



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112940074 A

(43) 申请公布日 2021.06.11

(21) 申请号 202110211449.2

(22) 申请日 2021.02.25

(71) 申请人 山东大学

地址 250012 山东省济南市历下区文化西路44号

申请人 汉肽生物医药集团有限公司

(72) 发明人 李天路 彭鹏 张由芹 杨跃

王凤山 翟涛

(74) 专利代理机构 济南圣达知识产权代理有限公司 37221

代理人 郑平

(51) Int. Cl.

C07K 5/065 (2006.01)

C07K 1/06 (2006.01)

C07K 1/02 (2006.01)

权利要求书3页 说明书7页 附图3页

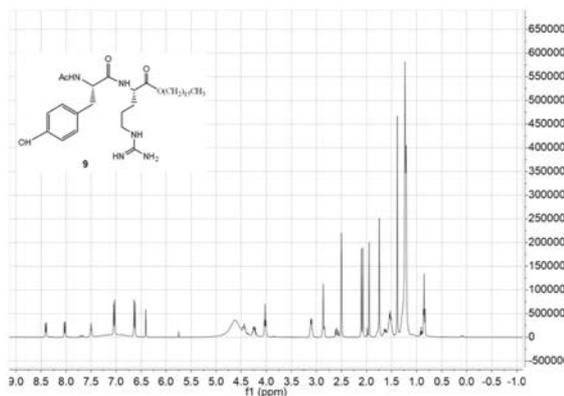
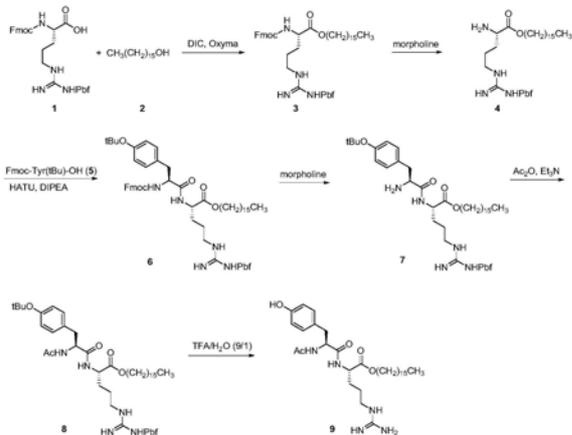
(54) 发明名称

一种N-乙酰基-L-酪氨酸-L-精氨酸十六烷基酯的合成方法

法简单,克服消旋等常见副反应,原料便宜易得,生产成本低,实用性强,易于规模化生产。

(57) 摘要

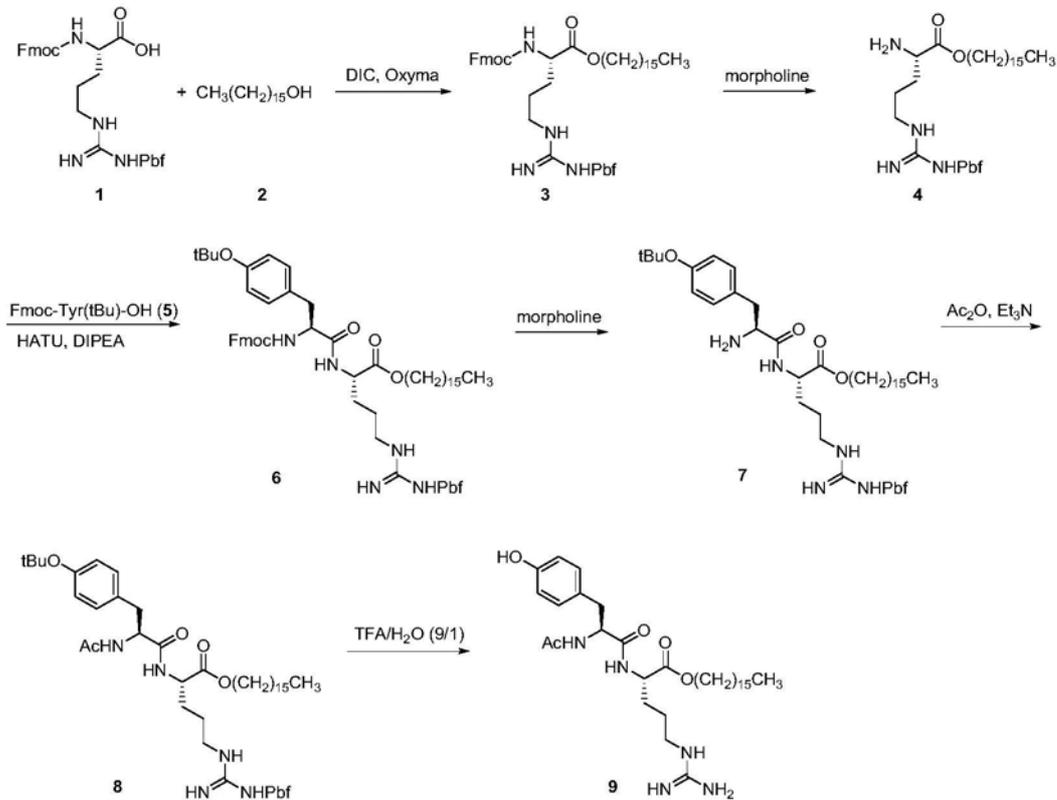
本发明涉及医药领域,具体提供一种N-乙酰基-L-酪氨酸-L-精氨酸十六烷基酯的合成方法。其合成路线如下所示:



本发明目的是提供一种快速,高效,通用性强且能够大量制备合成酪氨酸-精氨酸二肽烷醇酯的方法。本公开酪氨酸-精氨酸二肽烷醇酯合成方

CN 112940074 A

1. 一种N-乙酰基-L-酪氨酰-L-精氨酸十六烷基酯的合成方法,其特征在于,其合成路线如下所示:



2. 如权利要求1所述的N-乙酰基-L-酪氨酰-L-精氨酸十六烷基酯的合成方法,其特征在于,包括如下步骤:

步骤1), N-苄氧羰基-2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸与十六烷醇进行酯化反应;

步骤2), N-苄氧羰基-2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸-十六烷醇上N-苄氧羰基保护基团的脱除;

步骤3), 2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸-十六烷醇与N-苄氧羰基-0-叔丁基-L-酪氨酸进行酰胺化反应;

步骤4), N-苄氧羰基-0-叔丁基-L-酪氨酸-2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸-十六烷醇上N-苄氧羰基保护基团的脱除;

步骤5), 0-叔丁基-L-酪氨酸-2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸-十六烷醇上的氨基进行乙酰基化;

步骤6), N-乙酰-0-叔丁基-L-酪氨酸-2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸-十六烷醇上叔丁基和2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰保护基团的脱除,得到终产物N-乙酰基-L-酪氨酰-L-精氨酸十六烷基酯。

3. 如权利要求2所述的N-乙酰基-L-酪氨酰-L-精氨酸十六烷基酯的合成方法,其特征在于,步骤1)中,所述N-苄氧羰基-2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸与十六烷醇与十六烷醇的摩尔比为1:1~1:5。

4. 如权利要求2所述的N-乙酰基-L-酪氨酰-L-精氨酸十六烷基酯的合成方法,其特征

在于,步骤1)中,所述N-苄氧羰酰基-2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸与十六烷醇进行酯化反应,在新蒸的溶剂中溶解并进行反应,在适宜的浓度反应一定时间,TLC监测反应完全,经柱层析分离得到产物;

优选的,所述溶剂为常规有机溶剂,包括但不限于:二氯甲烷、乙酸乙酯、DMF、DMSO;

优选的,以DCC/DMAP,PyBOP/DIPEA,HATU/DIPEA,PyBOP/HOBt,DIC/Oxyma为活化条件,进一步优选为DIC与Oxyma,DIC与Oxyma摩尔比为1:1~1.5。

5.如权利要求2所述的N-乙酰基-L-酪氨酰-L-精氨酸十六烷基酯的合成方法,其特征在于,步骤2)中,所述脱除N-苄氧羰酰基保护基团反应是在吗啡啉体系中进行的,TLC监测反应完全,经柱层析分离得到产物;

优选的,所述吗啡啉体系为有机溶剂与吗啡啉的混合物,包括但不限于:二氯甲烷、乙酸乙酯、DMF、DMSO,进一步优选的,所述混合物的体积比为1:1;

优选的,反应完全后,用二氯甲烷稀释,再用盐酸水溶液,饱和氯化钠水溶液洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,滤去干燥剂,滤液浓缩旋干;

优选的,柱层析分析溶剂为二氯甲烷和甲醇混合物,二者体积比为15:1;

优选的,产物经柱层析分离后,再用二氯甲烷稀释,盐酸水溶液、饱和氯化钠水溶液洗,有机相用无水硫酸钠干燥,滤去干燥剂,滤液浓缩旋干。

6.如权利要求2所述的N-乙酰基-L-酪氨酰-L-精氨酸十六烷基酯的合成方法,其特征在于,步骤3)中,2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸-十六烷醇与N-苄氧羰酰基-0-叔丁基-L-酪氨酸进行酰胺反应,与N-苄氧羰酰基-0-叔丁基-L-酪氨酸进行酰胺的摩尔比为1:1~1:5。

7.如权利要求2所述的N-乙酰基-L-酪氨酰-L-精氨酸十六烷基酯的合成方法,其特征在于,步骤3)中,2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸-十六烷醇与N-苄氧羰酰基-0-叔丁基-L-酪氨酸进行酰胺反应,在新蒸的溶剂中溶解并进行反应,在适宜的浓度反应一定时间,TLC监测反应完全,经柱层析分离得到产物;

优选的,所述溶剂为常规有机溶剂,包括但不限于:二氯甲烷、乙酸乙酯、DMF、DMSO;

优选的,以DCC/DMAP,PyBOP/DIPEA,HATU/DIPEA,PyBOP/HOBt,DIC/Oxyma为活化条件,进一步优选为HATU与DIPEA,其摩尔比为1:0.8~2。

优选的,反应完全后,用二氯甲烷稀释,盐酸水溶液,饱和氯化钠水溶液洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,滤去干燥剂,滤液浓缩旋干,再进行柱层析分离。

8.如权利要求2所述的N-乙酰基-L-酪氨酰-L-精氨酸十六烷基酯的合成方法,其特征在于,步骤4)中,所述脱除N-苄氧羰酰基-0-叔丁基-L-酪氨酸-2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸-十六烷醇酯保护基团反应是在吗啡啉体系中进行的,TLC监测反应完全,经柱层析分离得到产物;

优选的,所述吗啡啉体系为有机溶剂与吗啡啉的混合物,包括但不限于:二氯甲烷、乙酸乙酯、DMF、DMSO,进一步优选的,所述混合物的体积比为1:1;

优选的,反应完全后,用二氯甲烷稀释,盐酸水溶液,饱和氯化钠水溶液洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,滤去干燥剂,滤液浓缩旋干,再进行柱层析分离;优选的,柱层析分析溶剂为二氯甲烷和甲醇混合物,二者体积比为20:1。

9.如权利要求2所述的N-乙酰基-L-酪氨酰-L-精氨酸十六烷基酯的合成方法,其特征

在于,步骤5)中,0-叔丁基-L-酪氨酸-2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸-十六烷醇上的氨基进行乙酰基保护是在的二氯甲烷溶剂中,加入乙酸酐和三乙胺,在室温下搅拌至TLC监测反应完全后,加入甲醇淬灭反应,产物经柱层析分离得到产物。

10. 如权利要求2所述的N-乙酰基-L-酪氨酸-L-精氨酸十六烷基酯的合成方法,其特征在于,步骤6)中,N-乙酰-0-叔丁基-L-酪氨酸-2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸-十六烷醇上叔丁基和2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰保护基团的脱除,是在三氟乙酸与水(9/1),在室温下搅拌至TLC监测原料完全后,浓缩旋干溶剂,加水析出固体,以接近定量的收率得到目标产物N-乙酰基-L-酪氨酸-L-精氨酸十六烷醇酯。

一种N-乙酰基-L-酪氨酰-L-精氨酸十六烷基酯的合成方法

技术领域

[0001] 本公开涉及医药领域,具体提供一种N-乙酰基-L-酪氨酰-L-精氨酸十六烷基酯的合成方法。

背景技术

[0002] 这里的陈述仅提供与本公开有关的背景信息,而不必然构成现有技术。

[0003] 敏感皮肤是最常见的皮肤状况之一。根据流行病学的研究结果,50%以上的成年人患有这种情况。该综合征以感觉症状为特征,如刺痛、灼烧、皮肤紧绷、瘙痒和疼痛,这些症状可能与客观的炎症症状如红斑有关。环境因素(热、冷、污染、紫外线辐射、接触)以及生活方式(化妆品、饮食、酒精)和预先存在的疾病都起着至关重要的作用。皮肤自然或过早老化时,它会变薄,逐步丧失其结实性,开始起皱纹和/或下垂。这可以通过这样的事实来解释构成皮肤支撑、给予皮肤弹性和强度的皮肤细胞外基质的弹性纤维随着年龄的增长而被破坏和变少。敏感皮肤的状况是非常令人不安的,会对一个人的生活质量产生负面影响。在皮肤能够在其自身重量作用下膨胀(下垂)的区域,不美观、不协调的痕迹会变得明显,例如脸的下颚;或腋下、乳房或下腹状物之间的皮肤膨胀、枯萎;皮肤呈现皱纹纸外观;或者也有眼睛上方区域的下垂。本发明旨在提出一种解决方案,防止和/或处理皮肤丧失或缺乏结实性,特别是由于弹性纤维质量或数量的不足引起的皮肤丧失或缺乏结实性。寡肽和多肽能减少我们称之为皱纹的“出现”。

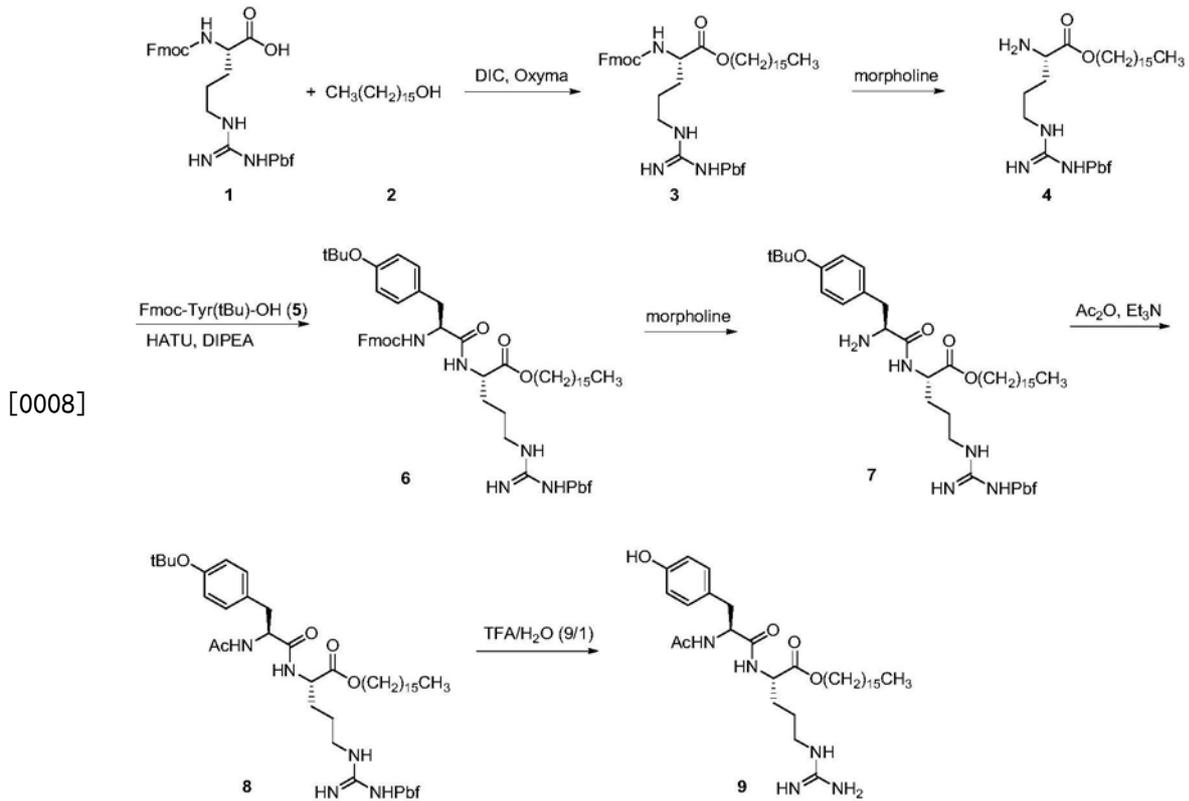
[0004] 现有技术中发现酪氨酸-精氨酸二肽烷醇酯可用于对抗皮肤下垂。此外,酪氨酸-精氨酸二肽烷醇酯具有抗炎抗敏作用,作为抗敏舒缓类成分应用于护肤产品。其可显著减少前列腺素E2(PGE2)的分泌和核转录因子kappaB(NF-kB)信号,从而能够减轻炎症症状,处理皮肤变红、炎症、轻度水肿、缺少血色和脱发。酪氨酸-精氨酸二肽烷醇酯也可用于减肥,或用于减少、消除或防止超重皮下脂肪。

[0005] 由于酪氨酸-精氨酸二肽烷醇酯具有多方面的药用价值和保健功效,所以发明一种产率高,方法简单,成本低的方法具有重要的价值。

发明内容

[0006] 本公开目的是提供一种快速,高效,通用性强且能够大量制备合成酪氨酸-精氨酸二肽烷醇酯的方法。本公开酪氨酸-精氨酸二肽烷醇酯合成方法简单,克服消旋等常见副反应,原料便宜易得,生产成本低,实用性强,易于规模化生产。

[0007] 本公开提供一种N-乙酰基-L-酪氨酰-L-精氨酸十六烷基酯的合成方法,其合成路线如下所示:



[0009] 上述技术方案中的一个或一些技术方案具有如下优点或有益效果：

[0010] 1) 本公开的合成路线中，N-苄氧羰基-2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并咪唑-5-磺酰-L-精氨酸与十六烷醇进行酯化反应，得到N-苄氧羰基-2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并咪唑-5-磺酰-L-精氨酸-十六烷醇。使用N-苄氧羰基保护的精氨酸，具有特征紫外吸收，便于反应实时监测；利用底物浓度、反应溶剂、活化体系的调控，避免消旋、环化等常见副反应，以高收率获得酯化产物。

[0011] 2) 本公开制备的酪氨酸-精氨酸二肽合成方法简单，原料易得，实用性强，产率高，成本低对于该类物质的工业化生产有着重要的意义。

附图说明

[0012] 构成本公开一部分的说明书附图用来提供对本公开的进一步理解，本公开的示意性实施例及其说明用于解释本公开，并不构成对本公开的不当限定。

[0013] 图1是实施例1合成的化合物3的核磁图谱；

[0014] 图2是实施例2合成的化合物4的核磁图谱；

[0015] 图3是实施例3合成的化合物6的核磁图谱；

[0016] 图4是实施例4合成的化合物7的核磁图谱；

[0017] 图5是实施例5合成的化合物8的核磁图谱；

[0018] 图6是实施例6合成的化合物9的核磁图谱。

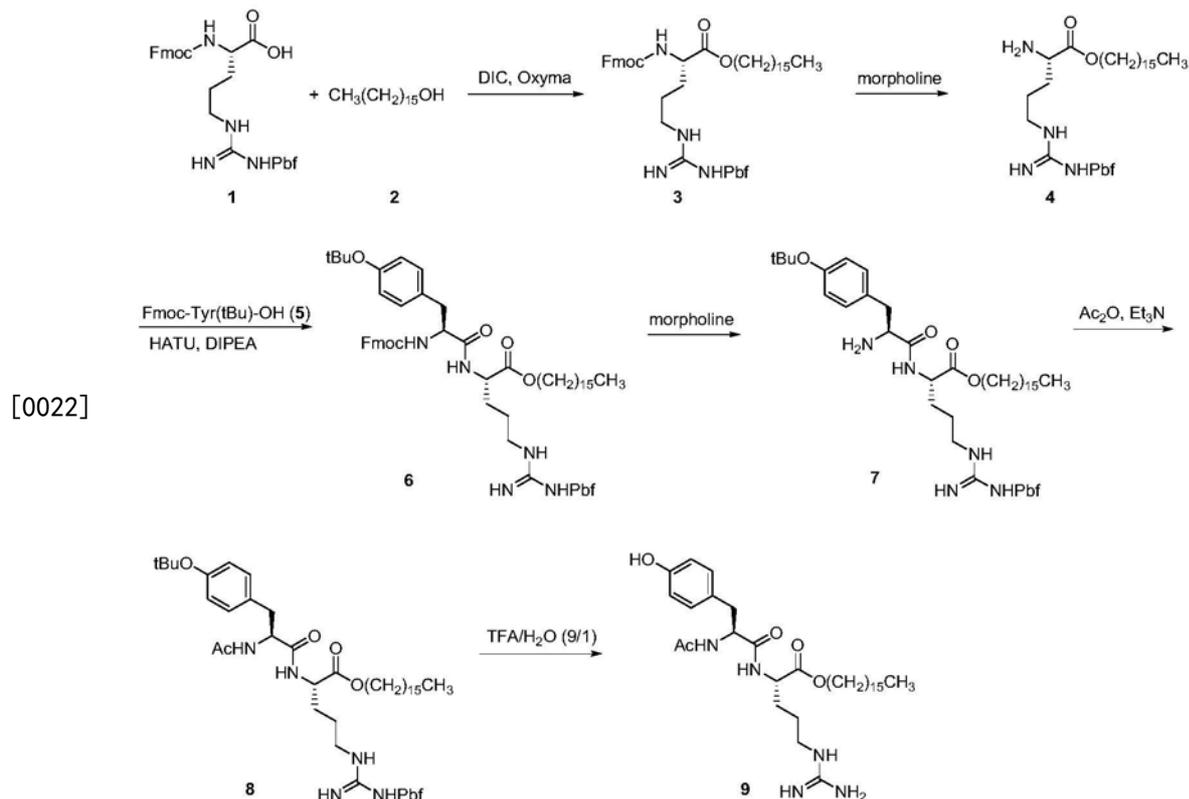
具体实施方式

[0019] 下面将对本公开实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述，显然，所描述的实施例仅是本公开的一部分实施例，而不是全部实施例。基于本公开的实施例，本领域技术人员

在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其它实施例,都属于本公开保护的范围。

[0020] 本公开目的是提供一种快速,高效,通用性强且能够大量制备合成酪氨酸-精氨酸二肽烷醇酯的方法。本公开酪氨酸-精氨酸二肽烷醇酯合成方法简单,克服消旋等常见副反应,原料便宜易得,生产成本低,实用性强,易于规模化生产。

[0021] 本公开提供一种N-乙酰基-L-酪氨酸-L-精氨酸十六烷基酯的合成方法,其合成路线如下所示:



[0023] 优选的,包括如下步骤:

[0024] 步骤1), N-苄氧羰基-2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸与十六烷醇进行酯化反应;

[0025] 步骤2), N-苄氧羰基-2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸-十六烷醇上N-苄氧羰基保护基团的脱除;

[0026] 步骤3), 2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸-十六烷醇与N-苄氧羰基-0-叔丁基-L-酪氨酸进行酰胺化反应;

[0027] 步骤4), N-苄氧羰基-0-叔丁基-L-酪氨酸-2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸-十六烷醇上N-苄氧羰基保护基团的脱除;

[0028] 步骤5), 0-叔丁基-L-酪氨酸-2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸-十六烷醇上的氨基进行乙酰基化;

[0029] 步骤6), N-乙酰-0-叔丁基-L-酪氨酸-2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸-十六烷醇上叔丁基和2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰保护基团的脱除,得到终产物N-乙酰基-L-酪氨酸-L-精氨酸十六烷基酯。

[0030] 优选的,步骤1)中,所述N-苄氧羰基-2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸与十六烷醇与十六烷醇的摩尔比为1:1~1:5。

[0031] 优选的,步骤1)中,所述N-苄氧羰酰基-2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸与十六烷醇进行酯化反应,在新蒸的溶剂中溶解并进行反应,在适宜的浓度反应一定时间,TLC监测反应完全,经柱层析分离得到产物;

[0032] 优选的,所述溶剂为常规有机溶剂,包括但不限于:二氯甲烷、乙酸乙酯、DMF、DMSO等;

[0033] 优选的,以DCC/DMAP,PyBOP/DIPEA,HATU/DIPEA,PyBOP/HOBt,DIC/Oxyma为活化条件,进一步优选为DIC与Oxyma,摩尔比为1:1~1.5。

[0034] 优选的,步骤2)中,所述脱除N-苄氧羰酰基保护基团反应是在吗啡啉体系中进行的,TLC监测反应完全,经柱层析分离得到产物;

[0035] 优选的,所述吗啡啉体系为有机溶剂与吗啡啉的混合物,包括但不限于:二氯甲烷、乙酸乙酯、DMF、DMSO等,进一步优选的,所述混合物的体积比为1:1;

[0036] 优选的,反应完全后,用二氯甲烷稀释,再用盐酸水溶液,饱和氯化钠水溶液洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,滤去干燥剂,滤液浓缩旋干;

[0037] 优选的,柱层析分析溶剂为二氯甲烷和甲醇混合物,二者体积比为15:1;

[0038] 优选的,产物经柱层析分离后,再用二氯甲烷稀释,盐酸水溶液、饱和氯化钠水溶液洗,有机相用无水硫酸钠干燥,滤去干燥剂,滤液浓缩旋干。

[0039] 优选的,步骤3)中,2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸-十六烷醇与N-苄氧羰酰基-O-叔丁基-L-酪氨酸进行酰胺反应,与N-苄氧羰酰基-O-叔丁基-L-酪氨酸进行酰胺的摩尔比为1:1~1:5。

[0040] 优选的,步骤3)中,2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸-十六烷醇与N-苄氧羰酰基-O-叔丁基-L-酪氨酸进行酰胺反应,采用新蒸的溶剂,TLC监测反应完全,经柱层析分离得到产物;

[0041] 优选的,所述溶剂为常规有机溶剂,包括但不限于:二氯甲烷、乙酸乙酯、DMF、DMSO等;

[0042] 优选的,以DCC/DMAP,PyBOP/DIPEA,HATU/DIPEA,PyBOP/HOBt,DIC/Oxyma为活化条件,进一步优选为HATU与DIPEA,其摩尔比为1:1~1:2;

[0043] 优选的,反应完全后,用二氯甲烷稀释,盐酸水溶液,饱和氯化钠水溶液依次洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,滤去干燥剂,滤液浓缩旋干,再进行柱层析分离。

[0044] 优选的,步骤4)中,所述脱除N-苄氧羰酰基-O-叔丁基-L-酪氨酸-2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸-十六烷醇酯保护基团反应是在吗啡啉体系中进行的,TLC监测反应完全,经柱层析分离得到产物;

[0045] 优选的,所述吗啡啉体系为有机溶剂与吗啡啉的混合物,包括但不限于:二氯甲烷、乙酸乙酯、DMF、DMSO等,进一步优选的,所述混合物的体积比为1:1;

[0046] 优选的,反应完全后,用二氯甲烷稀释,盐酸水溶液,饱和氯化钠水溶液洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,滤去干燥剂,滤液浓缩旋干,再进行柱层析分离;

[0047] 优选的,柱层析分析溶剂为二氯甲烷和甲醇混合物,二者体积比为20:1。

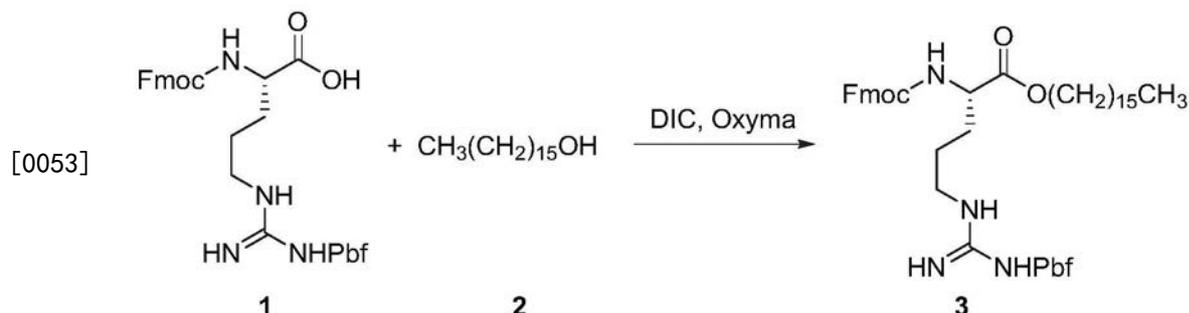
[0048] 优选的,步骤5)中,0-叔丁基-L-酪氨酸-2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸-十六烷醇上的氨基进行乙酰基保护是在二氯甲烷溶剂中,加入乙酸酐和三乙胺,在室温下搅拌至TLC监测反应完全后,加入甲醇淬灭反应,产物经柱层析分离得到产物。

[0049] 优选的,步骤6)中,N-乙酰-0-叔丁基-L-酪氨酸-2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸-十六烷醇上叔丁基和2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰保护基团的脱除,是在三氟乙酸与水(9/1),在室温下搅拌至TLC监测原料完全后,浓缩旋干溶剂,加水析出固体,以接近定量的收率得到目标产物N-乙酰基-L-酪氨酸-L-精氨酸十六烷醇酯。

[0050] 具体的实验步骤:

[0051] 实施例1:

[0052] 本实施例提供N-芴甲氧羰基-2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸-十六烷醇酯的合成方法,其合成路线如下所示:

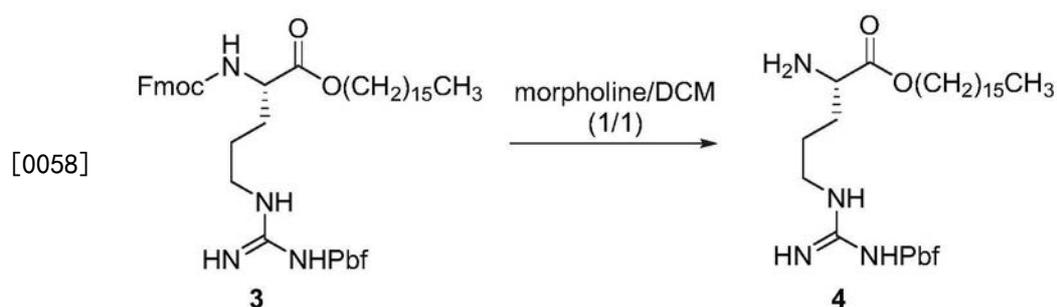


[0054] N-芴甲氧羰基-2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸-十六烷醇酯的制备包括如下步骤:

[0055] 在100mL的圆底烧瓶中,加入化合物1(7g)和化合物2(7.9g),加入新蒸的 CH_2Cl_2 ,超声、搅拌至溶解,缓慢加入Oxyma(4.6g)及DIC(5.0g),在室温下搅拌至TLC监测反应完全后,该反应体系用300mL二氯甲烷稀释,饱和氯化钠水溶液(100mL x3),有机相用无水硫酸钠干燥,滤去干燥剂,滤液浓缩旋干,经石油醚(10mL x2)洗涤、柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯=1:1)、石油醚进一步洗涤,得到黄色泡沫状固体化合物3(7.3g)。

[0056] 实施例2:

[0057] 本实施例提供2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸-十六烷醇酯的合成方法,其合成路线如下所示:



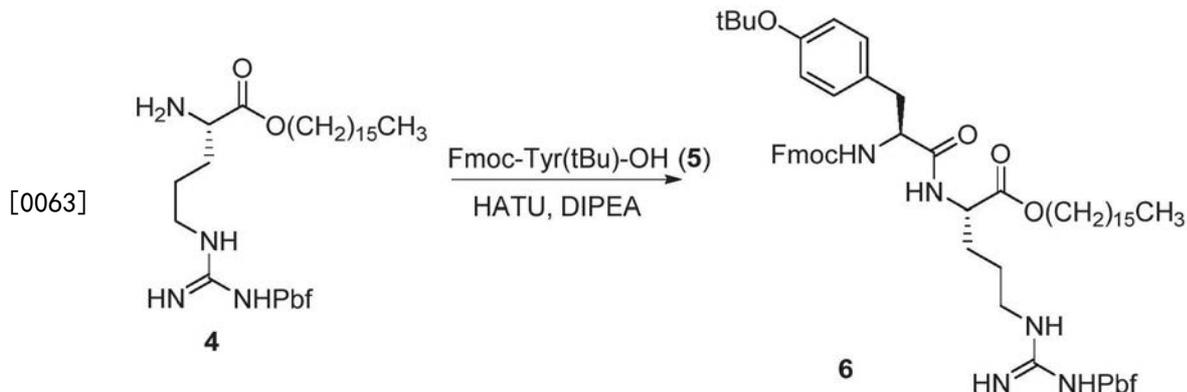
[0059] 2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸-十六烷醇酯的制备包括如下步骤:

[0060] 在250mL的圆底烧瓶中,加入化合物3(7.3g)加入二氯甲烷与吗啡啉(36.6mL)混合物(v/v=1:1),在室温下搅拌至TLC监测反应完全后,该反应体系用300mL二氯甲烷稀释,1N盐酸水溶液(100mL x3),饱和氯化钠水溶液(100mL x3)洗,有机相用无水硫酸钠干燥,滤去干燥剂,滤液浓缩旋干,产物经柱层析分离(二氯甲烷:甲醇体积比为15:1)得到化合物粗

品,再用300mL二氯甲烷稀释,1N盐酸水溶液(100mL x3),饱和氯化钠水溶液(100mL x3)洗,有机相用无水硫酸钠干燥,滤去干燥剂,滤液浓缩旋干,得到化合物4(5.2g)。

[0061] 实施例3:

[0062] 本实施例提供N-芴甲氧羰基-0-叔丁基-L-酪氨酸-2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸-十六烷醇酯的合成方法,其合成路线如下所示:

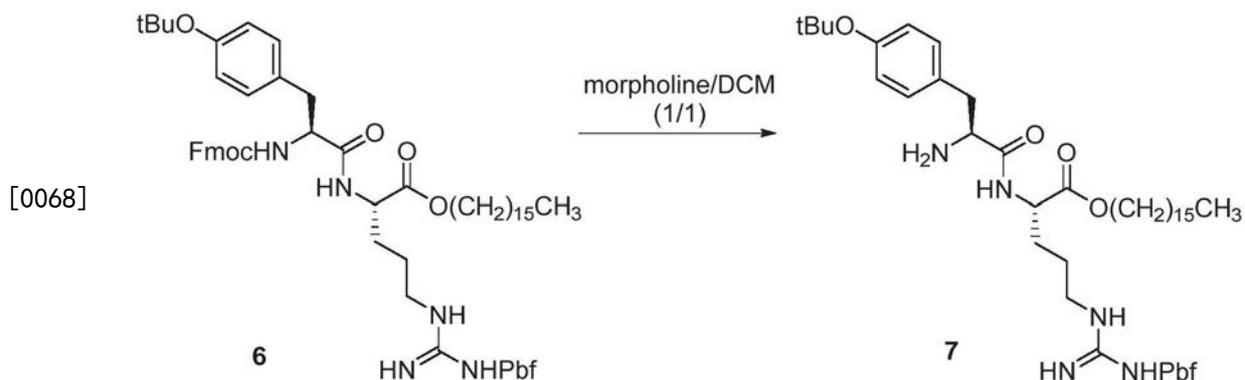


[0064] N-芴甲氧羰基-0-叔丁基-L-酪氨酸-2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸-十六烷醇酯的制备方法包括如下步骤:

[0065] 在100mL的圆底烧瓶中,加入化合物4(5.2g)和化合物5(4.4g),加入新蒸的 CH_2Cl_2 ,超声、搅拌至溶解,缓慢加入HATU(3.6g)及DIPEA(2.1mL),在该温度下搅拌至TLC监测反应完全后,该反应体系用300mL二氯甲烷稀释,1N盐酸水溶液(100mL x3),饱和氯化钠水溶液(100mL x3)洗,有机相用无水硫酸钠干燥,滤去干燥剂,滤液浓缩旋干,经柱层析分离得到化合物6(6.9g)。

[0066] 实施例4:

[0067] 本实施例提供0-叔丁基-L-酪氨酸-2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸-十六烷醇酯的合成方法,其合成路线如下所示:

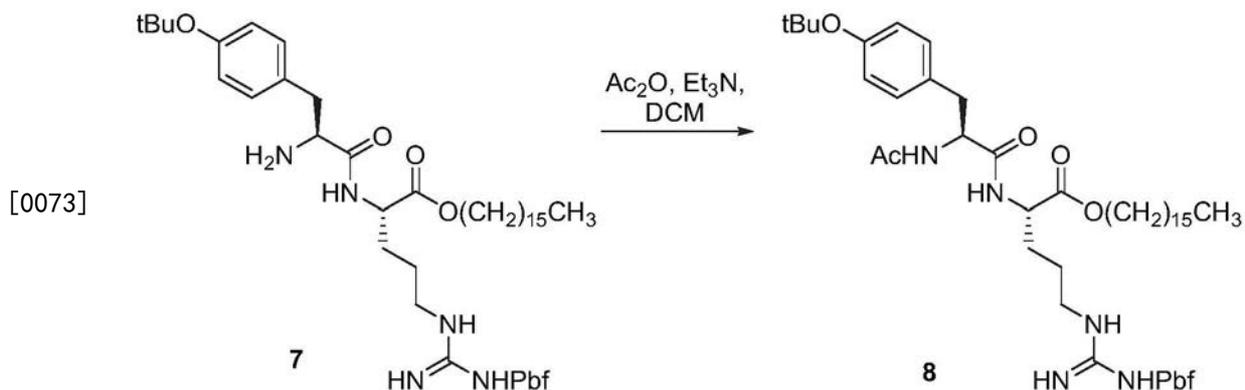


[0069] 0-叔丁基-L-酪氨酸-2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸-十六烷醇酯的制备包括如下步骤:

[0070] 在250mL的圆底烧瓶中,加入化合物6(6.9g,)加入二氯甲烷与吗啡啉(5.5mL)混合物(v/v=1:1),在室温下搅拌1h,TLC检测化合物6反应完全后,该反应体系用300mL二氯甲烷稀释,1N盐酸水溶液(100mL x3),饱和氯化钠水溶液(100mL x3)洗,有机相用无水硫酸钠干燥,滤去干燥剂,滤液浓缩旋干,经柱层析分离(二氯甲烷:甲醇=20:1)得到化合物7(3.9g)。

[0071] 实施例5:

[0072] 本实施例提供N-乙酰-0-叔丁基-L-酪氨酸-2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸-十六烷醇酯的合成方法,其合成路线如下所示:

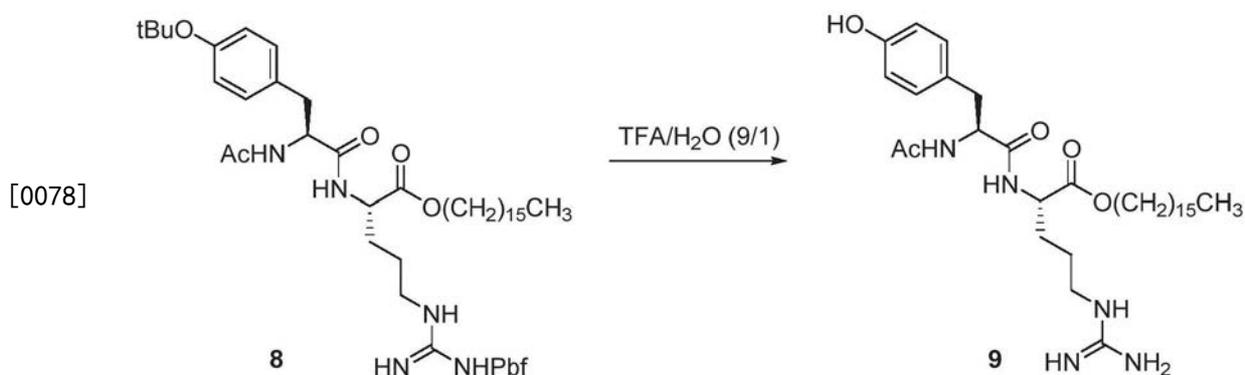


[0074] N-乙酰-0-叔丁基-L-酪氨酸-2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰-L-精氨酸-十六烷醇的制备包括如下步骤:

[0075] 在250mL的圆底烧瓶中,加入化合物7 (3.8g),加入新蒸的二氯甲烷,加入乙酸酐 (2.1mL) 和三乙胺 (3.1mL),在室温下搅拌至TLC监测反应完全后,加入甲醇淬灭反应,浓缩旋干溶剂,产物经柱层析分离(二氯甲烷:甲醇=50:1)得到化合物8 (3.4g)。

[0076] 实施例6:

[0077] 本实施例提供本实施例提供N-乙酰基-L-酪氨酸-L-精氨酸十六烷醇酯的合成方法,其合成路线如下所示:



[0079] N-乙酰基-L-酪氨酸-L-精氨酸十六烷醇酯的制备包括如下步骤:

[0080] 在250mL的圆底烧瓶中,加入化合物8 (3.4g),加入三氟乙酸与水 (9/1),在室温下搅拌至TLC监测反应完全后,浓缩旋干溶剂,加水析出固体,以接近定量的收率得到化合物9。

[0081] 以上所揭露的仅为本公开的优选实施例而已,当然不能以此来限定本公开之权利范围,因此依本公开申请专利范围所作的等同变化,仍属本公开所涵盖的范围。

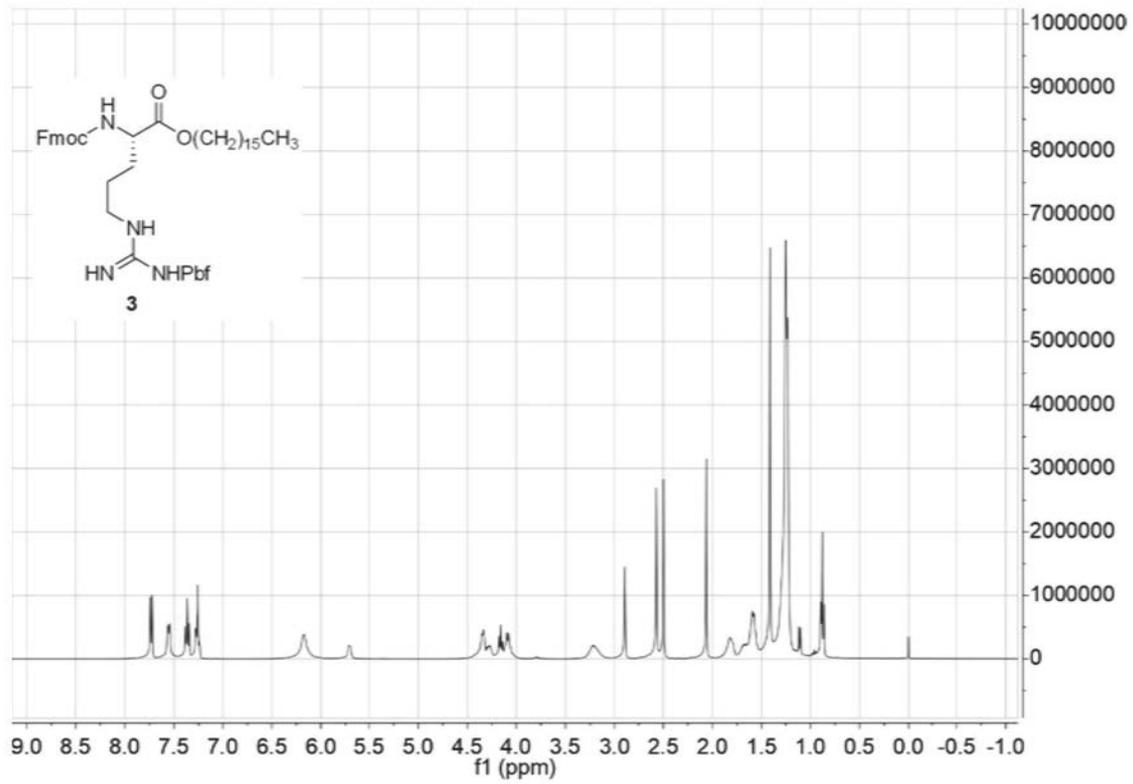


图1

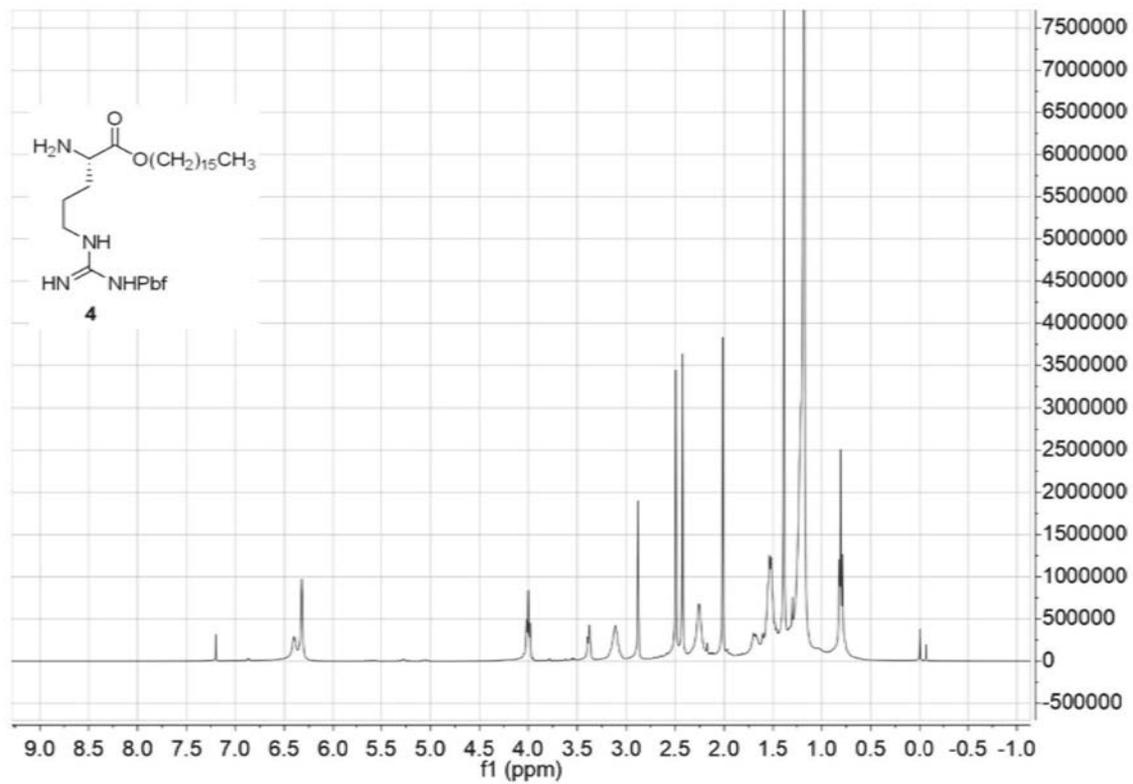


图2

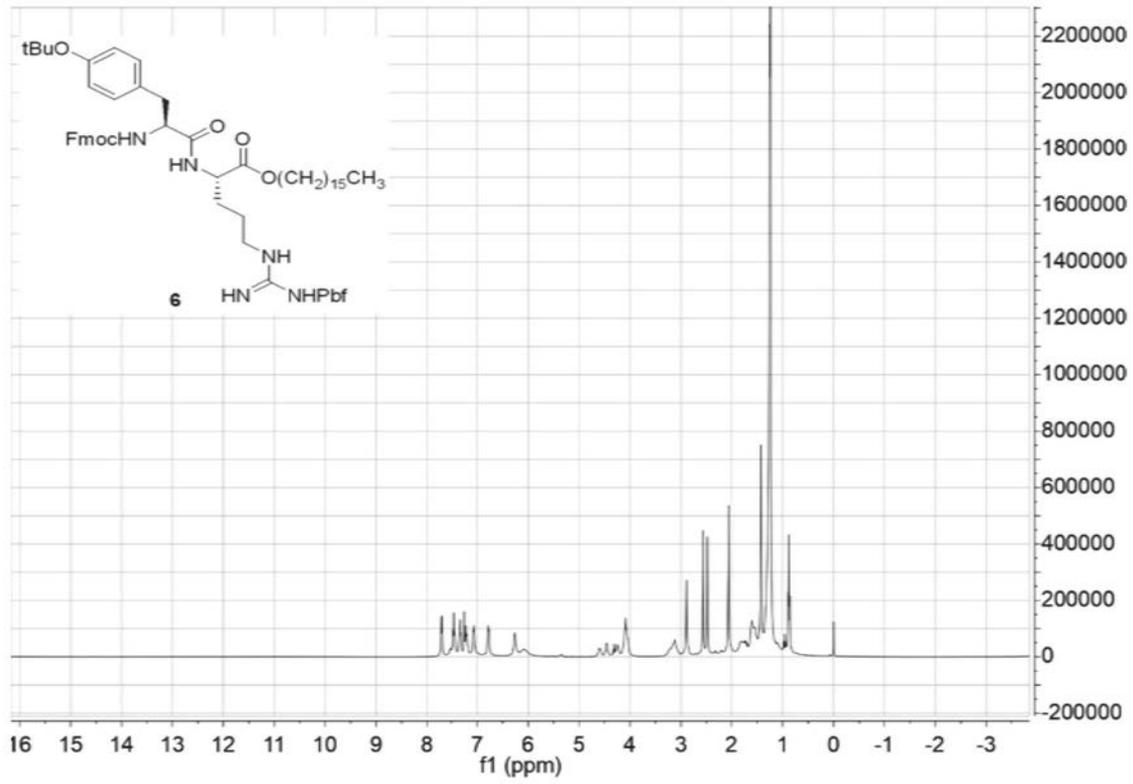


图3

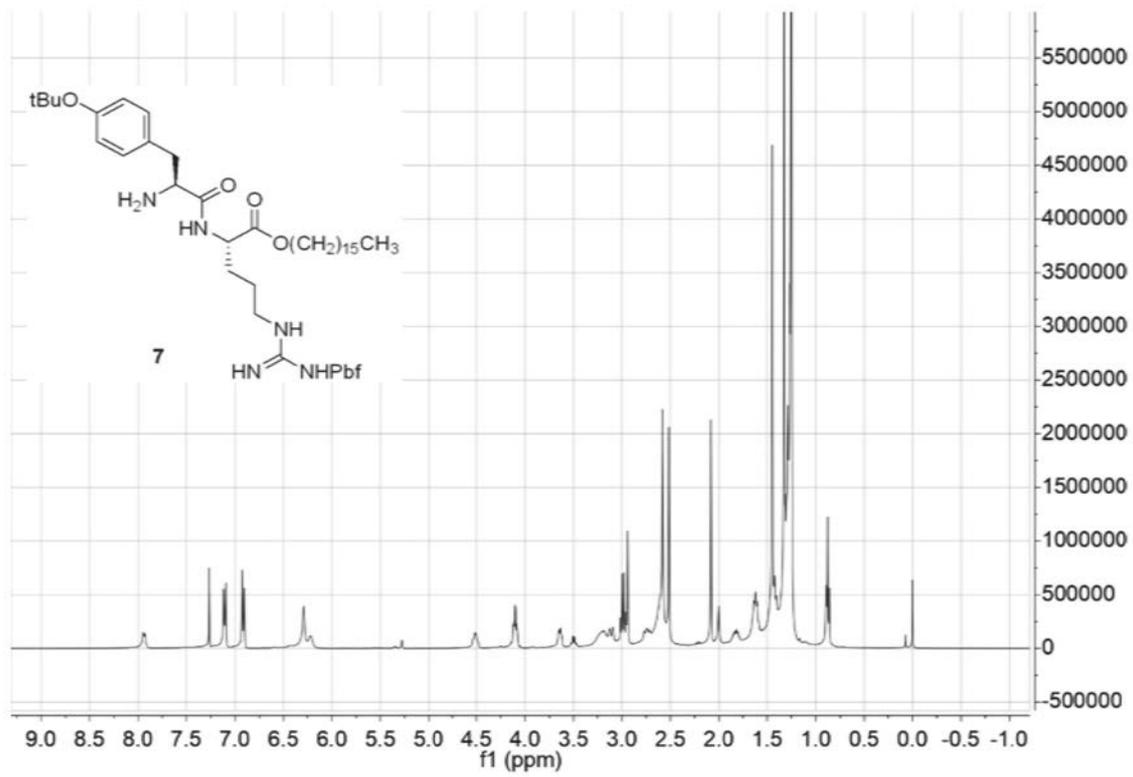


图4

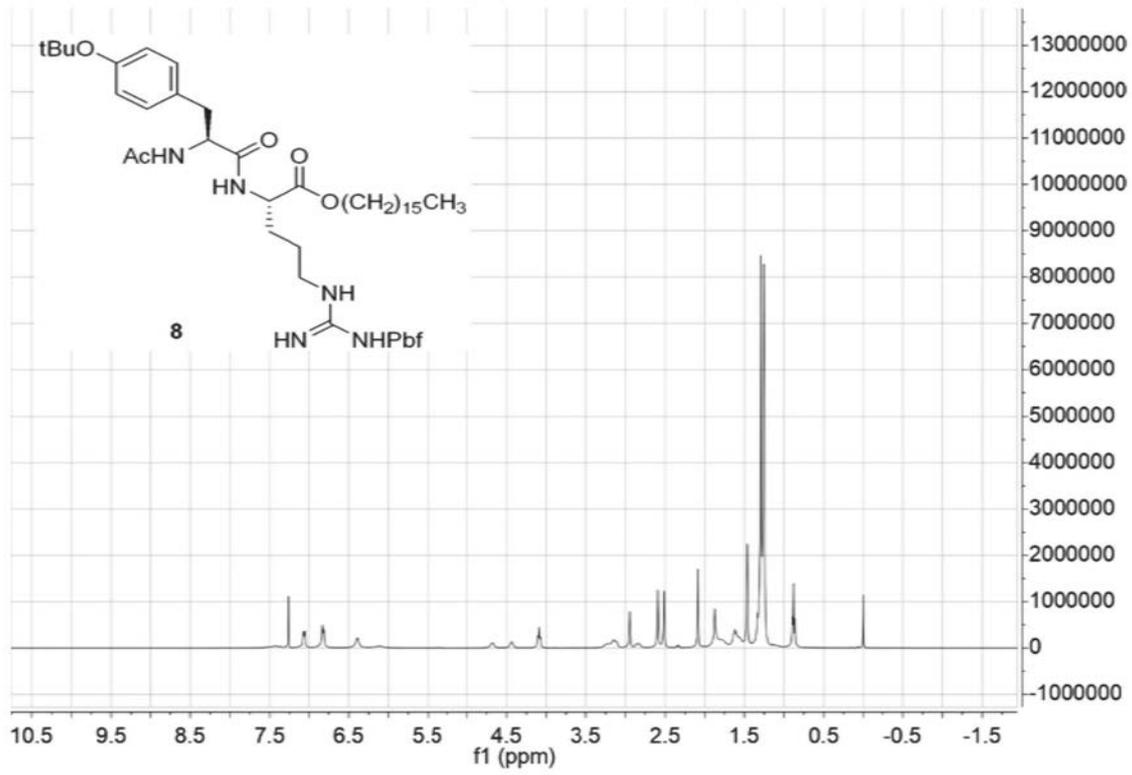


图5

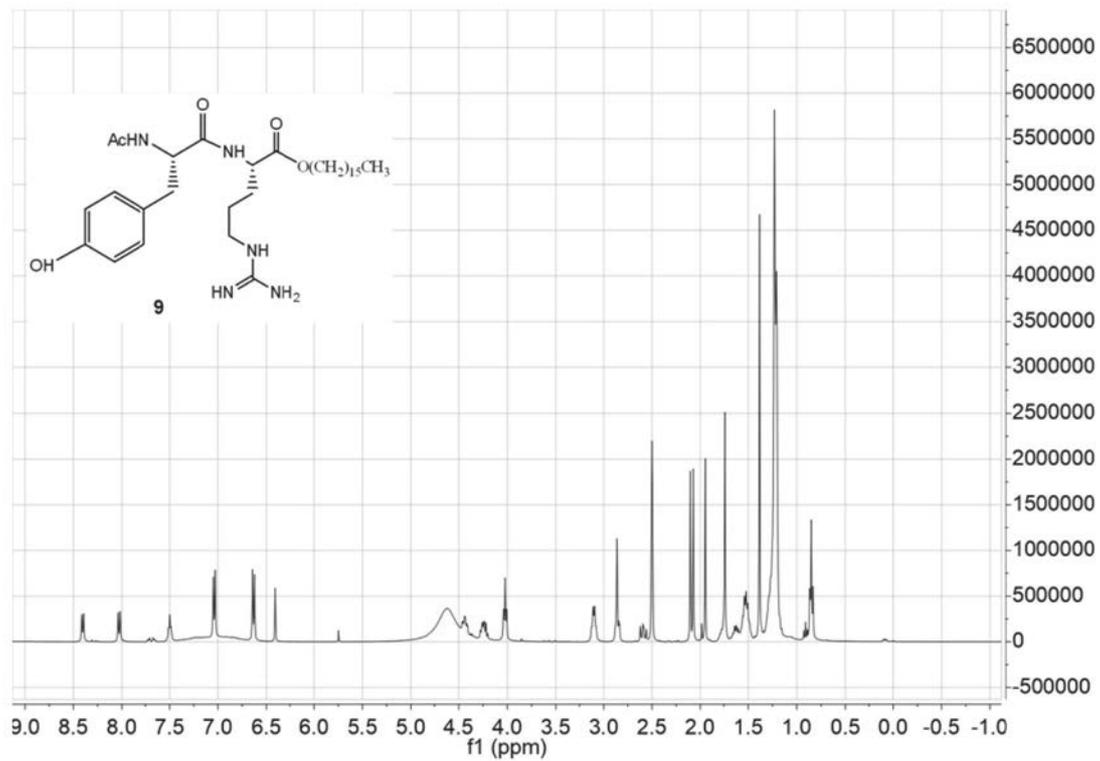


图6