



## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

脂質胜肽之製造方法

### 【中文】

#### [課題]

本發明係提供一種與以往之製造方法相比，可以更高產率且高純度的方式製造脂質胜肽化合物及其鹽之方法。

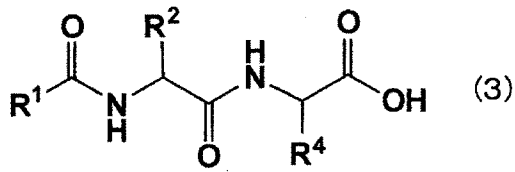
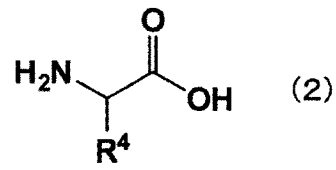
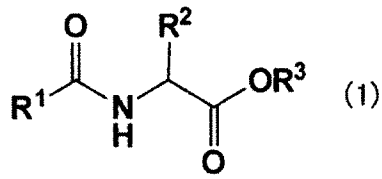
#### [解決手段]

一種式(3)所表示之脂質胜肽化合物或其藥學上容許之鹽之製造方法，其中，包含：使式(1)所表示之酯化合物與式(2)所表示之 $\alpha$ -胺基酸化合物與鹼於包含非極性有機溶媒之溶媒中反應之反應步驟、

於溶解有該反應步驟所獲得之式(3)所表示之脂質胜肽之鹽之溶液中添加有機酸、進行中和後，添加水及醇進行分液，並去除非極性有機溶媒之萃取步驟，及

將式(3)所表示之脂質胜肽化合物由該萃取步驟後之溶液取出至系統外之分離步驟。

【化1】



【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

# 【發明說明書】

## 【中文發明名稱】

脂質胜肽之製造方法

## 【技術領域】

【0001】本發明係關於脂質胜肽之製造方法。

## 【先前技術】

【0002】近年來，作為脂質胜肽化合物，係提案出了將甘胺酸或組胺酸鍵於棕櫚酸等之新穎脂質胜肽作為水凝膠化劑之利用，該供給方法係變得重要。(專利文獻1)。

另一方面，一般而言，作為脂質胜肽之製造方法，係示出藉由固相胜肽合成來進行之方法，然而其係僅能對應少量的合成，而難以進行大量製造。

【0003】另一方面，本發明人等迄今已報導了在使胺基酸之胺基與酯化合物醯胺化時，於鹼的存在下，使其於包含非極性有機溶媒之溶媒中反應，藉此可不使用保護基而可直接獲得脂質胜肽化合物(專利文獻2)。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0004】

[專利文獻1]國際公開第2010/013555號

[專利文獻2]國際公開第2011/027897號

**【發明內容】****[發明所欲解決之課題]**

**【0005】** 專利文獻2中所記載之方法與以往之製造方法相比，不需要更繁雜的操作，且由於其可低價地製造可大量生產之實用脂質胜肽化合物，因此極為優異。

然而，脂質胜肽化合物係尋求更加適於工業生產且可以高產率且高純度進行製造之方法之開發。

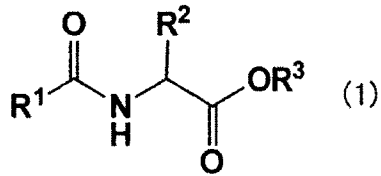
本發明係考量所述情況而成者，其目的在於提供一種與以往之製造方法相比，可以更高產率且高純度地製造脂質胜肽化合物之方法。

**[用於解決課題之手段]**

**【0006】** 本發明人等，為了達成上述目的，係注目於反應結束後之中和前之非極性有機溶媒之去除方法及原料重複進行積極地檢討。其結果，發現作為非極性有機溶媒之去除方法，若採用於反應結束後之溶液中添加有機酸進行中和後，添加水及醇進行分液，來將非極性有機溶媒去除之方法，並進一步採用安定的乙酯作為原料，可藉此使饋入量低減，且可於均一系中進行反應，並可以更高產率且高純度地製造脂質胜肽化合物，進而完成本發明。

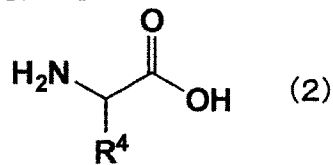
**【0007】** 亦即，本發明中，作為第1觀點，其係關於一種式(3)所表示之脂質胜肽化合物或其藥學上容許之鹽之製造方法，其中，包含：使式(1)

【化1】



(式中， $\text{R}^1$ 係表示具有直鏈構造，或分支鏈構造之碳原子數9至23之脂肪族基， $\text{R}^2$ 係表示氫原子，或可具有碳原子數1或者2之分枝鏈之碳原子數1至4之烷基， $\text{R}^3$ 係表示碳原子數1至6之烷基、碳原子數1至6之鹵烷基、碳原子數1至6之羥基烷基，或可被碳原子數1至6之烷基取代之芳基。)所表示之酯化合物與式(2)

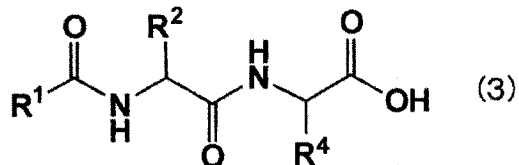
【化2】



(式中， $\text{R}^4$ 係表示 $-(\text{CH}_2)_n-\text{X}$ 基， $n$ 係表示1至4之數， $\text{X}$ 係表示胺基、胍基、 $-\text{CONH}_2$ 基，或可具有1至3個氮原子之5員環或者6員環或由5員環與6員環所構成之縮合雜環。)所表示之 $\alpha$ -胺基酸化合物與鹼於包含非極性有機溶媒之溶媒中反應之反應步驟、

於溶解有該反應步驟所獲得之式(3)

【化3】



(式中， $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及 $\text{R}^4$ 係如同前述之定義。)所表示之脂質胜肽之鹽之溶液中添加有機酸、進行中和後，添加水及醇

進行分液，並去除非極性有機溶媒之萃取步驟，及

將式(3)所表示之脂質胜肽化合物由該萃取步驟後之溶液取出至系統外之分離步驟。

關於第1觀點中所記載之製造方法，其中，作為第2觀點，其特徵在於，前述溶媒係包含非極性有機溶媒及醇。

關於第1觀點中所記載之製造方法，其中，作為第3觀點，前述式中， $n$ 係表示1至4之數，且 $X$ 係表示胺基、胍基或 $-\text{CONH}_2$ 基，或 $n$ 係表示1，且 $X$ 係表示吡咯基、咪唑基、吡啶基或咪唑基。

關於第1觀點中所記載之製造方法，其中，作為第4觀點，前述式中， $R^1$ 係表示可具有0至2個不飽和鍵之碳原子數11至21之直鏈狀脂肪族基。

關於第1觀點中所記載之製造方法，其中，作為第5觀點，前述式中， $R^2$ 係表示氫原子，或可具有碳原子數1之分枝鏈之碳原子數1至3之烷基。

關於第1觀點中所記載之製造方法，其中，作為第6觀點，前述式中， $R^2$ 係表示氫原子、甲基、乙基、 $n$ -丙基、異丙基、 $n$ -丁基、異丁基、 $sec$ -丁基或 $tert$ -丁基， $R^4$ 係表示胺基甲基、胺基乙基、3-胺基丙基、4-胺基丁基、胺甲醯甲基、2-胺甲醯乙基、3-胺甲醯丁基、2-胍基乙基、3-胍基丙基、吡咯甲基、咪唑甲基、吡啶甲基或3-吡啶甲基。

關於第6觀點中所記載之製造方法，其中，作為第7觀點，前述式中， $R^2$ 係表示氫原子、甲基、異丙基、異丁

基或 sec-丁基， $R^4$ 係表示 4-胺基丁基、胺甲醯甲基、2-胺甲醯乙基、3-胍基丙基、咪唑甲基或 3-吡啶甲基。

關於第 1 觀點中所記載之製造方法，其中，作為第 8 觀點，前述有機酸為乙酸。

關於第 1 觀點至第 8 觀點中之任一項所記載之製造方法，其中，作為第 9 觀點，前述鹼係由鹼金屬、鹼金屬無機酸鹽、鹼金屬氫氧化物、鹼金屬醇鹽、脂環式胺，或該等的醇溶液，或該等的醇分散液所選出之至少 1 種。

關於第 9 觀點中所記載之製造方法，其中，作為第 10 觀點，前述鹼係由金屬鈉、金屬鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、磷酸鉀、磷酸鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、甲氧化鈉、乙氧化鈉、甲氧化鉀、乙氧化鉀、t-丁氧基鉀、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]-5-壬烯，或該等的醇溶液，或該等的醇分散液所選出之至少 1 種。

關於第 10 觀點中所記載之製造方法，其中，作為第 11 觀點，前述鹼為甲氧化鈉，或其甲醇溶液，或其甲醇分散液。

關於第 1 觀點至第 11 觀點中之任一項所記載之製造方法，其中，作為第 12 觀點，前述非極性有機溶媒係由芳香族化合物、飽和脂肪族化合物，及不飽和脂肪族化合物所成之群所選出之至少 1 種。

關於第 12 觀點中所記載之製造方法，其中，作為第 13 觀點，前述非極性有機溶媒係由甲苯、二甲苯、鄰二氯苯、戊烷、己烷、庚烷、辛烷、環戊烷、環己烷、甲基環

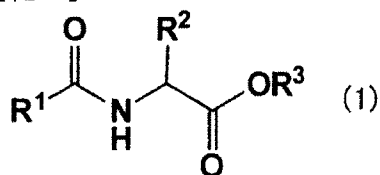
己烷、環庚烷，及1-己烯所成之群所選出之至少1種。

關於第2觀點中所記載之製造方法，其中，作為第14觀點，前述溶媒係包含甲苯及甲醇或乙醇。

關於第1觀點至第14觀點中之任一項所記載之製造方法，其中，作為第15觀點，前述式(1)所表示之酯化合物與前述式(2)所表示之 $\alpha$ -胺基酸化合物之反應係於65°C至75°C之反應溫度下進行。

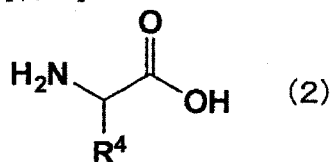
作為第16觀點，其係關於一種式(3)所表示之脂質胜肽化合物之製造方法，其中，包含：使式(1)

【化4】



(式中， $\text{R}^1$ 係表示具有直鏈構造，或分支鏈構造之碳原子數9至23之脂肪族基， $\text{R}^2$ 係表示氫原子，或可具有碳原子數1或者2之分枝鏈之碳原子數1至4之烷基， $\text{R}^3$ 係表示碳原子數1至6之烷基、碳原子數1至6之鹵烷基、碳原子數1至6之羥基烷基，或可被碳原子數1至6之烷基取代之芳基。)所表示之酯化合物與式(2)

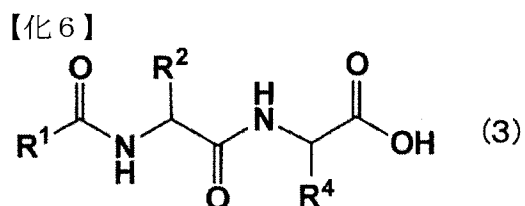
【化5】



(式中， $\text{R}^4$ 係表示 $-(\text{CH}_2)_n-\text{X}$ 基， $n$ 係表示1至4之數， $\text{X}$ 係表示胺基、胍基、 $-\text{CONH}_2$ 基，或可具有1至3個氮原子之5員

環或者6員環或由5員環與6員環所構成之縮合雜環。)所表示之 $\alpha$ -胺基酸化合物與鹼於包含非極性有機溶媒之溶媒中反應之反應步驟、

於溶解有該反應步驟所獲得之式(3)



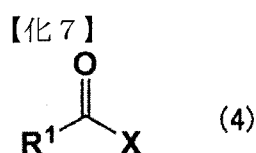
(式中， $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及 $\text{R}^4$ 係如同前述之定義。)所表示之脂質胜肽之鹽之溶液中添加有機酸、進行中和後，添加水及醇進行分液，並去除非極性有機溶媒之萃取步驟、

使用鹵化氫來調整該萃取步驟後之溶液之pH之pH調整步驟，及

將式(3)所表示之脂質胜肽化合物由該pH調整步驟後之溶液取出至系統外之分離步驟。

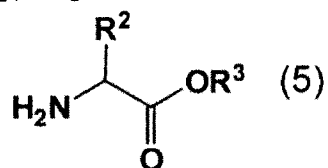
作為第17觀點，其係關於一種式(3)所表示之脂質胜肽化合物或其藥學上容許之鹽之製造方法，其中，包含：

使式(4)



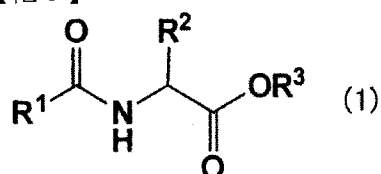
(式中，X係表示鹵素原子、碳原子數1至6之烷氧基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^1$ 基， $\text{R}^1$ 係表示碳原子數9至23之具有直鏈構造，或分支鏈構造之脂肪族基。)所表示之化合物與式(5)

【化8】



(式中， $\text{R}^2$ 係表示氫原子，或可具有碳原子數1或者2之分枝鏈之碳原子數1至4之烷基， $\text{R}^3$ 係表示碳原子數1至6之烷基、碳原子數1至6之鹵烷基、碳原子數1至6之羥基烷基，或可被碳原子數1至6之烷基取代之芳基。)所表示之化合物反應，獲得式(1)

【化9】

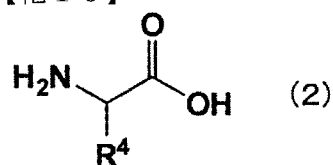


(式中， $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及 $\text{R}^3$ 係如同前述之定義。)所表示之酯化合物之生成步驟、

將該生成步驟所獲得之式(1)所表示之酯化合物與式

(2)

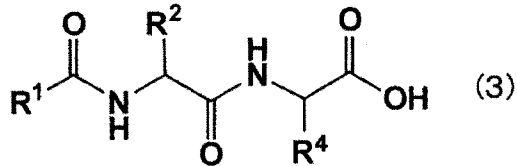
【化10】



(式中， $\text{R}^4$ 係表示氫原子、可具有碳原子數1至3之分枝鏈之碳原子數1至7之烷基、苯基甲基、苯基乙基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{X}$ 基， $n$ 係表示1至4之數， $\text{X}$ 係表示胺基、胍基、 $-\text{CONH}_2$ 基，或可具有1至3個氮原子之5員環或者6員環或由5員環與6員環所構成之縮合雜環。)所表示之 $\alpha$ -胺基酸化合物與

鹼於包含非極性有機溶媒之溶媒中反應之反應步驟、  
於溶解有該反應步驟所獲得之式(3)

【化11】



(式中， $R^1$ 、 $R^2$ 及 $R^4$ 係如同前述之定義。)所表示之脂質  
胜肽之鹽之溶液中添加有機酸、進行中和後，添加水及醇  
進行分液，並去除非極性有機溶媒之萃取步驟，及

將式(3)所表示之脂質胜肽化合物由該萃取步驟後之  
溶液取出至系統外之分離步驟。

關於第17觀點中所記載之製造方法，其中，作為第18  
觀點，前述式(4)所表示之化合物與前述式(5)所表示之化  
合物之反應係在 $35^\circ\text{C}$ 至 $45^\circ\text{C}$ 之反應溫度中，於均一相中進  
行。

[發明效果]

【0008】本發明之製造方法係產生可以高純度且高產  
率的方式獲得所期望之脂質胜肽化合物及其鹽，且適於工  
業上之製造方法之效果。

【實施方式】

【0009】本說明書中，「n」係表示正(normal)、「i」  
係表示異、「s」或「sec」係表示二級、「t」或「tert」係  
表示三級、「c」係表示環、「o」係表示鄰位、「m」係表

示間位、「p」係表示對位、「Me」係表示甲基、「Bu」係表示丁基、「tBu」係表示三級丁基的意思。

【0010】上述式(1)中， $R^1$ 係表示碳原子數9至23之脂肪族基，較佳係 $R^1$ 為碳原子數11至21之直鏈狀脂肪族基或具有1或2個不飽和鍵之碳原子數11至21之直鏈狀脂肪族基係較佳。

【0011】此處，作為 $R^1$ 所表示之脂肪族基之具體例，特佳係可舉出壬基、癸基、十一烷基、十二烷基(月桂基)、十三烷基、十四烷基(肉豆蔻基)、十五烷基、十六烷基(棕櫚基)、十七烷基(Margaryl基)、十八烷基(硬脂醯基)、十九烷基、二十烷基、二十一烷基等。

【0012】上述式(1)中， $R^2$ 係表示氫原子，或可具有碳原子數1或者2之分枝鏈之碳原子數1至4之烷基。

【0013】上述 $R^2$ 中，所謂可具有碳原子數1或者2之分支鏈之碳原子數1至4之烷基，係意指主鏈之碳原子數為1至4，且可具有碳原子數1或者2之分支鏈之烷基，作為其具體例，可舉出甲基、乙基、n-丙基、i-丙基、n-丁基、i-丁基、sec-丁基或tert-丁基等。

【0014】 $R^2$ 較佳為氫原子，或可具有碳原子數1之分支鏈之碳原子數1至3之烷基，更佳為氫原子。所謂可具有碳原子數1之分支鏈之碳原子數1至3之烷基，係意指主鏈之碳原子數為1至3，且可具有碳原子數1之分支鏈之烷基，作為其具體例，可舉出甲基、乙基、n-丙基、i-丙基、i-丁基或sec-丁基等，較佳為甲基、i-丙基、i-丁基或

sec-丁基。

【0015】上述式(1)中， $R^3$ 係表示碳原子數1至6之烷基、碳原子數1至6之鹵烷基、碳原子數1至6之羥基烷基，或可被碳原子數1至6之烷基取代之芳基，較佳為碳原子數1至6之烷基，更佳為乙基。

【0016】上述式(2)中， $R^4$ 係表示 $-(CH_2)_n-X$ 基。

上述 $-(CH_2)_n-X$ 基中， $n$ 係表示1至4之數， $X$ 係表示胺基、胍基、 $-CONH_2$ 基，或可具有1至3個氮原子之5員環或者6員環或由5員環與6員環所構成之縮合雜環。

【0017】上述 $-(CH_2)_n-X$ 基中， $X$ 較佳係表示胺基、胍基、 $-CONH_2$ 基、吡咯基、咪唑基、吡啶基或吡啶基，更佳為咪唑基。又，上述 $-(CH_2)_n-X$ 基中， $n$ 較佳為1或2，更佳為1。

因此，上述 $-(CH_2)_n-X$ 基較佳係表示胺基甲基、2-胺基乙基、3-胺基丙基、4-胺基丁基、胺甲醯甲基、2-胺甲醯乙基、3-胺甲醯丁基、2-胍基乙基、3-胍基丙基、吡咯甲基、咪唑甲基、吡啶甲基，或3-吡啶甲基，更佳係表示4-胺基丁基、胺甲醯甲基、2-胺甲醯乙基、3-胍基丙基、咪唑甲基或3-吡啶甲基，再更佳為咪唑甲基。

【0018】因此，上述式(3)所表示之脂質胜肽化合物中，作為特別適宜的化合物之具體例，可舉出以下之由脂質部與二肽部所形成之化合物。此外，作為胺基酸之縮寫，係使用組胺酸(His)、甘胺酸(Gly)、纈胺酸(Val)、異白胺酸(Ile)、丙胺酸(Ala)、精胺酸(Arg)、天門冬醯胺

(Asn)、麩醯胺酸(Gln)、白胺酸(Leu)、離胺酸(Lys)、色胺酸(Trp)。：N-月桂醯基-Gly-His、N-月桂醯基-Gly-Trp、N-月桂醯基-Gly-Gln、N-月桂醯基-Gly-Asn、N-月桂醯基-Gly-Arg、N-月桂醯基-Gly-Lys、N-月桂醯基-Ala-His、N-月桂醯基-Ala-Trp、N-月桂醯基-Ala-Gln、N-月桂醯基-Ala-Asn、N-月桂醯基-Ala-Arg、N-月桂醯基-Ala-Lys、N-月桂醯基-Val-His、N-月桂醯基-Val-Trp、N-月桂醯基-Val-Gln、N-月桂醯基-Val-Asn、N-月桂醯基-Val-Arg、N-月桂醯基-Val-Lys、N-月桂醯基-Leu-His、N-月桂醯基-Leu-Trp、N-月桂醯基-Leu-Gln、N-月桂醯基-Leu-Asn、N-月桂醯基-Leu-Arg、N-月桂醯基-Leu-Lys、N-月桂醯基-Ile-His、N-月桂醯基-Ile-Trp、N-月桂醯基-Ile-Gln、N-月桂醯基-Ile-Asn、N-月桂醯基-Ile-Arg、N-月桂醯基-Ile-Lys、N-肉荳蔻醯基-Gly-His、N-肉荳蔻醯基-Gly-Trp、N-肉荳蔻醯基-Gly-Gln、N-肉荳蔻醯基-Gly-Asn、N-肉荳蔻醯基-Gly-Arg、N-肉荳蔻醯基-Gly-Lys、N-肉荳蔻醯基-Ala-His、N-肉荳蔻醯基-Ala-Trp、N-肉荳蔻醯基-Ala-Gln、N-肉荳蔻醯基-Ala-Asn、N-肉荳蔻醯基-Ala-Arg、N-肉荳蔻醯基-Ala-Lys、N-肉荳蔻醯基-Val-His、N-肉荳蔻醯基-Val-Trp、N-肉荳蔻醯基-Val-Gln、N-肉荳蔻醯基-Val-Asn、N-肉荳蔻醯基-Val-Arg、N-肉荳蔻醯基-Val-Lys、N-肉荳蔻醯基-Leu-His、N-肉荳蔻醯基-Leu-Trp、N-肉荳蔻醯基-Leu-Gln、N-肉荳蔻醯基-Leu-Asn、N-肉荳蔻醯基-Leu-Arg、N-肉荳蔻醯基-Leu-Lys、N-肉荳蔻醯基-Ile-His、N-肉荳蔻醯基-Ile-Trp、N-肉荳蔻醯基

-Ile-Gln、N-肉苜蓿醯基-Ile-Asn、N-肉苜蓿醯基-Ile-Arg、N-肉苜蓿醯基-Ile-Lys、N-棕櫚醯基-Gly-His、N-棕櫚醯基-Gly-Trp、N-棕櫚醯基-Gly-Gln、N-棕櫚醯基-Gly-Asn、N-棕櫚醯基-Gly-Arg、N-棕櫚醯基-Gly-Lys、N-棕櫚醯基-Ala-His、N-棕櫚醯基-Ala-Trp、N-棕櫚醯基-Ala-Gln、N-棕櫚醯基-Ala-Asn、N-棕櫚醯基-Ala-Arg、N-棕櫚醯基-Ala-Lys、N-棕櫚醯基-Val-His、N-棕櫚醯基-Val-Trp、N-棕櫚醯基-Val-Gln、N-棕櫚醯基-Val-Asn、N-棕櫚醯基-Val-Arg、N-棕櫚醯基-Val-Lys、N-棕櫚醯基-Leu-His、N-棕櫚醯基-Leu-Trp、N-棕櫚醯基-Leu-Gln、N-棕櫚醯基-Leu-Asn、N-棕櫚醯基-Leu-Arg、N-棕櫚醯基-Leu-Lys、N-棕櫚醯基-Ile-His、N-棕櫚醯基-Ile-Trp、N-棕櫚醯基-Ile-Gln、N-棕櫚醯基-Ile-Asn、N-棕櫚醯基-Ile-Arg、N-棕櫚醯基-Ile-Lys、N-十七烷醯基-Gly-His、N-十七烷醯基-Gly-Trp、N-十七烷醯基-Gly-Gln、N-十七烷醯基-Gly-Asn、N-十七烷醯基-Gly-Arg、N-十七烷醯基-Gly-Lys、N-十七烷醯基-Ala-His、N-十七烷醯基-Ala-Trp、N-十七烷醯基-Ala-Gln、N-十七烷醯基-Ala-Asn、N-十七烷醯基-Ala-Arg、N-十七烷醯基-Ala-Lys、N-十七烷醯基-Val-His、N-十七烷醯基-Val-Trp、N-十七烷醯基-Val-Gln、N-十七烷醯基-Val-Asn、N-十七烷醯基-Val-Arg、N-十七烷醯基-Val-Lys、N-十七烷醯基-Leu-His、N-十七烷醯基-Leu-Trp、N-十七烷醯基-Leu-Gln、N-十七烷醯基-Leu-Asn、N-十七烷醯基-Leu-Arg、N-十七烷醯基-Leu-Lys、N-十七烷醯基-Ile-His、N-十七烷醯基

-Ile-Trp、N-十七烷醯基-Ile-Gln、N-十七烷醯基-Ile-Asn、  
N-十七烷醯基-Ile-Arg、N-十七烷醯基-Ile-Lys、N-硬脂醯  
基-Gly-His、N-硬脂醯基-Gly-Trp、N-硬脂醯基-Gly-Gln、  
N-硬脂醯基-Gly-Asn、N-硬脂醯基-Gly-Arg、N-硬脂醯基-  
Gly-Lys、N-硬脂醯基-Ala-His、N-硬脂醯基-Ala-Trp、N-硬  
脂醯基-Ala-Gln、N-硬脂醯基-Ala-Asn、N-硬脂醯基-Ala-  
Arg、N-硬脂醯基-Ala-Lys、N-硬脂醯基-Val-His、N-硬脂  
醯基-Val-Trp、N-硬脂醯基-Val-Gln、N-硬脂醯基-Val-  
Asn、N-硬脂醯基-Val-Arg、N-硬脂醯基-Val-Lys、N-硬脂醯  
基-Leu-His、N-硬脂醯基-Leu-Trp、N-硬脂醯基-Leu-Gln、  
N-硬脂醯基-Leu-Asn、N-硬脂醯基-Leu-Arg、N-硬脂醯基-  
Leu-Lys、N-硬脂醯基-Ile-His、N-硬脂醯基-Ile-Trp、N-硬  
脂醯基-Ile-Gln、N-硬脂醯基-Ile-Asn、N-硬脂醯基-Ile-  
Arg、N-硬脂醯基-Ile-Lys、N-反油酸醯基-Gly-His、N-反油  
酸醯基-Gly-Trp、N-反油酸醯基-Gly-Gln、N-反油酸醯基-  
Gly-Asn、N-反油酸醯基-Gly-Arg、N-反油酸醯基-Gly-  
Lys、N-反油酸醯基-Ala-His、N-反油酸醯基-Ala-Trp、N-反  
油酸醯基-Ala-Gln、N-反油酸醯基-Ala-Asn、N-反油酸醯基-  
Ala-Arg、N-反油酸醯基-Ala-Lys、N-反油酸醯基-Val-  
His、N-反油酸醯基-Val-Trp、N-反油酸醯基-Val-Gln、N-反  
油酸醯基-Val-Asn、N-反油酸醯基-Val-Arg、N-反油酸醯基-  
Val-Lys、N-反油酸醯基-Leu-His、N-反油酸醯基-Leu-  
Trp、N-反油酸醯基-Leu-Gln、N-反油酸醯基-Leu-Asn、N-  
反油酸醯基-Leu-Arg、N-反油酸醯基-Leu-Lys、N-反油酸

醯基 -Ile-His、N-反油酸醯基 -Ile-Trp、N-反油酸醯基 -Ile-Gln、N-反油酸醯基 -Ile-Asn、N-反油酸醯基 -Ile-Arg、N-反油酸醯基 -Ile-Lys、N-花生四烯醯基 -Gly-His、N-花生四烯醯基 -Gly-Trp、N-花生四烯醯基 -Gly-Gln、N-花生四烯醯基 -Gly-Asn、N-花生四烯醯基 -Gly-Arg、N-花生四烯醯基 -Gly-Lys、N-花生四烯醯基 -Ala-His、N-花生四烯醯基 -Ala-Trp、N-花生四烯醯基 -Ala-Gln、N-花生四烯醯基 -Ala-Asn、N-花生四烯醯基 -Ala-Arg、N-花生四烯醯基 -Ala-Lys、N-花生四烯醯基 -Val-His、N-花生四烯醯基 -Val-Trp、N-花生四烯醯基 -Val-Gln、N-花生四烯醯基 -Val-Asn、N-花生四烯醯基 -Val-Arg、N-花生四烯醯基 -Val-Lys、N-花生四烯醯基 -Leu-His、N-花生四烯醯基 -Leu-Trp、N-花生四烯醯基 -Leu-Gln、N-花生四烯醯基 -Leu-Asn、N-花生四烯醯基 -Leu-Arg、N-花生四烯醯基 -Leu-Lys、N-花生四烯醯基 -Ile-His、N-花生四烯醯基 -Ile-Trp、N-花生四烯醯基 -Ile-Gln、N-花生四烯醯基 -Ile-Asn、N-花生四烯醯基 -Ile-Arg、N-花生四烯醯基 -Ile-Lys、N-山嵛醯基 -Gly-His、N-山嵛醯基 -Gly-Trp、N-山嵛醯基 -Gly-Gln、N-山嵛醯基 -Gly-Asn、N-山嵛醯基 -Gly-Arg、N-山嵛醯基 -Gly-Lys、N-山嵛醯基 -Ala-His、N-山嵛醯基 -Ala-Trp、N-山嵛醯基 -Ala-Gln、N-山嵛醯基 -Ala-Asn、N-山嵛醯基 -Ala-Arg、N-山嵛醯基 -Ala-Lys、N-山嵛醯基 -Val-His、N-山嵛醯基 -Val-Trp、N-山嵛醯基 -Val-Gln、N-山嵛醯基 -Val-Asn、N-山嵛醯基 -Val-Arg、N-山嵛醯基 -Val-Lys、N-山嵛醯基 -Leu-His、N-山嵛

醯基 -Leu-Trp、N-山嵛醯基 -Leu-Gln、N-山嵛醯基 -Leu-Asn、N-山嵛醯基 -Leu-Arg、N-山嵛醯基 -Leu-Lys、N-山嵛醯基 -Ile-His、N-山嵛醯基 -Ile-Trp、N-山嵛醯基 -Ile-Gln、N-山嵛醯基 -Ile-Asn、N-山嵛醯基 -Ile-Arg、N-山嵛醯基 -Ile-Lys。

【0019】作為上述化合物之中更加適宜的脂質胜肽化合物，可舉出N-月桂醯基 -Gly-His、N-月桂醯基 -Gly-Trp、N-月桂醯基 -Gly-Gln、N-月桂醯基 -Gly-Asn、N-月桂醯基 -Gly-Lys、N-月桂醯基 -Ala-His、N-月桂醯基 -Ala-Trp、N-月桂醯基 -Ala-Gln、N-月桂醯基 -Ala-Asn、N-月桂醯基 -Ala-Lys、N-月桂醯基 -Val-His、N-月桂醯基 -Val-Trp、N-月桂醯基 -Val-Gln、N-月桂醯基 -Val-Asn、N-月桂醯基 -Val-Lys、N-肉荳蔻醯基 -Gly-His、N-肉荳蔻醯基 -Gly-Trp、N-肉荳蔻醯基 -Gly-Gln、N-肉荳蔻醯基 -Gly-Asn、N-肉荳蔻醯基 -Gly-Lys、N-肉荳蔻醯基 -Ala-His、N-肉荳蔻醯基 -Ala-Trp、N-肉荳蔻醯基 -Ala-Gln、N-肉荳蔻醯基 -Ala-Asn、N-肉荳蔻醯基 -Ala-Lys、N-肉荳蔻醯基 -Val-His、N-肉荳蔻醯基 -Val-Trp、N-肉荳蔻醯基 -Val-Gln、N-肉荳蔻醯基 -Val-Asn、N-肉荳蔻醯基 -Val-Lys、N-棕櫚醯基 -Gly-His、N-棕櫚醯基 -Gly-Trp、N-棕櫚醯基 -Gly-Gln、N-棕櫚醯基 -Gly-Asn、N-棕櫚醯基 -Gly-Lys、N-棕櫚醯基 -Ala-His、N-棕櫚醯基 -Ala-Trp、N-棕櫚醯基 -Ala-Gln、N-棕櫚醯基 -Ala-Asn、N-棕櫚醯基 -Ala-Lys、N-棕櫚醯基 -Val-His、N-棕櫚醯基 -Val-Trp、N-棕櫚醯基 -Val-Gln、N-棕櫚醯基 -Val-Asn、N-棕

櫛醯基 -Val-Lys、N-十七烷醯基 -Gly-His、N-十七烷醯基 -Gly-Trp、N-十七烷醯基 -Gly-Gln、N-十七烷醯基 -Gly-Asn、N-十七烷醯基 -Gly-Lys、N-十七烷醯基 -Ala-His、N-十七烷醯基 -Ala-Trp、N-十七烷醯基 -Ala-Gln、N-十七烷醯基 -Ala-Asn、N-十七烷醯基 -Ala-Lys、N-十七烷醯基 -Val-His、N-十七烷醯基 -Val-Trp、N-十七烷醯基 -Val-Gln、N-十七烷醯基 -Val-Asn、N-十七烷醯基 -Val-Lys、N-硬脂醯基 -Gly-His、N-硬脂醯基 -Gly-Trp、N-硬脂醯基 -Gly-Gln、N-硬脂醯基 -Gly-Asn、N-硬脂醯基 -Gly-Lys、N-硬脂醯基 -Ala-His、N-硬脂醯基 -Ala-Trp、N-硬脂醯基 -Ala-Gln、N-硬脂醯基 -Ala-Asn、N-硬脂醯基 -Ala-Lys、N-硬脂醯基 -Val-His、N-硬脂醯基 -Val-Trp、N-硬脂醯基 -Val-Gln、N-硬脂醯基 -Val-Asn、N-硬脂醯基 -Val-Lys、N-反油酸醯基 -Gly-His、N-反油酸醯基 -Gly-Trp、N-反油酸醯基 -Gly-Gln、N-反油酸醯基 -Gly-Asn、N-反油酸醯基 -Gly-Lys、N-反油酸醯基 -Ala-His、N-反油酸醯基 -Ala-Trp、N-反油酸醯基 -Ala-Gln、N-反油酸醯基 -Ala-Asn、N-反油酸醯基 -Ala-Lys、N-反油酸醯基 -Val-His、N-反油酸醯基 -Val-Trp、N-反油酸醯基 -Val-Gln、N-反油酸醯基 -Val-Asn、N-反油酸醯基 -Val-Lys、N-花生四烯醯基 -Gly-His、N-花生四烯醯基 -Gly-Trp、N-花生四烯醯基 -Gly-Gln、N-花生四烯醯基 -Gly-Asn、N-花生四烯醯基 -Gly-Lys、N-花生四烯醯基 -Ala-His、N-花生四烯醯基 -Ala-Trp、N-花生四烯醯基 -Ala-Gln、N-花生四烯醯基 -Ala-Asn、N-花生四烯醯基 -Ala-Lys、N-花生四烯醯基 -Val-

His、N-花生四烯醯基-Val-Trp、N-花生四烯醯基-Val-Gln、N-花生四烯醯基-Val-Asn、N-花生四烯醯基-Val-Lys、N-山嵛醯基-Gly-His、N-山嵛醯基-Gly-Trp、N-山嵛醯基-Gly-Gln、N-山嵛醯基-Gly-Asn、N-山嵛醯基-Gly-Lys、N-山嵛醯基-Ala-His、N-山嵛醯基-Ala-Trp、N-山嵛醯基-Ala-Gln、N-山嵛醯基-Ala-Asn、N-山嵛醯基-Ala-Lys、N-山嵛醯基-Val-His、N-山嵛醯基-Val-Trp、N-山嵛醯基-Val-Gln、N-山嵛醯基-Val-Asn、N-山嵛醯基-Val-Lys。

【0020】作為最適宜化合物，可舉出N-月桂醯基-Gly-His、N-月桂醯基-Gly-Gln、N-月桂醯基-Gly-Asn、N-月桂醯基-Gly-Lys、N-肉荳蔻醯基-Gly-His、N-肉荳蔻醯基-Gly-Gln、N-肉荳蔻醯基-Gly-Asn、N-肉荳蔻醯基-Gly-Lys、N-棕櫚醯基-Gly-His、N-棕櫚醯基-Gly-Trp、N-棕櫚醯基-Gly-Gln、N-棕櫚醯基-Gly-Asn、N-棕櫚醯基-Gly-Lys、N-棕櫚醯基-Ala-His、N-棕櫚醯基-Ala-Trp、N-棕櫚醯基-Ala-Gln、N-棕櫚醯基-Ala-Asn、N-棕櫚醯基-Ala-Lys、N-棕櫚醯基-Val-His、N-棕櫚醯基-Val-Trp、N-棕櫚醯基-Val-Gln、N-棕櫚醯基-Val-Asn、N-棕櫚醯基-Val-Lys、N-十七烷醯基-Gly-His、N-十七烷醯基-Gly-Gln、N-十七烷醯基-Gly-Asn、N-十七烷醯基-Gly-Lys、N-硬脂醯基-Gly-His、N-硬脂醯基-Gly-Gln、N-硬脂醯基-Gly-Asn、N-硬脂醯基-Gly-Lys、N-反油酸醯基-Gly-His、N-反油酸醯基-Gly-Gln、N-反油酸醯基-Gly-Asn、N-反油酸醯基-Gly-Lys、N-花生四烯醯基-Gly-His、N-花生四烯醯基-Gly-Gln、N-花生四烯醯基-Gly-Asn、

N-花生四烯醯基-Gly-Lys、N-山嵛醯基-Gly-His、N-山嵛醯基-Gly-Gln、N-山嵛醯基-Gly-Asn、N-山嵛醯基-Gly-Lys。

又，作為具有分支鏈構造之脂質胜肽，可舉出N-2-(4,4-二甲基戊烷-2-基)-5,7,7-三甲基辛醯基-Gly-His、N-2-胜肽十一醯基-Gly-His。

【0021】作為上述式(1)所表示之酯化合物與上述式(2)所表示之 $\alpha$ -胺基酸化合物之反應中所使用之鹼，並非受到特別限定者，然而，例如，可舉出金屬鈉、金屬鉀等的鹼金屬；碳酸鈉、碳酸鉀、磷酸鉀、磷酸鈉等的鹼金屬無機酸鹽；氫氧化鈉、氫氧化鉀等的鹼金屬氫氧化物；甲氧化鈉、t-丁氧基鉀等的鹼金屬醇鹽；三乙胺、三-n-丁基胺等的脂肪族胺；1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(以下，亦稱為DBU)、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]-5-壬烯(以下，亦稱為DBN)等的脂環式胺；吡啶、2-甲基-5-乙基吡啶等的芳香族胺等、以及此等鹼(固體)化合物之醇溶液或醇分散液等。此等係可單獨使用1種，或可組合2種以上使用。

【0022】以上之鹼之中，若考慮提高轉化率並更進一步提高目的物之產率，則較佳為甲氧化鈉、乙氧化鈉、甲氧化鉀、乙氧化鉀、t-丁氧基鉀、DBU或DBN，較佳為甲氧化鈉，或此等金屬醇鹽之醇溶液，或醇分散液。

甲氧化鈉可為固體，或其甲醇溶液，或其甲醇分散液中之任一者，又，可在使用金屬鈉與甲醇之前，或者在反應系中調製使用。若考慮操作性及產率，則較佳係使用市

售之甲氧化鈉之約28%之甲醇溶液。

鹼的使用量並非受到特別限定者，通常，係相對於式(1)之化合物為1當量~10當量之程度，然而較佳為1當量~5當量，更佳為1.3當量~2當量。

【0023】上述反應中所使用之溶媒中所包含之非極性有機溶媒並非受到特別限定者，可由一般在有機合成中所使用之各種溶媒之中適宜選擇不影響反應者來使用。

作為其具體例，可舉出戊烷、*c*-戊烷、己烷、*c*-己烷、甲基*c*-己烷、庚烷、*c*-庚烷、辛烷、癸烷、萘烷等的飽和脂肪族化合物；1-己烯、1-辛炔等的不飽和脂肪族化合物；苯、甲苯、二甲苯、*o*-二氯苯等的芳香族化合物等。此等之溶媒可單獨使用1種，或將2種以上組合使用。

【0024】此等之非極性有機溶媒之中，若考慮防止式(1)所表示之酯化合物之水解、提高轉化率並更進一步提高目的物之產率，則較佳係由甲苯、二甲苯、鄰二氯苯、戊烷、己烷、庚烷、辛烷、*c*-戊烷、*c*-己烷、甲基*c*-己烷、*c*-庚烷及1-己烯所成之群所選出之至少1種，其中甲苯係特別適宜。

【0025】上述反應中所使用之溶媒中，除了前述非極性溶媒以外，較佳係包含醇。此處所使用之醇並未受到特別限定，可由一般的有機合成中所使用之各種醇溶媒之中適宜地選出不影響反應者來使用。

作為其具體例，可舉出甲醇、乙醇、*n*-丙醇、*i*-丙醇、*n*-丁醇、*i*-丁醇、*s*-丁醇、*t*-丁醇、*n*-戊醇、*i*-戊醇、

s-戊醇、t-戊醇、n-己醇、i-己醇、s-己醇、t-己醇、辛醇、癸醇、乙二醇、1,3-丁二醇、丙三醇等。此等之溶媒可單獨使用1種，或將2種以上組合使用。

【0026】上述式(1)所表示之酯化合物與上述式(2)所表示之 $\alpha$ -胺基酸化合物之反應溫度，若為使用之溶媒之沸點以下則可以任意的溫度來實施，然而若考慮在短時間內產率良好地獲得目的物，則較佳為20°C至150°C、更佳為40°C至80°C、再更佳為65°C至75°C。

反應時間係依反應溫度、所使用之鹼及有機溶媒之種類而變動，故無法一概而論，然而通常為1小時至48小時之程度。

【0027】反應之形式係可將試劑在室溫下全部混合後加熱至反應溫度，亦可藉由將必要的試劑滴下來進行反應之控制。又，在批次式、連續式、減壓、常壓、加壓下之中之任一形式皆可實施。於常壓下將鹼滴下之形式係更佳。

【0028】反應結束後，加入有機酸進行中和，之後，添加水及醇並藉由分液操作去除非極性有機溶媒。作為有機酸，較佳為乙酸。此處若考慮容易分離的程度，則較佳係以鹼金屬鹽作為脂質胜肽化合物之鹽。

【0029】之後，較佳係於包含水及醇之溶媒中將鹵化氫添加至所獲得之生成物中，直到pH達到預先算出之等電點為止。例如，在前述式(1)所表示之酯化合物與式(2)所表示之 $\alpha$ -胺基酸化合物之反應後，去除非極性有機溶媒，

並於剩下之脂質胜肽化合物之鹽之包含醇之水溶液中添加鹵化氫之溶液。所謂等電點，亦稱為等電位點，係在該分子之酸鹼解離狀態中，形式電荷成為零之pH之值。等電點之值可由該分子之酸解離定數(pKa)算出，例如，可使用ChemAxon公司製之計算軟體Calculator Plugins，由該分子之構造來算出。又，亦可由實際測定之仄他電位(zeta potential)之值算出等電點。

【0030】上述pH調整之操作中所使用之鹵化氫，通常，由於操作容易故係以水溶液之形態使用，例如可舉出鹽酸、氫溴酸等，較佳為鹽酸。此外，使用鹵化氫調整pH時，若超過調整pH所需要之必要量，則此時會產生脂質胜肽之鹽酸鹽，游離體之回收率會減少，故必須要注意鹵化氫的使用量。

【0031】於反應結束後之溶液中添加有機酸使其中和後，藉由過濾等回收脂質胜肽化合物(游離體)之粗生成物，並將其依需要進行洗淨、再結晶等的後處理，獲得精製物。

【0032】此外，本發明中使用之上述式(1)所表示之酯化合物，係可藉由下述式(4)所表示之化合物與下述式(5)所表示之化合物之反應來獲得。

【化12】



(式中，X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>係如同前述之定義。)

【0033】如同以上所述，本發明之製造方法係於反應結束後之溶液加入有機酸進行中和，之後，由於添加水及醇並藉由分液操作去除非極性有機溶媒，故非極性有機溶媒之回收、廢棄係為容易。

此外，脂質胜肽化合物具有凝膠化能之情況中，迄今在脂質胜肽製造時所使用之DMF等的極性溶媒在冷卻後由於脂質胜肽之作用而有凝膠化之傾向，然而由於藉由使用非極性有機溶媒來防止凝膠化，故在製造上係非常地有用。

此外，於本反應中，在反應後溶液變成鹼性，然而藉由使用中和所需要之量之氯化氫水溶液，可不伴隨凝膠化地結束中和，並可回收游離體。藉由將析出之游離體之粗結晶進行再結晶等的公知的手法進行精製，可獲得純粹的目的物。

另一方面，在不中和之情況中，藉由將脂質胜肽化合物之鹽之醇溶液之層(下層)滴入有機溶媒中，可將脂質胜肽化合物之鹽以固體的形式再沉澱並回收。

#### [實施例]

【0034】以下，係舉出合成例、實施例及比較例，更加具體地說明本發明，然而本發明並非受到下述實施例所限定者。

此外，合成例、實施例中所使用之試劑係如同以下所示，係使用市售之試劑，所合成之各化合物之分析及物性

測定係使用以下所示之機器。

**【 0035】**

甲醇：關東化學股份公司(特級)

四氫呋喃：關東化學股份公司(1級)

i-丙醇：關東化學股份公司(1級)

甲苯：關東化學股份公司(1級)

乙酸：關東化學股份公司(1級)

棕櫚酸氯化物：Aldrich(棕櫚醯基氯化物)、日油股份公司  
(蒸餾 棕櫚酸 氯化物)

甘胺酸甲基酯鹽酸鹽：東京化成工業股份公司

甘胺酸乙酯鹽酸鹽：東京化成工業股份公司

L-組胺酸：東京化成工業股份公司、協和發酵BIO股份公司

甲氧化鈉 28%甲醇溶液：日本曹達股份公司(液體甲醇鈉  
(Sodium methylate)28%)、和光純藥工業股份公司(28%甲  
氧化鈉甲醇溶液)

碳酸鈉：純正化學股份公司(1級)、德亞瑪股份公司

鹽酸：關東化學股份公司(1級)

乙腈：關東化學股份公司(特級)

**【 0036】**

Amberlist 15JWET：ORGANO股份公司

Amberlite FPC3500：ORGANO股份公司

KYOWAAD 600：協和化學工業股份公司

GALLEON EARTH V2：水澤化學工業股份公司

**【 0037】**

NMR：JNM-ECP300(日本電子股份公司製)

pH儀表：METTLER Toledo製

【0038】HPLC分析條件係如以下所示。

管柱：Inertsil ODS-3(GL sciences製)

展開溶媒：MeOH / 磷酸緩衝液(pH=2.1) = 85/15(容積比)

\* 磷酸緩衝液(pH=2.1)之調製法

於磷酸二氫鈉( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ )7.8g(50mmol)、85%磷酸3.4mL(50mmol)中添加水，使總量成為1L。

烘箱溫度：40°C

檢測法：UV205nm

流速：2.0mL/分

注入量：20 $\mu$ L

保持時間：N-棕櫚醯基-Gly-His-甲基...5.0分、N-棕櫚醯基-Gly-His...5.5分、N-棕櫚醯基-Gly...9.3分、N-棕櫚醯基-Gly-甲基...11.2分

【0039】

[實施例1]N-棕櫚醯基-Gly-乙酯之合成

於500mL四口燒瓶中，投入甘胺酸乙酯鹽酸鹽15.2g(0.11mol)、水50g，並投入屬於鹼之碳酸鈉10.6g(0.10mol)、水75g，及屬於有機溶媒之甲苯100g，進行攪拌。之後，於其中花費1小時將棕櫚酸氯化物25.0g(0.090mol)於反應溫度40~45°C下滴下，攪拌2小時後，追加10%食鹽水75g並於60°C下進行分液操作。於所獲得之有機層中追加甲苯200g，進行共沸脫水，獲得N-棕櫚醯基-Gly-乙酯之甲苯

溶液 248.0g(產率 100%)。

**【 0040】**

•  $^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta\text{ppm}$ ) : 5.94(1H, m), 2.18(2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 4.03(2H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 2.24(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.62(4H, m), 1.31(25H, m), 0.88(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ )

•  $\text{MS}(\text{CI})m/z$  : 342.10( $\text{M}^++1$ )

熔點 : 79.5°C

**【 0041】**

[實施例 2]

於 1L 四口燒瓶中，添加組胺酸 14.1g(0.090mol)及甲苯 62.1g，並在滴入屬於鹼之甲氧化鈉 28% 甲醇溶液 16.7g(0.086 mol)後，在將實施例 1 所獲得之 N-棕櫚醯基-Gly-乙酯之甲苯溶液進行共沸脫水後，與甲醇 12.4g 同時投入並升溫至 70°C。之後，開始進行屬於鹼之甲氧化鈉 28% 甲醇溶液 13.2g(0.068mol)之滴入，並於約 70°C 下持續攪拌 3 小時。反應結束後冷卻至 55°C，使用乙酸調製為 pH7，並添加水 155.3g 及 2-丙醇 62.1g 進行分液。將下層抽出，混合水 869.8g，並在調製為 40°C 時，以 35% 鹽酸調製為 pH4.5 進行中和，藉此使 N-棕櫚醯基-Gly-His·游離體之粗結晶析出，並在冷卻後進行過濾，於 80°C 下進行減壓乾燥獲得粗結晶 36.5g。

向所獲得之固體添加水 900g、甲醇 1,800g，並於 60°C 下加熱攪拌 1 小時。之後，放冷至 25°C 並將析出之固體進行過濾分離。再重複同樣之操作一次後，將所獲得之固體

進行減壓乾燥。接著，向乾燥後之固體添加四氫呋喃 650g，並於 25°C 下攪拌 1 小時。之後，將固體過濾分離，並向所獲得之固體中添加甲醇 1,300g、四氫呋喃 650g 並於 60°C 下使其加熱溶解後，花費 2 小時冷卻至 0°C 為止，並於 0°C 下攪拌整晚。藉由將析出之固體過濾分離、減壓乾燥，獲得 N-棕櫚醯基-Gly-His·游離體之白色之結晶 31.3g(純度 100%、產率 91.1%)。

#### 【0042】

[比較例 1]

實施例 2 之反應結束後，在冷卻至 60°C 後添加離子交換樹脂 (Amberlite FPC3500) 12.7g，藉此使 pH 由 11 變成 pH7。將過濾離子交換樹脂所獲得之溶液，於乙腈 135.0g 中進行再沉澱，藉此獲得 N-棕櫚醯基-Gly-His·游離體。

若以 HPLC 進行分析，則 N-棕櫚醯基-Gly-His 之經甲基化之化合物以面積百分率計係生成 0.2%。

#### 【0043】

[比較例 2]

除了變更比較例 1 中所使用之離子交換樹脂 (Amberlist 15 JWET 13.3g) 以外，以同樣的方法獲得 N-棕櫚醯基-Gly-His·游離體。

若以 HPLC 進行分析，則 N-棕櫚醯基-Gly-His 之經甲基化之化合物以面積百分率計係生成 5.6%。

#### 【0044】

[比較例 3]

除了將實施例3所使用之離子交換樹脂變更為黏土礦物(GALLEON EARTH V2 10.0g)以外，以同樣的方法實施，然而僅以pH由11變化為pH10結束中和。

#### 【0045】

[比較例4]

除了將實施例3使用之離子交換樹脂變更為矽酸鎂(KYOWAAD 600 10.0g)以外，以同樣的方法實施，然而僅以pH由11變化為pH10結束中和。

#### 【0046】

[實施例3]N-棕櫚醯基-Gly-乙酯之合成

於500L反應槽中，投入甘胺酸乙酯鹽酸鹽5.48kg(39.3 mol)、水18kg，並投入屬於鹼之碳酸鈉3.82kg(36.0mol)、水27kg，及屬於有機溶媒之甲苯36kg，進行攪拌。之後，於其中花費1小時將棕櫚酸氯化物9.0kg(32.7mol)於反應溫度40~45℃下滴下，攪拌2小時後，追加10%食鹽水27kg並於60℃下進行分液操作。於所獲得之有機層中追加甲苯59.6kg，進行共沸脫水，獲得N-棕櫚醯基-Gly-乙酯之甲苯溶液89.5kg(產率100%)。

#### 【0047】

[實施例4]

於200L反應槽中添加組胺酸5.08kg(32.7mol)及甲苯22.4kg，並在滴入屬於鹼之甲氧化鈉28%甲醇溶液6.00kg(31.1mol)之後，將實施例3所獲得之N-棕櫚醯基-Gly-乙酯之甲苯溶液與甲醇4.47kg同時投入並升溫至70℃。之後，

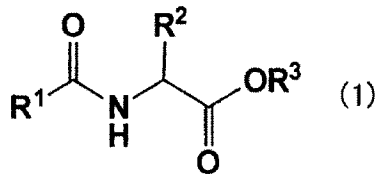
開始進行屬於鹼之甲氧化鈉 28% 甲醇溶液 4.74kg (24.6mol) 之滴入，並於約 70°C 下持續攪拌 4 小時。反應結束後冷卻至 55°C，並使用乙酸調製為 pH7.6，添加水 55.9kg 與 2-丙醇 22.4kg 進行分液。將下層抽出，在混合水 313.1kg 並調製為 40°C 後，以 35% 鹽酸調製為 pH4.5 並進行中和，使 N-棕櫚醯基-Gly-His·游離體之粗結晶析出，並在冷卻後進行過濾、於 80°C 下進行減壓乾燥獲得粗結晶 36.5kg。

再結晶係於 500L 反應槽中，藉由與實施例 2 同樣的方法實施，來獲得 N-棕櫚醯基-Gly-His·游離體之白色之結晶 12.0kg (純度 100%、產率 91.1%)。

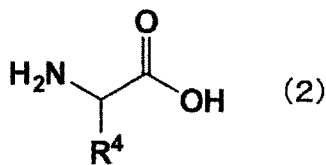
## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種式(3)所表示之脂質胜肽化合物或其藥學上容許之鹽之製造方法，其中，包含：

使式(1)

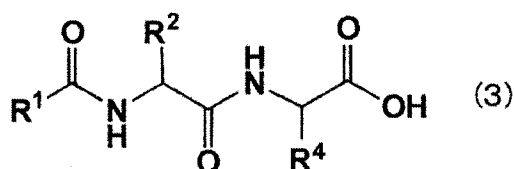


(式中， $\text{R}^1$ 係表示具有直鏈構造，或分支鏈構造之碳原子數9至23之脂肪族基， $\text{R}^2$ 係表示氫原子，或可具有碳原子數1或者2之分枝鏈之碳原子數1至4之烷基， $\text{R}^3$ 係表示碳原子數1至6之烷基、碳原子數1至6之鹵烷基、碳原子數1至6之羥基烷基，或可被碳原子數1至6之烷基取代之芳基)所表示之酯化合物與式(2)



(式中， $\text{R}^4$ 係表示 $-(\text{CH}_2)_n-\text{X}$ 基， $n$ 係表示1至4之數， $\text{X}$ 係表示胺基、胍基、 $-\text{CONH}_2$ 基，或可具有1至3個氮原子之5員環或者6員環或由5員環與6員環所構成之縮合雜環)所表示之 $\alpha$ -胺基酸化合物與鹼於包含非極性有機溶媒之溶媒中反應之反應步驟、

於溶解有該反應步驟所獲得之式(3)



(式中， $R^1$ 、 $R^2$ 及 $R^4$ 係如同前述之定義)所表示之脂質胜肽之鹽之溶液中添加有機酸、進行中和後，添加水及醇進行分液，並去除非極性有機溶媒之萃取步驟，及

將式(3)所表示之脂質胜肽化合物由該萃取步驟後之溶液取出至系統外之分離步驟。

【請求項2】如請求項1中所記載之製造方法，其特徵在於，前述溶媒係包含非極性有機溶媒及醇。

【請求項3】如請求項1中所記載之製造方法，其中，前述式中， $n$ 係表示1至4之數，且 $X$ 係表示胺基、胍基或 $-CONH_2$ 基，或 $n$ 係表示1，且 $X$ 係表示吡咯基、咪唑基、吡啶基或咪唑基。

【請求項4】如請求項1中所記載之製造方法，其中，前述式中， $R^1$ 係表示可具有0至2個不飽和鍵之碳原子數11至21之直鏈狀脂肪族基。

【請求項5】如請求項1中所記載之製造方法，其中，前述式中， $R^2$ 係表示氫原子，或可具有碳原子數1之分枝鏈之碳原子數1至3之烷基。

【請求項6】如請求項1中所記載之製造方法，其中，前述式中， $R^2$ 係表示氫原子、甲基、乙基、 $n$ -丙基、異丙基、 $n$ -丁基、異丁基、 $sec$ -丁基或 $tert$ -丁基， $R^4$ 係表示胺基甲基、胺基乙基、3-胺基丙基、4-胺基丁基、胺甲醯甲基、2-胺甲醯乙基、3-胺甲醯丁基、2-胍基乙基、3-胍基丙基、吡咯甲基、咪唑甲基、吡啶甲基或3-吡啶甲基。

【請求項7】如請求項6中所記載之製造方法，其

中，前述式中， $R^2$ 係表示氫原子、甲基、異丙基、異丁基或sec-丁基， $R^4$ 係表示4-胺基丁基、胺甲醯甲基、2-胺甲醯乙基、3-胍基丙基、咪唑甲基或3-吡啶甲基。

【請求項8】如請求項1中所記載之製造方法，其中，前述有機酸為乙酸。

【請求項9】如請求項1至請求項8中之任一項中所記載之製造方法，其中，前述鹼係由鹼金屬、鹼金屬無機酸鹽、鹼金屬氫氧化物、鹼金屬醇鹽、脂環式胺，或該等的醇溶液，或該等的醇分散液所選出之至少1種。

【請求項10】如請求項9中所記載之製造方法，前述鹼係由金屬鈉、金屬鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、磷酸鉀、磷酸鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、甲氧化鈉、乙氧化鈉、甲氧化鉀、乙氧化鉀、t-丁氧基鉀、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]-5-壬烯，或該等的醇溶液，或該等的醇分散液所選出之至少1種。

【請求項11】如請求項10中所記載之製造方法，其中，前述鹼為甲氧化鈉，或其甲醇溶液，或其甲醇分散液。

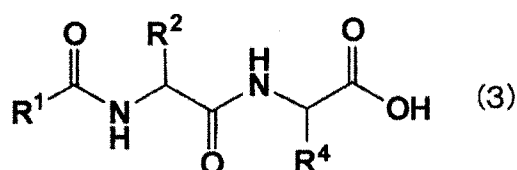
【請求項12】如請求項1至請求項11中之任一項中所記載之製造方法，其中，前述非極性有機溶媒係由芳香族化合物、飽和脂肪族化合物，及不飽和脂肪族化合物所成之群所選出之至少1種。

【請求項13】如請求項12中所記載之製造方法，其中，前述非極性有機溶媒係由甲苯、二甲苯、鄰二氯苯、



示胺基、胍基、 $-\text{CONH}_2$ 基，或可具有1至3個氮原子之5員環或者6員環或由5員環與6員環所構成之縮合雜環)所表示之 $\alpha$ -胺基酸化合物與鹼於包含非極性有機溶媒之溶媒中反應之反應步驟、

於溶解有該反應步驟所獲得之式(3)



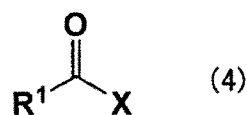
(式中， $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及 $\text{R}^4$ 係如同前述之定義)所表示之脂質胜肽之鹽之溶液中添加有機酸、進行中和後，添加水及醇進行分液，並去除非極性有機溶媒之萃取步驟、

使用鹵化氫來調整該萃取步驟後之溶液之pH之pH調整步驟，及

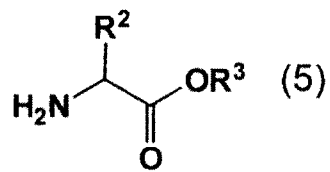
將式(3)所表示之脂質胜肽化合物由該pH調整步驟後之溶液取出至系統外之分離步驟。

【請求項17】一種式(3)所表示之脂質胜肽化合物或其藥學上容許之鹽之製造方法，其中，包含：

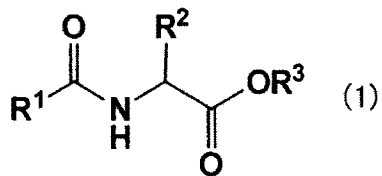
使式(4)



(式中，X係表示鹵素原子、碳原子數1至6之烷氧基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^1$ 基， $\text{R}^1$ 係表示碳原子數9至23之具有直鏈構造，或分支鏈構造之脂肪族基)所表示之化合物與式(5)

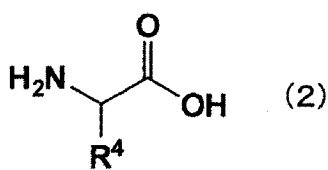


(式中， $\text{R}^2$ 係表示氫原子，或可具有碳原子數1或者2之分枝鏈之碳原子數1至4之烷基， $\text{R}^3$ 係表示碳原子數1至6之烷基、碳原子數1至6之鹵烷基、碳原子數1至6之羥基烷基，或可被碳原子數1至6之烷基取代之芳基)所表示之化合物反應，獲得式(1)



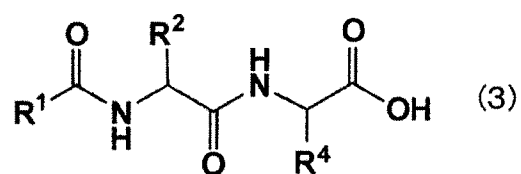
(式中， $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及 $\text{R}^3$ 係如同前述之定義)所表示之酯化合物之生成步驟、

將該生成步驟所獲得之式(1)所表示之酯化合物與式(2)



(式中， $\text{R}^4$ 係表示氫原子、可具有碳原子數1至3之分枝鏈之碳原子數1至7之烷基、苯基甲基、苯基乙基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{X}$ 基， $n$ 係表示1至4之數， $\text{X}$ 係表示胺基、胍基、 $-\text{CONH}_2$ 基，或可具有1至3個氮原子之5員環或者6員環或由5員環與6員環所構成之縮合雜環)所表示之 $\alpha$ -胺基酸化合物與鹼於包含非極性有機溶媒之溶媒中反應之反應步驟、

於溶解有該反應步驟所獲得之式(3)



(式中， $R^1$ 、 $R^2$ 及 $R^4$ 係如同前述之定義)所表示之脂質胜肽之鹽之溶液中添加有機酸、進行中和後，添加水及醇進行分液，並去除非極性有機溶媒之萃取步驟，及

將式(3)所表示之脂質胜肽化合物由該萃取步驟後之溶液取出至系統外之分離步驟。

**【請求項18】**如請求項17中所記載之製造方法，其中，前述式(4)所表示之化合物與前述式(5)所表示之化合物之反應係在 $35^{\circ}\text{C}$ 至 $45^{\circ}\text{C}$ 之反應溫度中，於均一相中進行。