	Ví dụ 99	Hyp-Gly-Gln-Leu-Val-Leu
91	Ví dụ 100	Hyp-Gly-Gln-Asu-Gly
92	Ví dụ 101	Hyp-Gly-Gln-Asu-Gly-Leu
93	Ví dụ 102	Hyp-Gly-Gln-Asu-Gly-Leu-Ala
94	Ví dụ 103	Hyp-Gly-Gln-Asu-Gly-Leu-Ala-Gly
95	Ví dụ 104	Gln-Asu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys
96	Ví dụ 105	Asu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys
97	Ví dụ 106	Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly (isopropyl ester)
98	Ví dụ 107	Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu (isopropyl ester)
99	Ví dụ 108	Hyp-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-Ala (isopropyl ester)

100	Ví dụ 109	Hyp-Gly-Gln-Asu-Gly (isopropyl ester)
101	Ví dụ 110	Hyp-Gly-Gln-Asp (isopropyl ester)-Gly (isopropyl ester)
102	Ví dụ 111	Hyp-Gly-Gln-Asu-Gly-Leu (isopropyl ester)
103	Ví dụ 112	Hyp-Gly-Gln-Asp (isopropyl ester)-Gly-Leu (isopropyl ester)
104	Ví dụ 113	Hyp-Gly-Gln-Asu-Gly-Leu-Ala (isopropyl ester)
105	Ví dụ 114	Hyp-Gly-Gln-Asp (isopropyl ester)-Gly-Leu-Ala (isopropyl ester)
106	Ví dụ 115	Hyp-Gly-Gln-Asp (isopropyl ester)-Gly
107	Ví dụ 116	Hyp-Gly-Gln-Asp (isopropyl ester)-Gly-Leu
108	Ví dụ 117	Hyp-Gly-Gln-Asp (isopropyl ester)-Gly-Leu-Ala
109	Ví dụ 118	Gln-Asu-Gly-Leu-Ala-Gly
114	Ví dụ 119	Hyp-Gly-Gln-Ala-Val
115	Ví dụ 120	Hyp-Gly-Gln-Ala-Leu
116	Ví dụ 121	Hyp-Gly-Gln-Leu-Leu
117	Ví dụ 122	Hyp-Gly-Gln-Ala-Gly-Leu
118	Ví dụ 123	Hyp-Gly-Gln-Ala-Leu-Leu
119	Ví dụ 124	Hyp-Gly-Gln-Ala-Val-Leu
120	Ví dụ 125	Hyp-Gly-Gln-D Asp-Leu

(1) Ví dụ 1 (trityl resin - Lys (Boc) step)

2.2 L DIClorometan (hereinafter, MC) được tiêm vào 150g 2-clotrityl resin, được khuấy trong 1 giờ, và sau đó được khử nước. 205.22g Fmoc-Lys (Boc)-OH, 1,8lít MC, và 153 ml N,N-diisopropyletylamin (dưới đây gọi là DIEA) được tiêm vào phần phản ứng khác, và được khuấy trong 10 phút để hòa tan, và sau đó được tiêm vào phần phản ứng chứa resin, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Chúng được khuấy và sau đó được khử nước. 1,8 lít MC được tiêm vào chất rắn đã được khử nước, và được khuấy trong 10 phút, và sau đó được khử nước, và quy trình này được lặp lại hai lần. Dung dịch được hòa tan 1530 ml MC, 180 ml MeOH, 90 ml DIEA được tiêm, và được khuấy

trong 30 phút, và sau đó được khử nước, và quy trình này được lặp lại hai lần. After drying with nitrogen trong 15 giờ, chất rắn đã được làm khô được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 25°C trong 15 giờ để thu được 267 g chất rắn cuối cùng. Thấy rằng tỉ lệ nạp được tính là 0,82 mmol/g.

(2) Ví dụ 2 (trityl resin - Pro step)

Thấy rằng tỉ lệ nạp được tính có tổng số là 0,61 mmol/g theo cách giống như trong Ví dụ 1 bằng cách sử dụng Fmoc-Pro-OH.

(3) Ví dụ 3 (trityl resin - Gly step)

Thấy rằng tỉ lệ nạp được tính có tổng số là 0,96 mmol/g theo cách giống như trong Ví dụ 1 bằng cách sử dụng Fmoc-Gly-OH.

(4) Ví dụ 4 (trityl resin - Ala step)

Thấy rằng tỉ lệ nạp được tính có tổng số là 0,87 mmol/g theo cách giống như trong Ví dụ 1 bằng cách sử dụng Fmoc-Ala-OH.

(5) Ví dụ 5 (trityl resin - Leu step)

Thấy rằng tỉ lệ nạp được tính có tổng số là 0,97 mmol/g theo cách giống như trong Ví dụ 1 bằng cách sử dụng Fmoc-Leu-OH.

(6) Ví dụ 6 (trityl resin - Asp (OtBu) step)

Thấy rằng tỉ lệ nạp được tính có tổng số là 0,94 mmol/g theo cách giống như trong Ví dụ 1 bằng cách sử dụng Fmoc-Asp (OtBu)-OH.

(7) Ví dụ 7 (trityl resin - Glu (OtBu) step)

Thấy rằng tỉ lệ nạp được tính có tổng số là 0,62 mmol/g theo cách giống như trong Ví dụ 1 bằng cách sử dụng Fmoc-Glu (OtBu)-OH.

(8) Ví dụ 8 (trityl resin - Val step)

Thấy rằng tỉ lệ nạp được tính có tổng số là 0,992 mmol/g theo cách giống như trong Ví dụ 1 bằng cách sử dụng Fmoc-Val-OH.

(9) Ví dụ 9 (Cleavage step)

99 ml 20% piperidine/DMF (dimethylformamit) được thêm vào hợp chất trong đó trình tự axit amin mong muốn liên kết với nhựa được đưa nhóm trityl vào, được tổng hợp, và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 99 ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 99 ml MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. 30 ml MC, 70 ml TFA (axit trifloaxetic), và 1 ml H₂O được thêm vào phần phản ứng khác, và

được hòa tan, và sau đó được tiêm vào phần phản ứng. Chúng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng và được lọc. Dung dịch được lọc được cô đến 1/2 ở áp suất giảm so với thể tích dung dịch được lọc. Dung dịch cô đặc được cho từng giọt vào phần phản ứng chứa 300ml IPE (isopropyl ether) và được khuấy trong 30 phút. Chất rắn thô có thể thu được bằng cách khử nước chất rắn kết tủa.

(10) Ví dụ 10

400ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol glyxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 3 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 41,15g Fmoc-Asp (OtBu)-OH, 13,52g 1-hydroxy-1H-benzotriazol (sau đây gọi là, HOBt), và 900ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Gly, và sau đó 31,32 ml diisopropyl carbodiimide (hereinafter, DIC) được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 16,7g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,8 g chất rắn cuối cùng.

(11) Ví dụ 11

400ml 20% piperidin/DMF được tiêm vào 50mmol loxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 5 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 29,7g Fmoc-Gly-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Leu, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 21,1g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 2,1g chất rắn cuối cùng.

(12) Ví dụ 12

400ml 20% piperidin/DMF được thêm vào 50 mmol alanin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 35,3g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được thêm vào phần phản ứng trityl-Ala, và sau đó 31,32 ml DIC được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 24,4g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 2,0g chất rắn cuối cùng.

(13) Ví dụ 13

400 ml piperidin 20%/DMF được thêm vào 50 mmol glyxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 3 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 31,1g Fmoc-Ala-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được thêm vào phần phản ứng trityl-Gly, và sau đó 31,32 ml DIC được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 24,4g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,6 g chất rắn cuối cùng.

(14) Ví dụ 14

400ml 20% piperidin/DMF được thêm vào 50 mmol alanin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 31,1g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan

được tiêm vào phần phản ứng trityl-Ala, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 20,2g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,9 g chất rắn cuối cùng.

(15) Ví dụ 15

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol glyxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 3 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 31,13g Fmoc-Ala-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Gly, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 27,5g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 2,1 g chất rắn cuối cùng.

(16) Ví dụ 16

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50mmol lysin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 1 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 33,73g Fmoc-Pro-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Lys, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 28,3g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 2,2g chất rắn cuối cùng.

(17) Ví dụ 17

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol glyxin được nạp theo cách giống

như đã nêu trong Ví dụ 3 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 31,13g Fmoc-Ala-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Gly, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 23,1g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 2,0 g chất rắn cuối cùng.

(18) Ví dụ 18

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50mmol lysin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 1 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 33,73g Fmoc-Pro-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Lys, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 26,4g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 2,9 g chất rắn cuối cùng.

(19) Ví dụ 19

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50mmol lysin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 1 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 33,73g Fmoc-Pro-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Lys, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử

nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 21,37g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 2,2 g chất rắn cuối cùng.

(20) Ví dụ 20

400ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50mmol lysin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 1 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 33,73g Fmoc-Pro-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Lys, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 23,25g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,8g chất rắn cuối cùng.

(21) Ví dụ 21

400ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50mmol valin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 1 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 41,14g Fmoc-Asp (OtBu)-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Val, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 23,25g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,8 g chất rắn cuối cùng.

(22) Ví dụ 22

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol loxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 5 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và

quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 33,93g Fmoc-Val-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Leu, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 20,76g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,4g chất rắn cuối cùng.

(23) Ví dụ 23

400ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol alanin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 35,34g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Ala, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 20,76g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,8 g chất rắn cuối cùng.

(24) Ví dụ 24

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol glyxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 3 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 35,34g Fmoc-Ala-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Gly, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 30,26g chất rắn thô

có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,9 g chất rắn cuối cùng.

(25) Ví dụ 25

400ml piperidin 20%/DMF được thêm vào 50mmol lysin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 1 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 35,34g Fmoc-Pro-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được thêm vào phần phản ứng trityl-Lys, và sau đó 31,32 ml DIC được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 16,16g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 2,7 g chất rắn cuối cùng.

(26) Ví dụ 26

400 ml piperidin 20%/DMF được thêm vào 50mmol lysin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 1 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 l MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 33,73g Fmoc-Pro-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được thêm vào phần phản ứng trityl-Lys, và sau đó 31,32 ml DIC được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 18,63g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 3,0 g chất rắn cuối cùng.

(27) Ví dụ 27

400 ml piperidin 20%/DMF được thêm vào 50mmol lysin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 1 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách

khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 33,73g Fmoc-Pro-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được thêm vào phần phản ứng trityl-Lys, và sau đó 31,32 ml DIC được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 18,63g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 3,0 g chất rắn cuối cùng.

(28) Ví dụ 28

400 ml piperidin 20%/DMF được thêm vào 50mmol lysin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 1 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 33,73g Fmoc-Pro-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được thêm vào phần phản ứng trityl-Lys, và sau đó 31,32 ml DIC được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 21,35g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 2,7 g chất rắn cuối cùng.

(29) Ví dụ 29

400 ml piperidin 20%/DMF được thêm vào 50 mmol alanin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 35,34g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được thêm vào phần phản ứng trityl-Ala, và sau đó 31,32 ml DIC được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 20,80g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và

thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 3,3 g chất rắn cuối cùng.

(30) Ví dụ 30

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol glyxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 3 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 31,13g Fmoc-Ala-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Gly, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 19,28g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,9 g chất rắn cuối cùng.

(31) Ví dụ 31

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol prolin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 2 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 29,73g Fmoc-Gly-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Pro, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 18,87g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 2,4 g chất rắn cuối cùng.

(32) Ví dụ 32

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol loxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 5 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được

tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 41,14g Fmoc-Asp (OtBu)-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Leu, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 20,30g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 2,0 g chất rắn cuối cùng.

(33) Ví dụ 33

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol alanin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 41,14g Fmoc-Asp (OtBu)-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Ala, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 17,10g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 2., g chất rắn cuối cùng.

(34) Ví dụ 34

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol loxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 5 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 33,93g Fmoc-Val-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Leu, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 20,62g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được

làm đông khô để thu được 2,1g chất rắn cuối cùng.

(35) Ví dụ 35

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol loxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 5 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 35,34g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Leu, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 22,48g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 2,0 g chất rắn cuối cùng.

(36) Ví dụ 36

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol loxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 5 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 31,13g Fmoc-Ala-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Leu, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 22,12g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4g a solid được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 2,1 g chất rắn cuối cùng.

(37) Ví dụ 37

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol alanin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này

được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 35,34g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được thêm vào phần phản ứng trityl-Ala, và sau đó 31,32 ml DIC được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 22,32g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,9 g chất rắn cuối cùng.

(38) Ví dụ 38

400 ml piperidin 20%/DMF được thêm vào 50 mmol alanin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450ml MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 35,34g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được thêm vào phần phản ứng trityl-Ala, và sau đó 31,32 ml DIC được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 24,80g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 2,1 g chất rắn cuối cùng.

(39) Ví dụ 39

400 ml piperidin 20%/DMF được thêm vào 50 mmol alanin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 35,34g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được thêm vào phần phản ứng trityl-Ala, và sau đó 31,32 ml DIC được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 24,50g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 2,7 g chất rắn cuối cùng.

(40) Ví dụ 40

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol glyxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 3 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 41,14g Fmoc-Asp (OtBu)-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Gly, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 15,26g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 2,4 g chất rắn cuối cùng.

(41) Ví dụ 41

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol glyxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 3 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 41,14g Fmoc-Asp (OtBu)-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Gly, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 15,91g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,5g chất rắn cuối cùng.

(42) Ví dụ 42

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol glyxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 3 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 41,14g Fmoc-Asp (OtBu)-OH, 13,52g HOBt,

và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Gly, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 19,82g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,6 g chất rắn cuối cùng.

(43) Ví dụ 43

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol glyxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 3 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 41,14g Fmoc-Asp (OtBu)-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Gly, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 17,90g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 0,9 g chất rắn cuối cùng.

(44) Ví dụ 44

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol glyxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 3 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 41,14g Fmoc-Asp (OtBu)-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Gly, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 14,32g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,7 g chất rắn cuối cùng.

(45) Ví dụ 45

400 ml piperidin 20%/DMF được thêm vào 50 mmol loxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 5 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 29,73g Fmoc-Gly-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được thêm vào phần phản ứng trityl-Leu, và sau đó 31,32 ml DIC được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 18,62g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,2 g chất rắn cuối cùng.

(46) Ví dụ 46

400 ml piperidin 20%/DMF được thêm vào 50 mmol loxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 5 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 29,73g Fmoc-Gly-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được thêm vào phần phản ứng trityl-Leu, và sau đó 31,32 ml DIC được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 20,00g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,5 g chất rắn cuối cùng.

(47) Ví dụ 47

400 ml piperidin 20%/DMF được thêm vào 50 mmol loxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 5 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450ml MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 29,73g Fmoc-Gly-OH, 13,52g HOBt, và 900ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa

tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Leu, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 17,81g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,2 g chất rắn cuối cùng.

(48) Ví dụ 48

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol loxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 5 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 29,73g Fmoc-Gly-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Leu, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 17,81g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,2 g chất rắn cuối cùng.

(49) Ví dụ 49

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol loxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 5 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 29,73g Fmoc-Gly-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Leu, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 21,54g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 2,4 g chất rắn cuối cùng.

(50) Ví dụ 50

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol alanin được nạp theo cách giống

như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450ml MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 35,34g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được thêm vào phần phản ứng trityl-Ala, và sau đó 31,32 ml DIC được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 18,23g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1.6 g chất rắn cuối cùng.

(51) Ví dụ 51

400 ml piperidin 20%/DMF được thêm vào 50 mmol alanin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450ml MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 35,34g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được thêm vào phần phản ứng trityl-Ala, và sau đó 31,32 ml DIC được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 9.14g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,5 g chất rắn cuối cùng.

(52) Ví dụ 52

400 ml piperidin 20%/DMF được thêm vào 50 mmol alanin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 35,34g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được thêm vào phần phản ứng trityl-Ala, và sau đó 31,32 ml DIC được thêm và được khử

nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 17,23g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,5 g chất rắn cuối cùng.

(53) Ví dụ 53

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol alanin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 35,34g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Ala, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 10,56g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 0,9 g chất rắn cuối cùng.

(54) Ví dụ 54

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol alanin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 35,34g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Ala, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 13,94g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,2 g chất rắn cuối cùng.

(55) Ví dụ 55

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol glyxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 3 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và

quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 41,15g Fmoc-Asp (OtBu)-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Gly, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 17,29g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,8 g chất rắn cuối cùng.

(56) Ví dụ 56

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol loxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 5 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 29,73g Fmoc-Gly-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Leu, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 18,69g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,1 g chất rắn cuối cùng.

(57) Ví dụ 57

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol alanin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 35,34g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Ala, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 21.09g chất rắn

thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 2,1g chất rắn cuối cùng.

(58) Ví dụ 58

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol glyxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 3 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 41,15g Fmoc-Asp (OtBu)-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Gly, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 15,67g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,3 g chất rắn cuối cùng.

(59) Ví dụ 59

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol glyxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 3 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 41,15g Fmoc-D Asp (OtBu)-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Gly, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 17,21g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 2,2 g chất rắn cuối cùng.

(60) Ví dụ 60

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol loxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 5 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách

khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 29,73g Fmoc-Gly-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Leu, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 20,48g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,9 g chất rắn cuối cùng.

(61) Ví dụ 61

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol loxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 5 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 29,73g Fmoc-Gly-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Leu, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 21,32g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,6g chất rắn cuối cùng.

(62) Ví dụ 62

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol D loxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 5 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 29,73g Fmoc-Gly-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-D Leu, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 24,76g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin

theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,9 g chất rắn cuối cùng.

(63) Ví dụ 63

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol alanin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 29,73g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Ala, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 23,68g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,6g chất rắn cuối cùng.

(64) Ví dụ 64

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol alanin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 29,73g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Ala, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 24,15g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,7g chất rắn cuối cùng.

(65) Ví dụ 65

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol alanin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được

tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 29,73g Fmoc-D Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Ala, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 26,98g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,7 g chất rắn cuối cùng.

(66) Ví dụ 66

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol D alanin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 29,73g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-D Ala, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 22,78g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,9 g chất rắn cuối cùng.

(67) Ví dụ 67

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol glyxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 3 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 42,54g Fmoc-Glu (OtBu)-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Gly, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 17,18g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và

sau đó được làm đông khô để thu được 1,6 g chất rắn cuối cùng.

(68) Ví dụ 68

400 ml piperidin 20%/DMF được thêm vào 50 mmol loxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 5 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 29,73g Fmoc-Gly-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được thêm vào phần phản ứng trityl-Leu, và sau đó 31,32 ml DIC được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 19.11g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 2,8g chất rắn cuối cùng.

(69) Ví dụ 69

400 ml piperidin 20%/DMF được thêm vào 50 mmol alanin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 35,34g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được thêm vào phần phản ứng trityl-Ala, và sau đó 31,32 ml DIC được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 20.40g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 2,2 g chất rắn cuối cùng.

(70) Ví dụ 70

400 ml piperidin 20%/DMF được thêm vào 50 mmol glyxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 3 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này

được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 35,34g Fmoc-Ala-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được thêm vào phần phản ứng trityl-Gly, và sau đó 31,32 ml DIC được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 17,78g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 3,1g chất rắn cuối cùng.

(71) Ví dụ 71

400 ml piperidin 20%/DMF được thêm vào 50 mmol valin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 8 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 29,73g Fmoc-Gly-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được thêm vào phần phản ứng trityl-Val, và sau đó 31,32 ml DIC được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 15,24g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,1 g chất rắn cuối cùng.

(72) Ví dụ 72

400 ml piperidin 20%/DMF được thêm vào 50 mmol alanin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 33,93g Fmoc-Val-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được thêm vào phần phản ứng trityl-Ala, và sau đó 31,32 ml DIC được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 22,23g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 0,8 g chất rắn cuối cùng.

(73) Ví dụ 73

400 ml piperidin 20%/DMF được thêm vào 50 mmol glyxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 3 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 41,14g Fmoc-Asp (OtBu)-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được thêm vào phần phản ứng trityl-Gly, và sau đó 31,32 ml DIC được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 18.04g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 2,6 g chất rắn cuối cùng.

(74) Ví dụ 74

400 ml piperidin 20%/DMF được thêm vào 50 mmol glyxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 3 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 41,14g Fmoc-Asp (OtBu)-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được thêm vào phần phản ứng trityl-Gly, và sau đó 31,32 ml DIC được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 18.17g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 2,1 g chất rắn cuối cùng.

(75) Ví dụ 75

400 ml piperidin 20%/DMF được thêm vào 50 mmol glyxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 3 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 41,14g Fmoc-Asp (OtBu)-OH, 13,52g HOBt,

và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được thêm vào phần phản ứng trityl-Gly, và sau đó 31,32 ml DIC được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 16,94g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,6 g chất rắn cuối cùng.

(76) Ví dụ 76

400 ml piperidin 20%/DMF được thêm vào 50 mmol glyxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 3 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 41,14g Fmoc-Asp (OtBu)-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được thêm vào phần phản ứng trityl-Gly, và sau đó 31,32 ml DIC được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 16,87g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 2,1 g chất rắn cuối cùng.

(77) Ví dụ 77

400 ml piperidin 20%/DMF được thêm vào 50 mmol loxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 5 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 29,73g Fmoc-Gly-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được thêm vào phần phản ứng trityl-Leu, và sau đó 31,32 ml DIC được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 19,35g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,8 g chất rắn cuối cùng.

(78) Ví dụ 78

400 ml piperidin 20%/DMF được thêm vào 50 mmol alanin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 35,34g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được thêm vào phần phản ứng trityl-Ala, và sau đó 31,32 ml DIC được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 19,90g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 2,2 g chất rắn cuối cùng.

(79) Ví dụ 79

400 ml piperidin 20%/DMF được thêm vào 50 mmol alanin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 35,34g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được thêm vào phần phản ứng trityl-Ala, và sau đó 31,32 ml DIC được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 14,37g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,8 g chất rắn cuối cùng.

(80) Ví dụ 80

400 ml piperidin 20%/DMF được thêm vào 50 mmol alanin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 35,34g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan

được tiêm vào phần phản ứng trityl-Ala, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 21,38g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 2,3 g chất rắn cuối cùng.

(81) Ví dụ 81

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol loxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 5 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 29,73g Fmoc-Gly-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Leu, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 23,27g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,7 g chất rắn cuối cùng.

(82) Ví dụ 82

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol loxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 5 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 29,73g Fmoc-Gly-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Leu, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 20,64g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 3 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,3 g chất rắn cuối cùng.

(83) Ví dụ 83

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol alanin được nạp theo cách giống

như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 35,34g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 450 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Ala, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 14,68g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 0,5 g chất rắn cuối cùng.

(84) Ví dụ 84

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol loxin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 5 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 29,73g Fmoc-Gly-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Leu, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 14,68g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 3 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,0g chất rắn cuối cùng.

(85) Ví dụ 85

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol Aib (alpha-Me-Ala) được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 41,14g Fmoc-Asp (OtBu)-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Aib, và sau đó 31,32 ml DIC

được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 8.96g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 1,5 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 0,3 g chất rắn cuối cùng.

(86) Ví dụ 86

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol alanin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 35,34g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Ala, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 15.41g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 5 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,42 g chất rắn cuối cùng.

(87) Ví dụ 87

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol alanin được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 35,34g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Ala, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 17.53g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 3g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 0,53 g chất rắn cuối cùng.

(88) Ví dụ 88

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol Leu được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 5 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và

quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 35,34g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Leu, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 20,76g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 5 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 2,3 g chất rắn cuối cùng.

(89) Ví dụ 89

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol Leu được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 5 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 33,93g Fmoc-Val-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Leu, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 18,81g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 5 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,6 g chất rắn cuối cùng.

(90) Ví dụ 90

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol Leu được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 5 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 42,54g Fmoc-Glu (OtBu)-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Leu, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 18,66g

chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 5 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 2,6 g chất rắn cuối cùng.

(91) Ví dụ 91

400 ml piperidin 20%/DMF được thêm vào 50 mmol Val được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 8 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 42,54g Fmoc-Glu (OtBu)-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được thêm vào phần phản ứng trityl-Val, và sau đó 31,32 ml DIC được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 19,74g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 5g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 0,4 g chất rắn cuối cùng.

(92) Ví dụ 92

400 ml piperidin 20%/DMF được thêm vào 50 mmol Ala được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được thêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 35,34g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được thêm vào phần phản ứng trityl-Ala, và sau đó 31,32 ml DIC được thêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 22,48g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 3 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 0,11 g chất rắn cuối cùng.

(93) Ví dụ 93

400 ml piperidin 20%/DMF được thêm vào 50 mmol Ala được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được thêm và được khử nước bằng cách

khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 35,34g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Ala, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 20,35g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 3 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 0,65 g chất rắn cuối cùng.

(94) Ví dụ 94

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol Ala được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 35,34g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Ala, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 23,91g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 3 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 0,67 g chất rắn cuối cùng.

(95) Ví dụ 95

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol Val được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 8 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 35,34g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Val, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 15,41g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và

thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 3 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,17 g chất rắn cuối cùng.

(96) Ví dụ 96

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol Ala được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 35,34g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Ala, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 22.60g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 5 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,27 g chất rắn cuối cùng.

(97) Ví dụ 97

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol Ala được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 4 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 35,34g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Ala, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 19.39g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 3 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,08 g chất rắn cuối cùng.

(98) Ví dụ 98

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol Leu được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 5 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được

tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, Fmoc-Leu-OH (35,34 g), 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Leu, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 20.26g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 3 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,46 g chất rắn cuối cùng.

(99) Ví dụ 99

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol Leu được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 5 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 33,93g Fmoc-Val-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Leu, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 20.76g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 3 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,13g chất rắn cuối cùng.

(100) Ví dụ 100

5 g chất rắn thô đã thu được trong Ví dụ 10 được tiêm, và sau đó 240 mL toluene được tiêm. Phản ứng được gia nhiệt đến 110°C, và phản ứng được tiến hành trong 24 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất rắn được khử nước bằng cách để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và 4,4 g có thể thu được. 4g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,15 g chất rắn cuối cùng.

(101) Ví dụ 101

4 g chất rắn thô đã thu được trong Ví dụ 11 được tiêm, và sau đó 192 mL toluene được tiêm. Phản ứng được gia nhiệt đến 110 °C, và phản ứng được tiến hành trong 24 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất rắn được khử nước bằng cách để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và 3,7g có thể thu được. 3 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 0,86 g chất rắn cuối cùng.

(102) Ví dụ 102

5 g chất rắn thô đã thu được trong Ví dụ 12 được thêm, và sau đó 240 mL toluene được thêm. Phản ứng được gia nhiệt đến 110 °C, và phản ứng được tiến hành trong 24 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất rắn được khử nước bằng cách để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và 3,9 g có thể thu được. 3g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,15 g chất rắn cuối cùng.

(103) Ví dụ 103

4 g chất rắn thô đã thu được trong Ví dụ 15 được thêm, và sau đó 192 mL toluene được thêm. Phản ứng được gia nhiệt đến 110 °C, và phản ứng được tiến hành trong 24 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất rắn được khử nước bằng cách để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và 3,7 g có thể thu được. 3,5g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,41 g chất rắn cuối cùng.

(104) Ví dụ 104

5 g chất rắn thô đã thu được trong Ví dụ 16 được thêm, và sau đó 240 mL toluene được thêm. Phản ứng được gia nhiệt đến 110 °C, và phản ứng được tiến hành trong 24 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất rắn được khử nước bằng cách để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và 4,9 g có thể thu được. 4g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 2,14 g chất rắn cuối cùng.

(105) Ví dụ 105

4 g chất rắn thô đã thu được trong Ví dụ 19 được thêm, và sau đó 192 mL toluene được thêm. Phản ứng được gia nhiệt đến 110°C, và phản ứng được tiến hành trong 24 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất rắn được khử nước bằng cách để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và 3,7g có thể thu được. 3,5g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,49 g chất rắn cuối cùng.

(106) Ví dụ 106

1 g chất rắn thô đã thu được trong Ví dụ 10 được thêm, và sau đó 4 mL IPA (isopropyl rượu) được thêm. 0,62 mL H₂SO₄ được cho vào và được khuấy trong hồi lưu để đảm bảo đã hoàn thành phản ứng bằng phép HPLC. Hỗn hợp này được loại nước bằng cách để nguội đến nhiệt độ phòng, và 0.95g chất rắn thô có thể thu được. 0,5g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 0,14 g chất rắn cuối cùng.

(107) Ví dụ 107

3 g chất rắn thô đã thu được trong Ví dụ 11 được thêm, và sau đó 12 mL IPA được

tiêm. 1.86 mL H_2SO_4 được cho vào và được khuấy trong hồi lưu để đảm bảo đã hoàn thành phản ứng bằng phép HPLC. Hỗn hợp này được loại nước bằng cách để nguội đến nhiệt độ phòng, và 2.1g chất rắn thô có thể thu được. 2 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 0.57 g chất rắn cuối cùng.

(108) Ví dụ 108

4 g chất rắn thô đã thu được trong Ví dụ 12 được tiêm, và sau đó 16 mL IPA được tiêm. 2.48 mL H_2SO_4 được cho vào và được khuấy trong hồi lưu để đảm bảo đã hoàn thành phản ứng bằng phép HPLC. Hỗn hợp này được loại nước bằng cách để nguội đến nhiệt độ phòng, và 3,0g chất rắn thô có thể thu được. 2 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 0,62 g chất rắn cuối cùng.

(109) Ví dụ 109

1 g chất rắn thô đã thu được trong Ví dụ 100 được tiêm, và sau đó 4 mL IPA được tiêm. 0.62 mL H_2SO_4 được cho vào và được khuấy trong hồi lưu để đảm bảo đã hoàn thành phản ứng bằng phép HPLC. Hỗn hợp này được loại nước bằng cách để nguội đến nhiệt độ phòng, và 0,72g chất rắn thô có thể thu được. 0,5 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 0,11 g chất rắn cuối cùng.

(110) Ví dụ 110

1 g chất rắn thô đã thu được trong Ví dụ 100 được tiêm, và sau đó 4 mL IPA được tiêm. 0,62 mL H_2SO_4 được cho vào và được khuấy trong hồi lưu để đảm bảo đã hoàn thành phản ứng bằng phép HPLC. Hỗn hợp này được loại nước bằng cách để nguội đến nhiệt độ phòng, và 0,52g chất rắn thô có thể thu được. 0,5g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 0.08 g chất rắn cuối cùng.

(111) Ví dụ 111

1 g chất rắn thô đã thu được trong Ví dụ 101 được tiêm, và sau đó 4 mL IPA được tiêm. 0,62 mL H_2SO_4 được cho vào và được khuấy trong hồi lưu để đảm bảo đã hoàn thành phản ứng bằng phép HPLC. Hỗn hợp này được loại nước bằng cách để nguội đến nhiệt độ phòng, và 0,59g chất rắn thô có thể thu được. 0,5g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 0,14 g chất rắn cuối cùng.

(112) Ví dụ 112

1 g chất rắn thô đã thu được trong Ví dụ 101 được tiêm, và sau đó 4 mL IPA được tiêm. 0,62 mL H_2SO_4 được cho vào và được khuấy trong hồi lưu để đảm bảo đã hoàn thành phản ứng bằng phép HPLC. Hỗn hợp này được loại nước bằng cách để nguội đến nhiệt độ phòng, và 0,64g chất rắn thô có thể thu được. 0,5 g chất rắn thô được tinh chế

bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 0,12 g chất rắn cuối cùng.

(113) Ví dụ 113

1 g chất rắn thô đã thu được trong Ví dụ 102 được tiêm, và sau đó 4mL IPA được tiêm. 0,62 mL H_2SO_4 được cho vào và được khuấy trong hồi lưu để đảm bảo đã hoàn thành phản ứng bằng phép HPLC. Hỗn hợp này được loại nước bằng cách để nguội đến nhiệt độ phòng, và 0,39g chất rắn thô có thể thu được. 0,3g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 0,07 g chất rắn cuối cùng.

(114) Ví dụ 114

1 g chất rắn thô đã thu được trong Ví dụ 102 được tiêm, và sau đó 4 mL IPA được tiêm. 0.62 mL H_2SO_4 được cho vào và được khuấy trong hồi lưu để đảm bảo đã hoàn thành phản ứng bằng phép HPLC. Hỗn hợp này được loại nước bằng cách để nguội đến nhiệt độ phòng, và 0.79g chất rắn thô có thể thu được. 0.5 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 0.20 g chất rắn cuối cùng.

(115) Ví dụ 115

1 g chất rắn thô đã thu được trong Ví dụ 10 được tiêm, và sau đó 4 mL IPA được tiêm. 0,62 mL H_2SO_4 được cho vào và được khuấy trong hồi lưu để đảm bảo đã hoàn thành phản ứng bằng phép HPLC. Hỗn hợp này được loại nước bằng cách để nguội đến nhiệt độ phòng, và 0,48g chất rắn thô có thể thu được. 0,3 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 0,08 g chất rắn cuối cùng.

(116) Ví dụ 116

1 g chất rắn thô đã thu được trong Ví dụ 11 được tiêm, và sau đó 4 mL IPA được tiêm. 0,62 mL H_2SO_4 được cho vào và được khuấy trong hồi lưu để đảm bảo đã hoàn thành phản ứng bằng phép HPLC. Hỗn hợp này được loại nước bằng cách để nguội đến nhiệt độ phòng, và 0,81g chất rắn thô có thể thu được. 0,5g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 0.10 g chất rắn cuối cùng.

(117) Ví dụ 117

1 g chất rắn thô đã thu được trong Ví dụ 12 được tiêm, và sau đó 4 mL IPA được tiêm. 0.62 mL H_2SO_4 được cho vào và được khuấy trong hồi lưu để đảm bảo đã hoàn thành phản ứng bằng phép HPLC. Hỗn hợp này được loại nước bằng cách để nguội đến nhiệt độ phòng, và 0.69g chất rắn thô có thể thu được. 0.5 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 0.11 g chất rắn cuối cùng.

(118) Ví dụ 118

1 g chất rắn thô đã thu được trong Ví dụ 30 được tiêm, và sau đó 4 mL IPA được

tiêm. H_2SO_4 (0.62 mL) được cho vào và được khuấy trong hồi lưu để đảm bảo đã hoàn thành phản ứng bằng phép HPLC. Hỗn hợp này được loại nước bằng cách để nguội đến nhiệt độ phòng, và 0.48g chất rắn thô có thể thu được. 0.4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 0.27 g chất rắn cuối cùng.

(119) Ví dụ 119

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol Val được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 8 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 31,13g Fmoc-Ala-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Val, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 11,94g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 3 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1.07 g chất rắn cuối cùng.

(120) Ví dụ 120

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol Leu được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 5 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 31,13g Fmoc-Ala-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Leu, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 13,57g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 3 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,44 g chất rắn cuối cùng.

(121) Ví dụ 121

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol Leu được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 5 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và

quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 31,13g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Leu, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 12,91g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 3 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 0,89 g chất rắn cuối cùng.

(122) Ví dụ 122

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol Leu được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 5 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, Fmoc-Gly-OH (29.73 g), 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Leu, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 11,82g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 3 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,26 g chất rắn cuối cùng.

(123) Ví dụ 123

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol Leu được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 5 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 31,13g Fmoc-Leu-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Leu, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 12,44g chất rắn thô

có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 3 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,08 g chất rắn cuối cùng.

(124) Ví dụ 124

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol Leu được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 5 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 33,93g Fmoc-Val-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Leu, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 10,47g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 3 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 1,20 g chất rắn cuối cùng.

(125) Ví dụ 125

400 ml piperidin 20%/DMF được tiêm vào 50 mmol Leu được nạp theo cách giống như đã nêu trong Ví dụ 5 và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml DMF được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Và quy trình này được lặp lại hai lần. 450 ml MC được tiêm và sau đó được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Quy trình này được lặp lại ba lần. Ở phần phản ứng khác, 41,15g Fmoc-D Asp (OtBu)-OH, 13,52g HOBt, và 900 ml DMF được hòa tan bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Dung dịch được hòa tan được tiêm vào phần phản ứng trityl-Leu, và sau đó 31,32 ml DIC được tiêm và được khử nước bằng cách khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 8,41g chất rắn thô có thể thu được bằng cách lặp lại các quy trình theo trình tự axit amin theo Bảng 1 và thực hiện bước cắt (Ví dụ 9). 4 g chất rắn thô được tinh chế bằng Prep LC và sau đó được làm đông khô để thu được 2,06 g chất rắn cuối cùng.

Ví dụ thử nghiệm 1: Đánh giá độ ổn định hòa tan

Với mỗi peptit của các Ví dụ từ 10 đến 125 nêu trên, sự thay đổi hàm lượng được khẳng định khi bảo quản trong 7 ngày ở nồng độ 1mg/1ml trong trạng thái hoàn tan ở

điều kiện bảo quản là 40 °C và RH 75 %. Các kết quả được nêu trong Bảng 2 dưới đây.

[Bảng 2]

No.	Ví dụ	Hàm lượng ban đầu (%)	Hàm lượng ngày 1 (%)	Hàm lượng ngày 3 (%)	Hàm lượng ngày 7 (%)
1	Ví dụ 10	98,76	NT	86,65	78,68
2	Ví dụ 11	98,96	91,37	81,21	64,19
3	Ví dụ 12	95,31	89,90	79,04	58,75
4	Ví dụ 13	98,51	98,39	98,04	97,64
5	Ví dụ 14	97,13	96,58	96,07	95,55
6	Ví dụ 15	91,84	91,06	81,63	70,56
7	Ví dụ 16	80,41	47,33	16,48	10,78
8	Ví dụ 17	96,55	96,53	96,69	96,27
9	Ví dụ 18	82,99	53,91	36,72	13,41
10	Ví dụ 19	95,90	89,94	79,26	71,50
11	Ví dụ 20	99,35	98,77	99,69	99,66
12	Ví dụ 21	84,05	79,91	77,37	69,10
13	Ví dụ 22	88,14	85,47	83,10	82,67
14	Ví dụ 23	96,40	95,25	94,22	90,56
15	Ví dụ 24	96,57	96,14	95,71	95,13
16	Ví dụ 25	89,14	85,76	81,09	77,40
17	Ví dụ 26	92,17	89,41	87,99	85,43
18	Ví dụ 27	98,24	98,16	98,15	98,16
19	Ví dụ 28	99,14	98,50	97,37	96,19
20	Ví dụ 29	95,19	93,74	92,16	90,82
21	Ví dụ 30	96,44	95,61	94,27	91,57
22	Ví dụ 31	91,42	85,08	78,24	60,99
23	Ví dụ 32	98,05	96,81	93,57	90,50
24	Ví dụ 33	99,46	96,68	89,94	86,76

25	Ví dụ 34	97,18	97,05	95,50	91,59
26	Ví dụ 35	98,51	97,50	95,78	93,68
27	Ví dụ 36	95,40	94,13	90,58	85,95
28	Ví dụ 37	98,59	98,64	97,76	93,55
29	Ví dụ 38	97,06	92,19	88,19	85,93
30	Ví dụ 39	93,03	91,76	88,16	85,50
31	Ví dụ 40	89,95	81,96	70,04	51,11
32	Ví dụ 41	96,95	93,20	91,07	85,34
33	Ví dụ 42	71,84	65,09	52,07	37,87
34	Ví dụ 43	99,47	86,75	65,09	48,43
35	Ví dụ 44	99,11	89,07	78,54	56,03
36	Ví dụ 45	94,45	86,74	69,07	56,03
37	Ví dụ 46	93,29	87,32	81,37	62,32
38	Ví dụ 47	94,90	84,03	75,02	51,42
39	Ví dụ 48	92,71	84,40	76,53	53,82
40	Ví dụ 49	94,35	86,53	79,49	60,01
41	Ví dụ 50	96,67	89,44	80,15	56,11
42	Ví dụ 51	92,07	83,35	72,55	49,31
43	Ví dụ 52	96,55	86,35	74,65	54,51
44	Ví dụ 53	94,88	87,14	76,02	62,88
45	Ví dụ 54	95,42	83,66	73,59	62,48
46	Ví dụ 55	97,82	94,34	90,29	81,00
47	Ví dụ 56	90,94	84,52	79,98	51,41
48	Ví dụ 57	91,95	75,20	71,82	53,88
49	Ví dụ 58	98,03	98,01	97,85	97,56
50	Ví dụ 59	98,78	98,78	98,76	98,75
51	Ví dụ 60	97,21	92,72	88,92	58,84
52	Ví dụ 61	92,80	87,65	83,70	56,36

53	Ví dụ 62	97,24	92,60	84,99	70,41
54	Ví dụ 63	94,37	88,74	81,41	64,20
55	Ví dụ 64	96,19	91,62	86,18	48,37
56	Ví dụ 65	95,64	92,97	86,96	75,40
57	Ví dụ 66	96,42	89,15	79,64	60,49
58	Ví dụ 67	98,36	99,14	98,75	98,07
59	Ví dụ 68	98,71	98,25	97,51	96,93
60	Ví dụ 69	97,12	96,94	96,32	95,69
61	Ví dụ 70	92,41	90,84	88,52	85,77
62	Ví dụ 71	95,21	93,07	88,76	82,04
63	Ví dụ 72	97,08	95,91	90,84	82,07
64	Ví dụ 73	92,11	89,07	82,64	75,49
65	Ví dụ 74	98,01	92,95	85,57	79,66
66	Ví dụ 75	98,53	91,10	75,24	61,06
67	Ví dụ 76	95,07	90,01	82,34	69,13
68	Ví dụ 77	92,01	86,66	80,88	69,44
69	Ví dụ 78	97,41	92,18	85,14	74,01
70	Ví dụ 79	94,36	97,87	81,04	76,89
71	Ví dụ 80	98,44	97,18	97,13	97,07
72	Ví dụ 81	95,87	93,01	92,10	89,51
73	Ví dụ 82	97,54	92,51	85,09	79,04
74	Ví dụ 83	95,42	95,35	94,70	94,00
75	Ví dụ 84	97,78	97,91	97,29	96,49
76	Ví dụ 85	92,62	92,08	88,07	75,04
77	Ví dụ 86	98,16	97,40	97,77	97,55
78	Ví dụ 87	99,14	98,07	96,57	94,38
79	Ví dụ 88	99,23	98,94	98,07	97,37
80	Ví dụ 89	99,57	99,07	98,81	98,43

81	Ví dụ 90	98,68	98,58	98,32	97,94
82	Ví dụ 91	99,08	99,10	98,74	98,68
83	Ví dụ 92	96,92	97,05	96,92	96,56
84	Ví dụ 93	98,39	98,35	98,05	97,79
85	Ví dụ 94	98,59	98,77	98,43	98,15
86	Ví dụ 95	98,64	98,62	98,10	97,78
87	Ví dụ 96	98,07	97,14	96,64	96,02
88	Ví dụ 97	97,08	95,01	94,31	94,08
89	Ví dụ 98	99,03	99,07	98,86	98,74
90	Ví dụ 99	99,45	99,44	99,28	99,15
91	Ví dụ 100	97,58	93,43	85,30	74,12
92	Ví dụ 101	88,72	86,61	86,38	83,40
93	Ví dụ 102	92,47	90,18	85,07	81,09
94	Ví dụ 103	97,09	97,20	96,90	94,88
95	Ví dụ 104	94,22	96,52	93,78	93,01
96	Ví dụ 105	89,11	54,80	41,83	31,24
97	Ví dụ 106	89,54	81,47	75,61	68,25
98	Ví dụ 107	87,55	76,34	65,41	58,41
99	Ví dụ 108	79,49	67,07	62,81	59,24
100	Ví dụ 109	85,34	79,15	69,45	59,07
101	Ví dụ 110	98,00	85,18	72,44	91,84
102	Ví dụ 111	97,48	90,71	82,07	69,37
103	Ví dụ 112	95,34	92,78	86,07	80,91
104	Ví dụ 113	93,25	92,40	85,41	72,35
105	Ví dụ 114	84,91	75,01	56,84	32,74
106	Ví dụ 115	92,71	88,57	82,00	71,64
107	Ví dụ 116	88,64	85,82	84,31	83,50
108	Ví dụ 117	94,77	90,61	85,37	76,88

109	Ví dụ 118	96,15	92,71	85,67	79,33
114	Ví dụ 119	96,39	96,33	96,18	95,89
115	Ví dụ 120	99,07	98,87	98,73	98,44
116	Ví dụ 121	99,39	99,29	99,13	99,22
117	Ví dụ 122	98,82	98,66	98,56	98,27
118	Ví dụ 123	99,26	99,14	98,98	98,86
119	Ví dụ 124	99,40	99,22	99,11	98,97
120	Ví dụ 125	98,28	97,15	95,07	88,48

Nhìn Bảng 2 ở trên, có thể thấy là trong hầu hết các ví dụ, hàm lượng được duy trì ở mức 50 % hoặc hơn sau thời gian 7 ngày, và độ ổn định là rất tốt.

Ví dụ thử nghiệm 2: đánh giá hiệu quả kháng viêm *in vitro* bằng cách sử dụng đại thực bào chuột

Hiệu quả kháng viêm được đánh giá cho các ví dụ đại diện trong số các ví dụ nêu trên. Cụ thể là, để khẳng định liệu các Ví dụ 10, 32, 41, 55, 59 và 91, là các ví dụ đại diện có 5 gốc axit amin, Ví dụ 11 và 30, là các ví dụ đại diện có 6 gốc axit amin, Ví dụ 86, là ví dụ đại diện có 7 gốc axit amin, và các Ví dụ 103 và 104, là các ví dụ đại diện có 8 gốc axit amin, có hiệu quả kháng viêm hay không, thì sự thay đổi lượng tiết xytokin viêm được khẳng định bằng thử nghiệm hấp phụ miễn dịch liên kết enzyme (enzyme-linked immunosorbent assay -ELISA) bằng cách sử dụng các tế bào Raw 264.7, là dòng tế bào đại thực bào (monocyte).

Cụ thể là, các Ví dụ được pha loãng trong các tế bào Raw264.7 (Korean Cell Line Bank, 40071) lần lượt ở nồng độ 10 nM, 100 nM, 1 μ M, và 10 μ M, và được xử lý trước trong 1 giờ, và sau đó LPS (Sigma, L6529) ở nồng độ 1 μ g/ml được cho vào để gây ra đáp ứng viêm. 24 giờ sau khi tạo đáp ứng, dịch nuôi cấy tế bào được gom và được phân tích. Thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzyme được thực hiện bằng cách sử dụng các hệ thống Mouse IL-6 Quantikine ELISA Kit (R&D systems, M6000B), TNF-alpha Quantikine ELISA Kit (R&D systems, MTA00B), Mouse IL-1 beta/IL-1F2 Quantikine ELISA Kit (R&D, MLB00C) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Kết quả là, nhìn vào Fig. 1a, Ví dụ 10, là đoạn gồm 5 đơn vị lặp, làm giảm đáng kể

mức độ IL-1 β tăng lên do LPS ở nồng độ 100 nM và 1 μ M, và Hình Fig. 1c, làm giảm đáng kể mức độ TNF α tăng lên do LPS ở nồng độ 10 nM và 1 μ M.

Hình Fig. 2a, Ví dụ 32, là đoạn gồm 5 đơn vị lặp, làm giảm đáng kể mức độ IL-1 β tăng lên do LPS ở nồng độ 10 nM, 100 nM và 1 μ M.

Hình Fig. 3a, Ví dụ 41, là đoạn gồm 5 đơn vị lặp, làm giảm đáng kể mức độ IL-1 β và Mức IL-6 tăng lên do LPS ở nồng độ 100 nM và 1 μ M.

Hình các Fig. 4a và 5a, Ví dụ 55 và 59, là các đoạn gồm 5 đơn vị lặp, làm giảm đáng kể mức độ IL-1 β tăng lên do LPS ở nồng độ 100 nM.

Hình các Fig. 6a và 6b, Ví dụ 91, là đoạn gồm 5 đơn vị lặp, giảm mức độ IL-1 β tăng lên do LPS ở tất cả các nồng độ (10 nM, 100 nM, 1 μ M, và 10 μ M), và chỉ giảm đáng kể mức IL-6 tăng lên do LPS ở nồng độ 1 μ M.

Hình Fig. 7b, Ví dụ 30, là đoạn gồm 6 đơn vị lặp, làm giảm đáng kể mức IL-6 tăng lên do LPS ở nồng độ 10 nM.

Hình Fig. 8c, Ví dụ 11, là đoạn gồm 6 đơn vị lặp, làm giảm đáng kể mức độ TNF α tăng lên do LPS ở nồng độ 10 μ M.

Hình Fig. 9a, Ví dụ 86, là đoạn gồm 7 đơn vị lặp, làm giảm đáng kể mức độ IL-1 β tăng lên do LPS ở nồng độ 10 nM, 1 μ M, và 10 μ M.

Hình Fig. 10a, Ví dụ 103, là đoạn gồm 8 đơn vị lặp, làm giảm đáng kể mức độ IL-1 β tăng lên do LPS ở nồng độ 1 μ M.

Hình Fig. 11c, Ví dụ 104, là đoạn gồm 8 đơn vị lặp, làm giảm đáng kể mức độ TNF α tăng lên do LPS ở nồng độ 10 nM.

Có nghĩa là, lần lượt các ví dụ 10, 32, 41, 55, 59, 86, 91 và 103, là các ví dụ đại diện theo sáng chế, có hiệu quả kháng viêm đáng kể bằng cách điều hòa việc tiết IL-1 β từ các tế bào miễn dịch, và các Ví dụ 30, 32, 41, và 91 có hoạt tính kháng viêm đáng kể bằng cách điều hòa việc tiết IL-6, và các Ví dụ 10, 11, 59, và 104 thể hiện hoạt tính kháng viêm đáng kể bằng cách điều việc tiết TNF α .

Các dấu hiệu, cấu trúc, hiệu quả và các vấn đề tương tự được mô tả trong các phương án nêu trên đều có trong ít nhất một phương án theo sáng chế, và không bị hạn chế bởi một phương án đó. Hơn nữa, các dấu hiệu, cấu trúc, hiệu quả và các vấn đề tương tự được minh họa trong mỗi phương án có thể được kết hợp hoặc sửa đổi thành các phương án khác bởi người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này. Do đó, các nội hàm liên quan đến các cách kết hợp và sửa đổi này cần được hiểu là cũng thuộc phạm vi của sáng chế.

Ngoài ra, mặc dù các phương án đã được mô tả ở trên, nhưng đó chỉ là các ví dụ và không làm giới hạn sáng chế, và những người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu là có thể có các sửa đổi và ứng dụng khác với các ví dụ nêu trên mà không vượt ra ngoài các đặc tính cơ bản của các phương án theo sáng chế. Ví dụ mỗi thành phần được nêu cụ thể trong các phương án có thể được sửa đổi khi thực hiện. Ngoài ra, các khác biệt liên quan đến các sửa đổi và ứng dụng cũng thuộc phạm vi của sáng chế được xác định theo các yêu cầu bảo hộ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất peptit được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự axit amin dưới đây hoặc muối được dụng của nó:
Hyp-Gly-Gln-Glu-Leu-Leu-Ala,
Hyp-Gly-Gln-Glu-Val-Leu-Ala, và
Hyp-Gly-Gln-Glu-Aib-Leu-Ala,
2. Hợp chất peptit có trình tự axit amin Hyp-Gly-Gln-Glu-Aib-Leu-Ala hoặc muối được dụng của nó.
3. Dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh viêm nhiễm, chứa peptit theo điểm 1 hoặc 2 làm hoạt chất.
4. Chế phẩm thực phẩm để ngăn ngừa hoặc làm giảm viêm nhiễm, chứa peptit theo điểm 1 hoặc 2 làm hoạt chất.
5. Chế phẩm mỹ phẩm có tác dụng kháng viêm, chứa peptit theo điểm 1 hoặc 2 làm hoạt chất.

Page 1 of 40

<110> EYEBIO KOREA

<120> **HỢP CHẤT PEPTIT HOẶC MUỐI DƯỢC DỤNG CỦA NÓ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY CÓ TÁC DỤNG KHÁNG VIÊM**

<130> EYEB20P-0001-KR-PRI

<150> KR 10-2019-0059628

<151> 2019-05-21

<160> 116

<170> KoPatentin 3.0

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ví dụ 10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 1

Xaa Gly Gln Asp Gly

1 5

<210> 2

<211> 6

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ví dụ 11

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 2

Xaa Gly Gln Asp Gly Leu

1 5

<210> 3

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ví dụ 12

Page 2 of 40

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 3
Xaa Gly Gln Asp Gly Leu Ala
1 5

<210> 4
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 13

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 4
Xaa Gly Gln Ala Gly
1 5

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 14

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 5
Xaa Gly Gln Ala Gly Leu Ala
1 5

<210> 6
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 15

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)

Page 3 of 40

<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 6
Xaa Gly Gln Asp Gly Leu Ala Gly
1 5

<210> 7
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 16

<400> 7
Gln Asp Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5

<210> 8
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 17

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 8
Xaa Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly
1 5

<210> 9
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 18

<400> 9
Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5

<210> 10
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 19

Page 4 of 40

<400> 10
Asp Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5

<210> 11
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 20

<400> 11
Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5

<210> 12
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 21

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 12
Xaa Gly Gln Asp Val
1 5

<210> 13
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> The X ở vị trí 1 là Trans-4-hydroxy-L-prolin

<400> 13
Xaa Gly Gln Asp Val Leu
1 5

<210> 14
<211> 7

Page 5 of 40

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 23

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 14
Xaa Gly Gln Asp Val Leu Ala
1 5

<210> 15
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 24

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 15
Xaa Gly Gln Asp Val Leu Ala Gly
1 5

<210> 16
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 25

<400> 16
Leu Ala Gly Pro Lys
1 5

<210> 17
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 26

<400> 17
Gly Leu Ala Gly Pro Lys

Page 6 of 40

1

5

<210> 18
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 27

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 18
Xaa Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5

<210> 19
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 28

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 19
Xaa Gly Gln Asp Gly Pro Lys
1 5

<210> 20
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 29

<400> 20
Gly Gln Asp Gly Leu Ala
1 5

<210> 21
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

Page 7 of 40

<223> Ví dụ 30

<400> 21
Gln Asp Gly Leu Ala Gly
1 5

<210> 22
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 31

<400> 22
Asp Gly Leu Ala Gly Pro
1 5

<210> 23
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 32

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 23
Xaa Gly Gln Asp Leu
1 5

<210> 24
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 33

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 24
Xaa Gly Gln Asp Ala
1 5

<210> 25

Page 8 of 40

<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 34

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 25
Xaa Gly Gln Asp Val Leu
1 5

<210> 26
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 35

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 26
Xaa Gly Gln Asp Leu Leu
1 5

<210> 27
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 36

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 27
Xaa Gly Gln Asp Ala Leu
1 5

<210> 28
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

Page 9 of 40

<220>

<223> Ví dụ 37

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 28

Xaa Gly Gln Asp Val Leu Ala

1

5

<210> 29

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ví dụ 38

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 29

Xaa Gly Gln Asp Leu Leu Ala

1

5

<210> 30

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ví dụ 39

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 30

Xaa Gly Gln Asp Ala Leu Ala

1

5

<210> 31

<211> 5

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ví dụ 40

Page 10 of 40

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là trans-4-Hydroxy-D-prolin.

<400> 31
Xaa Gly Gln Asp Gly
1 5

<210> 32
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 41

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là cis-4-flo-L-prolin.

<400> 32
Xaa Gly Gln Asp Gly
1 5

<210> 33
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 42

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là trans-4-amino-L-prolin.

<400> 33
Xaa Gly Gln Asp Gly
1 5

<210> 34
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 43

<220>

Page 11 of 40

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa ở vị trí 1 là 4-diflo-L-prolin.

<400> 34

Xaa Gly Gln Asp Gly
1 5

<210> 35

<211> 5

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ví dụ 44

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa ở vị trí 1 là 4-metylen-L-prolin.

<400> 35

Xaa Gly Gln Asp Gly
1 5

<210> 36

<211> 6

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ví dụ 45

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa ở vị trí 1 là trans-4-Hydroxy-D-prolin.

<400> 36

Xaa Gly Gln Asp Gly Leu
1 5

<210> 37

<211> 6

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ví dụ 46

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa ở vị trí 1 là cis-4-flo-L-prolin.

Page 12 of 40

<400> 37
Xaa Gly Gln Asp Gly Leu
1 5

<210> 38
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 47

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là trans-4-amino-L-prolin.

<400> 38
Xaa Gly Gln Asp Gly Leu
1 5

<210> 39
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 48

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là 4-diflo-L-prolin.

<400> 39
Xaa Gly Gln Asp Gly Leu
1 5

<210> 40
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 49

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là 4-metylen-L-prolin.

<400> 40

Page 13 of 40

Xaa Gly Gln Asp Gly Leu
1 5

<210> 41
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 50

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là trans-4-hydroxy-D-prolin.

<400> 41
Xaa Gly Gln Asp Gly Leu Ala
1 5

<210> 42
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 51

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là cis-4-flo-L-prolin.

<400> 42
Xaa Gly Gln Asp Gly Leu Ala
1 5

<210> 43
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 52

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là trans-4-amino-L-prolin.

<400> 43
Xaa Gly Gln Asp Gly Leu Ala
1 5

Page 14 of

<210> 44
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Example 53

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là 4-diflo-L-prolin.

<400> 44
Xaa Gly Gln Asp Gly Leu Ala
1 5

<210> 45
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 54

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là 4-metylen-L-prolin.

<400> 45
Xaa Gly Gln Asp Gly Leu Ala
1 5

<210> 46
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 55

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là 4,4-dimetyl-L-prolin.

<400> 46
Xaa Gly Gln Asp Gly
1 5

<210> 47
<211> 6

Page 15 of 40

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 56

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là 4,4-dimethyl-L-prolin.

<400> 47
Xaa Gly Gln Asp Gly Leu
1 5

<210> 48
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 57

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là 4,4-dimethyl-L-prolin.

<400> 48
Xaa Gly Gln Asp Gly Leu Ala
1 5

<210> 49
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 58

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)
<223> Xaa ở vị trí 3 là D-glutamin.

<400> 49
Xaa Gly Xaa Asp Gly
1 5

Page 16 of 40

<210> 50
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Example 59

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)
<223> Xaa ở vị trí 4 là D-axit aspartic.

<400> 50
Xaa Gly Gln Xaa Gly
1 5

<210> 51
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 60

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)
<223> Xaa ở vị trí 3 là D-glutamin.

<400> 51
Xaa Gly Xaa Asp Gly Leu
1 5

<210> 52
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 61

<220>

Page 17 of

<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)
<223> Xaa ở vị trí 4 là D-axit aspartic.

<400> 52
Xaa Gly Gln Xaa Gly Leu
1 5

<210> 53
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 62

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)
<223> Xaa ở vị trí 6 là D-leuxin.

<400> 53
Xaa Gly Gln Asp Gly Xaa
1 5

<210> 54
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 63

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)
<223> Xaa ở vị trí 3 là D-glutamin.

Page 18 of 40

<400> 54
Xaa Gly Xaa Asp Gly Leu Ala
1 5

<210> 55
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 64

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)
<223> Xaa ở vị trí 4 là D-axit aspartic.

<400> 55
Xaa Gly Gln Xaa Gly Leu Ala
1 5

<210> 56
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 65

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)
<223> Xaa ở vị trí 6 là D-leuxin.

<400> 56
Xaa Gly Gln Asp Gly Xaa Ala
1 5

<210> 57
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

Page 19 of 40

<223> Ví dụ 66

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)

<223> Xaa ở vị trí 7 là D-alanin.

<400> 57

Xaa Gly Gln Asp Gly Leu Xaa
1 5

<210> 58

<211> 5

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ví dụ 67

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 58

Xaa Gly Gln Glu Gly
1 5

<210> 59

<211> 6

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ví dụ 68

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 59

Xaa Gly Gln Glu Gly Leu
1 5

<210> 60

<211> 7

<212> PRT

Page 20 of 40

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ví dụ 69

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 60

Xaa Gly Gln Glu Gly Leu Ala

1

5

<210> 61

<211> 6

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ví dụ 70

<400> 61

Gln Glu Gly Leu Ala Gly

1

5

<210> 62

<211> 6

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ví dụ 71

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 62

Xaa Gly Gln Asp Gly Val

1

5

<210> 63

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ví dụ 72

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

Page 21 of 40

<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 63

Xaa Gly Gln Asp Gly Val Ala
1 5

<210> 64

<211> 5

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ví dụ 73

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 64

Xaa Ala Gln Asp Gly
1 5

<210> 65

<211> 5

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ví dụ 74

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 65

Xaa Val Gln Asp Gly
1 5

<210> 66

<211> 5

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ví dụ 75

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

Page 22 of 40

<400> 66
Xaa Leu Gln Asp Gly
1 5

<210> 67
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 76

<400> 67
Pro Gly Gln Asp Gly
1 5

<210> 68
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 77

<400> 68
Pro Gly Gln Asp Gly Leu
1 5

<210> 69
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 78

<400> 69
Pro Gly Gln Asp Gly Leu Ala
1 5

<210> 70
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 79

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 70

Page 23 of 40

Xaa Gly Gln Asn Gly Leu Ala
1 5

<210> 71
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 80

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 71
Xaa Gly Gln His Gly Leu Ala
1 5

<210> 72
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 81

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 72
Xaa Gly Gln Asn Gly Leu
1 5

<210> 73
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 82

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 73
Xaa Gly Gln His Gly Leu
1 5

Page 24 of 40

<210> 74
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 83

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)
<223> Xaa ở vị trí 5 là 2-axit aminoisobutyric.

<400> 74
Xaa Gly Gln Asp Xaa Leu Ala
1 5

<210> 75
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 84

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)
<223> Xaa ở vị trí 4 là 2-axit aminoisobutyric.

<400> 75
Xaa Gly Gln Xaa Gly Leu
1 5

<210> 76
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 85

<220>

Page 25 of 40

<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa at position 1 is (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-proline.

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)
<223> Xaa ở vị trí 5 là 2-axit aminoisobutyric.

<400> 76
Xaa Gly Gln Asp Xaa
1 5

<210> 77
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 86

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 77
Xaa Gly Gln Glu Leu Leu Ala
1 5

<210> 78
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 87

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 78
Xaa Gly Gln Glu Val Leu Ala
1 5

<210> 79
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 88

Page 26 of 40

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 79
Xaa Gly Gln Glu Leu Leu
1 5

<210> 80
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 89

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 80
Xaa Gly Gln Glu Val Leu
1 5

<210> 81
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 90

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 81
Xaa Gly Gln Glu Leu
1 5

<210> 82
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 91

<220>

Page 27 of 40

<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa at position 1 is (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-proline.

<400> 82
Xaa Gly Gln Glu Val
1 5

<210> 83
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 92

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)
<223> Xaa ở vị trí 5 là 2-axit aminoisobutyric.

<400> 83
Xaa Gly Gln Glu Xaa Leu Ala
1 5

<210> 84
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 93

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)
<223> Xaa ở vị trí 5 là L-a-tert-butylglyxin.

<400> 84
Xaa Gly Gln Glu Xaa Leu Ala
1 5

<210> 85

Page 28 of 40

<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Example 94

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)
<223> Xaa ở vị trí 5 là phenylglyxin.

<400> 85
Xaa Gly Gln Glu Xaa Leu Ala
1 5

<210> 86
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 95

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 86
Xaa Gly Gln Leu Val
1 5

<210> 87
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 96

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 87
Xaa Gly Gln Leu Leu Leu Ala
1 5

Page 29 of 40

<210> 88
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 97

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 88
Xaa Gly Gln Leu Val Leu Ala
1 5

<210> 89
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 98

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 89
Xaa Gly Gln Leu Leu Leu
1 5

<210> 90
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 99

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 90
Xaa Gly Gln Leu Val Leu
1 5

<210> 91

Page 30 of 40

<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Example 100

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)
<223> Xaa ở vị trí 4 là apartimit hoặc aminosucxinimit.

<400> 91
Xaa Gly Gln Xaa Gly
1 5

<210> 92
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 101

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)
<223> Xaa ở vị trí 4 là apartimit hoặc aminosucxinimit.

<400> 92
Xaa Gly Gln Xaa Gly Leu
1 5

<210> 93
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 102

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)

Page 31 of 40

<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)

<223> Xaa ở vị trí 4 là apartimit hoặc aminosucxinimit.

<400> 93

Xaa Gly Gln Xaa Gly Leu Ala
1 5

<210> 94

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ví dụ 103

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)

<223> Xaa ở vị trí 4 là apartimit hoặc aminosucxinimit

<400> 94

Xaa Gly Gln Xaa Gly Leu Ala Gly
1 5

<210> 95

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ví dụ 104

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là apartimit hoặc aminosucxinimit.

<400> 95

Gln Xaa Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5

<210> 96

<211> 7

<212> PRT

Page 32 of 40

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ví dụ 105

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa ở vị trí 1 là apartimit hoặc aminosucxinimit.

<400> 96

Xaa Gly Leu Ala Gly Pro Lys

1

5

<210> 97

<211> 5

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ví dụ 106

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)

<223> Xaa ở vị trí 5 là glyxin được thể bằng isopropyl este.

<400> 97

Xaa Gly Gln Asp Xaa

1

5

<210> 98

<211> 6

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ví dụ 107

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)

<223> Xaa ở vị trí 6 là leuxin được thể bằng isopropyl este.

Page 33 of 40

<400> 98
Xaa Gly Gln Asp Gly Xaa
1 5

<210> 99
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 108

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)
<223> Xaa ở vị trí 7 là alanin được thể bằng isopropyl este.

<400> 99
Xaa Gly Gln Asp Gly Leu Xaa
1 5

<210> 100
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 109

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)
<223> Xaa ở vị trí 4 là apartimit hoặc aminosucxinimit.

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)
<223> Xaa ở vị trí 5 là glyxin được thể bằng isopropyl este.

<400> 100
Xaa Gly Gln Xaa Xaa
1 5

Page 34 of 40

<210> 101
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ví dụ 110

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)
 <223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)
 <223> Xaa ở vị trí 4 là axit aspartic được thế bằng isopropyl este.

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)
 <223> Xaa ở vị trí 5 là glyxin được thế bằng isopropyl este.

<400> 101
 Xaa Gly Gln Xaa Xaa
 1 5

<210> 102
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ví dụ 111

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)
 <223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)
 <223> Xaa ở vị trí 4 là apartimit hoặc aminosucxinimit.

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)
 <223> Xaa ở vị trí 6 là leuxin được thế bằng isopropyl este.

<400> 102
 Xaa Gly Gln Xaa Gly Xaa

Page 35 of 40

1

5

<210> 103
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ví dụ 112

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)
 <223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)
 <223> Xaa ở vị trí 4 là axit aspartic được thể bằng isopropyl este.

<220> MISC_FEATURE
 <221> (6)
 <222> Xaa ở vị trí 6 là leuxin được thể bằng isopropyl este.
 <223>

<400> 103
 Xaa Gly Gln Xaa Gly Xaa
 1 5

<210> 104
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ví dụ 113

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)
 <223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)
 <223> Xaa ở vị trí 4 là apartimit hoặc aminosucxinimit.

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)
 <223> Xaa ở vị trí 7 là alanin được thể bằng isopropyl este.

Page 36 of 40

<400> 104
Xaa Gly Gln Xaa Gly Leu Xaa
1 5

<210> 105
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 114

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)
<223> Xaa ở vị trí 4 là axit aspartic được thể bằng isopropyl este.

<220> MISC_FEATURE
<221> (7)
<222> Xaa ở vị trí 7 là alanin được thể bằng isopropyl este.
<223>

<400> 105
Xaa Gly Gln Xaa Gly Leu Xaa
1 5

<210> 106
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 115

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)
<223> Xaa ở vị trí 4 là axit aspartic được thể bằng isopropyl este.

<400> 106
Xaa Gly Gln Xaa Gly
1 5

Page 37 of 40

<210> 107
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 116

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)
<223> Xaa ở vị trí 4 là axit aspartic được thể bằng isopropyl este.

<400> 107
Xaa Gly Gln Xaa Gly Leu
1 5

<210> 108
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 117

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)
<223> Xaa ở vị trí 4 là axit aspartic được thể bằng isopropyl este.

<400> 108
Xaa Gly Gln Xaa Gly Leu Ala
1 5

<210> 109
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 118

Page 38 of 40

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)
<223> Xaa ở vị trí 2 là apartimit hoặc aminosucxinimit.

<400> 109
Gln Xaa Gly Leu Ala Gly
1 5

<210> 110
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 119

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 110
Xaa Gly Gln Ala Val
1 5

<210> 111
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 120

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 111
Xaa Gly Gln Ala Leu
1 5

<210> 112
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 121

<220>

Page 39 of 40

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 112

Xaa Gly Gln Leu Leu

1

5

<210> 113

<211> 6

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ví dụ 122

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 113

Xaa Gly Gln Ala Gly Leu

1

5

<210> 114

<211> 6

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ví dụ 123

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<400> 114

Xaa Gly Gln Ala Leu Leu

1

5

<210> 115

<211> 6

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ví dụ 124

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

Page 40 of 40

<400> 115
Xaa Gly Gln Ala Val Leu
1 5

<210> 116
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ví dụ 125

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> Xaa ở vị trí 1 là (2S,4R) trans-4-hydroxy-L-prolin.

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)
<223> Xaa ở vị trí 4 là D-axit aspartic.

<400> 116
Xaa Gly Gln Xaa Leu
1 5

Fig. 1a

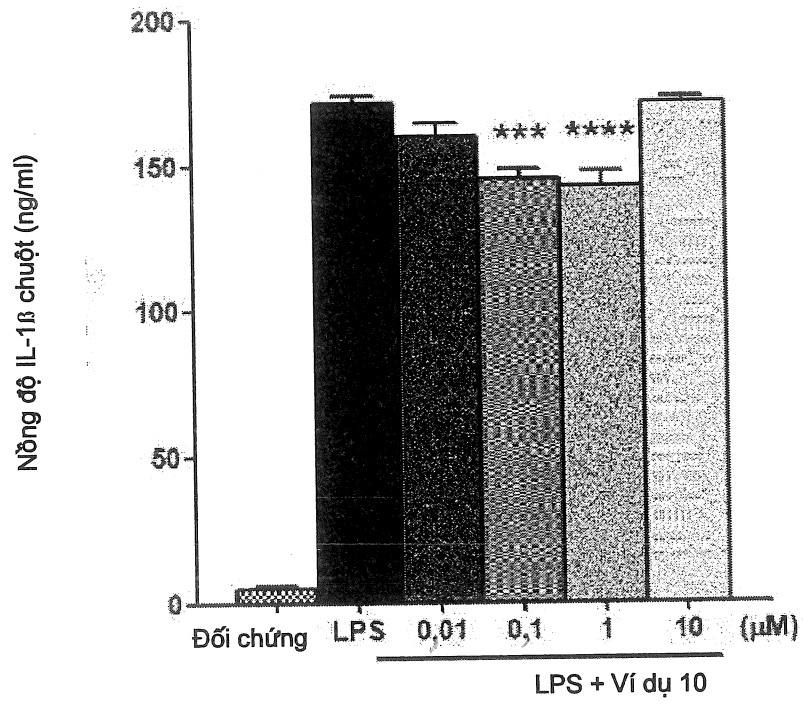


Fig. 1b

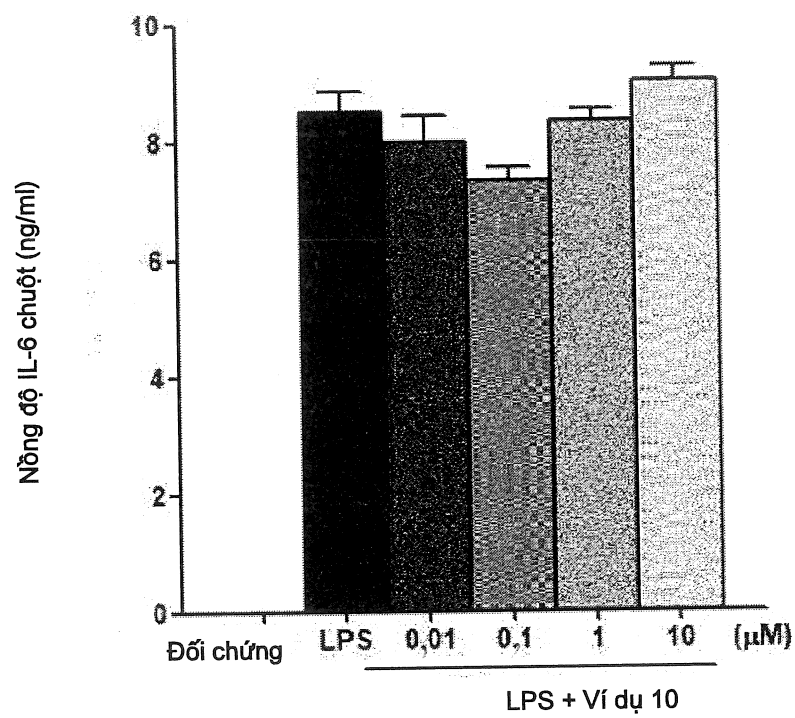


Fig. 1c

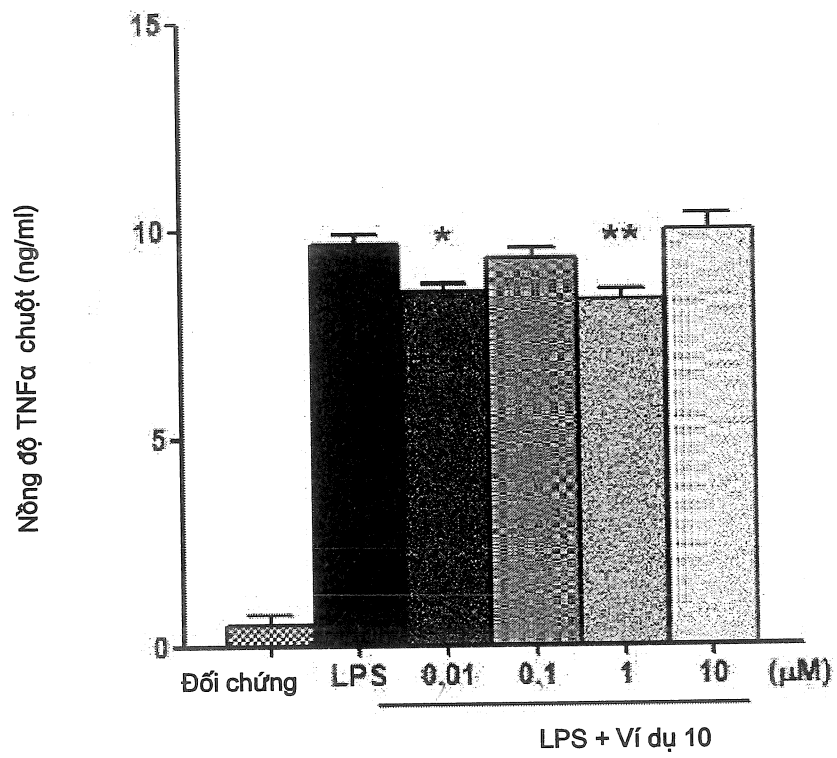


Fig. 2a

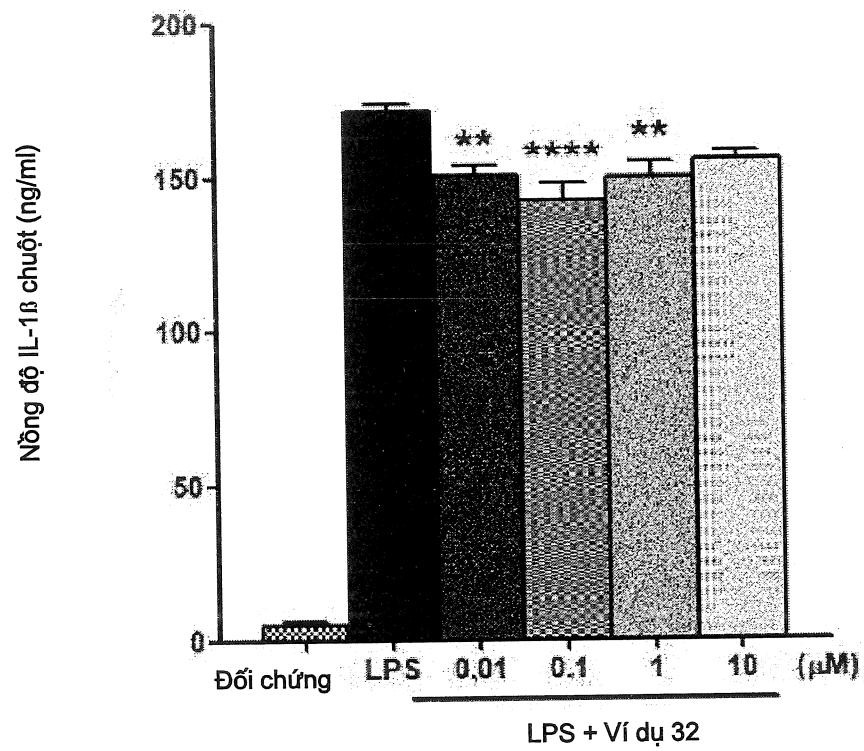


Fig. 2b

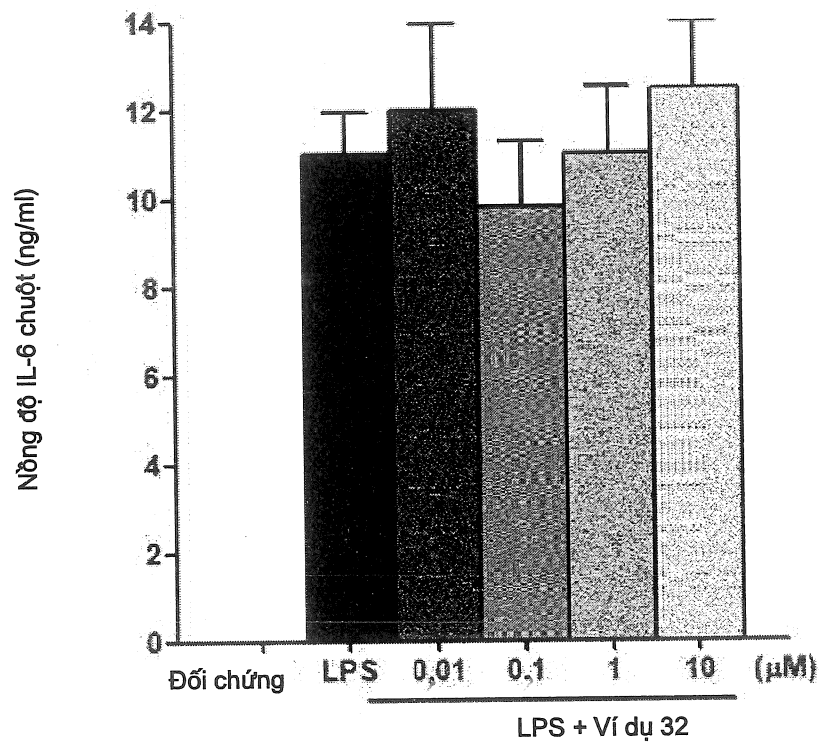


Fig. 2c

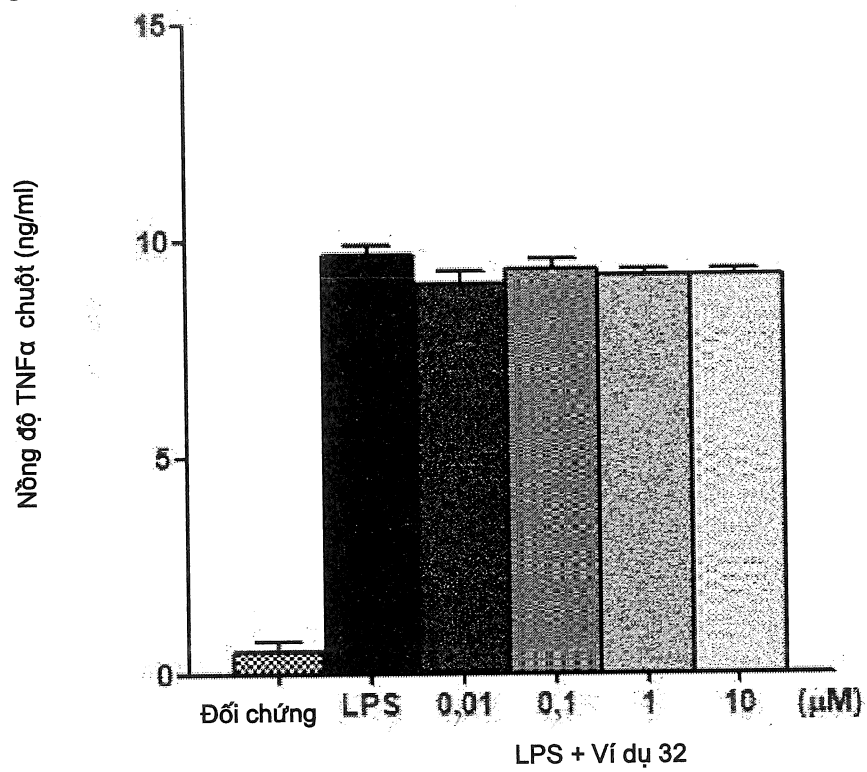


Fig. 3a

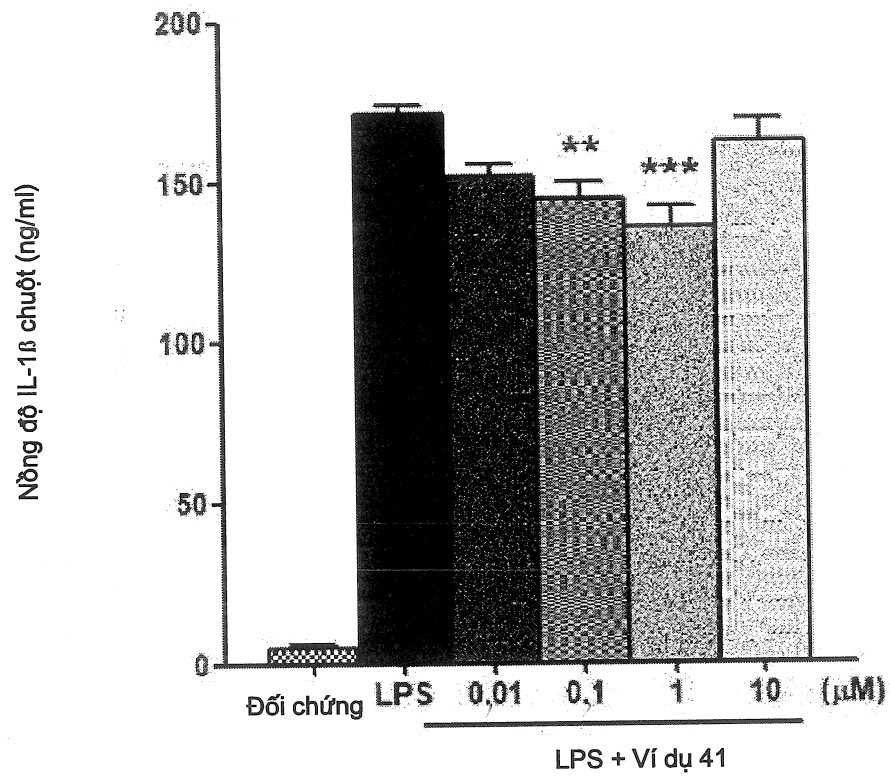


Fig. 3b

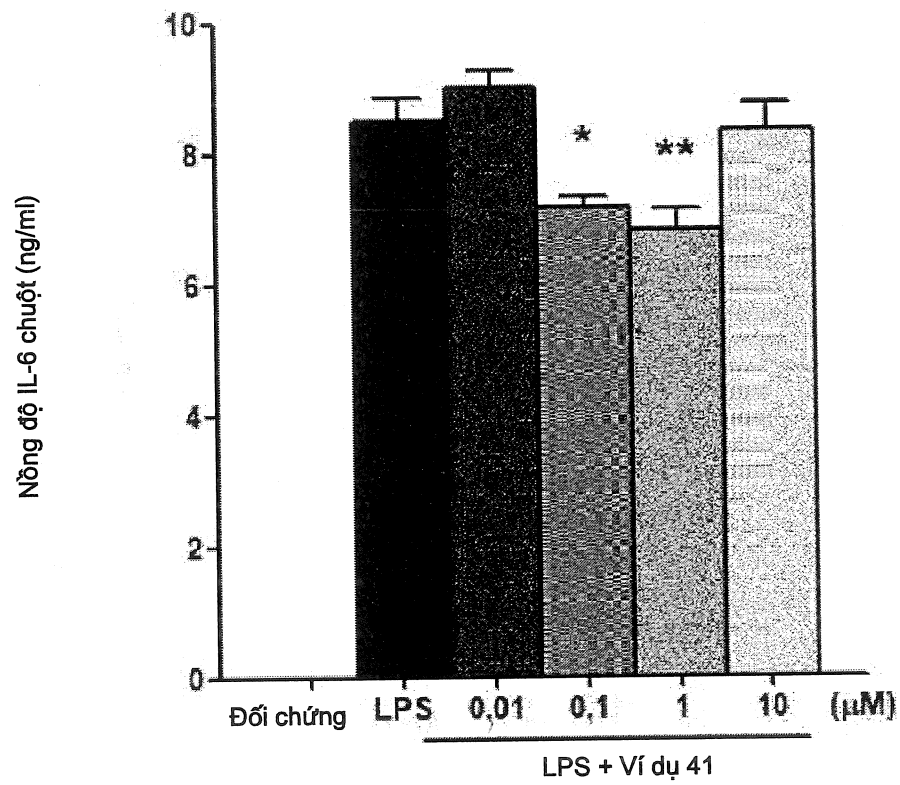


Fig. 3c

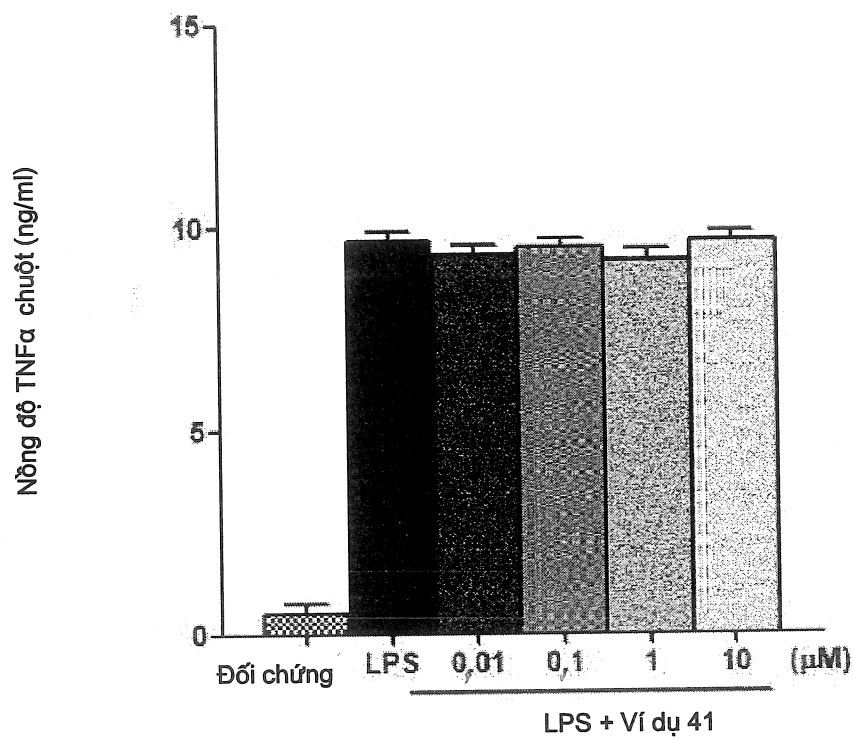


Fig. 4a

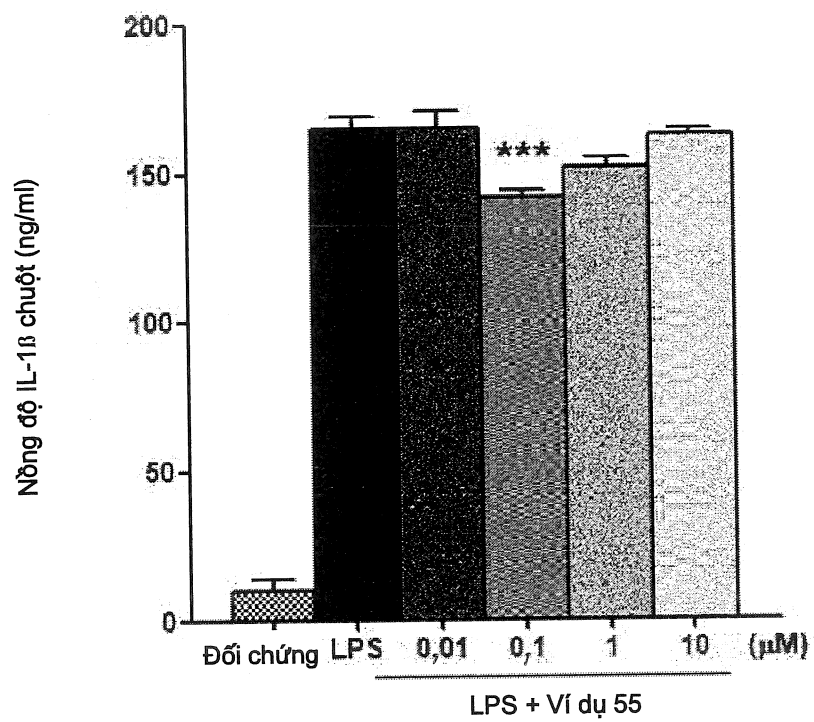


Fig. 4b

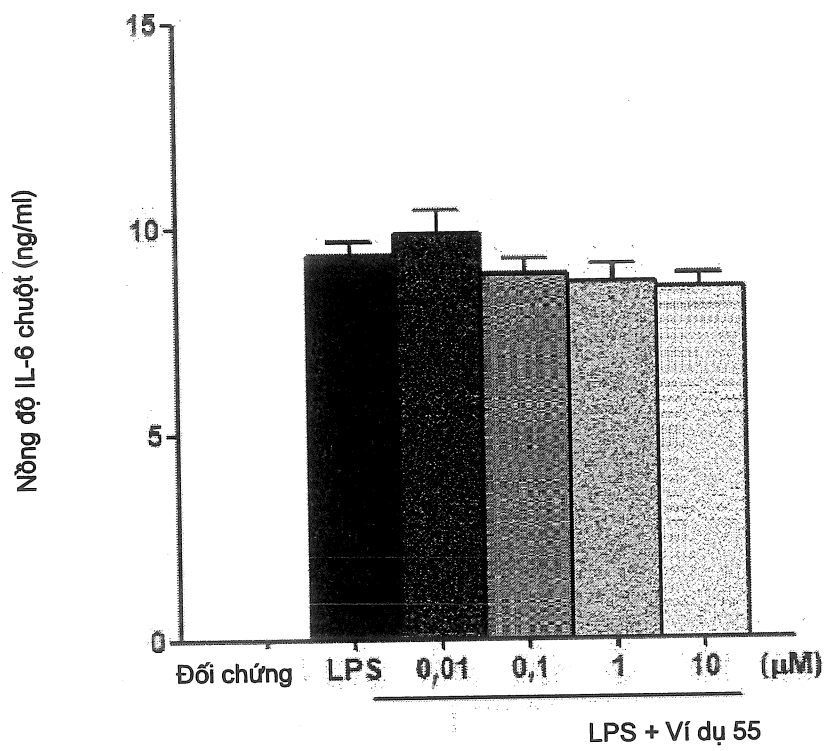


Fig. 4c

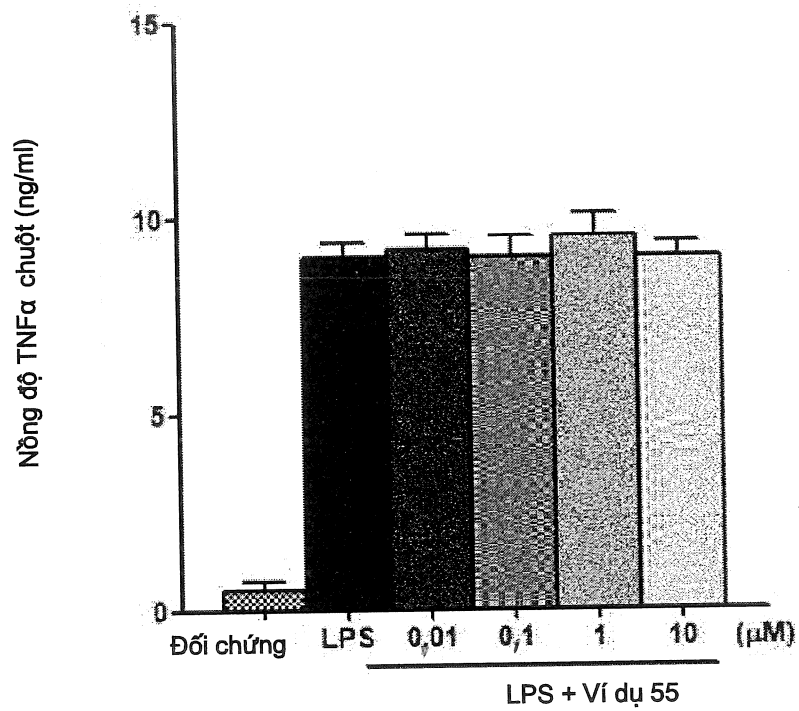


Fig.5a

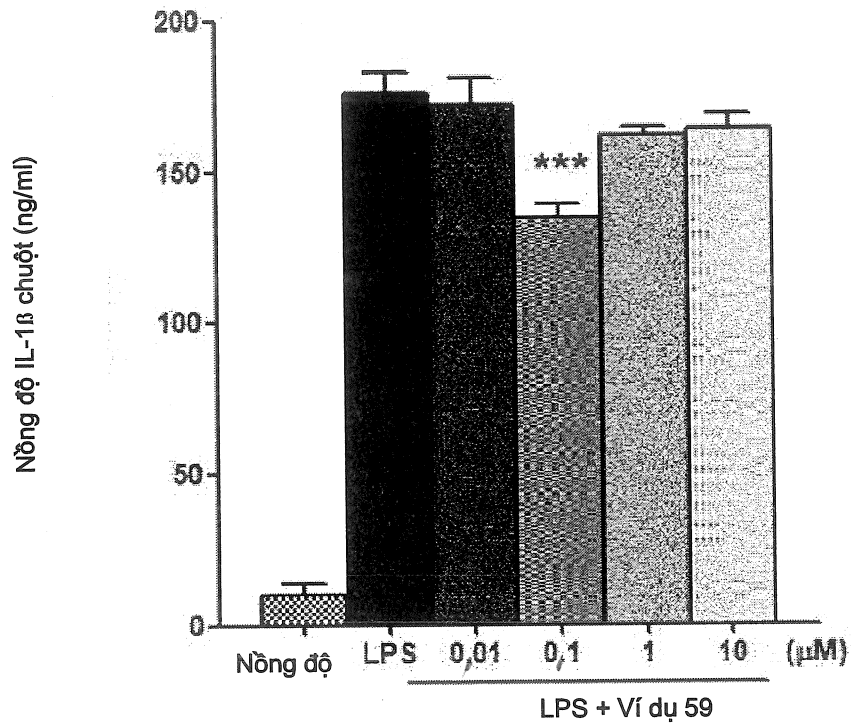


Fig. 5b

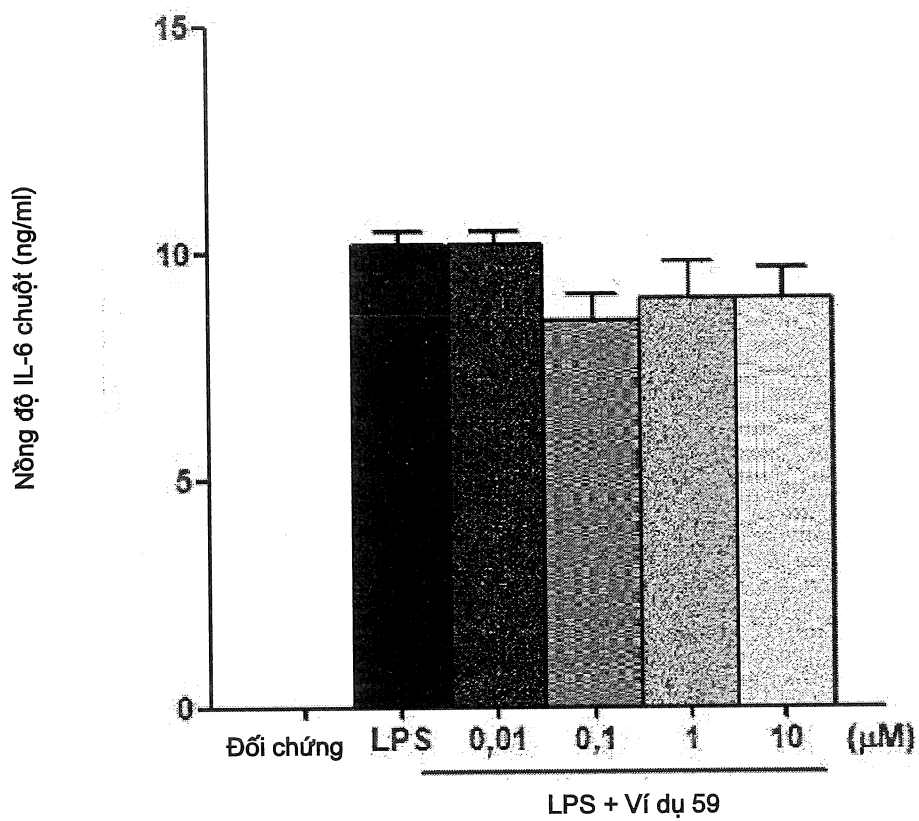


Fig. 5c

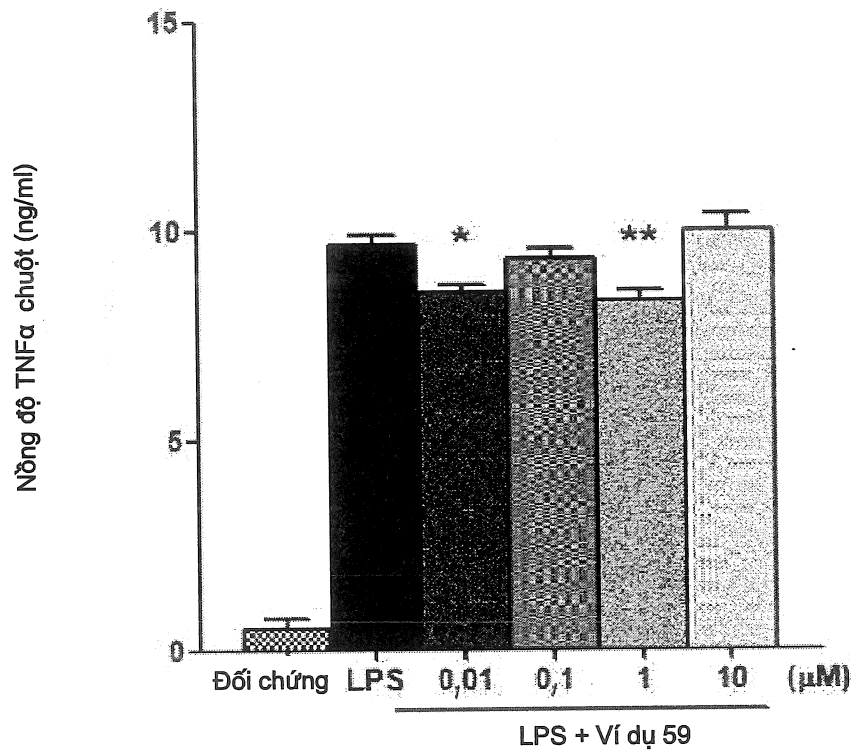


Fig. 6a

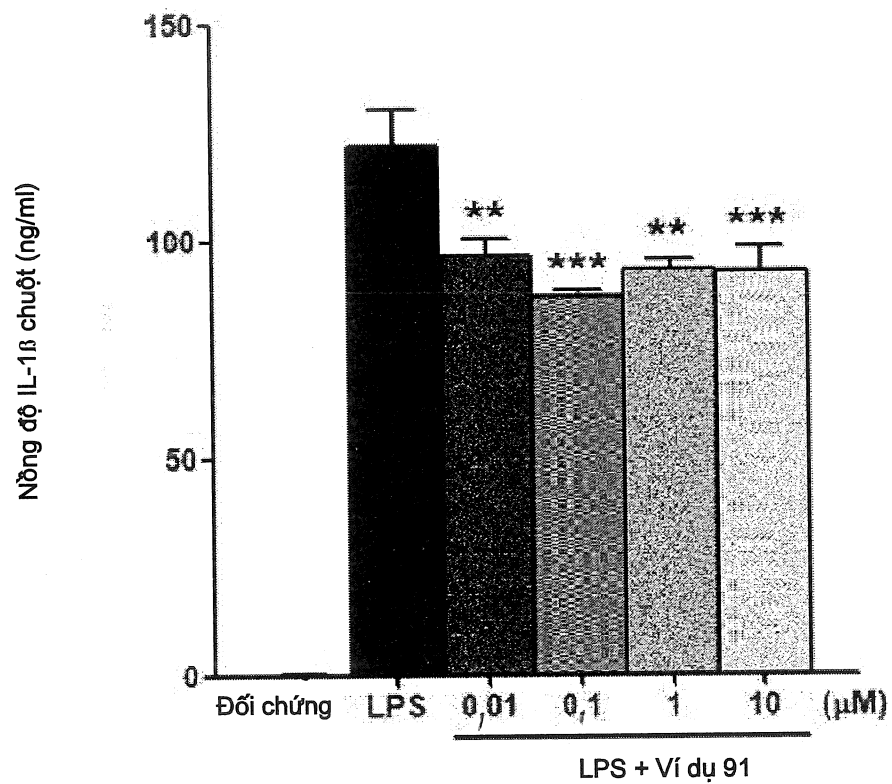


Fig. 6b

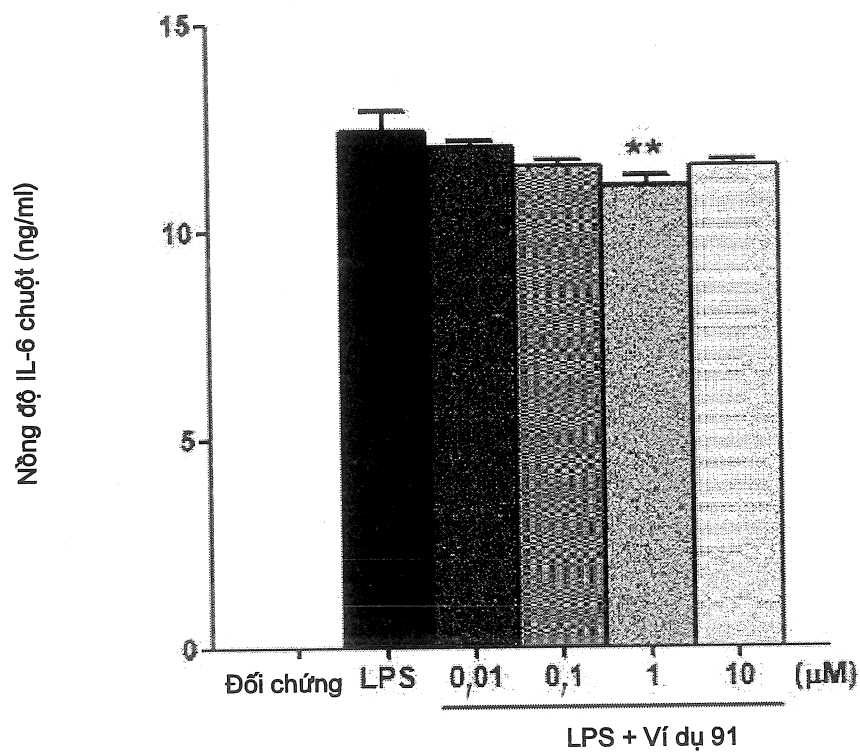


Fig. 6c

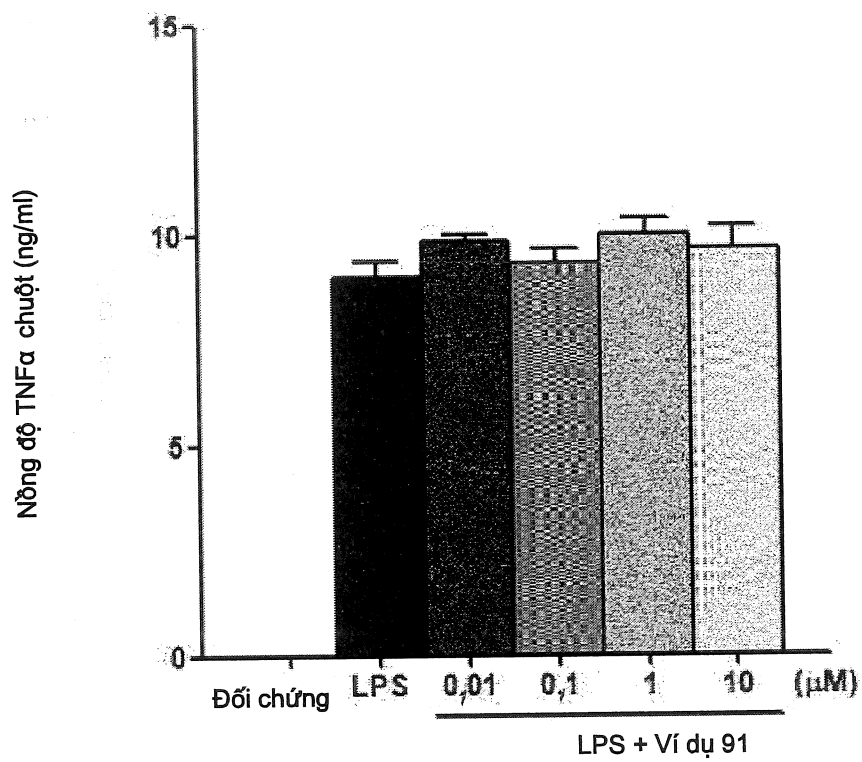


Fig. 7a

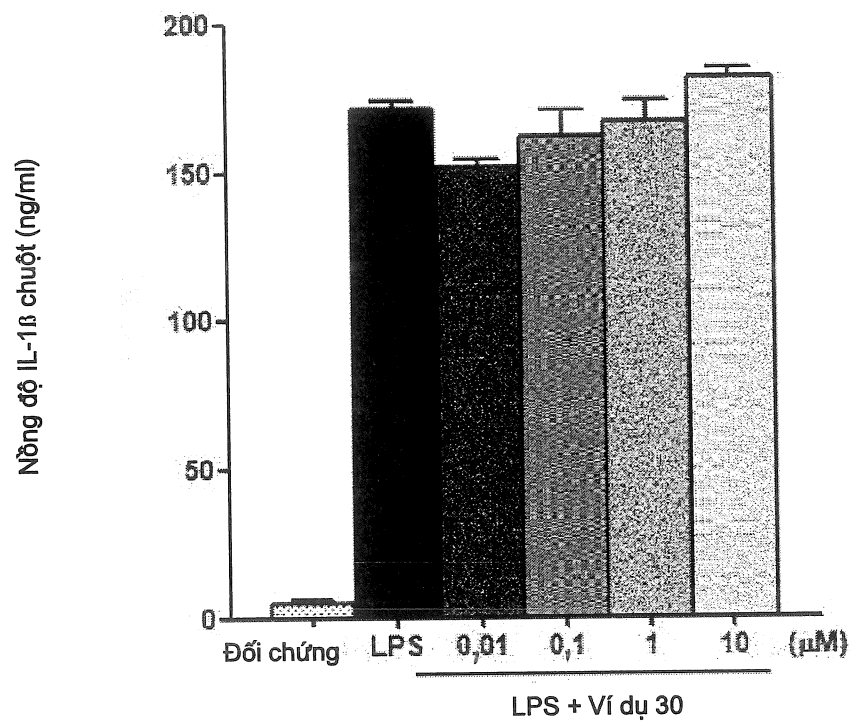


Fig. 7b

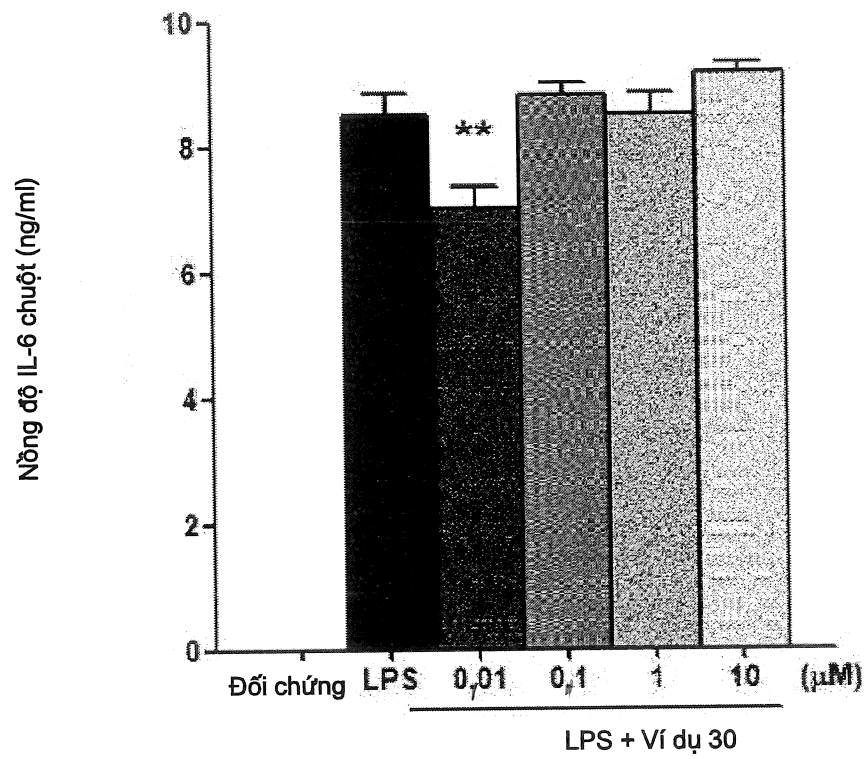


Fig. 7c

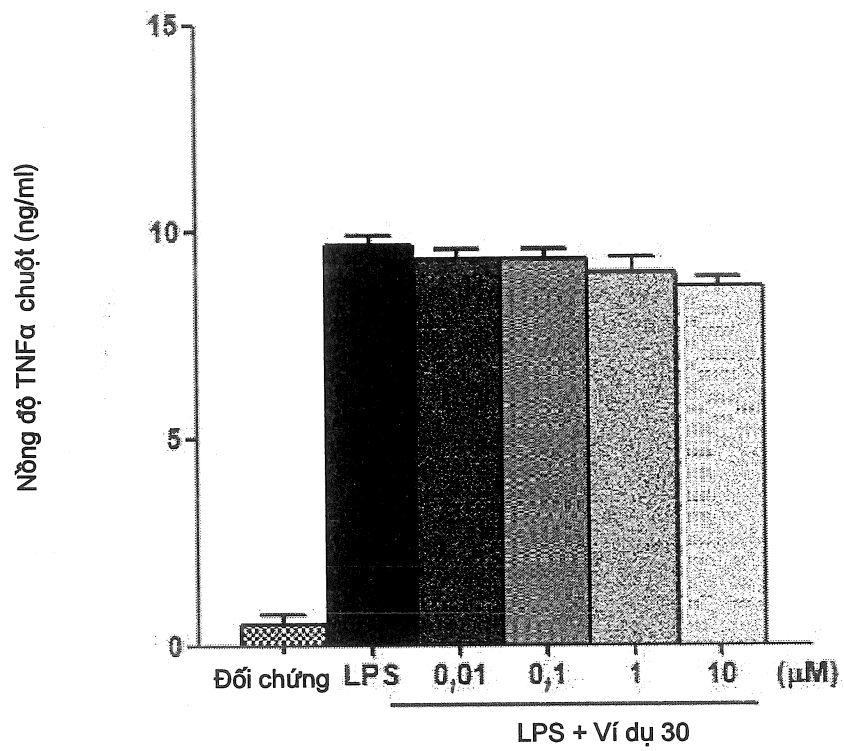


Fig. 8a

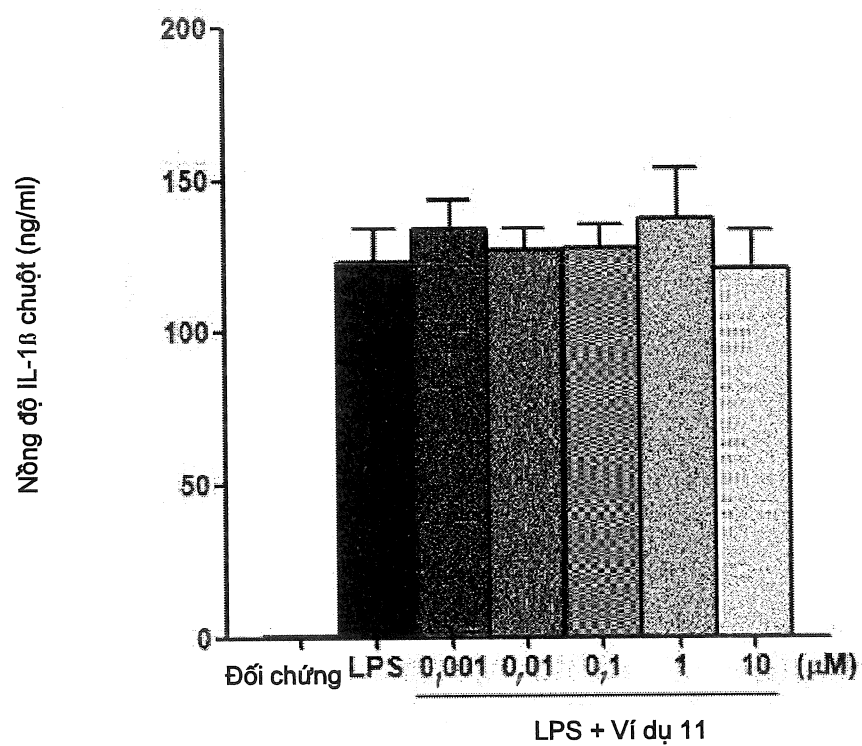


Fig. 8b

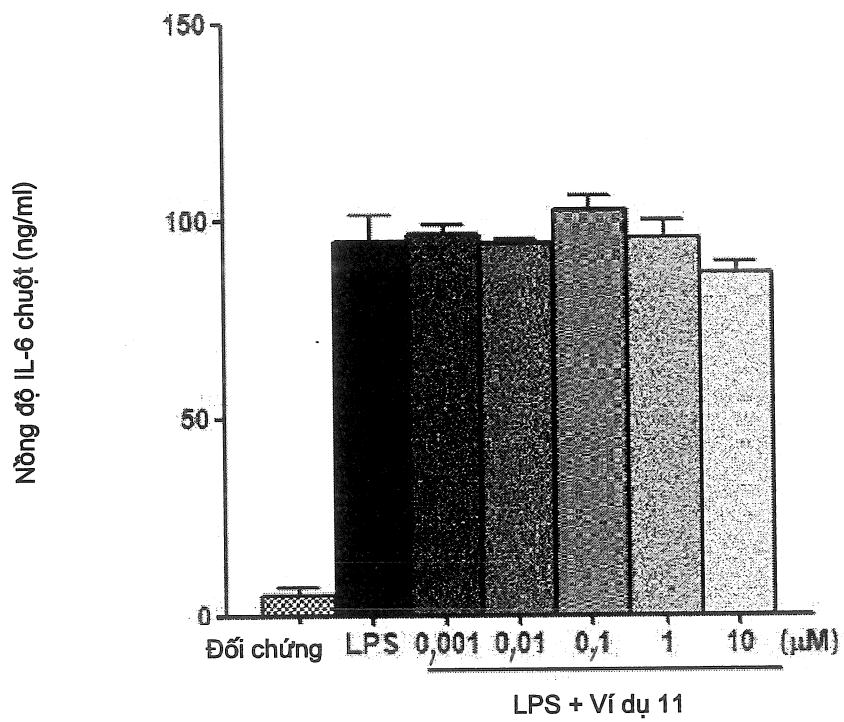


Fig. 8c

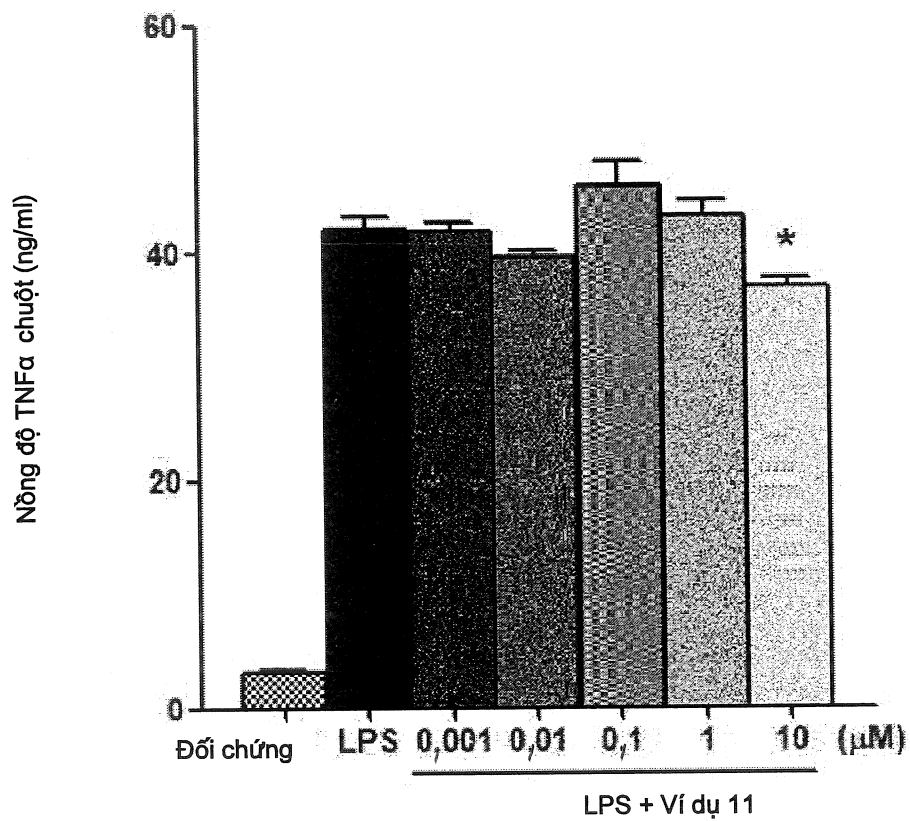


Fig.9a

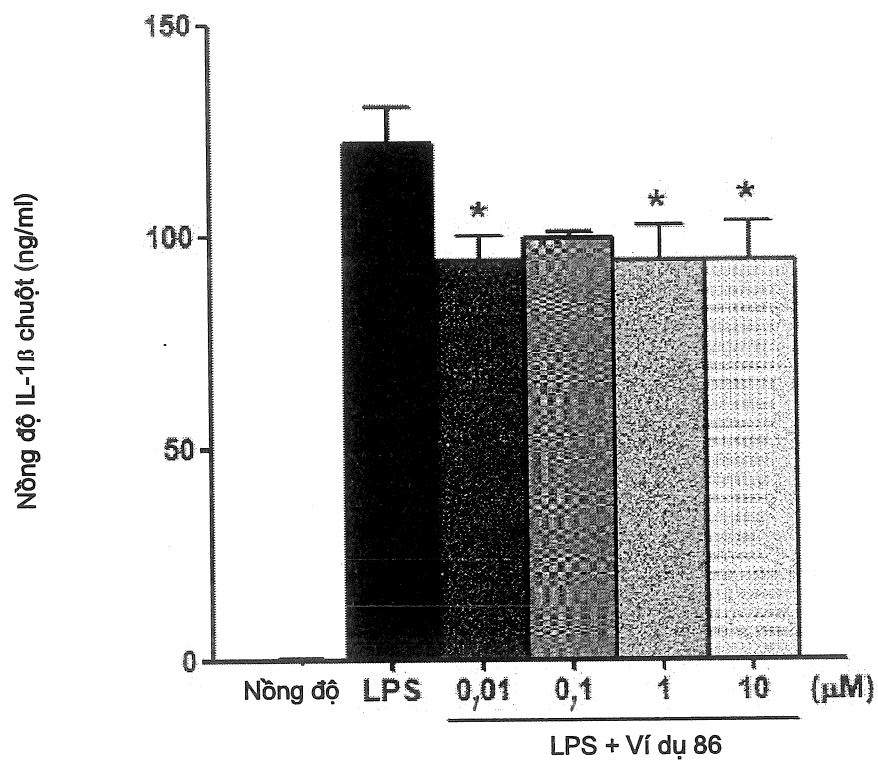


Fig. 9b

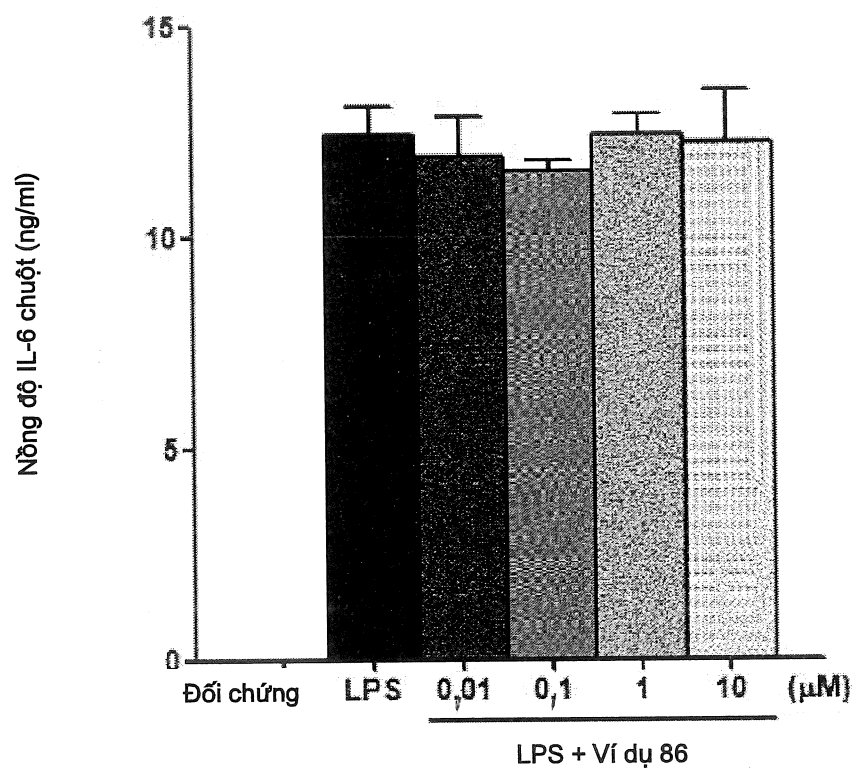


Fig. 9c

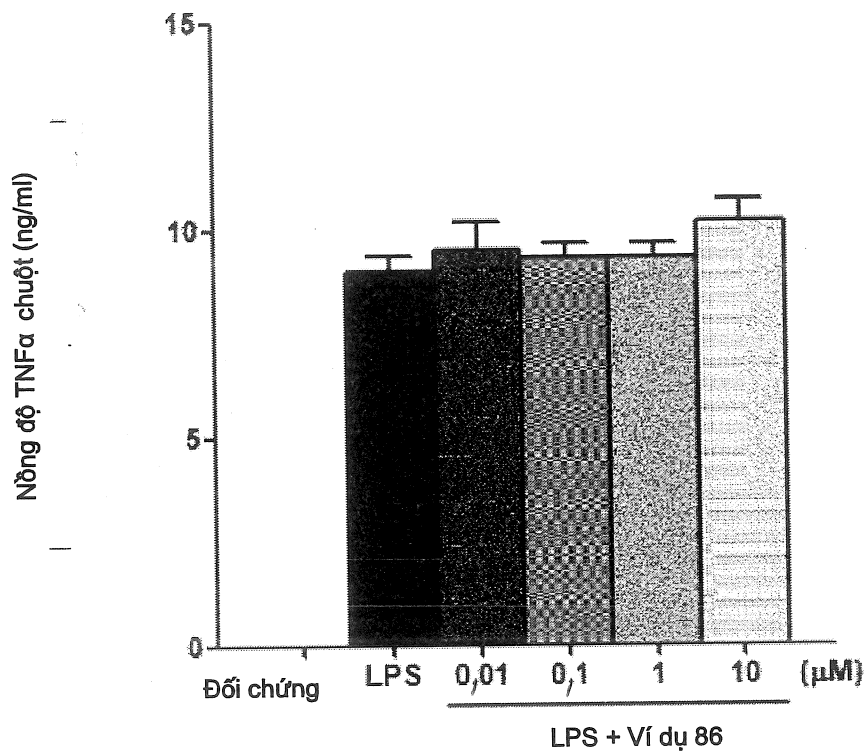


Fig. 10a

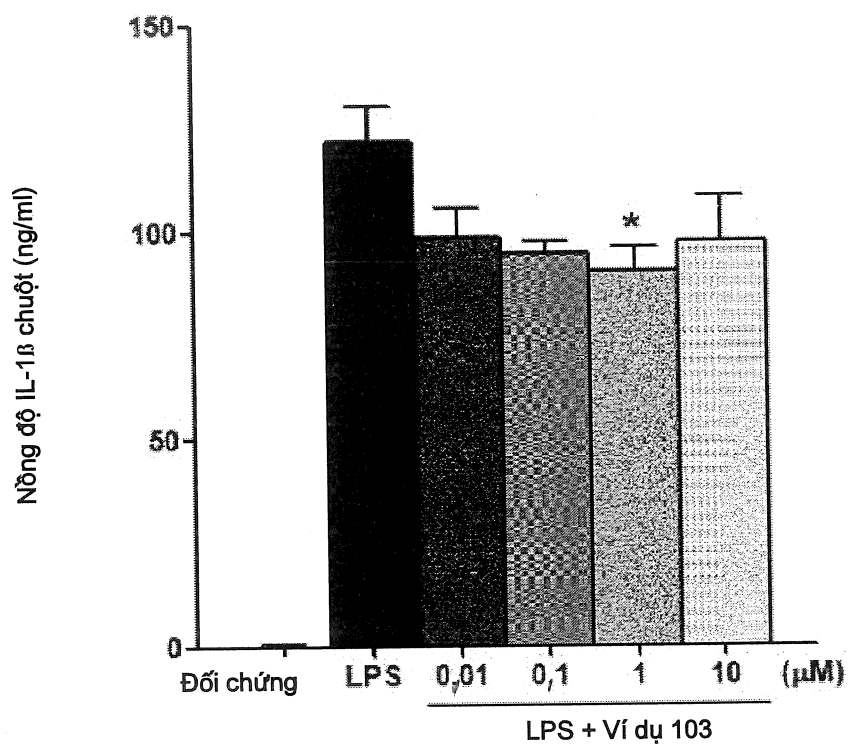


Fig. 10b

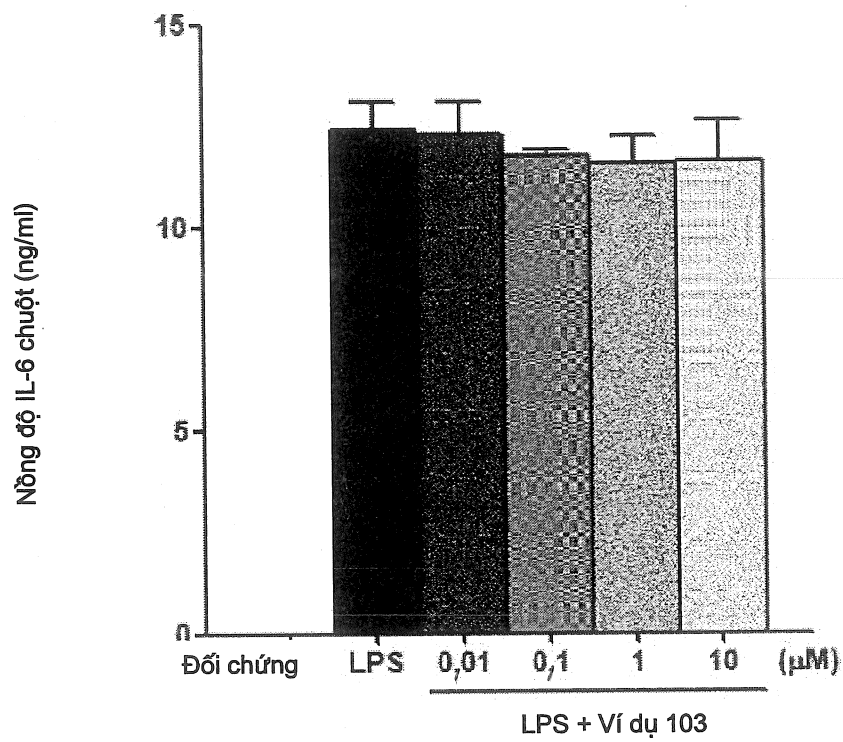


Fig. 10c

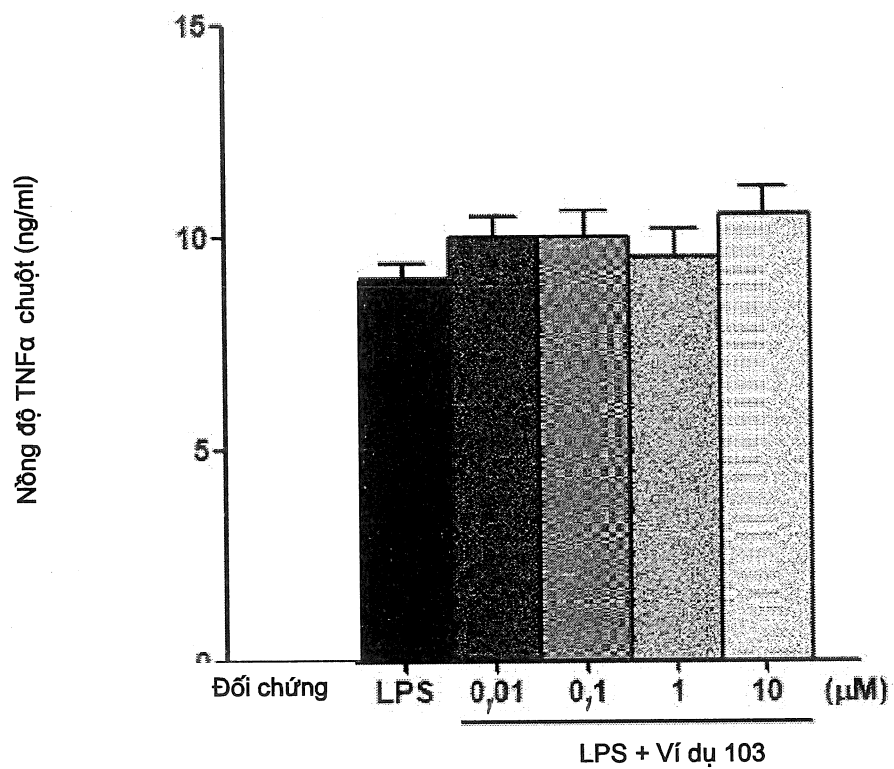


Fig. 11a

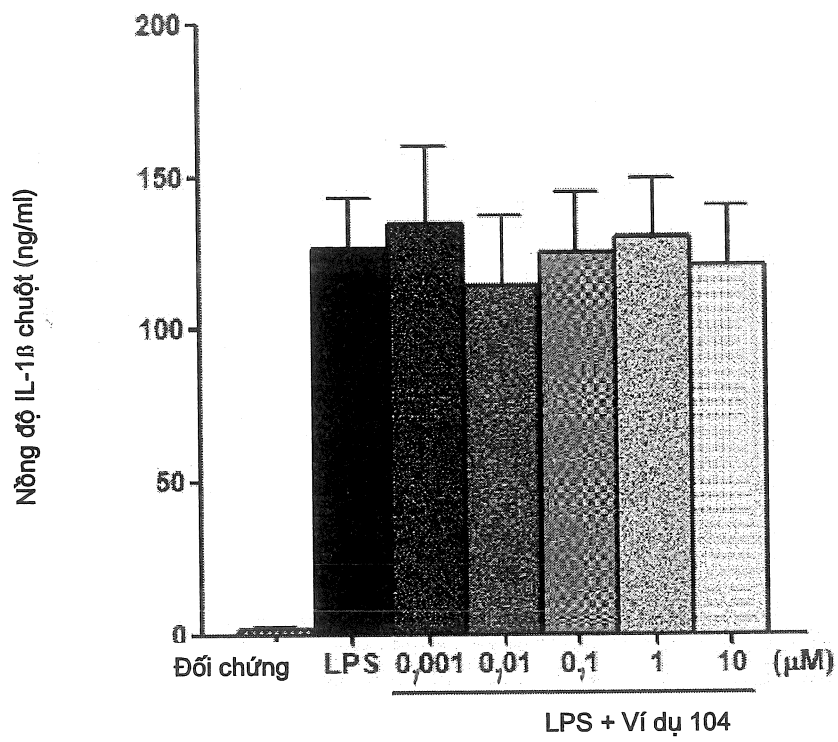


Fig. 11b

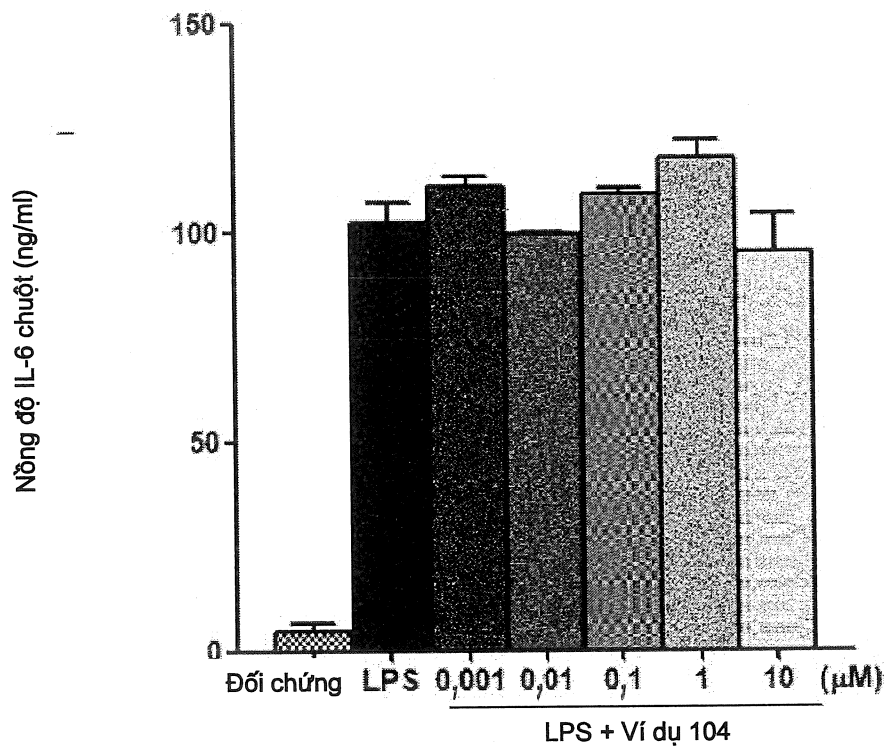


Fig. 11c

