(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7672503号
(P7672503)

(45)発行日　令和7年5月7日(2025.5.7)

(24)登録日　令和7年4月24日(2025.4.24)

(51)国際特許分類

		FI		
C07K 14/605 (2006.01)		C07K	14/605	ZNA
A61K 38/26 (2006.01)		A61K	38/26	
A61K 47/65 (2017.01)		A61K	47/65	
A61P 1/16 (2006.01)		A61P	1/16	

請求項の数　19　（全78頁）

(21)出願番号　特願2023-556580(P2023-556580)
(86)(22)出願日　令和4年5月30日(2022.5.30)
(65)公表番号　特表2024-516070(P2024-516070A)
(43)公表日　令和6年4月12日(2024.4.12)
(86)国際出願番号　PCT/CN2022/095859
(87)国際公開番号　WO2022/247950
(87)国際公開日　令和4年12月1日(2022.12.1)
審査請求日　令和5年11月1日(2023.11.1)
(31)優先権主張番号　202110594662.6
(32)優先日　令和3年5月28日(2021.5.28)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　202110814116.9
(32)優先日　令和3年7月19日(2021.7.19)
最終頁に続く

(73)特許権者　519010293
広東衆生睿創生物科技有限公司
GUANGDONG RAYNOVENT BIOTECH CO.,LTD.
中華人民共和国５１０７００広東省広州市黄埔区神舟路２８８号Ｄ棟５０１室
Room 501, Building D, No. 288, Shenzhou Road, Huangpu District, Guangzhou, Guangdong510700 China
(74)代理人　110002077
園田・小林弁理士法人
(72)発明者　江志▲ガン▼
中華人民共和国上海市浦東新区富特中路
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ポリペプチドの調製およびその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

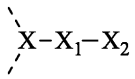
式（ＩＩ）で示され、

ＹＡｉｂＥＧＴ　ＦＴＳＤＹ　ＳＩＡｉｂＬＤ　ＫＩＡＱＫ　ＡＦＶＫＷ　ＬＩＡＧＧ　ＰＳＳＧＡ　ＰＰＰＳ$_0$

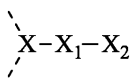
（ＩＩ）

以下のように、

１）ｉ位のアミノ酸がリジン（Ｋ）で置換され、次いでリジン（Ｋ）上のアミノ基がｉ＋３位のリジン（Ｋ）側鎖上のアミノ基と一緒に式



で示される基に連結されるか、またはｊとｊ＋４位のリジン（Ｋ）側鎖上のアミノ基が式

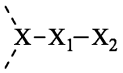


で示される基に連結され、ここで、ｉは１７、ｊは２０であり、かつ

２）式（ＩＩ）で示される配列のポリペプチドの付加的な０～２個のアミノ酸は置換され、

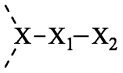
ここで、

ｉ位のアミノ酸がリジン（Ｋ）で置換され、次いでリジン（Ｋ）上のアミノ基がｉ＋３位のリジン（Ｋ）側鎖上のアミノ基と一緒に式



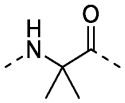
で示される基に連結される場合、式（ＩＩ）のポリペプチドの２１または２４位における０～２個のアミノ酸が置換され、ここで、２１位におけるアミノ酸がグルタミン酸（Ｅ）で置換されるか、２４位におけるアミノ酸がグルタミン酸（Ｅ）、グルタミン（Ｑ）若しくはアラニン（Ａ）で置換されるか、または２１及び２４位におけるアミノ酸が双方ともにグルタミン酸（Ｅ）で置換され；

ｊとｊ＋４位のリジン（Ｋ）側鎖上のアミノ基が式

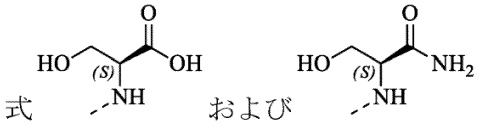


で示される基に連結される場合、式（ＩＩ）のポリペプチドの２１位における０～１個のアミノ酸が置換され、ここで、２１位におけるアミノ酸がグルタミン酸（Ｅ）で置換され；

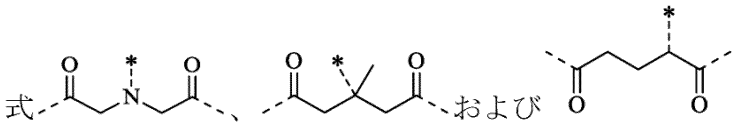
ここで、Ａｉｂの構造は、式



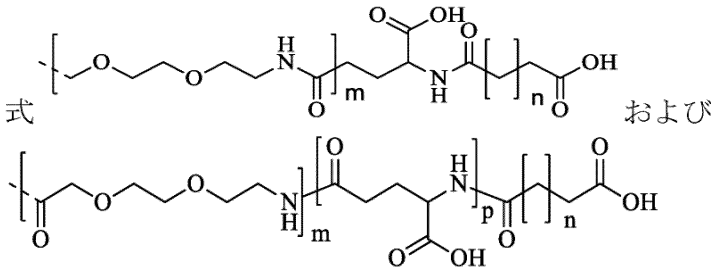
で示される基であり、S_0は、



で示される基からなる群から選択され、Ｘは、



で示される基からなる群から選択され、ここで、「＊」は、X_1に連結された位置を表し、X_1は、単結合、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－および－Ｎ（R_1）－Ｃ（＝Ｏ）－からなる群から選択され、R_1は、ＨおよびＣ$_{1-3}$アルキルからなる群から選択され、X_2は、

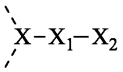


で示される基からなる群から選択され、ｍは、２、３および４から選択され、ｎは、１５、１６、１７、１８および１９から選択され、ｐは、１および２から選択される改変を含む配列を有するポリペプチド。

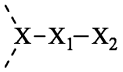
【請求項２】

ポリペプチド配列は、式（Ｐ）で示され、

ＹＡｉｂＥＧＴ ＦＴＳＤＹ ＳＩＡｉｂＬＤ ＫＫＡＱＫ ＡＦＶＫＷ ＬＩＡＧＧ ＰＳＳＧＡ ＰＰＰＳ$_0$
（Ｐ）
以下のように、
１）１７および２０位のリジン（Ｋ）側鎖上のアミノ基が式



で示される基に連結され、かつ
２）式（Ｐ）のポリペプチドの２１または２４位における０～２個のアミノ酸は置換され、ここで、２１位におけるアミノ酸がグルタミン酸（Ｅ）で置換されるか、２４位におけるアミノ酸がグルタミン酸（Ｅ）、グルタミン（Ｑ）若しくはアラニン（Ａ）で置換されるか、または２１及び２４位におけるアミノ酸が双方ともにグルタミン酸（Ｅ）で置換され、
ここで、Ａｉｂ、Ｓ$_0$、Ｘ、Ｘ$_1$及びＸ$_2$は、請求項１に定義されるとおりである、請求項１に記載のポリペプチド。
【請求項３】
以下のように、
１）２０と２４位のリジン（Ｋ）側鎖上のアミノ基が式



で示される基に連結され、かつ
２）式（ＩＩ）のポリペプチドの２１位における０～１個のアミノ酸が置換され、ここで、２１位におけるアミノ酸がグルタミン酸（Ｅ）で置換され、
ここで、Ａｉｂ、Ｓ$_0$、Ｘ、Ｘ$_1$及びＸ$_2$は、請求項１に定義されるとおりである、請求項１に記載のポリペプチド。
【請求項４】
式（ＩＩ－１）、（ＩＩ－２）、（ＩＩＩ－６）、（ＩＶ－７）、（ＩＶ－８）および（ＩＶ－１０）で示され、
ＹＡｉｂＥＧＴ ＦＴＳＤＹ ＳＩＡｉｂＬＤ ＫＩＡＱＫ ＡＦＶＫＷ ＬＩＡＧＧ ＰＳＳＧＡ ＰＰＰＳ－ＮＨ$_2$
（ＩＩ－１）
ＹＡｉｂＥＧＴ ＦＴＳＤＹ ＳＩＡｉｂＬＤ ＫＩＡＱＫ ＥＦＶＫＷ ＬＩＡＧＧ ＰＳＳＧＡ ＰＰＰＳ－ＮＨ$_2$
（ＩＩ－２）
ＹＡｉｂＥＧＴ ＦＴＳＤＹ ＳＩＡｉｂＬＤ ＫＫＡＱＫ ＡＦＶＥＷ ＬＩＡＧＧ ＰＳＳＧＡ ＰＰＰＳ－ＮＨ$_2$
（ＩＩＩ－６）
ＹＡｉｂＥＧＴ ＦＴＳＤＹ ＳＩＡｉｂＬＤ ＫＫＡＱＫ ＡＦＶＱＷ ＬＩＡＧＧ ＰＳＳＧＡ ＰＰＰＳ－ＮＨ$_2$
（ＩＶ－７）
ＹＡｉｂＥＧＴ ＦＴＳＤＹ ＳＩＡｉｂＬＤ ＫＫＡＱＫ ＡＦＶＡＷ ＬＩＡＧＧ ＰＳＳＧＡ ＰＰＰＳ－ＮＨ$_2$
（ＩＶ－８）
ＹＡｉｂＥＧＴ ＦＴＳＤＹ ＳＩＡｉｂＬＤ ＫＫＡＱＫ ＥＦＶＥＷ ＬＩＡＧＧ ＰＳＳＧＡ ＰＰＰＳ－ＮＨ$_2$
（ＩＶ－１０）
以下のように、１７および２０位のリジン（Ｋ）側鎖上のアミノ基または２０および２４位のリジン（Ｋ）側鎖上のアミノ基が式



で示される基に連結され、ここで、Ａｉｂ、Ｘ、Ｘ１およびＸ２は請求項１に定義されるとおりである改変を含む配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項５】

Ｒ１は、Ｈである請求項１～４のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【請求項６】

Ｘ１は、単結合、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－および－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－からなる群から選択される請求項１～４のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【請求項７】

ｍは、２である請求項１～４のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【請求項８】

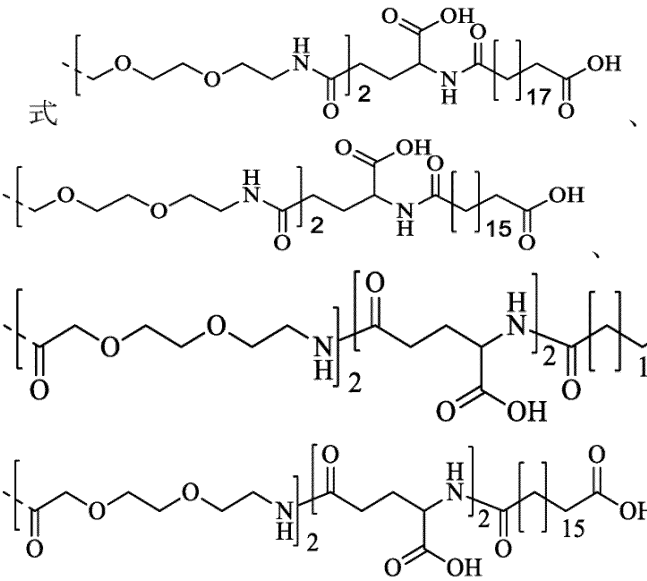
ｎは、１５および１７から選択される請求項１～４のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【請求項９】

ｐは、２である請求項１～４のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【請求項１０】

Ｘ２は、



式

、

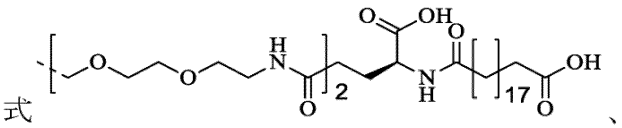
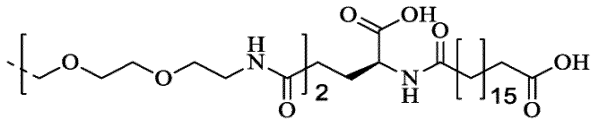
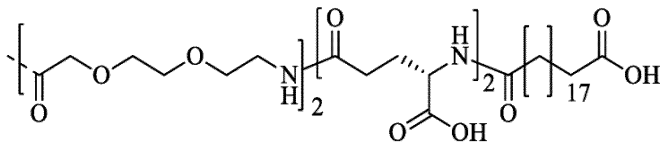
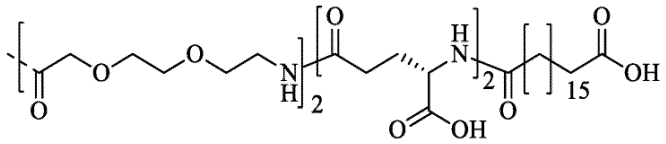
、

および

で示される基からなる群から選択される請求項１～４のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【請求項１１】

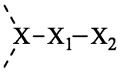
Ｘ２は、

式 、、、および

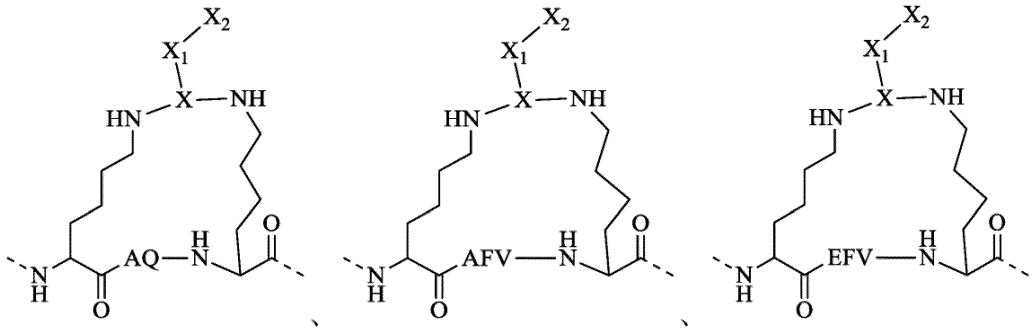
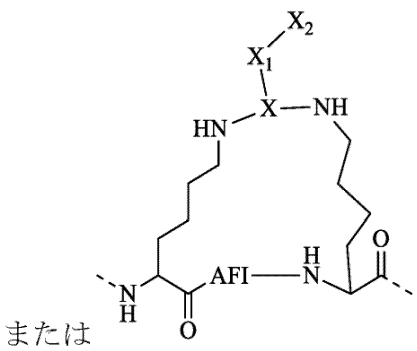
で示される基からなる群から選択される請求項１０に記載のポリペプチド。

【請求項１２】

ｉおよびｉ＋３位のリジン（Ｋ）側鎖上のアミノ基またはｊおよびｊ＋４位のリジン（Ｋ）側鎖上のアミノ基は、式



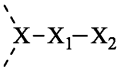
で示される基に連結して、式

、または

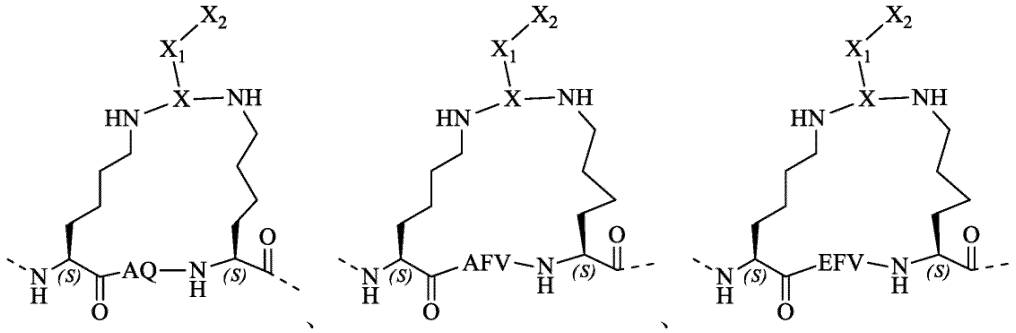
で示される基を形成する請求項１～４のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【請求項１３】

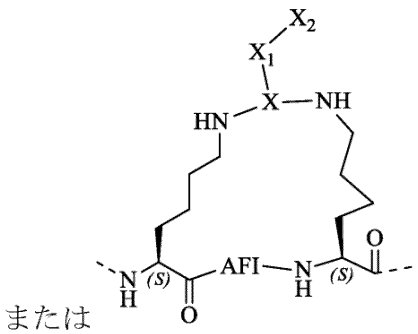
ｉおよびｉ＋３位のリジン（Ｋ）側鎖上のアミノ基またはｊおよびｊ＋４位のリジン（Ｋ）側鎖上のアミノ基は、式



で示される基に連結して式



、

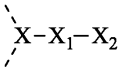


または

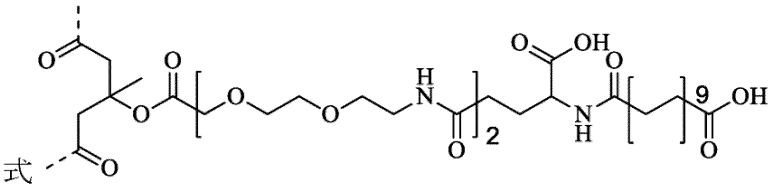
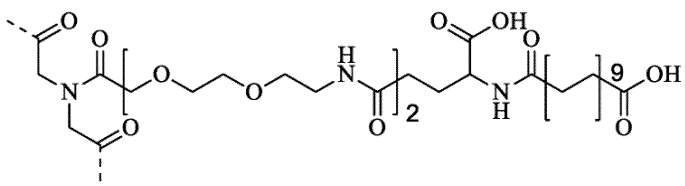
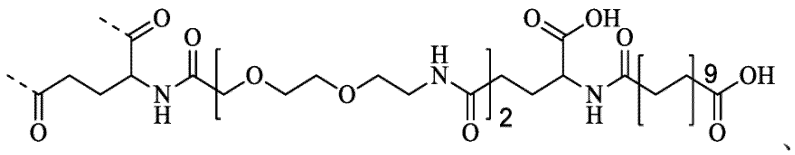
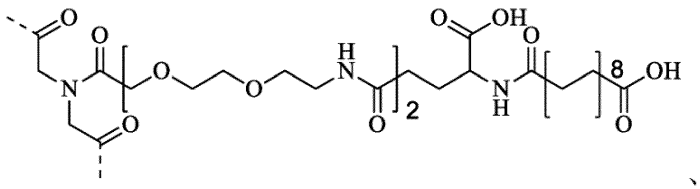
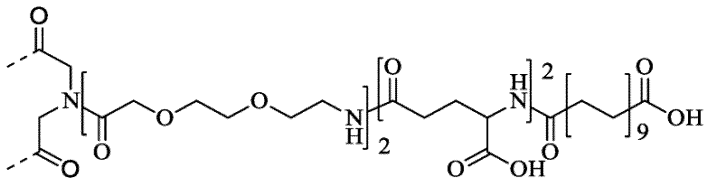
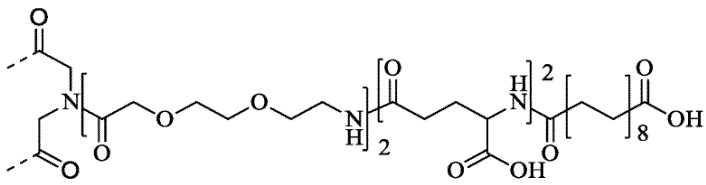
で示される基を形成する請求項１～４のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【請求項１４】

式



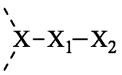
で示される基は、

式、、、、および

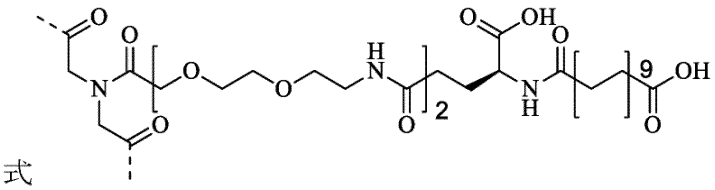
で示される基からなる群から選択される請求項１～４のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【請求項１５】

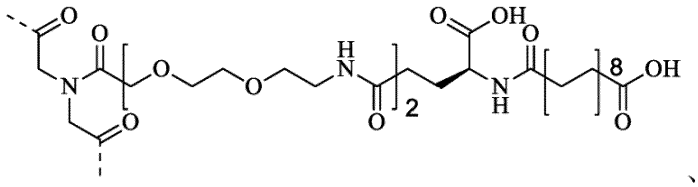
式



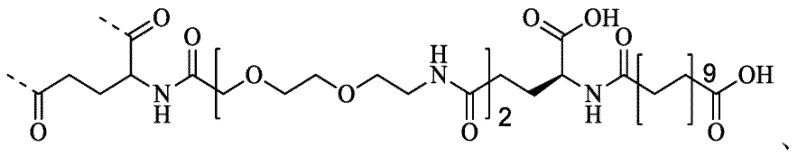
で示される基は、



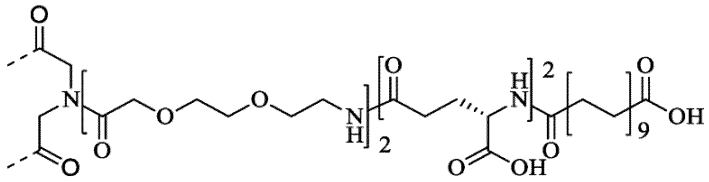
式



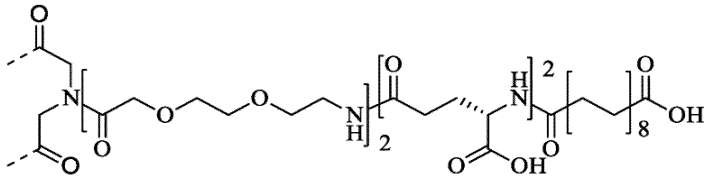
、



、



、

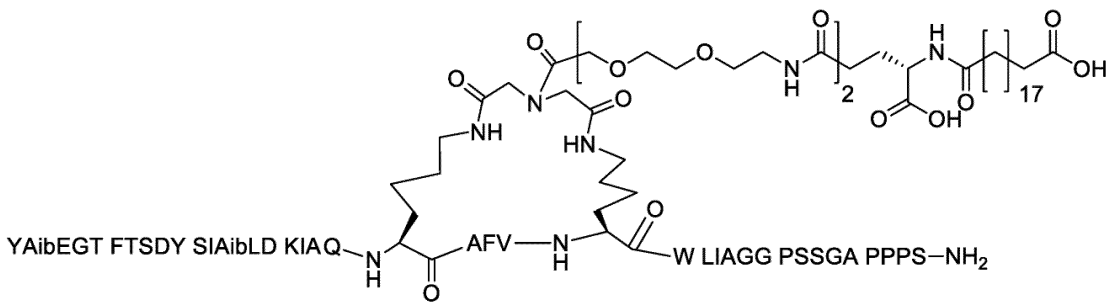


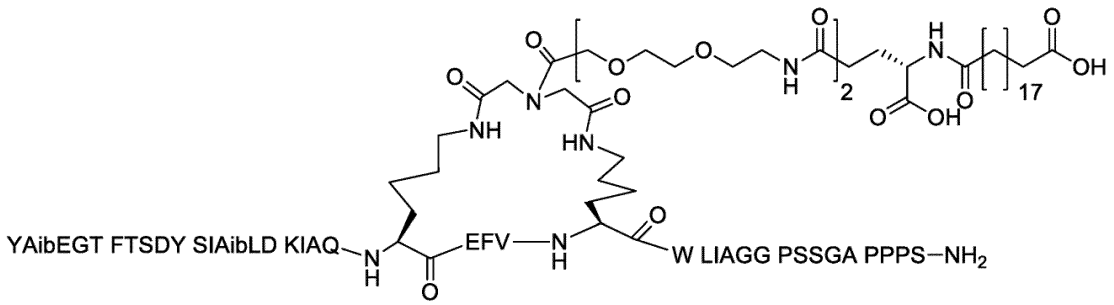
および

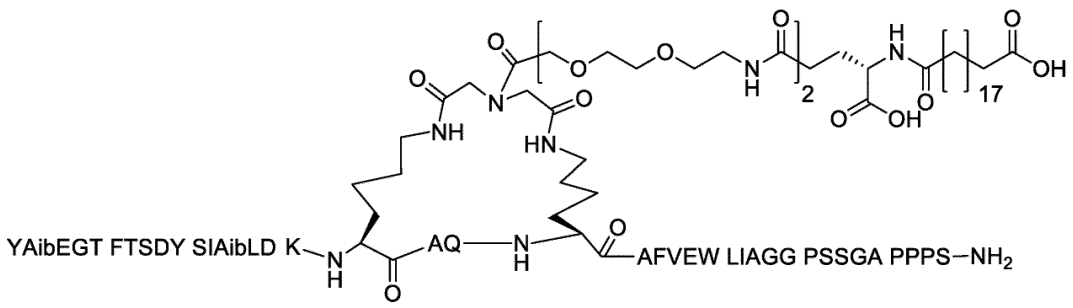
で示される基からなる群から選択される請求項１４に記載のポリペプチド。

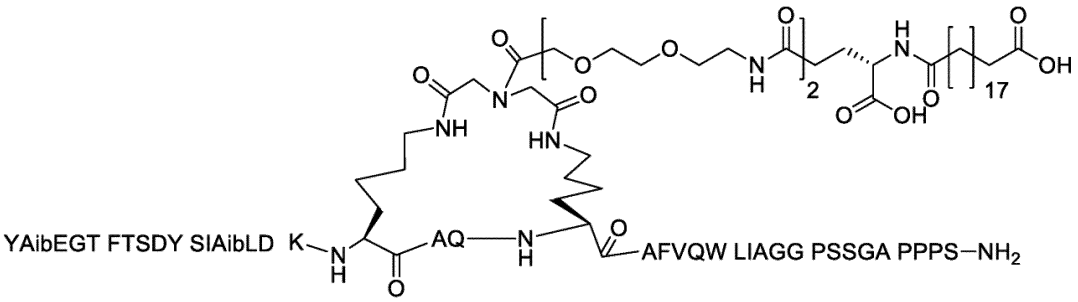
【請求項１６】

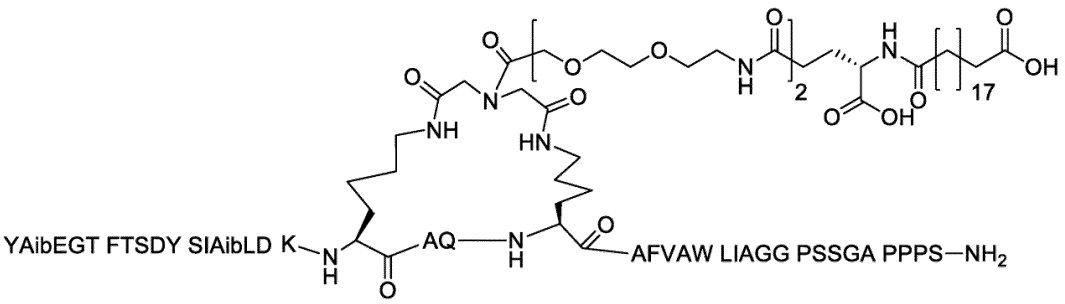
下記式で示されるポリペプチド。

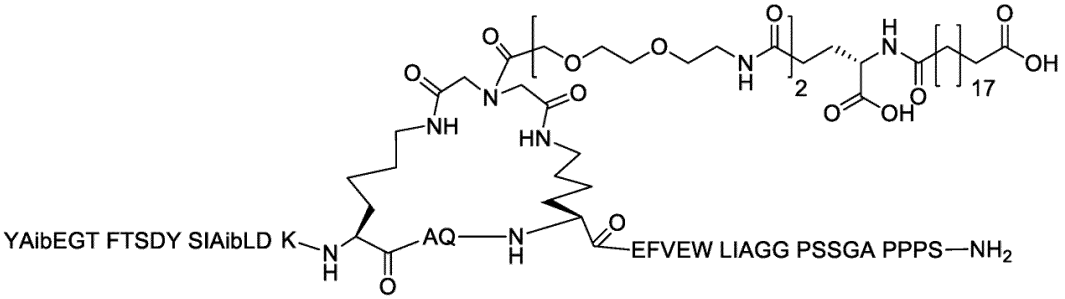

YAibEGT FTSDY SIAibLD KIAQ
AFV
W LIAGG PSSGA PPPS–NH2

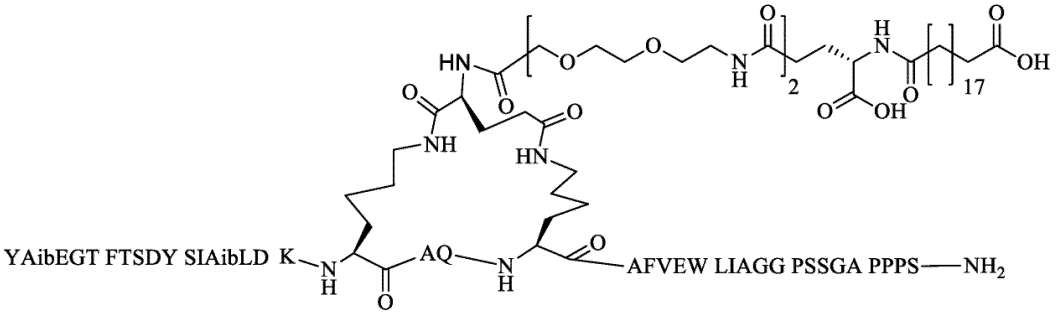

YAibEGT FTSDY SIAibLD KIAQ
EFV
W LIAGG PSSGA PPPS–NH2

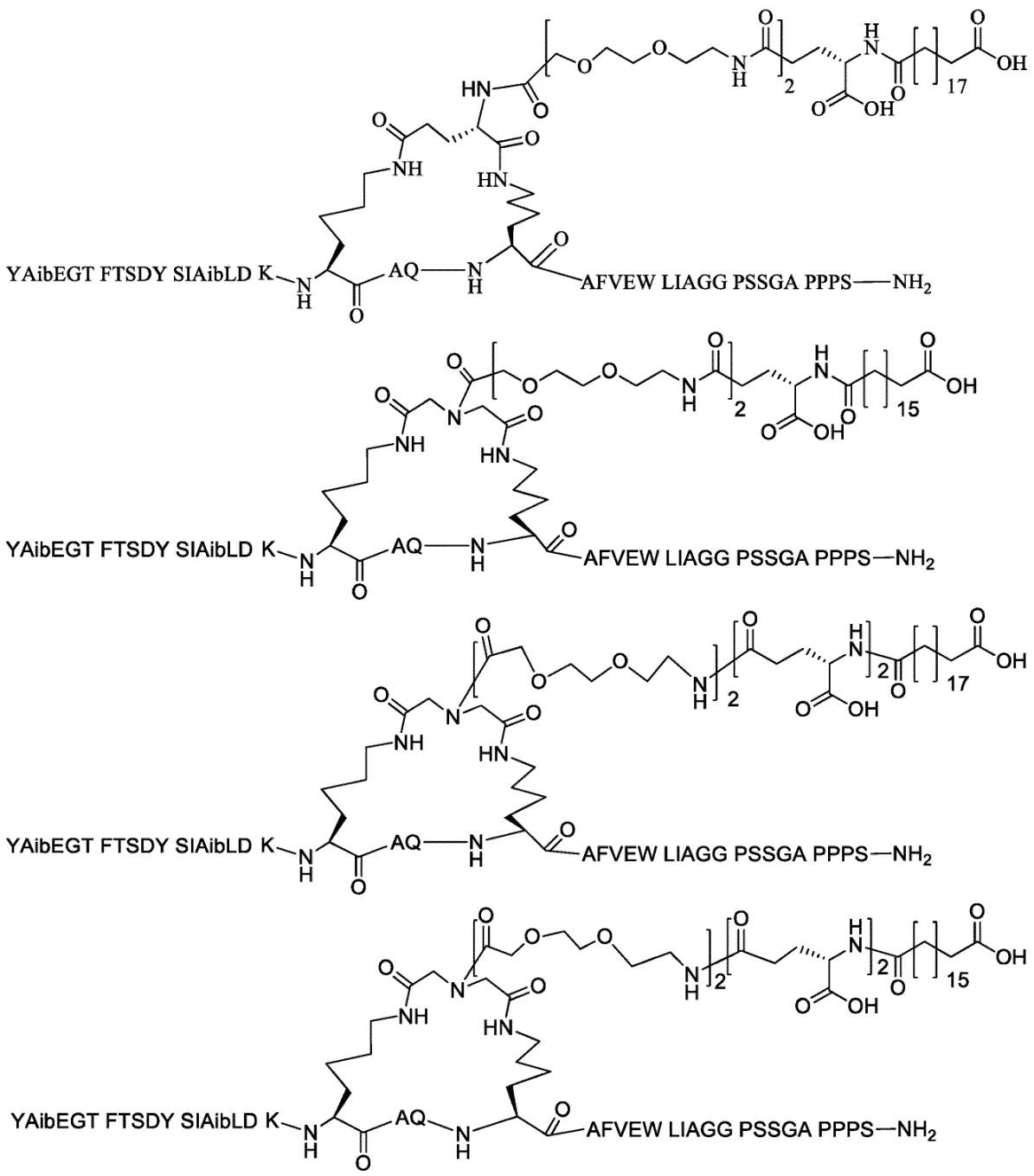

YAibEGT FTSDY SIAibLD K
AQ
AFVEW LIAGG PSSGA PPPS–NH2


YAibEGT FTSDY SIAibLD K
AQ
AFVQW LIAGG PSSGA PPPS—NH2


YAibEGT FTSDY SIAibLD K
AQ
AFVAW LIAGG PSSGA PPPS—NH2

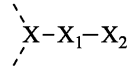

YAibEGT FTSDY SIAibLD K
AQ
EFVEW LIAGG PSSGA PPPS—NH2


YAibEGT FTSDY SIAibLD K
AQ
AFVEW LIAGG PSSGA PPPS—NH2

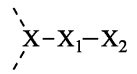


【請求項１７】
活性成分として、治療有効量の請求項１～４のいずれか１項に記載のポリペプチドまたはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。
【請求項１８】
非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）および非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）を治療するための医薬品の調製における、請求項１～４のいずれか１項に記載のポリペプチドもしくはその薬学的に許容される塩または請求項１７に記載の組成物の使用。
【請求項１９】
３日に１回、４日に１回、１週間に１回または２週間に１回の頻度で投与される請求項１～４のいずれか１項に記載のポリペプチドもしくはその薬学的に許容される塩または請求項１７に記載の組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】

【０００１】
本出願は、２０２１年５月２８日出願された中国特許出願２０２１１０５９４６６２６、２０２１年７月１９日出願された中国特許出願ＣＮ２０２１１０８１４１１６９、２０２２年２月１５日出願された中国特許出願ＣＮ２０２２１０１３８８３５８、２０２２年５月１８日出願された中国特許出願ＣＮ２０２２１０５５２０７７４に基づく優先権を主張しており、それらの出願の全内容は参照によりここに組み込まれる。
【０００２】
本発明は、一連のポリペプチドの調製およびその使用に関し、具体的には、式（ＩＩ）で示される配列を有するポリペプチドに関する。
【背景技術】
【０００３】
非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）の世界的な罹患率は２５％と高く、その中に、非アルコール性脂肪肝炎（ＮＡＳＨ）の世界的な罹患率は約３％～８％になっている。ＮＡＳＨの一部の患者は、さらに肝硬化および肝癌に進行し、現在、末期肝疾患や肝移植の主要な原因の一つとなっている。ＮＡＳＨの発病機序は複雑であり、現在、ＦＤＡに承認された当該疾患の治療薬は未だにない。いくつかの前臨床試験によると、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（ＧＩＰ）／グルカゴン様ペプチド－１（ＧＬＰ－１）デュアルアゴニストがＮＡＳＨの治療に使用できることが判明した。イーライリリー社が研究中の医薬品であるＧＬＰ－１／ＧＩＰデュアルアゴニストＴｉｒｚｅｐａｔｉｄｅを臨床研究し、その結果、ＮＡＳＨ関連のトランスアミナーゼなどの関連マーカーを改善し、ＮＡＳＨの治療法としての可能性を示すことがわかる。
【０００４】
ＧＬＰ－１アゴニストは、多経路相乗効果によりＮＡＳＨを治療することができる。例えば、ＧＬＰ－１アゴニストは、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）－α、インターロイキンＩＬ－１β、ＩＬ－６、ＣＤ１６３およびｈｓＣＲＰの循環レベルを低減し、抗炎症効果を達成する。ＧＩＰは小腸の神経内分泌Ｋ細胞から分泌されるポリペプチドであり、ＧＬＰ－１アゴニスト治療に基づいて、肝臓の脂質合成をさらに緩和させることができるため、ＧＬＰ－１／ＧＩＰデュアルアゴニストはＮＡＳＨの治療において相乗的な効果をもたらす。
【発明の概要】
【０００５】
本発明は、式（ＩＩ）で示され、
ＹＡｉｂＥＧＴ　ＦＴＳＤＹ　ＳＩＡｉｂＬＤ　ＫＩＡＱＫ　ＡＦＶＫＷ　ＬＩＡＧＧ　ＰＳＳＧＡ　ＰＰＰＳ$_0$
（ＩＩ）
以下のように、
１）ｉおよびｉ＋３位のリジン側鎖上のアミノ基またはｊおよびｊ＋４位のリジン側鎖上のアミノ基が

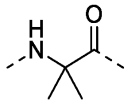


に連結され、ここで、ｉは１７であり（すなわち、ｉが１７の場合、まず１７位のイソロイシンがリジンに置換され、次にその側鎖上のアミノ基が２０位のリジン側鎖上のアミノ基と一緒に



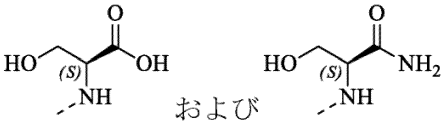
に連結される）、またはここで、ｊは２０であり、かつ
２）式（ＩＩ）で示される一連のポリペプチドの付加的な０～２個のアミノ酸は置換され、
ここで、

Ａｉｂの構造は、



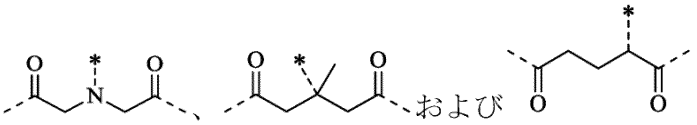
であり、

S_0は、



から選択され、

Ｘは、

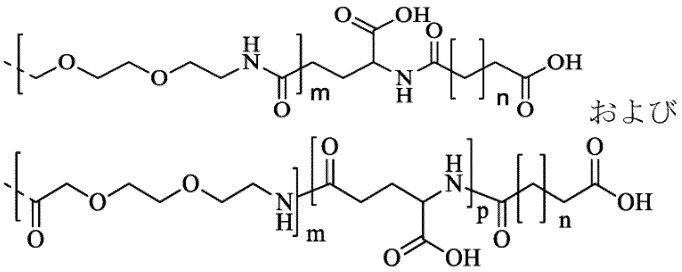


から選択され、ここで、「＊」は、X_1に連結された位置を表し、

X_1は、単結合、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－および－Ｎ（R_1）－Ｃ（＝Ｏ）－から選択され、

R_1は、ＨおよびC_{1-3}アルキルから選択され、

X_2は、



から選択され、

ｍは、２、３および４から選択され、

ｎは、１５、１６、１７、１８および１９から選択され、

ｐは、１および２から選択される改変を含む配列を有するポリペプチドを提供した。

【０００６】

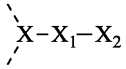
本発明は、式（Ｐ）で示され、

ＹＡｉｂＥＧＴ　ＦＴＳＤＹ　ＳＩＡｉｂＬＤ　ＫＫＡＱＫ　ＡＦＶＫＷ　ＬＩＡＧＧ　ＰＳＳＧＡ　ＰＰＰS_0

（Ｐ）

以下のように、

１）１７および２０位のリジン側鎖上のアミノ基が

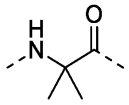


に連結され、かつ

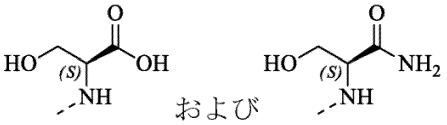
２）式（Ｐ）で示される配列を有するポリペプチドの０～２個のアミノ酸は置換され、

ここで、

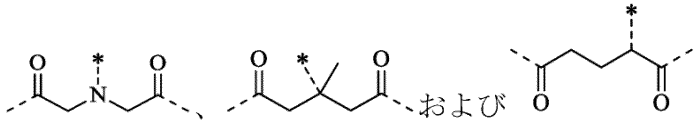
Ａｉｂの構造は、



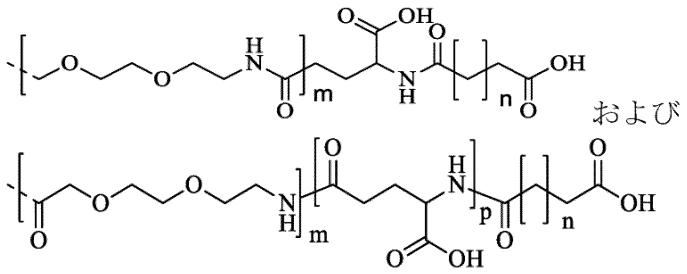
であり、
S_0は、



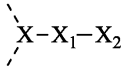
から選択され、
Xは、



から選択され、ここで、「＊」は、X_1に連結された位置を表し、
X_1は、単結合、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－および－Ｎ（R_1）－Ｃ（＝Ｏ）－から選択され、
R_1は、ＨおよびC_{1-3}アルキルから選択され、
X_2は、

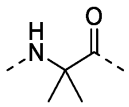


から選択され、
ｍは、２、３および４から選択され、
ｎは、１５、１６、１７、１８および１９から選択され、
ｐは、１および２から選択される改変を含む配列を有するポリペプチドを提供した。
【０００７】
本発明は、式（ＩＩ）で示され、
ＹＡｉｂＥＧＴ　ＦＴＳＤＹ　ＳＩＡｉｂＬＤ　ＫＩＡＱＫ　ＡＦＶＫＷ　ＬＩＡＧＧ　ＰＳＳＧＡ　ＰＰＰS_0
（ＩＩ）
以下のように、
１）ｉおよびｉ＋３位のリジン側鎖上のアミノ基またはｊおよびｊ＋４位のリジン側鎖上のアミノ基が

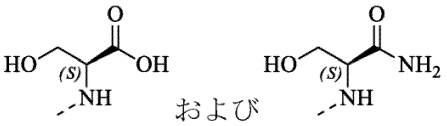


に連結され、ここで、ｉは１７であり、ｊは２０であり（まず１７位のイソロイシンがリジンに置換され、次にその側鎖上のアミノ基が２０位のリジン側鎖上のアミノ基に連結される）、かつ
２）式（ＩＩ）で示される一連のポリペプチドの付加的な０～２個のアミノ酸は置換さ

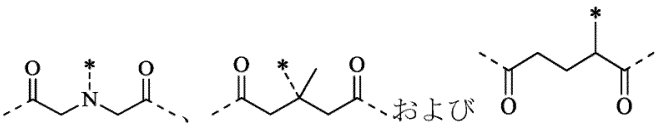
れ、
ここで、
Ａｉｂの構造は、



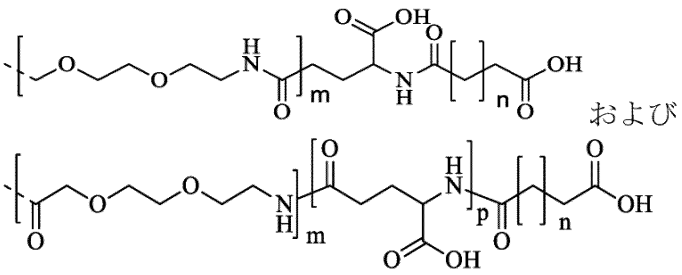
であり、
Ｓ０は、



から選択され、
Ｘは、

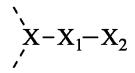


から選択され、ここで、「＊」は、Ｘ１に連結された位置を表し、
Ｘ１は、単結合、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－および－Ｎ（Ｒ１）－Ｃ（＝Ｏ）－から選択され、
Ｒ１は、ＨおよびＣ１－３アルキルから選択され、
Ｘ２は、



から選択され、
ｍは、２、３および４から選択され、
ｎは、１５、１６、１７、１８および１９から選択され、
ｐは、１および２から選択される改変を含む配列を有するポリペプチドを提供した。
【０００８】
本発明のいくつかの局面において、上記のポリペプチドの２１、２３または２４位における０～２個のアミノ酸は置換され、残りの変数は本発明で定義されるとおりである。
【０００９】
本発明のいくつかの局面において、上記のポリペプチドは、式（ＩＩ－１）、（ＩＩ－２）、（ＩＩ－３）、（ＩＩ－４）、（ＩＩＩ－６）、（ＩＶ－７）、（ＩＶ－８）、（ＩＶ－９）および（ＩＶ－１０）で示され、
ＹＡｉｂＥＧＴ　ＦＴＳＤＹ　ＳＩＡｉｂＬＤ　ＫＩＡＱＫ　ＡＦＶＫＷ　ＬＩＡＧＧ　ＰＳＳＧＡ　ＰＰＰＳ－ＮＨ２
（ＩＩ－１）
ＹＡｉｂＥＧＴ　ＦＴＳＤＹ　ＳＩＡｉｂＬＤ　ＫＩＡＱＫ　ＥＦＶＫＷ　ＬＩＡＧＧ　ＰＳＳＧＡ　ＰＰＰＳ－ＮＨ２

（ＩＩ－２）
ＹＡｉｂＥＧＴ　ＦＴＳＤＹ　ＳＩＡｉｂＬＤ　ＫＩＡＱＫ　ＡＦＩＫＷ　ＬＩＡＧＧ　ＰＳＳＧＡ　ＰＰＰＳ－ＮＨ$_2$
（ＩＩ－３）
ＹＡｉｂＥＧＴ　ＦＴＳＤＹ　ＳＩＡｉｂＬＤ　ＫＩＡＱＫ　ＡＦＶＫＷ　ＬＬＡＧＧ　ＰＳＳＧＡ　ＰＰＰＳ－ＮＨ$_2$
（ＩＩ－４）
ＹＡｉｂＥＧＴ　ＦＴＳＤＹ　ＳＩＡｉｂＬＤ　ＫＫＡＱＫ　ＡＦＶＥＷ　ＬＩＡＧＧ　ＰＳＳＧＡ　ＰＰＰＳ－ＮＨ$_2$
（ＩＩＩ－６）
ＹＡｉｂＥＧＴ　ＦＴＳＤＹ　ＳＩＡｉｂＬＤ　ＫＫＡＱＫ　ＡＦＶＱＷ　ＬＩＡＧＧ　ＰＳＳＧＡ　ＰＰＰＳ－ＮＨ$_2$
（ＩＶ－７）
ＹＡｉｂＥＧＴ　ＦＴＳＤＹ　ＳＩＡｉｂＬＤ　ＫＫＡＱＫ　ＡＦＶＡＷ　ＬＩＡＧＧ　ＰＳＳＧＡ　ＰＰＰＳ－ＮＨ$_2$
（ＩＶ－８）
ＹＡｉｂＥＧＴ　ＦＴＳＤＹ　ＳＩＡｉｂＬＤ　ＫＫＡＱＫ　ＡＦＶＩＷ　ＬＩＡＧＧ　ＰＳＳＧＡ　ＰＰＰＳ－ＮＨ$_2$
（ＩＶ－９）
ＹＡｉｂＥＧＴ　ＦＴＳＤＹ　ＳＩＡｉｂＬＤ　ＫＫＡＱＫ　ＥＦＶＥＷ　ＬＩＡＧＧ　ＰＳＳＧＡ　ＰＰＰＳ－ＮＨ$_2$
（ＩＶ－１０）
以下のように、
１７および２０位のリジン側鎖上のアミノ基または２０および２４位のリジン側鎖上のアミノ基が



に連結され、
ここで、
Ａｉｂ、Ｘ、Ｘ$_1$およびＸ$_2$が本発明で定義されるとおりである改変を含む配列を有する。

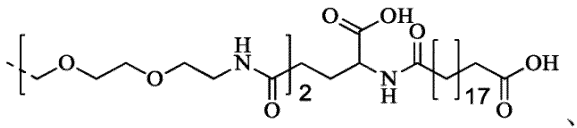
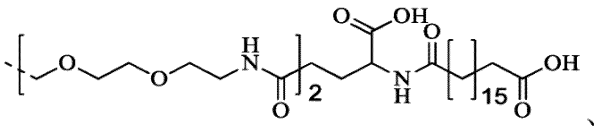
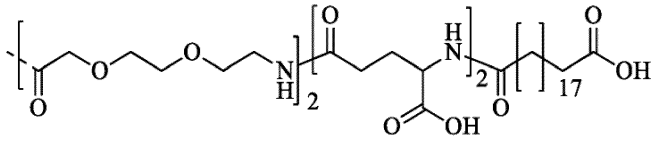
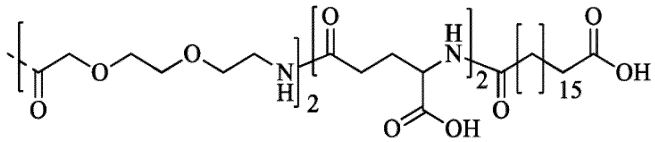
【００１０】
本発明のいくつかの局面において、上記のＲ$_1$は、Ｈから選択され、残りの変数は本発明で定義されるとおりである。

【００１１】
本発明のいくつかの局面において、上記のＸ$_1$は、単結合、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－および－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－から選択され、残りの変数は本発明で定義されるとおりである。

【００１２】
本発明のいくつかの局面において、上記のｍは、２から選択され、残りの変数は本発明で定義されるとおりである。

【００１３】
本発明のいくつかの局面において、上記のｎは、１５および１７から選択され、残りの変数は本発明で定義されるとおりである。

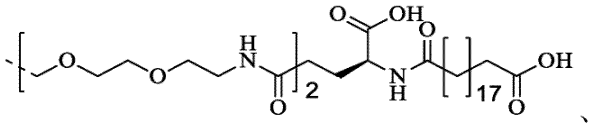
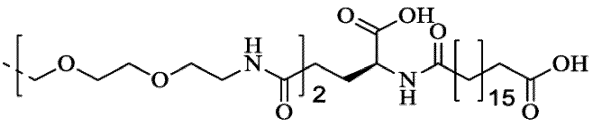
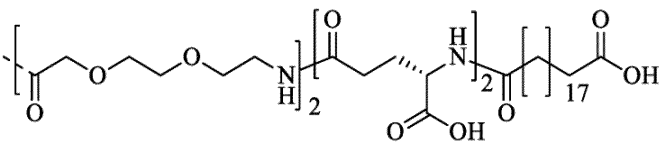
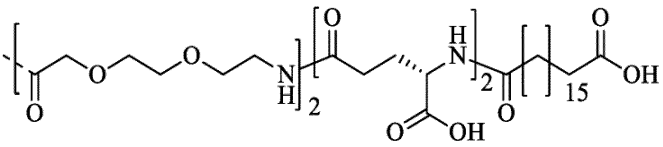
【００１４】
本発明のいくつかの局面において、上記のＸ$_2$は、


、

、

および


から選択され、残りの変数は本発明で定義されるとおりである。

【００１５】

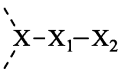
本発明のいくつかの局面において、上記のＸ$_2$は、


、

、

および


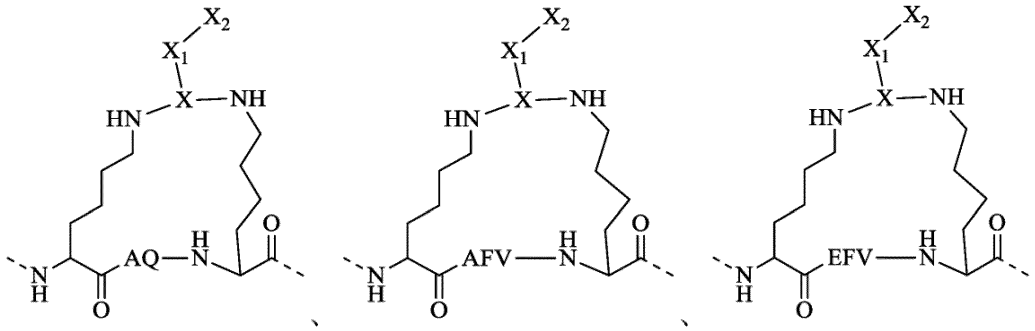
から選択され、残りの変数は本発明で定義されるとおりである。

【００１６】

本発明のいくつかの局面において、上記のｉおよびｉ＋３位のリジン側鎖上のアミノ基またはｊおよびｊ＋４位のリジン側鎖上のアミノ基は



に連結して、

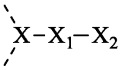


または

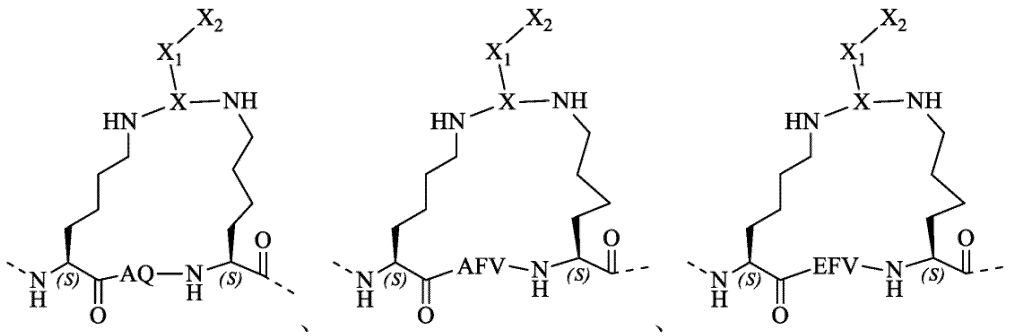
を形成し、残りの変数は本発明で定義されるとおりである。

【００１７】

本発明のいくつかの局面において、上記のｉおよびｉ＋３位のリジン側鎖上のアミノ基またはｊおよびｊ＋４位のリジン側鎖上のアミノ基は



に連結して、

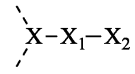


または

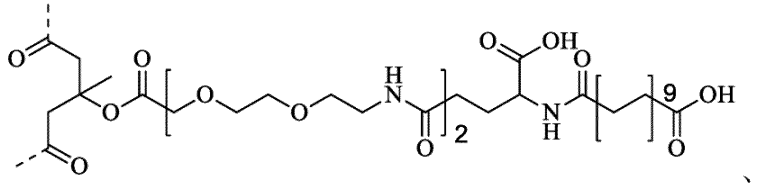
を形成し、残りの変数は本発明で定義されるとおりである。

【００１８】

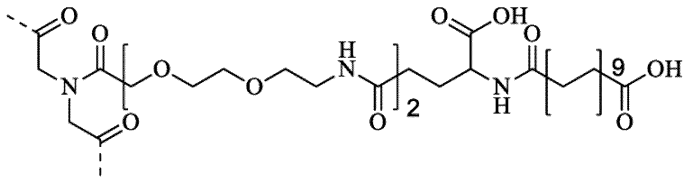
本発明のいくつかの局面において、上記の



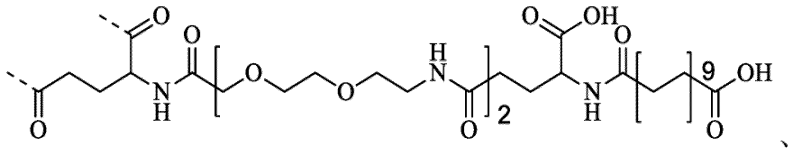
は、



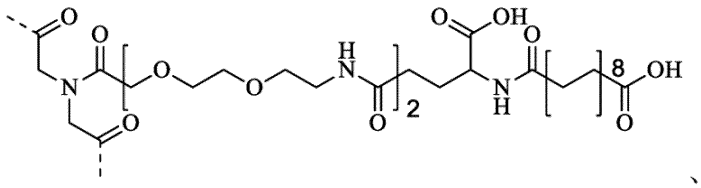
、



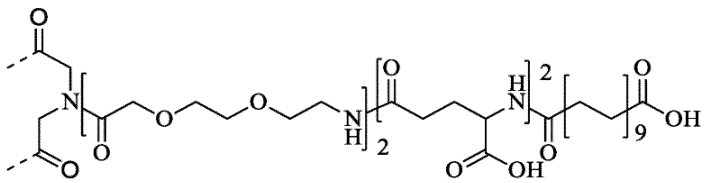
、



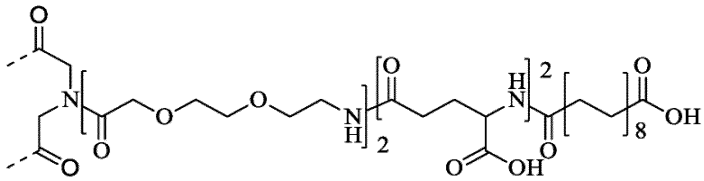
、



、



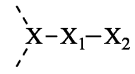
および



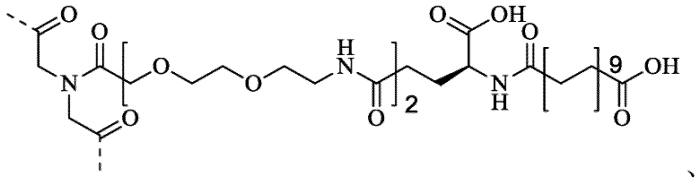
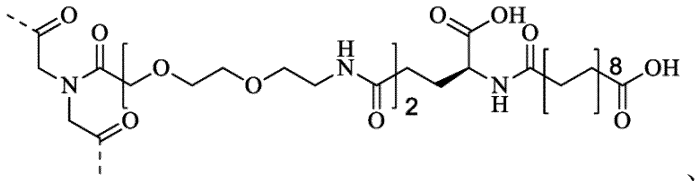
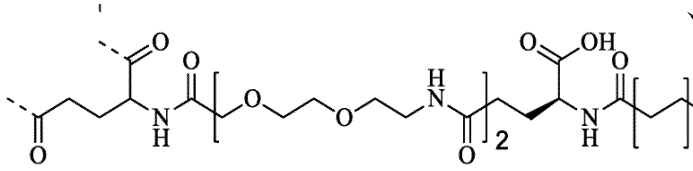
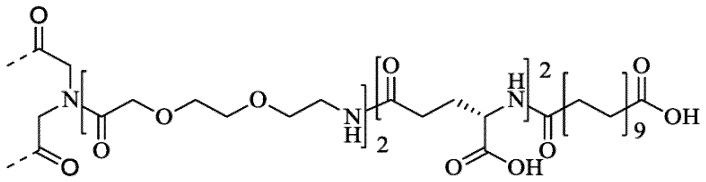
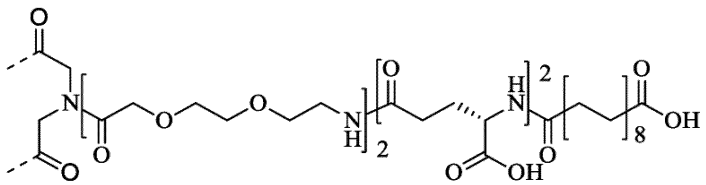
から選択され、残りの変数は本発明で定義されるとおりである。

【００１９】

本発明のいくつかの局面において、上記の



は、


、

、

、

および


から選択され、残りの変数は本発明で定義されるとおりである。

【００２０】

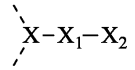
本発明は、式（ＩＩ）で示され、

ＹＡｉｂＥＧＴ　ＦＴＳＤＹ　ＳＩＡｉｂＬＤ　ＫＩＡＱＫ　ＡＦＶＫＷ　ＬＩＡＧＧ　ＰＳＳＧＡ　ＰＰＰＳ$_0$

（ＩＩ）

以下のように、

１）ｉおよびｉ＋３位のリジン側鎖上のアミノ基またはｊおよびｊ＋４位のリジン側鎖上のアミノ基は

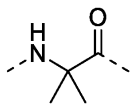


に連結され、ここで、ｉは１７、ｊは２０であり、

２）式（ＩＩ）で示されるポリペプチドの０～２個のアミノ酸は置換され、

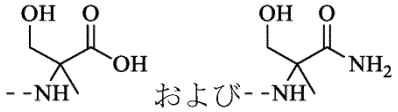
ここで、

Ａｉｂの構造は、

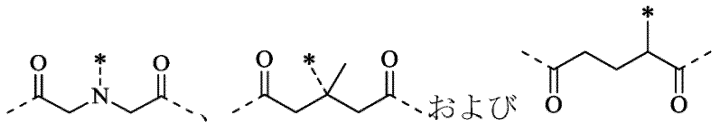


であり、

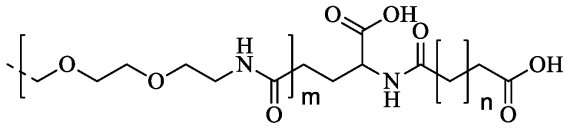
Ｓ$_0$は、



から選択され、
Ｘは、



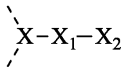
から選択され、ここで、「＊」は、Ｘ$_1$に連結された位置を表し、
Ｘ$_1$は、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－および－Ｎ（Ｒ$_1$）－Ｃ（＝Ｏ）－から選択され、
Ｒ$_1$は、ＨおよびＣ$_{1-3}$アルキルから選択され、
Ｘ$_2$は、



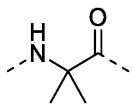
から選択され、
ｍは、２、３および４から選択され、
ｎは、１５、１６、１７、１８および１９から選択される改変を含む配列を有するポリペプチドを提供した。

【００２１】

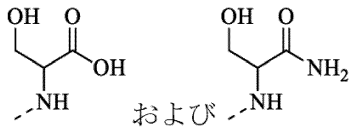
本発明は、式（ＩＩ）で示され、
ＹＡｉｂＥＧＴ　ＦＴＳＤＹ　ＳＩＡｉｂＬＤ　ＫＩＡＱＫ　ＡＦＶＫＷ　ＬＩＡＧＧ　ＰＳＳＧＡ　ＰＰＰＳ$_0$
（ＩＩ）
以下のように、
１）ｉおよびｉ＋３位のリジン側鎖上のアミノ基またはｊおよびｊ＋４位のリジン側鎖上のアミノ基は



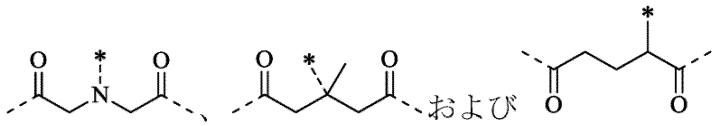
に連結され、ここで、ｉは１７、ｊは２０であり、
２）式（ＩＩ）で示されるポリペプチドの０～１個のアミノ酸は置換され、
ここで、
Ａｉｂの構造は、



であり、
Ｓ$_0$は、



から選択され、
Ｘは、

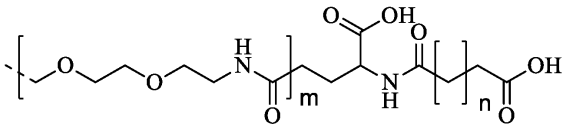


から選択され、ここで、「＊」は、X_1に連結された位置を表し、

X_1は、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－および－Ｎ（R_1）－Ｃ（＝Ｏ）－から選択され、

R_1は、ＨおよびC_{1-3}アルキルから選択され、

X_2は、



から選択され、

ｍは、２、３および４から選択され、

ｎは、１５、１６、１７、１８および１９から選択される改変を含む配列を有するポリペプチドを提供した。

【００２２】

本発明のいくつかの局面において、上記のポリペプチドは、式（ＩＩ－１）、（ＩＩ－２）、（ＩＩ－３）、（ＩＩ－４）、（ＩＩ－５）および（ＩＩＩ－６）で示され、

ＹＡｉｂＥＧＴ　ＦＴＳＤＹ　ＳＩＡｉｂＬＤ　ＫＩＡＱＫ　ＡＦＶＫＷ　ＬＩＡＧＧ　ＰＳＳＧＡ　ＰＰＰＳ－NH_2

（ＩＩ－１）

ＹＡｉｂＥＧＴ　ＦＴＳＤＹ　ＳＩＡｉｂＬＤ　ＫＩＡＱＫ　ＥＦＶＫＷ　ＬＩＡＧＧ　ＰＳＳＧＡ　ＰＰＰＳ－NH_2

（ＩＩ－２）

ＹＡｉｂＥＧＴ　ＦＴＳＤＹ　ＳＩＡｉｂＬＤ　ＫＩＡＱＫ　ＡＦＩＫＷ　ＬＩＡＧＧ　ＰＳＳＧＡ　ＰＰＰＳ－NH_2

（ＩＩ－３）

ＹＡｉｂＥＧＴ　ＦＴＳＤＹ　ＳＩＡｉｂＬＤ　ＫＩＡＱＫ　ＡＦＶＫＷ　ＬＬＡＧＧ　ＰＳＳＧＡ　ＰＰＰＳ－NH_2

（ＩＩ－４）

ＹＡｉｂＥＧＴ　ＦＴＳＤＹ　ＳＩＡｉｂＬＤ　ＫＫＡＱＫ　ＡＦＶＫＷ　ＬＩＡＧＧ　ＰＳＳＧＡ　ＰＰＰＳ－NH_2

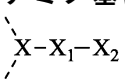
（ＩＩ－５）

ＹＡｉｂＥＧＴ　ＦＴＳＤＹ　ＳＩＡｉｂＬＤ　ＫＫＡＱＫ　ＡＦＶＥＷ　ＬＩＡＧＧ　ＰＳＳＧＡ　ＰＰＰＳ－NH_2

（ＩＩＩ－６）

以下のように、

１７および２０位のリジン側鎖上のアミノ基または２０および２４位のリジン側鎖上のアミノ基は

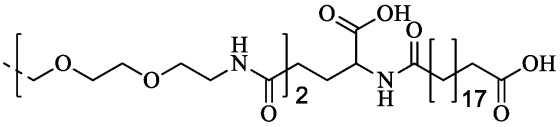


に連結され、

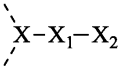
ここで、

Ａｉｂ、Ｘ、X_1およびX_2が本発明で定義されるとおりである改変を含む配列を有する。

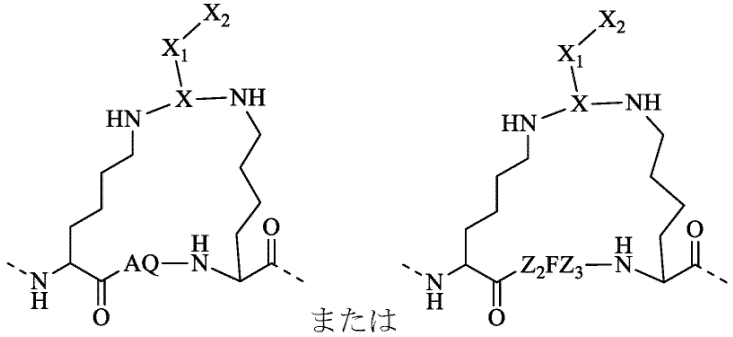
【００２３】
本発明のいくつかの局面において、上記のR_1は、Ｈから選択され、残りの変数は本発明で定義されるとおりである。
【００２４】
本発明のいくつかの局面において、上記のX_1は、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－および－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－から選択され、残りの変数は本発明で定義されるとおりである。
【００２５】
本発明のいくつかの局面において、上記のｍは、２から選択され、残りの変数は本発明で定義されるとおりである。
【００２６】
本発明のいくつかの局面において、上記のｎは、１７から選択され、残りの変数は本発明で定義されるとおりである。
【００２７】
本発明のいくつかの局面において、上記のX_2は、



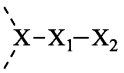
から選択され、残りの変数は本発明で定義されるとおりである。
【００２８】
本発明のいくつかの局面において、上記のｉおよびｉ＋３位のリジン側鎖上のアミノ基またはｊおよびｊ＋４位のリジン側鎖上のアミノ基は



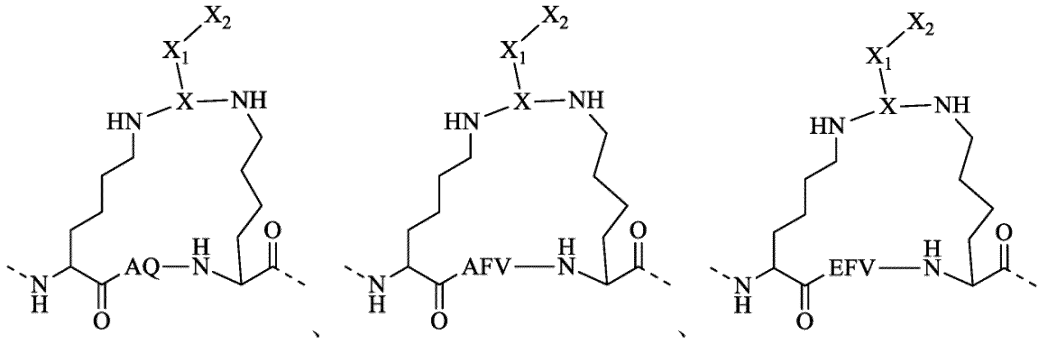
に連結して、



を形成し、ここで、Z_2FZ_3はＡＦＶ、ＥＦＶまたはＡＦＩであり、残りの変数は本発明で定義されるとおりである。
【００２９】
本発明のいくつかの局面において、上記のｉおよびｉ＋３位のリジン側鎖上のアミノ基またはｊおよびｊ＋４位のリジン側鎖上のアミノ基は



に連結して、

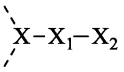


または

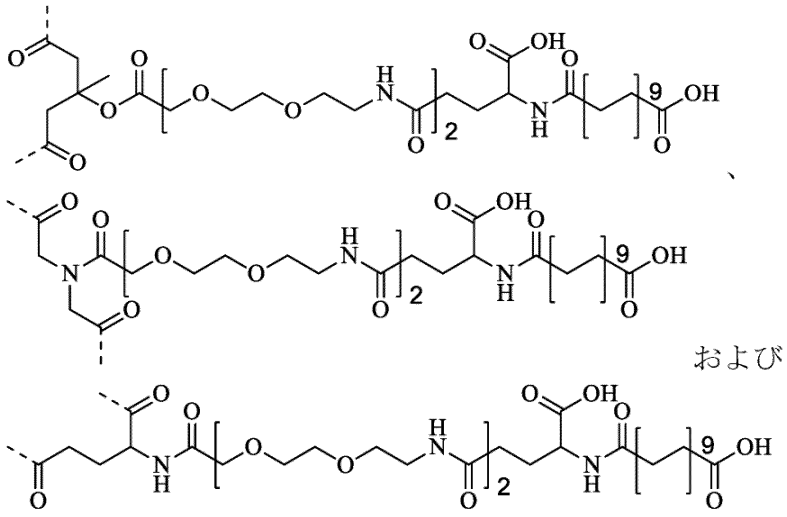
を形成し、残りの変数は本発明で定義されるとおりである。

【００３０】

本発明のいくつかの局面において、上記の



は、



および

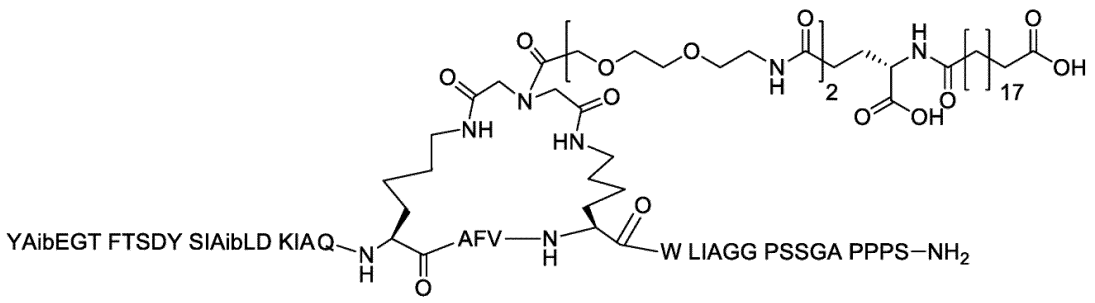
から選択され、残りの変数は本発明で定義されるとおりである。

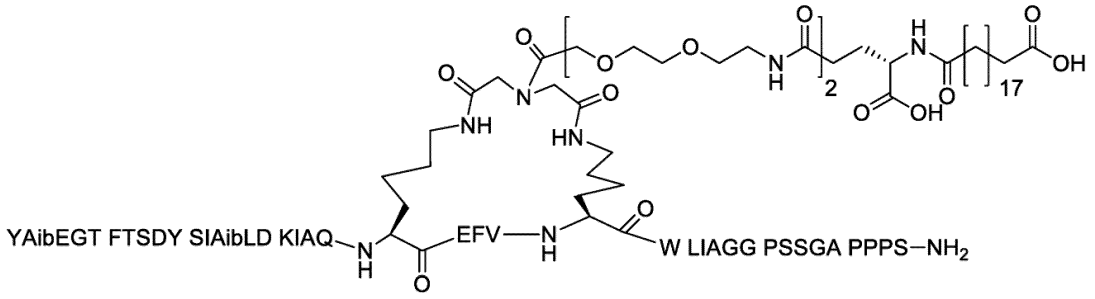
【００３１】

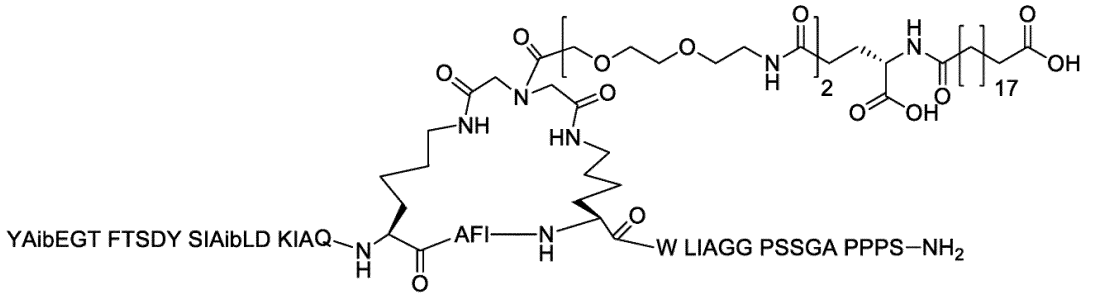
本発明のいくつかの局面は、さらに上記の変数の任意の組み合わせより構成されるものである。

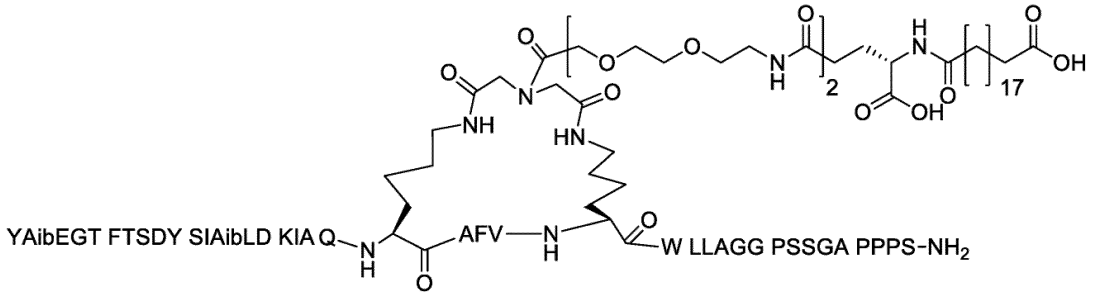
【００３２】

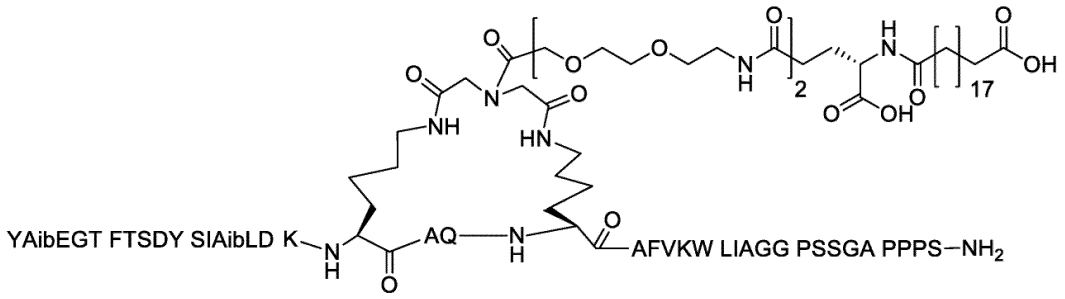
本発明は、下記式

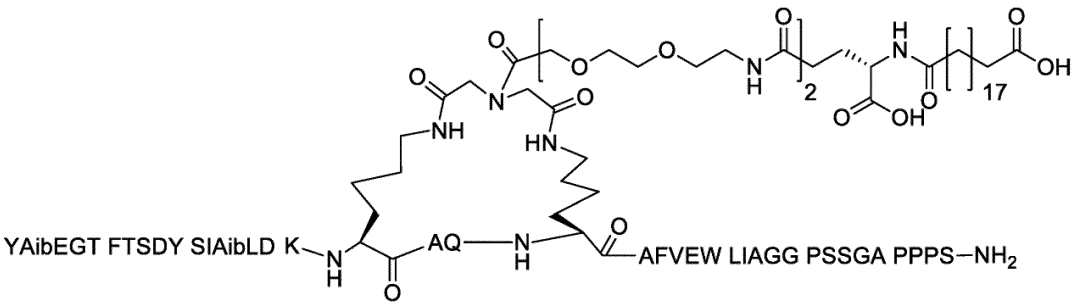

YAibEGT FTSDY SIAibLD KIAQ
AFV
W LIAGG PSSGA PPPS—NH2

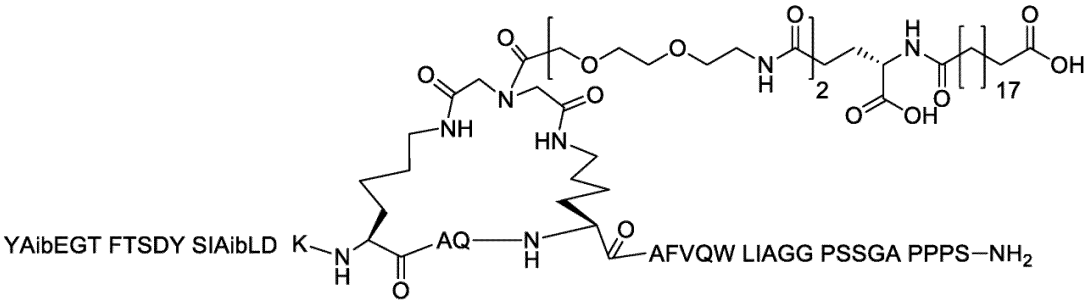

YAibEGT FTSDY SIAibLD KIAQ
EFV
W LIAGG PSSGA PPPS—NH2

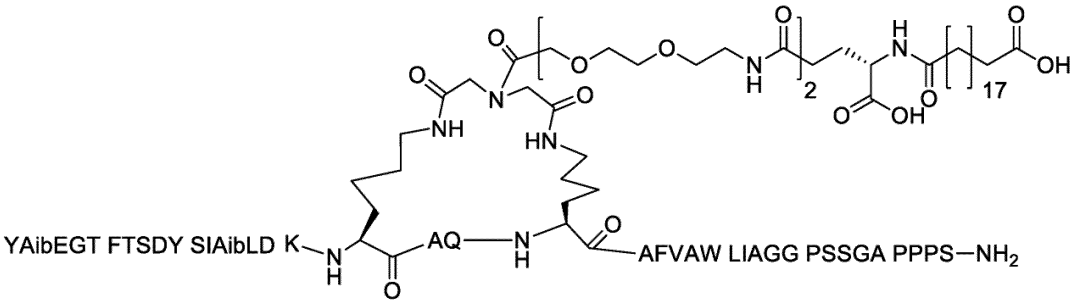

YAibEGT FTSDY SIAibLD KIAQ
AFI
W LIAGG PSSGA PPPS—NH2

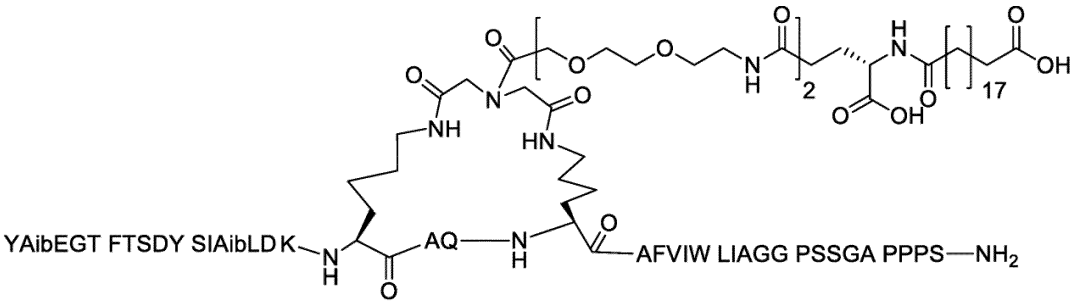

YAibEGT FTSDY SIAibLD KIAQ
AFV
W LLAGG PSSGA PPPS-NH2

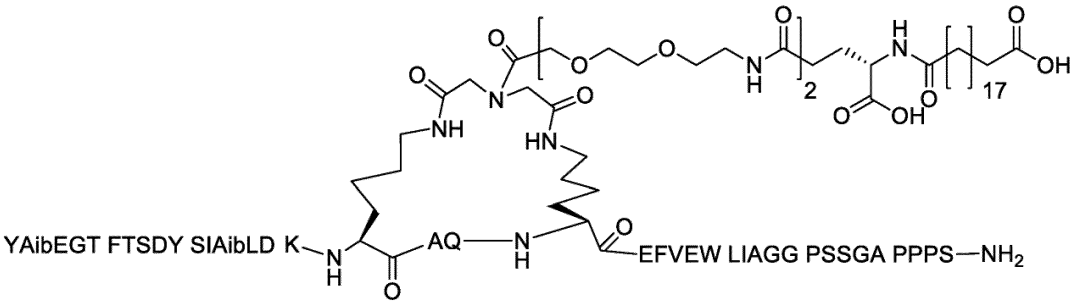

YAibEGT FTSDY SIAibLD K
AQ
AFVKW LIAGG PSSGA PPPS—NH2

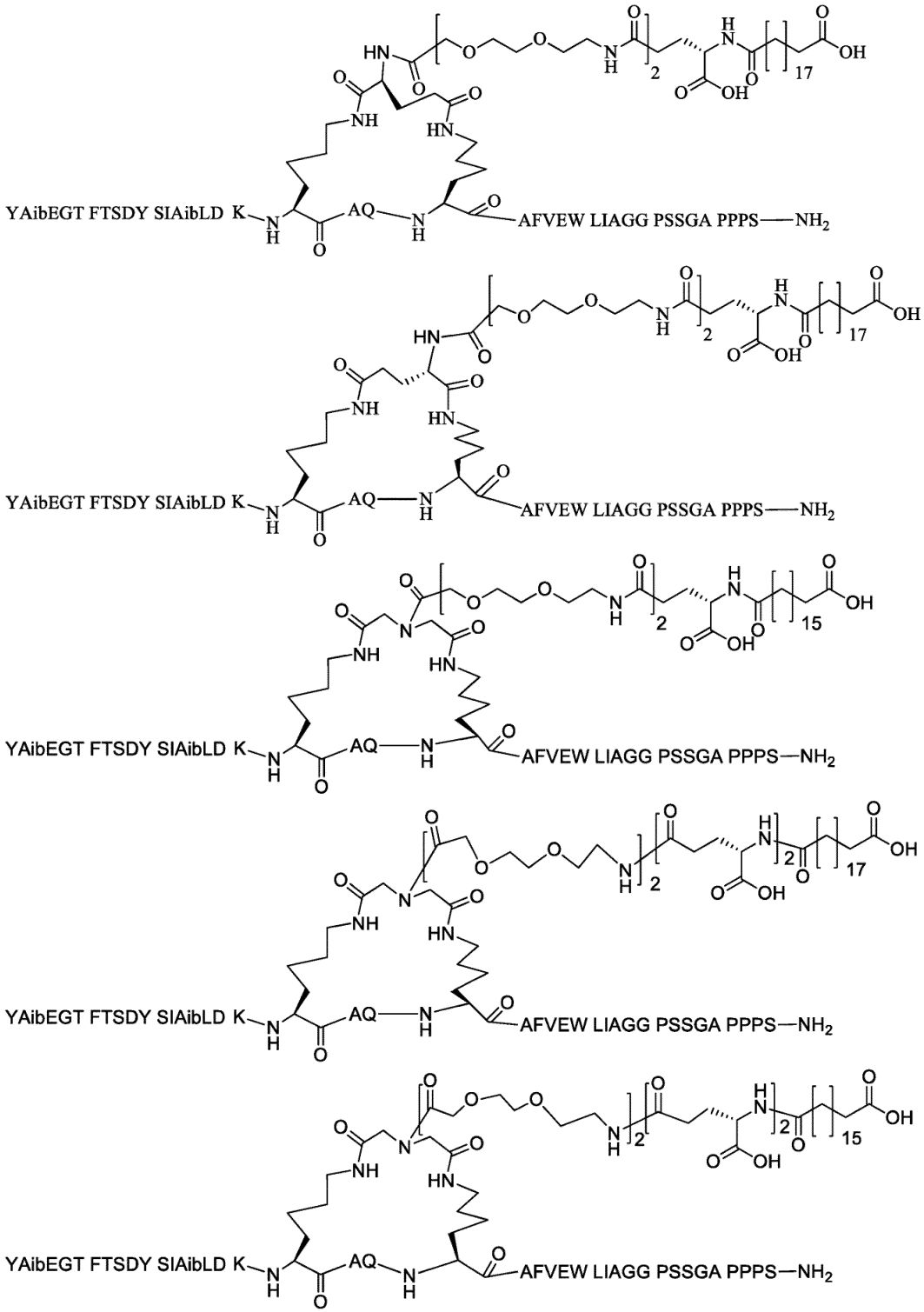

YAibEGT FTSDY SIAibLD K
AQ
AFVEW LIAGG PSSGA PPPS—NH2


YAibEGT FTSDY SIAibLD K
AQ
AFVQW LIAGG PSSGA PPPS—NH2


YAibEGT FTSDY SIAibLD K
AQ
AFVAW LIAGG PSSGA PPPS—NH2


YAibEGT FTSDY SIAibLD K
AQ
AFVIW LIAGG PSSGA PPPS—NH2


YAibEGT FTSDY SIAibLD K
AQ
EFVEW LIAGG PSSGA PPPS—NH2



で示されるポリペプチドをさらに提供した。

【００３３】

本発明は、活性成分として、治療有効量の上記のポリペプチド化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む上記の医薬組成物をさらに提供した。

【００３４】

本発明のいくつかの局面において、ＮＡＦＬＤおよびＮＡＳＨを治療するための医薬品の調製における、上記のポリペプチド化合物もしくはその薬学的に許容される塩または上記の組成物の使用を提供した。

【００３５】
本発明のいくつかの局面において、３日に１回、４日に１回、１週間に１回または２週間に１回の頻度で投与される上記のポリペプチド化合物もしくはその薬学的に許容される塩または上記の組成物を提供した。

技術的効果

【００３６】
本発明のポリペプチドは、ＧＬＰ－１Ｒ／ＧＩＰＲ対して非常に強いアゴニスト活性を有し、本発明の化合物は、優れた薬物動態特性、血漿安定性および極めて高い血漿タンパク質結合能を有し、ＳＴＺ－ＮＡＳＨマウスモデルにおけるＮＡＳスコアを有意に改善することができる。

定義および説明

【００３７】
特に断りのない限り、本明細書で使用される以下の用語および語句は、以下の意味を有するものとする。特定の用語または語句は、特に定義がない場合、不明確または不明瞭とみなされるべきではなく、一般的な意味で理解されるべきものである。本明細書において、商品名が記載されている場合、それは対応する商品またはその有効成分を指すことを意図している。

【００３８】
本明細書で使用する「薬学的に許容される」という用語は、信頼できる医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、他の問題や合併症がなく、妥当な利益／リスク比に見合ったヒトおよび動物組織と接触して使用するのに適している化合物、材料、組成物および／または剤形を指す。

【００３９】
「薬学的に許容される塩」という用語は、本発明で見出される特定の置換基を有する化合物と比較的無毒な酸または塩基から調製される本発明の化合物の塩を意味する。本発明の化合物が比較的酸性の官能基を含む場合、塩基付加塩は、純粋な溶液または適切な不活性溶媒中でそのような化合物を十分な量の塩基と接触させることにより得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、有機アミンもしくはマグネシウム塩または同様の塩が挙げられる。本発明の化合物が比較的塩基性の官能基を含む場合、酸付加塩は、純粋な溶液または適切な不活性溶媒中でそのような化合物を十分な量の酸と接触させることにより得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例としては、無機酸塩が挙げられ、前記無機酸は塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、重炭酸塩、リン酸、リン酸一水素、リン酸二水素、硫酸、重硫酸塩、ヨウ化水素酸、亜リン酸などを含み、および、有機酸塩が挙げられ、前記有機酸は酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、オクタン二酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などの同様の酸などを含み、さらに、アミノ酸（アルギニンなど）の塩、およびグルクロン酸などの有機酸の塩も挙げられる。本発明のいくつかの特定の化合物は、塩基性官能基および酸性官能基の両方を含むものがあり、したがって、塩基付加塩または酸付加塩のいずれかに変換することができる。

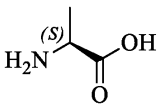
【００４０】
本発明の薬学的に許容される塩は、酸または塩基を含む親化合物から従来の化学的方法を用いて合成することができる。一般的に、このような塩の調製方法は、これらの化合物を遊離酸または塩基の形態で、水、有機溶媒またはそれらの混合物中で、化学量論的量の適切な塩基または酸と反応させることによって調製されるものである。

【００４１】
「アミノ酸」とは、天然に存在するアミノ酸や合成されたアミノ酸、および天然に存在するアミノ酸と同様に機能するアミノ酸類似体およびアミノ酸模倣物を指す。天然に存在するアミノ酸は、遺伝子コードによりコードされるそれらのアミノ酸、ならびにヒドロキシプロリン、γ－カルボキシグルタミンおよびＯ－ホスホセリンなどの後で改変されたそ

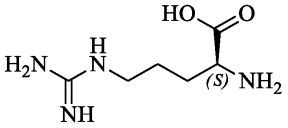
れらのアミノ酸である。アミノ酸類似体は、ホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルホキシド、メチオニンメチルスルホニウムなどの天然に存在するアミノ酸と同じ基本的な化学構造（例えば水素、カルボキシル基、アミノ基およびＲ基に結合しているα炭素）を持つ化合物を指す。そのような類似体は、改変されたＲ基（例えばノルロイシン）または改変されたペプチド骨格を持ってもよいが、天然に存在するアミノ酸と同じ基本的な化学構造を保持している。アミノ酸模倣物とは、アミノ酸の一般的な化学構造と異なる構造を有するが、天然に存在するアミノ酸と類似に機能する化学化合物を指す。

【００４２】

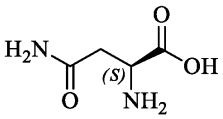
本明細書に記載のＡまたはＡｌａは、構造が



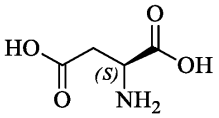
であるアラニンを表し、ＲまたはＡｒｇは、構造が



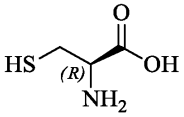
であるアルギニンを表し、ＮまたはＡｓｎは、構造が



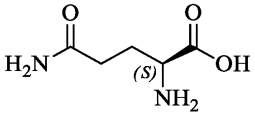
であるアスパラギンを表し、ＤまたはＡｓｐは、構造が



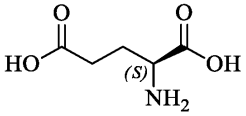
であるアスパラギン酸を表し、ＣまたはＣｙｓは、構造が



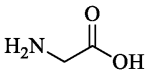
であるシステインを表し、ＱまたはＧｌｎは、構造が



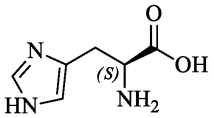
であるグルタミンを表し、ＥまたはＧｌｕは、構造が



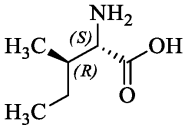
であるグルタミン酸を表し、ＧまたはＧｌｙは、構造が



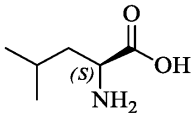
であるグリシンを表し、ＨまたはＨｉｓは、構造が



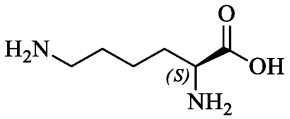
であるヒスチジンを表し、ＩまたはＩｌｅは、構造が



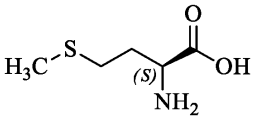
であるイソロイシンを表し、ＬまたはＬｅｕは、構造が



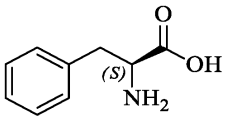
であるロイシンを表し、ＫまたはＬｙｓは、構造が



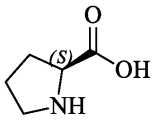
であるリジンを表し、ＭまたはＭｅｔは、構造が



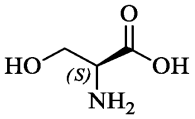
であるメチオニンを表し、ＦまたはＰｈｅは、構造が



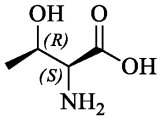
であるフェニルアラニンを表し、ＰまたはＰｒｏは、構造が



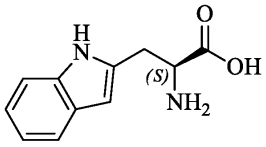
であるプロリンを表し、ＳまたはＳｅｒは、構造が



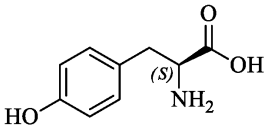
であるセリンを表し、ＴまたはＴｈｒは、構造が



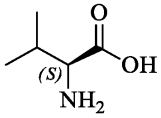
であるスレオニンを表し、ＷまたはＴｒｐは、構造が



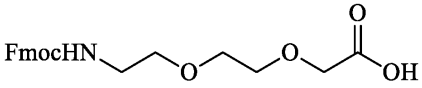
であるトリプトファンを表し、ＹまたはＴｙｒは、構造が



であるチロシンを表し、ＶまたはＶａｌは、構造が



であるバリンを表し、Ｆｍｏｃ－ＡＥＥＡ－ＯＨは、



を表す。

【００４３】

「治療」という用語は、既存の症状または疾患の進行または重症度を抑制、遅延、停止または逆転させることが含まれる。

【００４４】

特に断りのない限り、「異性体」という用語は、幾何異性体、シス－トランス異性体、立体異性体、鏡像異性体、光学異性体、ジアステレオマーおよび互変異性体を含むものとする。

【００４５】

本発明の化合物は、特定の幾何異性体または立体異性体の形態で存在することができる。本発明は、シスおよびトランス異性体、（－）－および（＋）－鏡像体、（Ｒ）－および（Ｓ）－鏡像体、ジアステレオマー、（Ｄ）－異性体、（Ｌ）－異性体、ならびにそれらのラセミ混合物および他の混合物、例えば鏡像異性体またはジアステレオマーが豊富な混合物を包含するすべてのこれらの化合物が想定され、これらの混合物はすべて本発明の範囲に含まれる。アルキルなどの置換基には、付加的な不斉炭素原子が存在する場合がある。これらの異性体およびその混合物は、すべて本発明の範囲に含まれる。

【００４６】

特に断りのない限り、「鏡像異性体」または「光学異性体」という用語は、互いに鏡像である立体異性体を指す。

【００４７】

特に断りのない限り、「シス－トランス異性体」または「幾何異性体」という用語は、

二重結合または環形成炭素原子の単結合が自由に回転できないことによって生じることを指す。

【００４８】

特に断りのない限り、「ジアステレオマー」という用語は、分子が２つ以上のキラル中心を持ち、分子間で非鏡像関係にある立体異性体を意味する。

【００４９】

特に断りのない限り、「（＋）」は、右旋性を表し、「（－）」は、左旋性を表し、「（±）」は、ラセミを表す。

【００５０】

特に断りのない限り、

くさび形実線結合（）およびくさび形破線結合（）

で、１つの立体中心の絶対配置を表し、

直線形実線結合（）および直線形破線結合（）

で立体中心の相対配置を表し、

波線（）で、くさび形実線結合（）またはくさび形破線結合（）

を表し、または

波線（）で直線形実線結合（）または直線形破線結合（）

を表す。

【００５１】

特に断りのない限り、「１つの異性体が豊富な」、「異性体が豊富な」、「１つの鏡像体が豊富な」または「鏡像体が豊富な」という用語は、それにおける１つの異性体または鏡像体の含有量が１００％未満であり、かつ６０％以上、または７０％以上、または８０％以上、または９０％以上、または９５％以上、または９６％以上、または９７％以上、または９８％以上、または９９％以上、または９９．５％以上、または９９．６％以上、または９９．７％以上、または９９．８％以上、または９９．９％以上である。

【００５２】

特に断りのない限り、「異性体の過剰量」または「鏡像体の過剰量」という用語は、２つの異性体または２つの鏡像体の間の相対百分率の差の値である。例えば、その一方の異性体または鏡像体の含有量が９０％で、もう一方の異性体または鏡像体の含有量が１０％である場合、異性体または鏡像体の過剰量（ｅｅ値）は８０％である。

【００５３】

光学活性な（Ｒ）－および（Ｓ）－異性体ならびにＤおよびＬ異性体は、キラル合成やキラル試薬またはその他の従来の技術を用いて調製することができる。本発明のある化合物の１つの鏡像体を得るには、不斉合成またはキラル補助剤を有する誘導作用によって調製することができるが、ここで、得られたジアステレオマー混合物を分離し、かつ補助基を分解させて所要の純粋な鏡像異性体を提供する。あるいは、分子に塩基性官能基（例えばアミノ基）または酸性官能基（例えばカルボキシ基）が含まれる場合、適切な光学活性な酸または塩基とジアステレオマーの塩を形成させ、次に本分野で公知の従来方法によってジアステレオマーの分割を行った後、回収して純粋な鏡像体を得る。また、鏡像異性体とジアステレオマーの分離は、通常、クロマトグラフィー法によって行われ、上記のクロマトグラフィー法はキラル固定相を使って、かつ任意に化学誘導法（例えばアミンからカルバミン酸塩を生成させる）と併用する。

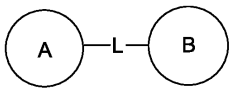
【００５４】

本発明の化合物は、当該化合物を構成する１つまたは複数の原子に、非天然の比率の原子同位元素が含まれてもよい。例えば、トリチウム（^{3}Ｈ）、ヨウ素－１２５（^{125}Ｉ）またはＣ－１４（^{14}Ｃ）のような放射性同位元素で化合物を標識することができる。

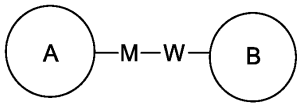
又、例えば、水素を重水素で置換して重水素化医薬品を形成し、重水素と炭素からなる結合は通常の水素と炭素からなる結合よりも強固で、未重水素化医薬品と比べ、重水素化医薬品は毒性・副作用の低下、医薬品の安定性の増やし、治療効果の増強、医薬品の生物半減期の延長などの優勢がある。本発明の化合物のすべての同位元素の構成の変換は、放射性の有無を問わず、いずれも本発明の範囲内に含まれる。

【００５５】

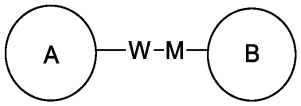
挙げられた連結基では、その連結方向を示さない場合、その連結方向は、任意であり、例えば



の連結基Ｌが－Ｍ－Ｗ－である場合、－Ｍ－Ｗ－は、環Ａと環Ｂを左から右への読み取り順序と同じ方向に連結して



を構成することができるし、環Ａと環Ｂを左から右への読み取り順序と反対の方向に連結して



を構成することができる。上記の連結基、置換基および／またはその変異体の組み合わせは、そのような組み合わせが安定した化合物を生成する場合にのみ許可される。

【００５６】

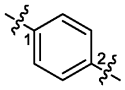
特に断らない限り、ある基が１つまたは複数の連結可能な部位を有する場合、その基の部位のいずれか１つ以上は、化学結合を介して他の基に連結することができる。該化学結合の連結モードが無指向性であり、連結可能な部位にＨ原子がある場合、化学結合が連結されると、該部位のＨ原子の数は、連結された化学結合の数に応じて減少し、対応する価数の基を形成する。上記の部位と他の基との化学結合は、

直線形実線結合（）、直線形破線結合（）、または波線（）

で表すことができる。例えば、－ＯＣＨ$_3$の直線形実線結合は、その基の酸素原子を介して他の基に連結していることを表し、



の直線形破線結合は、その基の窒素原子の両端で他の基に連結していることを表し、



中の波線は、そのフェニル基中の１位と２位の炭素原子を介して他の基に連結していることを表す。

【００５７】

特に断らない限り、「Ｃ$_{1-3}$アルキル」という用語は、１～３個の炭素原子で構成される直鎖状または分岐状の飽和炭化水素基を示すために使用される。上記のＣ$_{1-3}$アルキルは、Ｃ$_{1-2}$およびＣ$_{2-3}$アルキルなどを含み、一価（例えば、メチル基）、二価（例え

ば、メチレン基）または多価（例えば、メチリジン基）であってもよい。C_{1-3}アルキルの例としては、メチル基（Ｍｅ）、エチル基（Ｅｔ）、プロピル基（ｎ－プロピル基およびイソプロピル基を含む）などを含むが、これらに限定されない。

【００５８】

本発明の化合物は、当業者に公知の従来の方法により構造を確認することができ、本発明が化合物の絶対配置に関するものであれば、その絶対配置は当該技術分野における従来の技術手段で確認することができる。例えば、単結晶Ｘ線回折法（ＳＸＲＤ）の場合、培養した単結晶に対してＣｕＫα線を光源とするＢｒｕｋｅｒ　Ｄ８　ｖｅｎｔｕｒｅ回折計を用いて回折強度データをφ／ω走査モードで収集し、関連データを収集後、さらに、結晶構造を直接法（Ｓｈｅｌｘｓ９７）で解析することにより、絶対配置を確認できる。

【００５９】

本発明の化合物は、当業者に公知の様々な合成方法によって調製することができ、以下に列挙する具体的な実施形態、他の化学合成方法と合わせた実施形態および当該技術分野における当業者に周知の同等の代替方法を含み、好ましい実施形態は本発明の実施例を含むが、これらに限定されない。

【００６０】

本発明で使用される溶媒は、市販として取得されることができる。

【００６１】

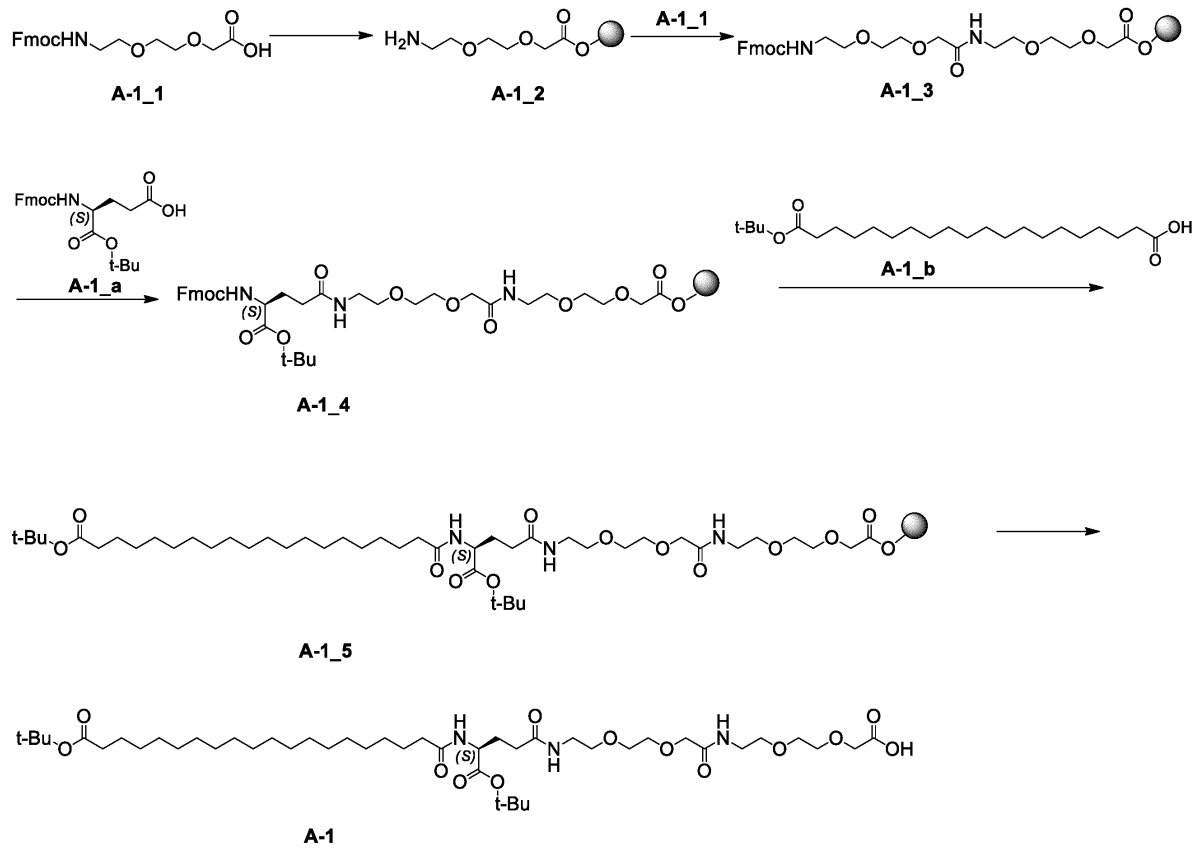
本発明では、以下の略語を使用し、すなわち、ａｑは、水を表し、ｅｑは、当量、等量を表し、ＤＣＭは、ジクロロメタンを表し、ＰＥは、石油エーテルを表し、ＤＭＳＯは、ジメチルスルホキシドを表し、ＭｅＯＨは、メタノールを表し、ＢＯＣは、アミン保護基であるｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルを表し、ｒ．ｔ．は、室温を表し、Ｏ／Ｎは、一晩を表し、ＴＨＦは、テトラヒドロフランを表し、Boc_2Oは、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチルを表し、ＴＦＡは、トリフルオロ酢酸を表し、ＤＩＥＡは、ジイソプロピルエチルアミンを表し、ＤＭＦは、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドを表し、ＨＢＴＵは、ベンゾトリアゾール－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－ウロニウム－ヘキサフルオロホスフェートを表し、ＨＯＢＴは、１－ヒドロキシベンゾトリアゾールを表し、ＨＯＡＴは、１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾールを表し、ＤＩＣは、Ｎ，　Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミドを表し、ＤＢＵは、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エンを表し、$PhSiH_3$は、フェニルシランを表し、$Pd(PPh_3)_4$は、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムを表す。

【発明を実施するための形態】

【００６２】

以下、本発明を実施例により詳しく説明するが、本発明の何らの不利な制限があることを意図するものではない。本明細書では、本発明を詳しく説明しているが、その具体的な実施形態も開示されており、当業者にとっては、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、本発明の具体的な実施形態に様々な変更及び改良を加えることは、明らかである。

中間体Ａ－１



工程１：樹脂の固定化

１．１ クロロ（ｏ－クロロフェニル）ジフェニルメタン樹脂（置換度Ｓ＝１．００ｍｍｏｌ／ｇ）４ｇおよびＡ－１＿１　１．５４ｇを秤量して反応カラムに入れ、そこにＤＣＭ（２５ｍＬ）を加え、次にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン　３ｍＬを反応カラムに入れて窒素ガスを２時間通気し、次にＭｅＯＨ　４ｍＬを反応カラムに入れて窒素ガスを３０分間通気し続け、液体が出なくなるまで廃液を排出し、ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

１．２　２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

工程２：アミノ酸のカップリング

２．１　Ａ－１＿１のカップリング

１．Ａ－１＿１（３．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）とＤＭＦ　２０ｍＬを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

２．反応は２５℃の環境下で２０分間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

３．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

２．２　Ａ－１＿ａのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ａ－１＿ａ（３．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、反応カラムにＤＩＥＡ（

３．００ｅｑ）とＤＭＦ　２０ｍＬを補充し、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は、２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦ（５０ｍＬ）で５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

２．３　Ａ－１＿ｂのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出し、ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ａ－１＿ｂ（３．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、反応カラムにＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）とＤＭＦ　２０ｍＬを補充し、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

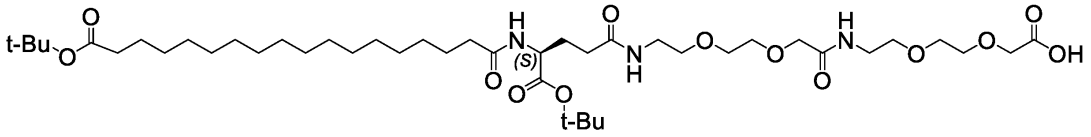
工程３：切断および粗ペプチドの乾燥

３．１　切断液は、以下の容量で調合した。

試薬	比率
ヘキサフルオロイソプロパノール（ＨＦＩＰ）	２０
ＤＣＭ	８０

３．２　調合された切断液６０ｍＬを、乾燥したペプチド樹脂の入った反応器に注いで、反応器を２０分間通気し、ろ過し、ろ液をフラスコに加え、この操作を２回繰り返し、２回の操作で収集された切断液をスピン乾燥して、Ａ－１を得た。

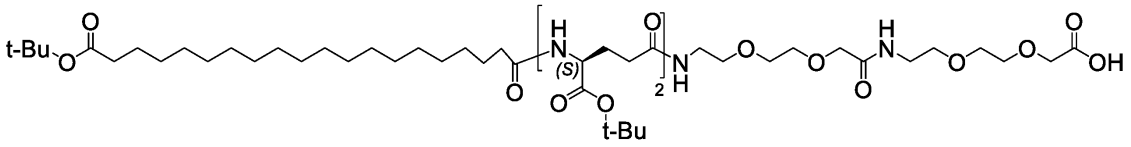
中間体Ａ－２



A-2

中間体Ａ－１の合成を参照し、中間体Ａ－２を得た。

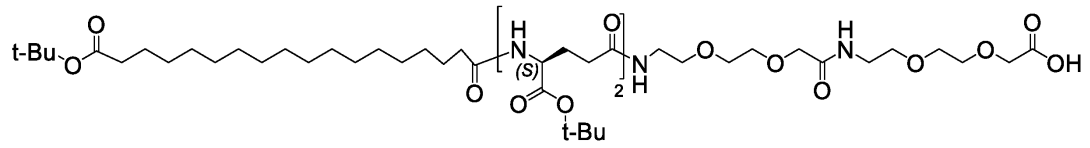
中間体Ａ－３



A-3

中間体Ａ－１の合成を参照し、中間体Ａ－３を得た。

中間体Ａ－４

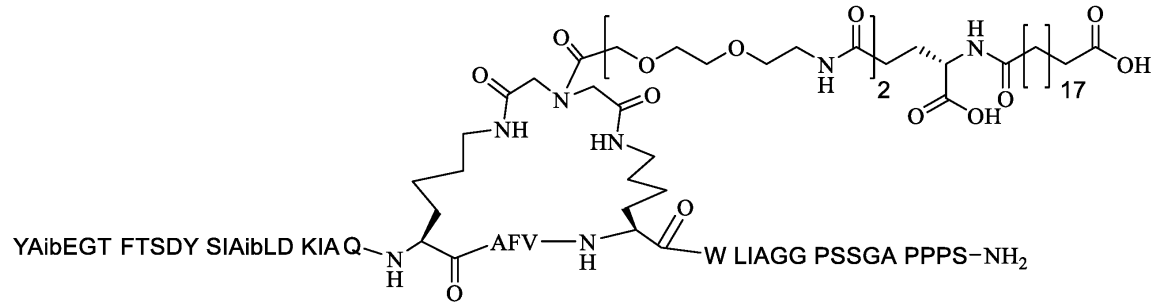


A-4

中間体Ａ－１の合成を参照し、中間体Ａ－４を得た。

【００６３】

実施例１



WX-001

【００６４】

工程１：　４－（２’，４’－ジメトキシフェニル－フルオレンメトキシカルボニル－アミノメチル）－フェノキシアセトアミド－メチルベンズヒドリルアミン樹脂（置換度Ｓｕｂ＝０．３ｍｍｏｌ／ｇ）１．３４ｇを秤量して、反応カラムに入れ、ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２時間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出し、ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【００６５】

工程２：２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

【００６６】

工程３：アミノ酸のカップリング

【００６７】

３．１　Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨのカップリング

１．Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ（３．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

２．反応は、２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

３．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【００６８】

３．２　Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨ（３．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【００６９】

３．３　Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。クロラニルを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨ（３．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、クロラニルを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【００７０】

３．４　Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。クロラニルを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨ（３．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、クロラニルを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【００７１】

３．５　Ｆｍｏｃ－Ａｌａ－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。クロラニルを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ａｌａ－ＯＨ（３．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、クロラニルを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【００７２】
３．６　Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨ（３．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【００７３】
３．７　Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ（３．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【００７４】
３．８　Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ（３．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【００７５】
３．９　Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨ（３．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、ア

ミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【００７６】
３．１０　Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。クロラニルを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨ（３．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、クロラニルを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【００７７】
３．１１　Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨ（３．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【００７８】
３．１２　Ｆｍｏｃ－Ａｌａ－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ａｌａ－ＯＨ（３．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【００７９】
３．１３　Ｆｍｏｃ－Ｉｌｅ－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ｉｌｅ－ＯＨ（３．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【００８０】

３．１４　Ｆｍｏｃ－Ｌｅｕ－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ｌｅｕ－ＯＨ（３．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【００８１】

３．１５　Ｆｍｏｃ－Ｔｒｐ（Ｂｏｃ）－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ｔｒｐ（Ｂｏｃ）－ＯＨ（３．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【００８２】

３．１６　Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｄｄｅ）－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｄｄｅ）－ＯＨ（３．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【００８３】
３．１７　Ｆｍｏｃ－Ｖａｌ－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｖａｌ－ＯＨ（３．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【００８４】
３．１８　Ｆｍｏｃ－Ｐｈｅ－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｐｈｅ－ＯＨ（３．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【００８５】
３．１９　Ｆｍｏｃ－Ａｌａ－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ａｌａ－ＯＨ（３．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【００８６】
３．２０　Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ａｌｌｏｃ）－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、

１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ａｌｌｏｃ）－ＯＨ（２．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＨＯＢＴ（２．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸およびＨＯＢＴが溶解した後、ＤＩＣ（２．００ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【００８７】

３．２１　Ｆｍｏｃ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨ（３．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【００８８】

３．２２　Ｆｍｏｃ－Ａｌａ－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ａｌａ－ＯＨ（３．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【００８９】

３．２３　Ｆｍｏｃ－Ｉｌｅ－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｉｌｅ－ＯＨ（３．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【００９０】

３．２４　Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨ（２．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【００９１】

３．２５　Ｆｍｏｃ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－ＯＨ（６．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（１２．０ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＡＴＵ（５．７０ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【００９２】

３．２６　Ｆｍｏｃ－Ｌｅｕ－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ｌｅｕ－ＯＨ（６．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（１２．０ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＡＴＵ（５．７０ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【００９３】

３．２７　Ｆｍｏｃ－Ａｉｂ－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ａｉｂ－ＯＨ（６．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（１２．０ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＡＴＵ（５．７０ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で２時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【００９４】

３．２８　Ｆｍｏｃ－Ｉｌｅ－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ｉｌｅ－ＯＨ（６．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＨＯＡＴ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸およびＨＯＡＴが溶解した後ＤＩＣ（６．００ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は、２５℃の環境下で１時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【００９５】

３．２９　Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ（６．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（１２．０ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＡＴＵ（５．７０ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【００９６】

３．３０　Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ（６．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（１２．０ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＡＴＵ（５．７０ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【００９７】
３．３１　Ｆｍｏｃ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－ＯＨ（６．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（１２．０ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＡＴＵ（５．７０ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【００９８】
３．３２　Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ（６．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（１２．０ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＡＴＵ（５．７０ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【００９９】
３．３３　Ｆｍｏｃ－Ｔｈｒ（ｔＢｕ）－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｔｈｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ（６．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（１２．０ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＡＴＵ（５．７０ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１００】
３．３４　Ｆｍｏｃ－Ｐｈｅ－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｐｈｅ－ＯＨ（６．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（１２．０ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、ア

ミノ酸が溶解した後ＨＡＴＵ（５．７０ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１０１】
３．３５　Ｆｍｏｃ－Ｔｈｒ（ｔＢｕ）－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｔｈｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ（６．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（１２．０ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＡＴＵ（５．７０ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１０２】
３．３６　Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨ（３．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＡＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１０３】
３．３７　Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－ＯＨ（６．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＨＯＢＴ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸およびＨＯＢＴが溶解した後ＤＩＣ（６．００ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１０４】
３．３８　Ｆｍｏｃ－Ａｉｂ－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ａｉｂ－ＯＨ（３．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＡＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で一晩行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【０１０５】

３．３９　Ｂｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。クロラニルを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｂｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ（６．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（１２．０ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＡＴＵ（５．７０ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、クロラニルを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【０１０６】

３．４０　脱Ａｌｌｏｃ

１．$PhSiH_3$（１０．０ｅｑ）およびＤＣＭ（１０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを通気後Ｐｄ（PPh_3）$_4$（０．１ｅｑ）を加えて、窒素ガスを２０分間通気し、反応を２回行い、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

２．ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【０１０７】

３．４１　Ｆｍｏｃ－Ｉｄａ－ＯＨのカップリング

１．Ｆｍｏｃ－Ｉｄａ－ＯＨ（４．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（８．００ｅｑ）と１０　ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（３．８０ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

２．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

３．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【０１０８】

３．４２　中間体Ａ－１のカップリング

１．１０％のＤＢＵ／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。クロラニルを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．中間体Ａ－１（１．５０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（３．００

ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（１．４５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【０１０９】

３．４３脱Ｄｄｅ

１．加入３％のヒドラジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを１５分間通気し、廃液を排出し、ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

【０１１０】

３．４４　アミド環の閉鎖

１．ＤＩＥＡ（３．０ｅｑ）を上記の樹脂のＤＭＦ溶液に入れて、次いでＤＭＦに溶解したＨＡＴＵ（１．５ｅｑ）を反応カラムにゆっくりと滴下し、窒素ガスを通気した。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

２．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

３．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

４．樹脂をＭｅＯＨ（５０ｍＬ）で毎回３分間収縮させ、液体が出なくなるまで廃液を排出し、樹脂を取り出して乾燥させ、予備として保管した。

【０１１１】

４．切断および粗ペプチドの乾燥

【０１１２】

４．１切断液は、以下の容量で調合した。

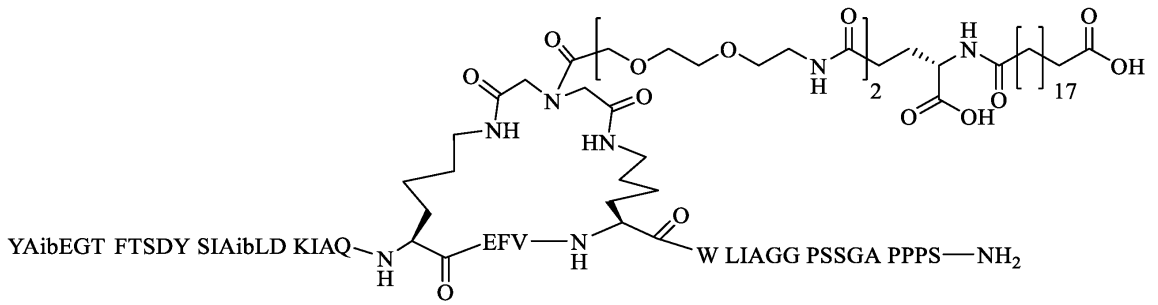
試薬	比率
トリフルオロ酢酸	９２．５
トリイソプロピルシラン	２．５
H_2O	２．５
３－メルカプトプロピオン酸	２．５

【０１１３】

４．２乾燥したペプチド樹脂を、調合された切断液に入れて、シェーカーで２．５時間振とうし、ろ過し、ろ液を１０倍量の氷冷イソプロピルエーテルに加えて、遠心分離し、イソプロピルエーテルで５回洗浄した。２時間真空乾燥して粗ペプチドを得、精製してポリペプチド化合物ＷＸ－００１を得、ポリペプチドの分子量をＥＳＩ－ＭＳで確認したところ、計算値［Ｍ＋４Ｈ］／４が１２２８．６、検出値が１２２８．７であった。

【０１１４】

実施例２

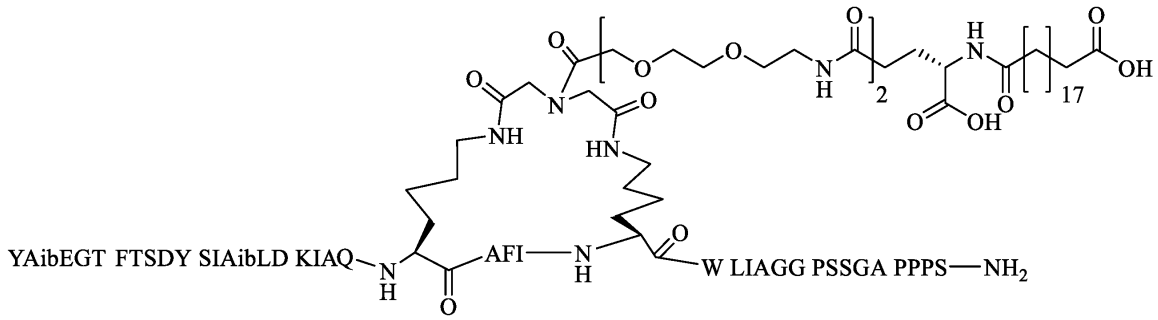


WX-002

ＷＸ－００１の合成を参照し、ポリペプチドＷＸ－００２を得た。ポリペプチドの分子量をＥＳＩ－ＭＳで確認したところ、計算値［Ｍ＋４Ｈ］／４が１２４３．１、検出値が１２４２．８であった。

【０１１５】

実施例３

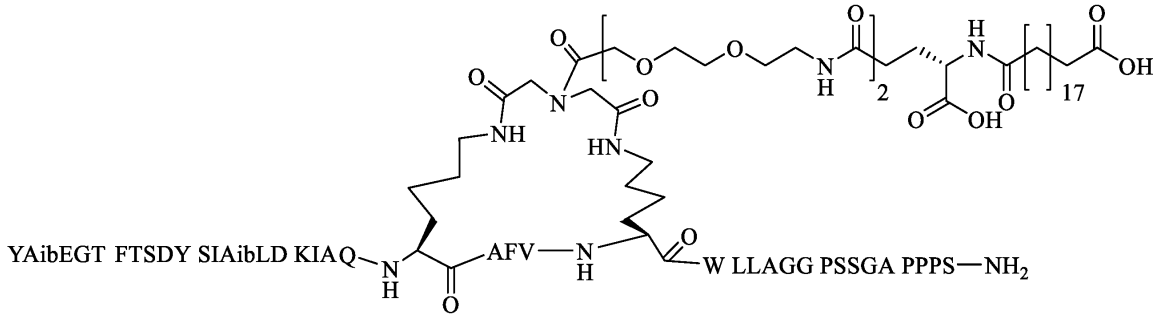


WX-003

ＷＸ－００１の合成を参照し、ポリペプチドＷＸ－００３を得た。ポリペプチドの分子量をＥＳＩ－ＭＳで確認したところ、計算値［Ｍ＋４Ｈ］／４が１２３２．１、検出値が１２３２．２であった。

【０１１６】

実施例４

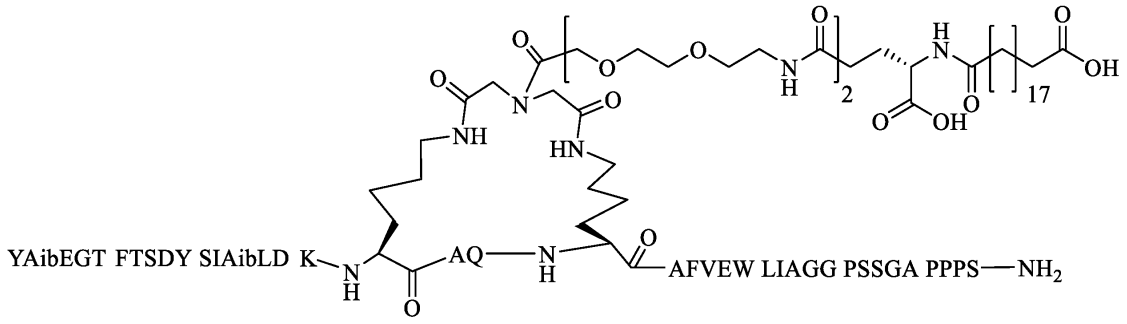


WX-004

ＷＸ－００１の合成を参照し、ポリペプチドＷＸ－００４を得た。ポリペプチドの分子量をＥＳＩ－ＭＳで確認したところ、計算値［Ｍ＋４Ｈ］／４が１２２８．６、検出値が１２２８．２であった。

【０１１７】

実施例５



WX-005

【０１１８】

工程１：４－（２’，４’－ジメトキシフェニル－フルオレンメトキシカルボニル－アミノメチル）－フェノキシアセトアミド－メチルベンズヒドリルアミン樹脂（置換度Ｓｕｂ＝０．３ｍｍｏｌ／ｇ）１．３４ｇを秤量して、反応カラムに入れ、ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２時間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出し、ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【０１１９】

工程２：２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

【０１２０】

工程３：アミノ酸のカップリング

【０１２１】

３．１　Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨのカップリング

１．Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ（３．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

２．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

３．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【０１２２】

３．２　Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨ（３．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

５．３．２工程を繰り返して、以下のアミノ酸のカップリングを完成した。

番号	原材料	カップリング試薬
3.3	Fmoc-Pro-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.4	Fmoc-Pro-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.5	Fmoc-Ala-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.6	Fmoc-Gly-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.7	Fmoc-Ser(tBu)-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.8	Fmoc-Ser(tBu)-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.9	Fmoc-Pro-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.10	Fmoc-Gly-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.11	Fmoc-Gly-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.12	Fmoc-Ala-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.13	Fmoc-Ile-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.14	Fmoc-Leu-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.15	Fmoc-Trp(Boc)-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.16	Fmoc-Glu(tBu)-OH(2.00 eq)	HBTU(1.90 eq)and DIEA(4.00 eq)
3.17	Fmoc-Val-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.18	Fmoc-Phe-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.19	Fmoc-Ala-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.20	Fmoc-Lys(Dde)-OH(3.00 eq)	HOBT(2.00 eq)and DIC(2.00 eq)
3.21	Fmoc-Gln(Trt)-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.22	Fmoc-Ala-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.23	Fmoc-Lys(Alloc)-OH(2.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.24	Fmoc-Lys(Boc)-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.25	Fmoc-Asp(tBu)-OH(6.00 eq)	HATU(5.70 eq)and DIEA(12.0 eq)
3.26	Fmoc-Leu-OH(6.00 eq)	HATU(5.70 eq)and DIEA(12.0 eq)
3.27	Fmoc-Aib-OH(6.00 eq)	HATU(5.70 eq)and DIEA(12.0 eq)
3.28	Fmoc-Ile-OH(6.00 eq)	HOAT(6.00 eq)and DIC(6.00 eq)
3.29	Fmoc-Ser(tBu)-OH(6.00 eq)	HATU(5.70 eq)and DIEA(12.0 eq)
3.30	Fmoc-Tyr(tBu)-OH(6.00 eq)	HATU(5.70 eq)and DIEA(12.0 eq)
3.31	Fmoc-Asp(tBu)-OH(6.00 eq)	HATU(5.70 eq)and DIEA(12.0 eq)
3.32	Fmoc-Ser(tBu)-OH(6.00 eq)	HATU(5.70 eq)and DIEA(12.0 eq)
3.33	Fmoc-Thr(tBu)-OH(6.00 eq)	HATU(5.70 eq)and DIEA(12.0 eq)
3.34	Fmoc-Phe-OH(6.00 eq)	HATU(5.70 eq)and DIEA(12.0 eq)
3.35	Fmoc-Thr(tBu)-OH(6.00 eq)	HATU(5.70 eq)and DIEA(12.0 eq)
3.36	Fmoc-Gly-OH(6.00 eq)	HATU(5.70 eq)and DIEA(12.0 eq)
3.37	Fmoc-Glu(tBu)-OH(6.00 eq)	HOBT(6.00 eq)and DIC(6.00 eq)
3.38	Fmoc-Aib-OH(3.00 eq)	HATU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.39	Boc-Tyr(tBu)-OH(3.00 eq)	HATU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)

【０１２３】

３．４０　脱Ａｌｌｏｃ

１．ＰｈＳｉＨ$_3$（１０．０ｅｑ）およびＤＣＭ（１０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを通気後Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（０．１ｅｑ）を加えて、窒素ガスを２０分間通気し、反応を２回行い、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

２．ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【０１２４】

３．４１　Ｆｍｏｃ－Ｉｄａ－ＯＨのカップリング

１．Ｆｍｏｃ－Ｉｄａ－ＯＨ（４．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（８．００ｅｑ）と１０ ｍＬ ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（３．８０ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

２．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

３．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【０１２５】

３．４２　中間体Ａ－１のカップリング

１．１０％のＤＢＵ／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。クロラニルを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．中間体Ａ－１（１．５０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（３．００ｅｑ）と１０ｍＬ ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（１．４５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【０１２６】

３．４３脱Ｄｄｅ

１．３％のヒドラジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを１５分間通気し、廃液を排出し、ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

【０１２７】

３．４４　アミド環の閉鎖

１．ＤＩＥＡ（３．０ｅｑ）を上記の樹脂のＤＭＦ溶液に入れて、次いでＤＭＦに溶解したＨＡＴＵ（１．５ｅｑ）を反応カラムにゆっくりと滴下し、窒素ガスを通気した。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

２．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

３．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

４．樹脂をＭｅＯＨ（５０ｍＬ）で毎回３分間収縮させ、液体が出なくなるまで廃液を排出し、樹脂を取り出して乾燥させ、予備として保管した。

【０１２８】

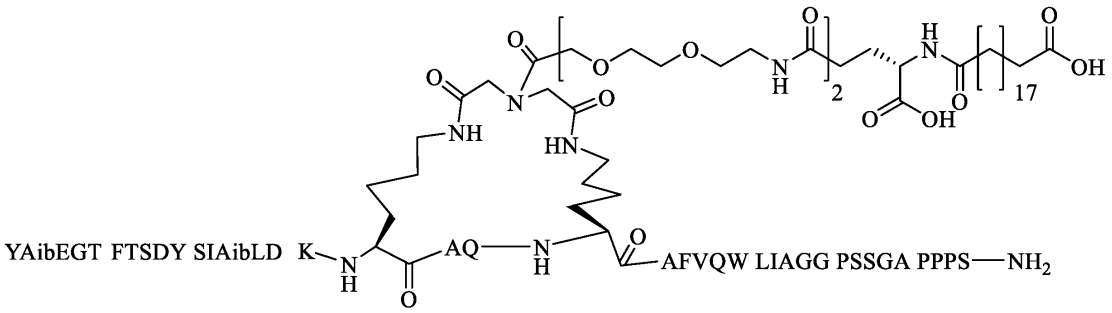
４．切断および粗ペプチドの乾燥

【０１２９】

４．１ 切断液は、以下の容量で調合した。

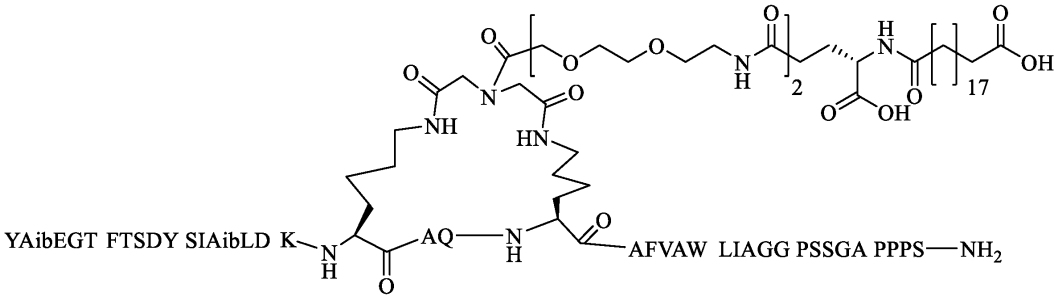
試薬	比率
トリフルオロ酢酸	９２．５
トリイソプロピルシラン	２．５
H_2O	２．５
３－メルカプトプロピオン酸	２．５

【０１３０】
４．２ 乾燥したペプチド樹脂を、調合された切断液に入れて、シェーカーで２．５時間振とうし、ろ過し、ろ液を１０倍量の氷冷イソプロピルエーテルに加えて、遠心分離し、イソプロピルエーテルで５回洗浄した。２時間真空乾燥して粗ペプチドを得、精製してポリペプチドＷＸ－００５を得た。ポリペプチドの分子量をＥＳＩ－ＭＳで確認したところ、計算値［Ｍ＋４Ｈ］／４が１２３２．６、検出値が１２３２．５であった。
【０１３１】
実施例６



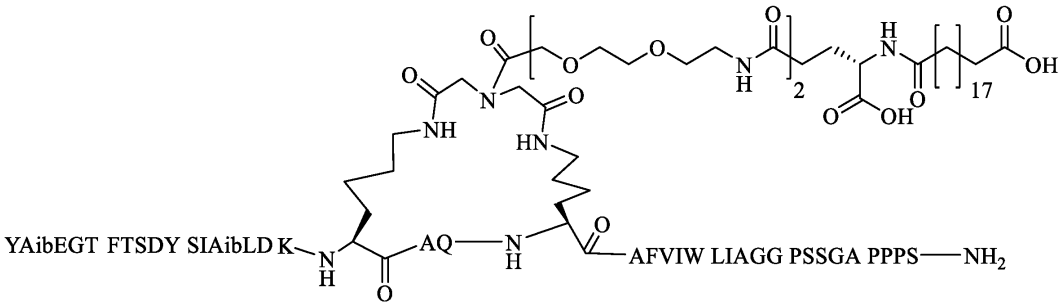
WX-006

ＷＸ－００１の合成を参照し、ポリペプチドＷＸ－００６を得た。ポリペプチドの分子量をＥＳＩ－ＭＳで確認したところ、計算値［Ｍ＋４Ｈ］／４が１２３２．４、検出値が１２３２．４であった。
【０１３２】
実施例７



WX-007

ＷＸ－００１の合成を参照し、ポリペプチドＷＸ－００７を得た。ポリペプチドの分子量をＥＳＩ－ＭＳで確認したところ、計算値［Ｍ＋４Ｈ］／４が１２１８．１、検出値が１２１８．３であった。
【０１３３】
実施例８

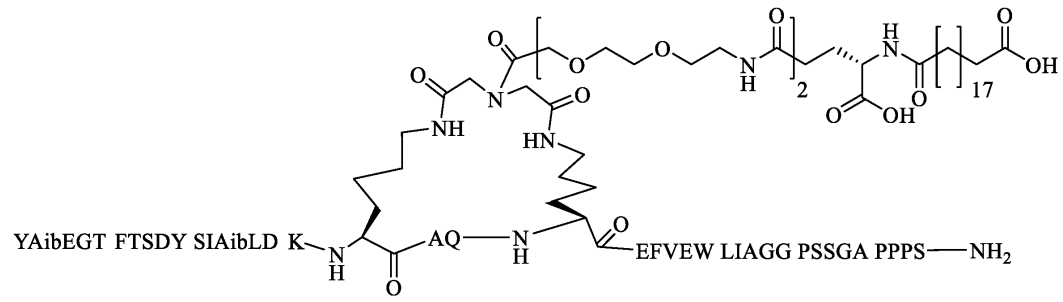


WX-008

ＷＸ－００１の合成を参照し、ポリペプチドＷＸ－００８を得た。ポリペプチドの分子量をＥＳＩ－ＭＳで確認したところ、計算値［Ｍ＋４Ｈ］／４が１２２８．６、検出値が１２２８．６であった。

【０１３４】

実施例９



WX-009

【０１３５】

工程１：４－（２’，４’－ジメトキシフェニル－フルオレンメトキシカルボニル－アミノメチル）－フェノキシアセトアミド－メチルベンズヒドリルアミン樹脂（置換度Ｓｕｂ＝０．３ｍｍｏｌ／ｇ）１．３４ｇを秤量して、反応カラムに入れ、ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２時間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出し、ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【０１３６】

工程２：２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

【０１３７】

工程３：アミノ酸のカップリング

【０１３８】

３．１　Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨのカップリング

１．Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ（３．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

２．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

３．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【０１３９】

３．２　Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨ（３．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

５．３．２工程を繰り返して、以下のアミノ酸のカップリングを完成した。

番号	原材料	カップリング試薬
3.3	Fmoc-Pro-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.4	Fmoc-Pro-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.5	Fmoc-Ala-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.6	Fmoc-Gly-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.7	Fmoc-Ser(tBu)-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.8	Fmoc-Ser(tBu)-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.9	Fmoc-Pro-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.10	Fmoc-Gly-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.11	Fmoc-Gly-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.12	Fmoc-Ala-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.13	Fmoc-Ile-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.14	Fmoc-Leu-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.15	Fmoc-Trp(Boc)-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.16	Fmoc-Glu(tBu)-OH(2.00 eq)	HBTU(1.90 eq)and DIEA(4.00 eq)
3.17	Fmoc-Val-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.18	Fmoc-Phe-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.19	Fmoc-Glu(tBu)-OH(6.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.20	Fmoc-Lys(Dde)-OH(3.00 eq)	HOBT(2.00 eq)and DIC(2.00 eq)
3.21	Fmoc-Gln(Trt)-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.22	Fmoc-Ala-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.23	Fmoc-Lys(Alloc)-OH(2.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.24	Fmoc-Lys(Boc)-OH(3.00 eq)	HBTU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.25	Fmoc-Asp(tBu)-OH(6.00 eq)	HATU(5.70 eq)and DIEA(12.0 eq)
3.26	Fmoc-Leu-OH(6.00 eq)	HATU(5.70 eq)and DIEA(12.0 eq)
3.27	Fmoc-Aib-OH(6.00 eq)	HATU(5.70 eq)and DIEA(12.0 eq)
3.28	Fmoc-Ile-OH(6.00 eq)	HOAT(6.00 eq)and DIC(6.00 eq)
3.29	Fmoc-Ser(tBu)-OH(6.00 eq)	HATU(5.70 eq)and DIEA(12.0 eq)
3.30	Fmoc-Tyr(tBu)-OH(6.00 eq)	HATU(5.70 eq)and DIEA(12.0 eq)
3.31	Fmoc-Asp(tBu)-OH(6.00 eq)	HATU(5.70 eq)and DIEA(12.0 eq)
3.32	Fmoc-Ser(tBu)-OH(6.00 eq)	HATU(5.70 eq)and DIEA(12.0 eq)
3.33	Fmoc-Thr(tBu)-OH(6.00 eq)	HATU(5.70 eq)and DIEA(12.0 eq)
3.34	Fmoc-Phe-OH(6.00 eq)	HATU(5.70 eq)and DIEA(12.0 eq)
3.35	Fmoc-Thr(tBu)-OH(6.00 eq)	HATU(5.70 eq)and DIEA(12.0 eq)
3.36	Fmoc-Gly-OH(6.00 eq)	HATU(5.70 eq)and DIEA(12.0 eq)
3.37	Fmoc-Glu(tBu)-OH(6.00 eq)	HOBT(6.00 eq)and DIC(6.00 eq)
3.38	Fmoc-Aib-OH(3.00 eq)	HATU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)
3.39	Boc-Tyr(tBu)-OH(3.00 eq)	HATU(2.85 eq)and DIEA(6.00 eq)

【０１４０】

３．４０　脱Ａｌｌｏｃ

１．ＰｈＳｉＨ$_3$（１０．０ｅｑ）およびＤＣＭ（１０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを通気後Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（０．１ｅｑ）を加えて、窒素ガスを２０分間通気

し、反応を２回行い、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
２．ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１４１】
３．４１　Ｆｍｏｃ－Ｉｄａ－ＯＨのカップリング
１．Ｆｍｏｃ－Ｉｄａ－ＯＨ（４．０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（８．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（３．８０ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
２．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
３．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１４２】
３．４２　中間体Ａ－１のカップリング
１．１０％のＤＢＵ／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。クロラニルを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．中間体Ａ－１（１．５０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（３．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（１．４５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１４３】
３．４３脱Ｄｄｅ
１．３％のヒドラジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを１５分間通気し、廃液を排出し、ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
【０１４４】
３．４４　アミド環の閉鎖
１．ＤＩＥＡ（３．０ｅｑ）を上記の樹脂のＤＭＦ溶液に入れて、次いでＤＭＦに溶解したＨＡＴＵ（１．５ｅｑ）を反応カラムにゆっくりと滴下し、窒素ガスを通気した。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
２．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
３．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
４．樹脂をＭｅＯＨ（５０ｍＬ）で毎回３分間収縮させ、液体が出なくなるまで廃液を排出し、樹脂を取り出して乾燥させ、予備として保管した。
【０１４５】
４．切断および粗ペプチドの乾燥
【０１４６】
４．１切断液は、以下の容量で調合した。

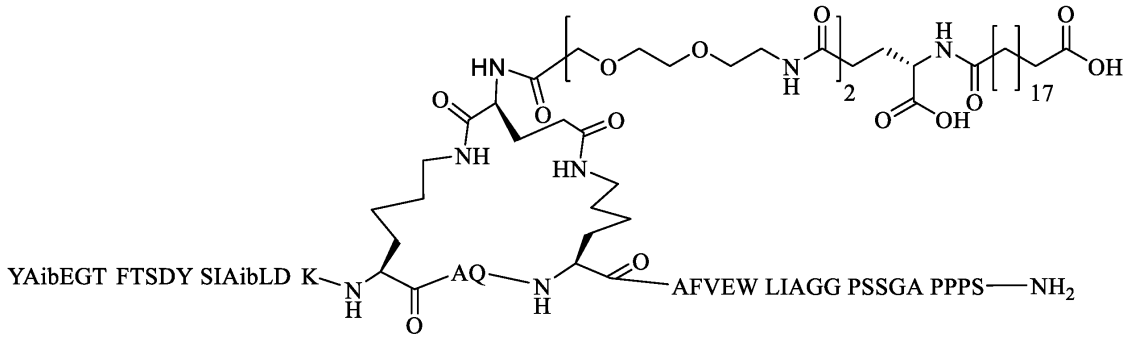
試薬	比率
トリフルオロ酢酸	９２．５
トリイソプロピルシラン	２．５
H_2O	２．５
３－メルカプトプロピオン酸	２．５

【０１４７】

４．２ 乾燥したペプチド樹脂を、調合された切断液に入れて、シェーカーで２．５時間振とうし、ろ過し、ろ液を１０倍量の氷冷イソプロピルエーテルに加えて、遠心分離し、イソプロピルエーテルで５回洗浄した。２時間真空乾燥して粗ペプチドを得、精製してポリペプチドＷＸ－００９を得た。ポリペプチドの分子量をＥＳＩ－ＭＳで確認したところ、計算値［Ｍ＋４Ｈ］／４が１２４７．１、検出値が１２４７．２であった。

【０１４８】

実施例１０



WX-010

【０１４９】

工程１：４－（２’，４’－ジメトキシフェニル－フルオレンメトキシカルボニル－アミノメチル）－フェノキシアセトアミド－メチルベンズヒドリルアミン樹脂（置換度Ｓｕｂ＝０．３７ｍｍｏｌ／ｇ）１．０８ｇを秤量して、反応カラムに入れ、ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２時間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出し、ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【０１５０】

工程２：２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

【０１５１】

工程３：アミノ酸のカップリング

【０１５２】

３．１ Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨのカップリング

１． Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

２． 反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

３． 反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が

出なくなるまで廃液を排出した。
【０１５３】
３．２　Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１５４】
３．３　Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。クロラニルを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、クロラニルを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１５５】
３．４　Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。クロラニルを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、クロラニルを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１５６】
３．５　Ｆｍｏｃ－Ａｌａ－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。クロラニルを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ａｌａ－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ

（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、クロラニルを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【０１５７】

３．６　Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【０１５８】

３．７　Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【０１５９】

３．８　Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【０１６０】

３．９　Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【０１６１】

３．１０　Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。クロラニルを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、クロラニルを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【０１６２】

３．１１　Ｆｍｏｃ－Ａｌａ－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ａｌａ－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【０１６３】

３．１２　Ｆｍｏｃ－Ｉｌｅ－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ｉｌｅ－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨

らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１６４】
３．１３　Ｆｍｏｃ－Ｌｅｕ－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｌｅｕ－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１６５】
３．１４　Ｆｍｏｃ－Ｔｒｐ（Ｂｏｃ）－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｔｒｐ（Ｂｏｃ）－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１６６】
３．１５　Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１６７】
３．１６　Ｆｍｏｃ－Ｖａｌ－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０

分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ｖａｌ－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【０１６８】

３．１７　Ｆｍｏｃ－Ｐｈｅ－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ｐｈｅ－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【０１６９】

３．１８　Ｆｍｏｃ－Ａｌａ－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ａｌａ－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【０１７０】

３．１９　Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ａｌｌｏｃ）－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ａｌｌｏｃ）－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無

色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１７１】
３．２０　Ｆｍｏｃ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１７２】
３．２１　Ｆｍｏｃ－Ａｌａ－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ａｌａ－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＢＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１７３】
３．２２　Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｄｄｅ）－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｄｄｅ）－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＡＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１７４】
３．２３　Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し

、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＡＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１７５】
３．２４　Ｆｍｏｃ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＡＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１７６】
３．２５　Ｆｍｏｃ－Ｌｅｕ－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｌｅｕ－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＡＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１７７】
３．２６　Ｆｍｏｃ－Ａｉｂ－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ａｉｂ－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＡＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で２時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が

出なくなるまで廃液を排出した。
【０１７８】
３．２７　Ｆｍｏｃ－Ｉｌｅ－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｉｌｅ－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＡＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で１時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１７９】
３．２８　Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＡＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１８０】
３．２９　Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＡＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１８１】
３．３０　Ｆｍｏｃ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加

え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＡＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【０１８２】

３．３１　Ｆｍｏｃ－Ｔｈｒ（ｔＢｕ）－ＳｅｒＰｓｉ（Ｍｅ，Ｍｅ）Ｐｒｏ－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ｔｈｒ（ｔＢｕ）－ＳｅｒＰｓｉ（Ｍｅ，Ｍｅ）Ｐｒｏ－ＯＨ（２．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（４．００ｅｑ）と１０ ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後加入ＨＡＴＵ（１．９０ｅｑ）。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【０１８３】

３．３２　Ｆｍｏｃ－Ｐｈｅ－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ｐｈｅ－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＡＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

【０１８４】

３．３３　Ｆｍｏｃ－Ｔｈｒ（ｔＢｕ）－ＯＨのカップリング

１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

２．Ｆｍｏｃ－Ｔｈｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＡＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。

３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。

４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。

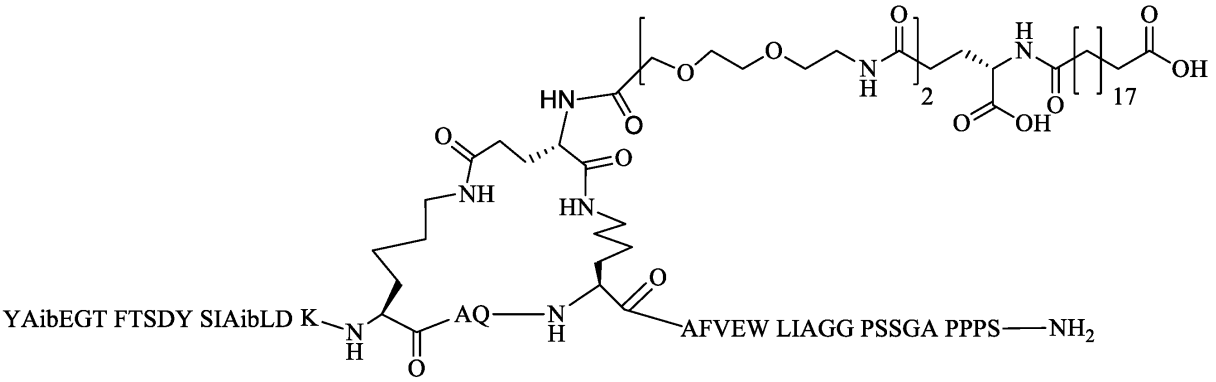
【０１８５】
３．３４　Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＡＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１８６】
３．３５　Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＡＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１８７】
３．３６　Ｆｍｏｃ－Ａｉｂ－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｆｍｏｃ－Ａｉｂ－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＡＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で一晩行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１８８】
３．３７　Ｂｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨのカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。クロラニルを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．Ｂｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを

通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＡＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、クロラニルを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１８９】
３．３８　脱Ａｌｌｏｃ
１．ＰｈＳｉＨ$_3$（１０．０ｅｑ）およびＤＣＭ（２０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを通気後Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（０．１０ｅｑ）を加えて、窒素ガスを２０分間通気し、反応を２回行い、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
２．ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１９０】
３．３９　Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ－ＯＡｌｌのカップリング
１．Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ－ＯＡｌｌ（３．００ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（６．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後ＨＡＴＵ（２．８５ｅｑ）を加えた。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
２．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
３．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１９１】
３．４０　中間体Ａ－１のカップリング
１．２０％のピペリジン／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを２０分間通気し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。
２．中間体Ａ－１（１．５０ｅｑ）を秤量して上記の樹脂に加え、ＤＩＥＡ（３．００ｅｑ）と１０ｍＬ　ＤＭＦを反応カラムに補充して入れ、窒素ガスを通気し、アミノ酸が溶解した後加入ＨＡＴＵ（１．４５ｅｑ）。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
３．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
４．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１９２】
３．４１　脱Ａｌｌｏｃ
１．ＰｈＳｉＨ$_3$（１０．０ｅｑ）およびＤＣＭ（２０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを通気後Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（０．１０ｅｑ）を加えて、窒素ガスを２０分間通気し、反応を２回行い、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
２．ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
【０１９３】
３．４２　脱Ｄｄｅ
１．３％のｈｙｄｒａｚｉｎｅ　ｈｙｄｒａｔｅ　／ＤＭＦ（５０ｍＬ）を反応カラムに入れて、窒素ガスを１５分間通気し、廃液を排出し、ＤＭＦ（５０ｍＬ）を加えて５回、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は青色に見えた。

【０１９４】
３．４２ アミド環の閉鎖
１．ＤＩＥＡ（３．００ｅｑ）を上記の樹脂のＤＭＦ溶液に入れて、次いでＤＭＦに溶解したＨＡＴＵ（１．５０ｅｑ）を反応カラムにゆっくりと滴下し、窒素ガスを通気した。窒素ガスは、樹脂が均一に膨らむように調整した。
２．反応は２５℃の環境下で０．５時間行い、ニンヒドリンを検出に使用し、樹脂は無色透明であった。
３．反応液を抜き出して、ＤＭＦで５回（各回５０ｍＬ）、１回１分間洗浄し、液体が出なくなるまで廃液を排出した。
４．樹脂をＭｅＯＨ（５０ｍＬ）で毎回３分間収縮させ、液体が出なくなるまで廃液を排出し、樹脂を取り出して乾燥させ、予備として保管した。
【０１９５】
４．切断および粗ペプチドの乾燥
【０１９６】
４．１切断液は、以下の容量で調合した。

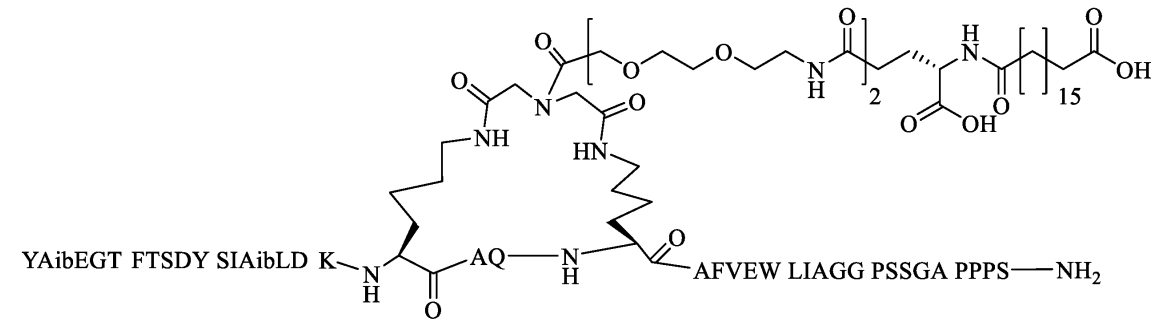
試薬	比率
トリフルオロ酢酸	９２．５
トリイソプロピルシラン	２．５
H_2O	２．５
３－メルカプトプロピオン酸	２．５

【０１９７】
４．２乾燥したペプチド樹脂を、調合された切断液に入れて、シェーカーで２．５時間振とうし、ろ過し、ろ液を１０倍量の氷冷イソプロピルエーテルに加えて、遠心分離し、イソプロピルエーテルで５回洗浄した。２時間真空乾燥して粗ペプチドを得て、精製した。ポリペプチドの分子量をＥＳＩ－ＭＳで確認したところ、計算値が１２３６．１、検出値が１２３６．０であった。
【０１９８】
実施例１１



WX-011

ＷＸ－０１０の合成を参照し、ポリペプチドＷＸ－０１１を得た。ポリペプチドの分子量をＥＳＩ－ＭＳで確認したところ、計算値［Ｍ＋４Ｈ］／４が１２３６．１、検出値が１２３６．０であった。
【０１９９】
実施例１２

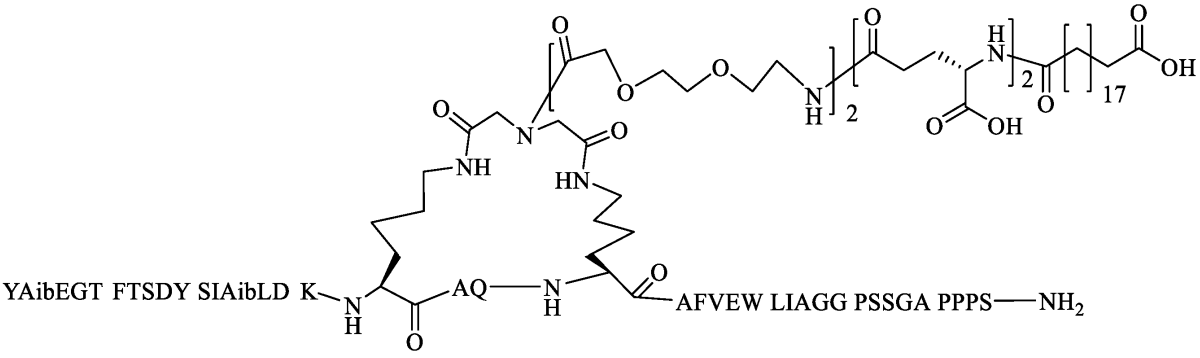


WX-012

ＷＸ－００１の合成を参照し、中間体Ａ－２を用いて、ポリペプチドＷＸ－０１２を得た。ポリペプチドの分子量をＥＳＩ－ＭＳで確認したところ、計算値［Ｍ＋４Ｈ］／４が１２２５．６、検出値が１２２５．７であった。

【０２００】

実施例１３

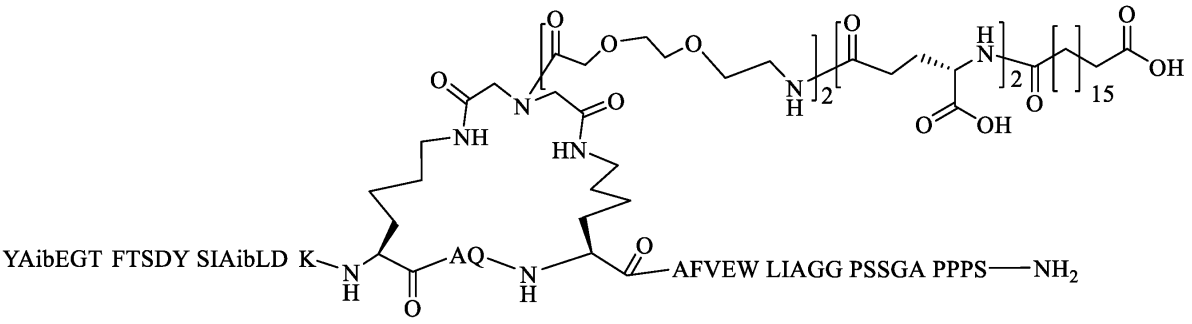


WX-013

ＷＸ－００１の合成を参照し、中間体Ａ－３を用いて、ポリペプチドＷＸ－０１３を得た。ポリペプチドの分子量をＥＳＩ－ＭＳで確認したところ、計算値［Ｍ＋４Ｈ］／４が１２６４．９、検出値が１２６４．６であった。

【０２０１】

実施例１４



WX-014

ＷＸ－００１の合成を参照し、中間体Ａ－４を用いて、ポリペプチドＷＸ－０１４を得た。ポリペプチドの分子量をＥＳＩ－ＭＳで確認したところ、計算値［Ｍ＋４Ｈ］／４が１２５７．９、検出値が１２５７．８であった。

【０２０２】
生物学的試験データ
【０２０３】
試験例１：インビトロでのＧＬＰ－１Ｒ／ＧＩＰＲアゴニスト活性試験
【０２０４】
Ａ：主な材料：
１）細胞株
この細胞株は、Ｗｕｘｉ ＡＰＰＴＥＣ （Ｓｈａｎｇｈａｉ） Ｃｏ．， Ｌｔｄ．によって構築されたものである。詳細は以下の表１を参照されたい。
表１ 細胞株情報

標的	宿主細胞	クローン
ＧＬＰ－１Ｒ	ＨＥＫ２９３	Ｎ／Ａ
ＧＩＰＲ	ＣＨＯ	Ｎ／Ａ

２）試薬および消耗品
表２ 試薬および消耗品の情報

名称	ロット番号.	品番	メーカー
ｃＡＭＰキット	29F	62AM4PEJ	Cisbio
1M HEPES	2120919	15630-106	Invitrogen
Ｈａｎｋｓ平衡塩溶液（ＨＢＳＳ）	2185775	14025	Invitrogen
ヒト血清アルブミン（ＨＳＡ）	SLCF7301	A1653-10G	シグマ
カゼイン	SLCC9458	C4765-10 mL	シグマ
３－イソブチル－１－メチルキサンチン（ＩＢＭＸ）	STBF6061V	I5879-5G	シグマ
ＥＣＨＯ認定３８４ウェルプレート	0006433672	PP-0200	Labcyte
OptiPlate-384	8210-19481	6007299	パーキンエルマー

３）器具
表３ 器具情報

名称	モデル	メーカー
EnVision	envision2014	パーキンエルマー
Vi-cell counter	Vi-CELL™ XR Cell Viability Analyzer	ベックマン
Bravo	Bravo V11	アジレント
ECHO	ECHO 555	Labcyte
Centrifuge	Allegra™ 25R Centrifuge	ベックマン

【０２０５】
Ｂ． 方法
１）実験材料
実験バッファー
表４ バッファーの情報

試薬	保存濃度	容量	最終濃度
Ｈａｎｋｓ平衡塩溶液	1x	48.7 mL/ 44.7 mL	≈1x
ＨＥＰＥＳバッファー	1 mol/L	250 µL	5 mmol/L
５％カゼイン溶液（ＨＥＰＥＳ）／ １０％ヒト血清アルブミン溶液（ＨＳＡ）	5%/ 10%	1000 µL/ 5000 µL	0.10%/ 1%
３－イソブチル－１－メチルキサンチン（ＩＢＭＸ）	500 mmol/L	50 µL	0.5 mmol/L

アッセイ試薬の調製

表５　アッセイ試薬の情報

試薬	保存濃度	容量	最終濃度
細胞溶解バッファー	1x	9.5 mL	≈1x
Ｄ２－ｃＡＭＰ溶液	40x	250 µL	1x
ｃＡＭＰ－抗体溶液	40x	250 µL	1x

２）実験方法

ａ）化合物プレートの調製：

試験化合物は、初期濃度３０μＭから１０点の４倍でＢｒａｖｏによって実行される希釈を行った。

ｂ）化合物の移送：

１）１００ｎＬの化合物をＥｃｈｏでＯｐｔｉＰｌａｔｅ－３８４　ｐｌａｔｅに移送した。

２）ＯｐｔｉＰｌａｔｅ－３８４　ｐｌａｔｅを、１０００ｒｐｍで５秒間遠心分離した。

ｃ）細胞懸濁液の調製

１）ＧＬＰ－１Ｒ／ＧＩＰＲ細胞の凍結保存バイアルの１つを、３７℃の温水中に入れて急速解凍した。

２）細胞懸濁液を、Ｔｒａｎｓｆｅｒ１５ｍＬ遠心管に移送して、１０ｍＬ　ＨＢＳＳで軽く洗い流した。

３）遠心管を室温、１０００ｒｐｍで１分間遠心分離した。

４）上清を廃棄した。

５）底部の細胞を軽く分散させ、次に１０ｍＬ　ＨＢＳＳで軽く洗い流し、細胞を遠心分離して沈降し、最後に細胞を実験バッファーにより再懸濁した。

６）細胞密度および生存率をＶｉ－ｃｅｌｌを用いて測定した。

７）ＧＬＰ－１Ｒ／ＧＩＰＲ細胞を濃度が２．０＊１０^{5}／ｍＬになるように実験バッファーで希釈した。

８）ＯｐｔｉＰｌａｔｅ－３８４　ｐｌａｔｅに、希釈した細胞懸濁液１００　ｎＬを移した。

９）室温で３０分間インキュベートした。

ｄ）アッセイ試薬の添加：

１）ＯｐｔｉＰｌａｔｅ－３８４　ｐｌａｔｅの空ウェルに、８００ｎＭ勾配希釈ｃＡＭＰ標準液１０　μＬを添加した。

２）ｃＡＭＰアッセイ試薬１０μＬを添加した。

３）ＯｐｔｉＰｌａｔｅ－３８４　ｐｌａｔｅをＴｏｐＳｅａｌ－Ａ　ｆｉｌｍで覆い、室温で６０分間インキュベートした。

ＴｏｐＳｅａｌ－Ａを剥がし、ＥｎＶｉｓｉｏｎで読み取った。

【０２０６】

Ｃ　実験結果

実験結果が表６に示される。

表６　インビトロＧＬＰ－１Ｒ／ＧＩＰＲアゴニスト活性試験結果

ポリペプチド医薬品	ＧＬＰ－１Ｒ　アゴニスト活性			ＧＩＰＲ　アゴニスト活性		
	EC_{50}(nM)		比率	EC_{50}(nM)		比率
	(-)1%HSA	(+)1%HSA		(-)1%HSA	(+)1%HSA	
WX-001	0.05958	16.6	278.6	0.3239	15.97	49.3
WX-002	0.19	31.35	165	0.43	12.49	29
WX-003	0.54	13.97	26	1.07	43.95	41
WX-004	1.86	84.28	45	1.36	21.37	16
WX-005	0.036	7.63	212	0.16	19.29	121
WX-006	0.027	NA	NA	0.26	NA	NA
WX-007	0.026	NA	NA	0.40	NA	NA
WX-008	0.18	NA	NA	2.74	NA	NA
WX-009	0.014	NA	NA	0.074	NA	NA
WX-010	0.017	NA	NA	0.14	NA	NA
WX-011	0.018	NA	NA	0.25	NA	NA
WX-012	0.024	NA	NA	0.17	NA	NA
WX-013	0.057	NA	NA	0.18	NA	NA
WX-014	0.071	NA	NA	0.24	NA	NA

結論：本発明の化合物は、ＧＬＰ－１Ｒ／ＧＩＰＲ対して非常に強いアゴニスト活性を示している。

【０２０７】

試験例２：ラットにおける化合物の薬物動態プロファイルの評価

Ａ．　実験目的

ＳＤラットにおける化合物の薬物動態プロファイルを試験するためであった。

Ｂ．　実験手順

化合物の皮下注射後のげっ歯類動物における薬物動態特性を、標準プロトコルを用いて試験した。実験では、候補化合物を透明な溶液に配合し、単回皮下注射（ＳＣ，　０．０４８ｍｐｋ）によりラットに投与した。注射ビヒクルはクエン酸緩衝液（２０ｍＭ，ｐＨ＝７）であった。全血を採取し、血漿として調製し、医薬品の濃度はＬＣ－ＭＳ／ＭＳ法で分析され、薬物動態パラメータはＰｈｏｅｎｉｘ　ＷｉｎＮｏｎｌｉｎソフトウェアで計算された。

Ｃ．　実験結果

実験結果は表７に示される。

表７　ラットにおける薬物動態プロファイル試験結果

化合物番号	医薬品のピーク濃度（ｎＭ）	半減期　$T_{1/2}$（ｈ）	医薬品のピーク時間Ｔｍａｘ（ｈ）	ＳＣ濃度積分　ＡＵＣ０－７２ｈ（ｎＭ．ｈｒ）
WX005	28	21	16	1153
WX009	24	21	20	1092

結論：本発明の化合物は、ラットにおいて優れた薬物動態特性を有する。

【０２０８】

試験例３：マウスにおける化合物の薬物動態プロファイルの評価

Ａ．　実験目的

Ｃ５７ＢＬ／６マウスにおける化合物の薬物動態プロファイルを試験するためであった。

Ｂ．　実験手順

化合物の皮下注射投与後のげっ歯類動物における薬物動態特性を、標準プロトコルを用いて試験した。実験では、候補化合物を透明な溶液に配合し、皮下注射（ＳＣ，　０．０４８ｍｐｋ）によりラットに投与した。皮下注射ビヒクルはクエン酸緩衝液（２０ｍＭ，ｐＨ＝７）であった。全血を採取し、血漿として調製し、医薬品の濃度はＬＣ－ＭＳ／ＭＳ方法で分析され、薬物動態パラメータはＰｈｏｅｎｉｘ　ＷｉｎＮｏｎｌｉｎソフトウェアで計算された。

Ｃ．　実験結果

実験結果は表８に示される。

表８　マウスにおける薬物動態プロファイル試験結果

化合物番号	医薬品のピーク濃度（ｎＭ）	半減期　$T_{1/2}$（ｈ）	医薬品のピーク時間Ｔｍａｘ（ｈ）	ＳＣ濃度積分 AUC_{0-72h}（ｎＭ．ｈｒ）
WX005	79	16	12	2240
WX009	59	17	12	1986

結論：本発明の化合物は、マウスにおいて優れた薬物動態特性を有する。

【０２０９】

試験例４：カニクイザルにおける化合物の薬物動態プロファイルの評価

Ａ．　実験目的

カニクイザルにおける化合物の薬物動態プロファイルを試験するためであった。

Ｂ．　実験手順

化合物の静脈注射および皮下注射投与後の哺乳類動物における薬物動態特性を、標準プロトコルを用いて試験した。実験では、候補化合物を透明な溶液に配合し、カニクイザルに単回皮下注射（ＳＣ，０．０２ｍｐｋ）により投与した。皮下注射ビヒクルはクエン酸緩衝液（２０ｍＭ，ｐＨ＝７）であった。全血を採取し、血漿として調製し、医薬品の濃度はＬＣ－ＭＳ／ＭＳ方法で分析され、薬物動態パラメータはＰｈｏｅｎｉｘ　ＷｉｎＮｏｎｌｉｎソフトウェアで計算された。

Ｃ．　実験結果

実験結果は表９に示される。

表９　カニクイザルにおける薬物動態プロファイル試験結果

化合物番号	医薬品のピーク濃度（ｎＭ）	半減期　$T_{1/2}$（ｈ）	医薬品のピーク時間Ｔｍａｘ（ｈ）	ＳＣ濃度積分 AUC_{0-72h}（ｎＭ．ｈｒ）
WX005	36	100	24	4467
WX009	37	105	24	4737

結論：本発明の化合物は、ザルにおいて優れた薬物動態特性を有する。

【０２１０】

試験例５：血漿安定性試験（ＰＬＳ）

Ａ．　実験目的

正常マウスの血漿中の試験化合物の安定性を研究するためであった。

Ｂ．　実験手順

１．実験前に、凝固した凍結血漿を３７℃の水浴に入れて解凍した。血漿を４０００ｒｐｍで５分間遠心分離し、血栓がある場合、血栓を除去し、ｐＨを７．４±０．１に調整した。

２．試験化合物溶液の調製：ＤＭＳＯで希釈し、１００μＭの溶液を作成した。

３．ブランク対照血漿９８μＬを試験化合物溶液（１００μＭ）２μＬに加え、それらの混合液の最終濃度が２μＭになるようにし、これを３７℃の水浴条件下で培養した。

４．各時間点（０、１０、３０、６０および１２０分）で、１００μＬ　H_3PO_4溶液および８００μＬ停止液（２００ｎｇ／ｍＬ　トルブタミドおよび２００ｎｇ／ｍＬラベタロール１００％メタノール溶液）をそれぞれ加え、タンパク質を沈殿させて十分に混合した。

５．サンプルを４０００ｒｐｍの回転数で２０分間遠心分離し、各ウェルから上清を１００μＬ採取してＬＣ－ＭＳ／ＭＳ分析を行った。

Ｃ．　実験結果

実験結果は、表１０に示される。

表１０　ＰＬＳ試験結果

化合物番号	WX005	WX009
PLS(H/M)$T_{1/2}$(min)	>289.1/>289.1	>289.1/>238.9

結論：本発明の化合物は、優れた血漿安定性を有する。

【０２１１】

試験例６：血漿タンパク質結合能試験（ＰＰＢ）

Ａ．　実験目的

試験化合物のヒト／マウス血漿アルブミンへの結合能を研究するためであった。

Ｂ．　実験手順

１．マトリックスの用意（ブランクマトリックスの用意）：実験当日、血漿を冷水で解凍し、３２２０ｒｐｍの速度で５分間遠心分離し、血栓を全て除去した。得られた血漿のｐＨを測定し、必要に応じて１％のリン酸または１Ｎの水酸化ナトリウムで７．４±０．１に調整した。

２．試験化合物の希釈工程：試験化合物をジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）に溶解し、濃度がそれぞれ１０ｍＭおよび２　ｍＭの原液を調製した。ＤＭＳＯ　９８μＬで原液（２ｍＭ）２μＬを希釈し、４０μＭの標準溶液を作成した。ＤＭＳＯ　２４０μＬで原液１０μＬを希釈し、４００μＭの対照化合物の標準溶液を作成した。化合物の標準溶液（５μＬ）をブランクマトリックス（９９５μＬ）と１：２００の比率で均一に混合して、荷重マトリックスを調製した。

３．分析工程

３．１ 等量の３０μＬ荷重マトリックス（ｎ＝２）をサンプル収集プレートに移送し、残留物測定用の試験時間０（Ｔ０）サンプルを調製した。サンプルを、対応するブランクバッファーと直ちに合わせて、各ウェルで血漿（荷重マトリックス）とバッファーの容量比が１：１になるように、最終容量６０μＬとした。次に、試験化合物のＴ０サンプルに、それぞれ４％H_3PO_4のH_2O　６０μＬおよび内部標準を含む停止液４８０μＬを加えた。次に、それらを他のサンプルとともにさらなる処理のために２～８°Ｃで保存した。

３．２ 残りの血漿サンプルを、３７±１°Ｃの二酸化炭素インキュベーターで３０分間プレインキュベートした。タンパク質フリーサンプル（Ｆサンプル）が用意され、マトリックスをロードしたサンプル（２３０μＬ）とともにポリカーボネートチューブ（ｎ＝２）に移され、３７°Ｃ、１５５０００×ｇ（３５０００ｒｐｍ）の条件で４時間超遠心分離した。

３．３ Ｔサンプル（試験サンプル）を調製するため、１つの付加のマトリックス含有サンプルを単独の９６ウェルプレート（サンプルインキュベーションプレート）に移し、３７℃で４時間インキュベートした。

３．４ 遠心分離が終了した後、上清の２層目（上層の下）からタンパク質フリーサンプル（Ｆサンプル）３０μＬとＴサンプル３０μＬを採取し、新しいサンプル収集板に移した。各サンプルを、対応するブランクバッファーまたはマトリックス（ブランクマトリックス）と混合して、最終容量６０μＬとし、マトリックス（ブランクマトリックス）：バ

ッファーの容量比が１：１になった。すべてのサンプルに、４％のH_3PO_4水溶液６０μＬおよび停止液（内部標準を含む）４８０μＬを加えた。混合物を４０００ｒｐｍの回転数で２０分間遠心分離し、各サンプルから上清１００μＬを採取しＬＣ－ＭＳ／ＭＳ分析を行った。

Ｃ．　実験結果

実験結果は表１１に示される。

表１１　ＰＰＢ試験結果

化合物番号	WX005	WX009
PPB%unbound(H/M)	NA/NA	NA/NA

注：ＮＡは、血漿タンパク質結合能が高すぎて、正常血漿タンパク質濃度では遊離医薬品が検出されなかったことを示している。

結論：本発明の化合物は、極めて高い血漿タンパク質結合能を示している。

【０２１２】

試験例７：ＳＴＺ－ＮＡＳＨマウスモデルにおける有効性の検証

Ａ．　実験目的

Ｃ５７ＢＬ／６マウスのＳＴＺ－ＨＦＤ飼料誘発ＮＡＳＨモデルにおける試験化合物の有効性を検証するためであった。

Ｂ．　実験手順

モデリング方法：新生マウスに生後４８時間以内にＳＴＺ（２００ｕｇ／匹）を皮下注射し、４週間の授乳後、空腹時血糖値＞１２ｍｍｏｌ／Ｌの動物を選択し、６週間の継続的なＨＦＤ給餌を行い、最終的にＮＡＳＨモデルを確立した。別の８匹の動物は、ＳＴＺ注射とＨＦＤ給餌を行わずに選択された（正常対照群）。

投与計画：ＨＦＤ給餌の１週間後に、初回投与日をＤａｙ１とし、その後２日おきに５週間皮下注射を行うように、投与を開始した。

実験的エンドポイント試験：病理学的ＨＥ染色とＳＲ染色。

Ｃ．　実験結果

実験結果は表１２に示される。

表１２　ＳＴＺ－ＮＡＳＨモデルにおけるエンドポイントの動物病理学的指標

	モデルビヒクル対照群	WX005	WX009
脂肪症変性スコア	2	1.5	1.0
炎症スコア	1.2	1.0	1.4
風船変性スコア	0.7	0.1	0
ＮＡＳスコア	3.9	2.6	2.4
線維化（%）	1.0	0.8	1.1

結論：本発明の化合物は、ＳＴＺ－ＮＡＳＨマウスモデルにおいてＮＡＳスコアを有意に改善することができる。

【配列表】

0007672503000001.app

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　202210138835.8
(32)優先日　令和4年2月15日(2022.2.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　202210552077.4
(32)優先日　令和4年5月18日(2022.5.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
２８８号
(72)発明者　陳小新
中華人民共和国広東省広州市黄埔区神舟路２８８号Ｄ棟５０１室
(72)発明者　潘志祥
中華人民共和国上海市浦東新区富特中路２８８号
(72)発明者　陳明魯
中華人民共和国広東省広州市黄埔区神舟路２８８号Ｄ棟５０１室
(72)発明者　賀海鷹
中華人民共和国上海市浦東新区富特中路２８８号
(72)発明者　黄建洲
中華人民共和国広東省広州市黄埔区神舟路２８８号Ｄ棟５０１室
(72)発明者　胡国平
中華人民共和国上海市浦東新区富特中路２８８号
(72)発明者　劉卓偉
中華人民共和国広東省広州市黄埔区神舟路２８８号Ｄ棟５０１室
(72)発明者　黎健
中華人民共和国上海市浦東新区富特中路２８８号
(72)発明者　龍超峰
中華人民共和国広東省広州市黄埔区神舟路２８８号Ｄ棟５０１室
(72)発明者　陳曙輝
中華人民共和国上海市浦東新区富特中路２８８号
審査官　福間 信子
(56)参考文献　特表２０２３－５５２３６２（ＪＰ，Ａ）
特表２０１７－５０７１２４（ＪＰ，Ａ）
中国特許出願公開第１１０６８４０８２（ＣＮ，Ａ）
中国特許出願公開第１１１４１０６８６（ＣＮ，Ａ）
国際公開第２０２０／０６７５７５（ＷＯ，Ａ１）
特表２０１６－５２１２５３（ＪＰ，Ａ）
特表２０１５－５１７４５９（ＪＰ，Ａ）
(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｋ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）