



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116648455 A

(43) 申请公布日 2023. 08. 25

(21) 申请号 202180086887.9

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所  
11247

(22) 申请日 2021.12.24

专利代理师 田欣 段承恩

(30) 优先权数据

2020-217730 2020.12.25 JP

(51) Int.Cl.

C07K 5/062 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.06.21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2021/048365 2021.12.24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/138953 JA 2022.06.30

(71) 申请人 日产化学株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 庄子武明

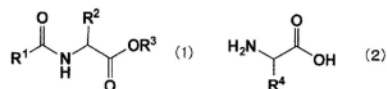
权利要求书4页 说明书13页

(54) 发明名称

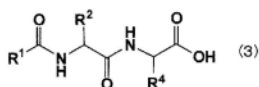
制备脂质肽的方法

(57) 摘要

本发明提供与以往的制造方法相比,可以以更高收率和高纯度制造脂质肽化合物及其盐的方法。所述方法是式(3)表示的脂质肽化合物或其药学上可使用的盐的制造方法,其包含:使式(1)表示的酯化合物、式(2)表示的 $\alpha$ -氨基酸化合物和碱,在含有非极性有机溶剂的溶剂中反应的反应工序;向由该反应工序得到的式(3)表示的脂质肽的盐溶解了的溶液中加入有机酸,进行中和,然后加入水和醇进行分液,除去非极性有机溶剂的萃取工序;及从该萃取工序后的溶液中将式(3)表示的脂质肽化合物取出至体系外的分



离子工序。

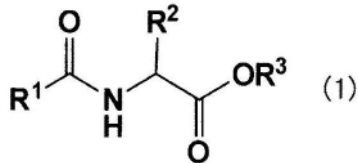


1. 式 (3) 表示的脂质肽化合物或其药学上可使用的盐的制造方法,其包含:

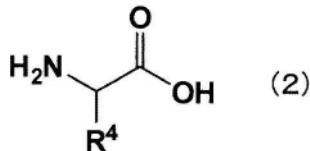
使式 (1) 表示的酯化合物、式 (2) 表示的 $\alpha$ -氨基酸化合物和碱,在含有非极性有机溶剂的溶剂中反应的反应工序,

向由该反应工序得到的式 (3) 表示的脂质肽的盐溶解了的溶液中加入有机酸,进行中和,然后加入水和醇进行分液,除去非极性有机溶剂的萃取工序,及

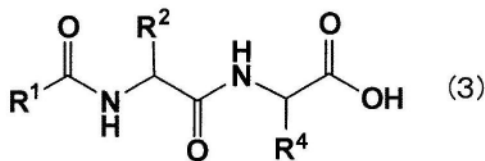
从该萃取工序后的溶液中将式 (3) 表示的脂质肽化合物取出至体系外的分离工序;



式中, $R^1$ 表示具有直链结构或支链结构的碳原子数为9~23的脂肪族基团, $R^2$ 表示氢原子、或可具有碳原子数为1或2的支链的碳原子数为1~4的烷基, $R^3$ 表示碳原子数为1~6的烷基、碳原子数为1~6的卤代烷基、碳原子数为1~6的羟基烷基、或可以被碳原子数为1~6的烷基取代的芳基;



式中, $R^4$ 表示 $-(CH_2)_n-X$ 基, $n$ 表示1~4的数, $X$ 表示氨基、胍基、 $-CONH_2$ 基、或可具有1~3个氮原子的5元环或6元环、或由5元环和6元环构成的稠杂环;



式中, $R^1$ 、 $R^2$ 及 $R^4$ 表示以上定义过的基团。

2. 根据权利要求1所述的制造方法,其特征在于,所述溶剂含有非极性有机溶剂及醇。

3. 根据权利要求1所述的制造方法,所述式中, $n$ 表示1~4的数,且 $X$ 表示氨基、胍基或 $-CONH_2$ 基,或者 $n$ 表示1,并且 $X$ 表示吡咯基、咪唑基、吡啶基或咪唑基。

4. 根据权利要求1所述的制造方法,所述式中, $R^1$ 表示可具有0~2个不饱和键的碳原子数为11~21的直链状脂肪族基团。

5. 根据权利要求1所述的制造方法,所述式中, $R^2$ 表示氢原子、或可具有碳原子数为1的支链的碳原子数为1~3的烷基。

6. 根据权利要求1所述的制造方法,所述式中, $R^2$ 表示氢原子、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基, $R^4$ 表示氨基甲基、氨基乙基、3-氨基丙基、4-氨基丁基、氨基甲酰基甲基、2-氨基甲酰基乙基、3-氨基甲酰基丁基、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。

7. 根据权利要求6所述的制造方法,所述式中, $R^2$ 表示氢原子、甲基、异丙基、异丁基或仲丁基, $R^4$ 表示4-氨基丁基、氨基甲酰基甲基、2-氨基甲酰基乙基、3-胍基丙基、咪唑甲基或3-吡啶甲基。

8. 根据权利要求1所述的制造方法,所述有机酸为乙酸。

9. 根据权利要求1~8中任一项所述的制造方法,所述碱为选自碱金属、碱金属无机酸盐、碱金属氢氧化物、碱金属醇盐、脂环式胺、或它们的醇溶液、或它们的醇分散液中的至少1种。

10. 根据权利要求9所述的制造方法,所述碱为选自金属钠、金属钾、碳酸钠、碳酸钾、磷酸钾、磷酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、乙醇钠、甲醇钾、乙醇钾、叔丁醇钾、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯、1,5-二氮杂双环[4.3.0]-5-壬烯、或它们的醇溶液、或它们的醇分散液中的至少1种。

11. 根据权利要求10所述的制造方法,所述碱为甲醇钠、或其甲醇溶液、或其甲醇分散液。

12. 根据权利要求1~11中任一项所述的制造方法,所述非极性有机溶剂为选自芳香族化合物、饱和脂肪族化合物和不饱和脂肪族化合物中的至少1种。

13. 根据权利要求12所述的制造方法,所述非极性有机溶剂为选自甲苯、二甲苯、邻二氯苯、戊烷、己烷、庚烷、辛烷、环戊烷、环己烷、甲基环己烷、环庚烷及1-己烯中的至少1种。

14. 根据权利要求2所述的制造方法,所述溶剂包含:

甲苯、以及  
甲醇或乙醇。

15. 根据权利要求1~14中任一项所述的制造方法,所述式(1)表示的酯化合物与所述式(2)表示的 $\alpha$ -氨基酸化合物的反应在65°C~75°C的反应温度下进行。

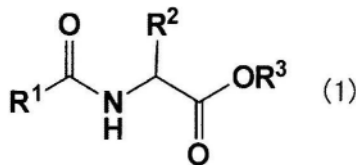
16. 式(3)表示的脂质肽化合物的制造方法,其包含:

使式(1)表示的酯化合物、式(2)表示的 $\alpha$ -氨基酸化合物和碱,在含有非极性有机溶剂的溶剂中反应的反应工序,

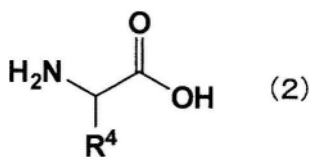
向由该反应工序得到的式(3)表示的脂质肽的盐溶解了的溶液中加入有机酸,进行中和,然后加入水和醇进行分液,除去非极性有机溶剂的萃取工序,

使用卤化氢调节该萃取工序后的溶液的pH值的pH调节工序,及

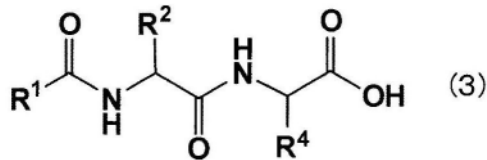
从该pH调节工序后的溶液中将式(3)表示的脂质肽化合物取出至体系外的分离工序;



式中, $\text{R}^1$ 表示具有直链结构或支链结构的碳原子数为9~23的脂肪族基团, $\text{R}^2$ 表示氢原子、或可具有碳原子数为1或2的支链的碳原子数为1~4的烷基, $\text{R}^3$ 表示碳原子数为1~6的烷基、碳原子数为1~6的卤代烷基、碳原子数为1~6的羟基烷基、或可以被碳原子数为1~6的烷基取代的芳基;



式中, $\text{R}^4$ 表示 $-(\text{CH}_2)_n-\text{X}$ 基, $n$ 表示1~4的数, $\text{X}$ 表示氨基、胍基、 $-\text{CONH}_2$ 基、或可具有1~3个氮原子的5元环或6元环、或由5元环和6元环构成的稠杂环;



式中,  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及 $\text{R}^4$ 表示以上定义过的基团。

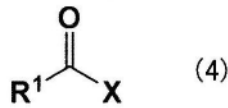
17. 式(3)表示的脂质肽化合物或其药学上可使用的盐的制造方法,其包含:

使式(4)表示的化合物和式(5)表示的化合物反应而得到式(1)表示的酯化合物的生成工序,

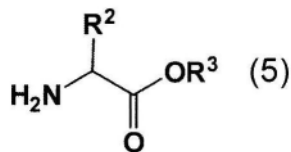
使由该生成工序得到的式(1)表示的酯化合物、式(2)表示的 $\alpha$ -氨基酸化合物和碱,在含有非极性有机溶剂的溶剂中反应的反应工序,

向由该反应工序得到的式(3)表示的脂质肽的盐溶解了的溶液中加入有机酸,进行中和,然后加入水和醇进行分液,除去非极性有机溶剂的萃取工序,及

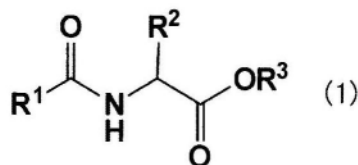
从该萃取工序后的溶液中将式(3)表示的脂质肽化合物取出至体系外的分离工序;



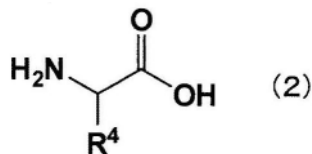
式中, X表示卤素原子、碳原子数为1~6的烷氧基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^1$ 基,  $\text{R}^1$ 表示碳原子数为9~23且具有直链结构或支链结构的脂肪族基团;



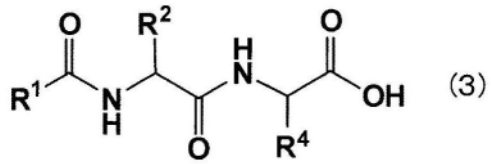
式中,  $\text{R}^2$ 表示氢原子、或可具有碳原子数为1或2的支链的碳原子数为1~4的烷基,  $\text{R}^3$ 表示碳原子数为1~6的烷基、碳原子数为1~6的卤代烷基、碳原子数为1~6的羟基烷基、或可以被碳原子数为1~6的烷基取代的芳基;



式中,  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及 $\text{R}^3$ 表示以上定义过的基团;



式中,  $\text{R}^4$ 表示氢原子、可以具有碳原子数为1~3的支链的碳原子数为1~7的烷基、苯基甲基、苯基乙基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{X}$ 基,  $n$ 表示1~4的数, X表示氨基、胍基、 $-\text{CONH}_2$ 基、或可具有1~3个氮原子的5元环或6元环、或由5元环和6元环构成的稠杂环;



式中, R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及R<sup>4</sup>表示以上定义过的基团。

18. 根据权利要求17所述的制造方法, 所述式(4)表示的化合物与所述式(5)表示的化合物的反应在35°C~45°C的反应温度下且在均相中进行。

## 制备脂质肽的方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及脂质肽的制造方法。

### 背景技术

[0002] 近年来,作为脂质肽化合物,已提出了在棕榈酸等上键合甘氨酸、组氨酸的新型脂质肽作为水凝胶剂的应用,其提供方法变得重要(专利文献1)。

[0003] 另一方面,通常,作为脂质肽的制造方法,虽然公开了利用固相肽合成的方法,但只能应对少量的合成,难以大量制造。

[0004] 另一方面,本申请发明人已报道,迄今为止在使氨基酸的氨基与酯化合物进行酰胺化时,通过在碱的存在下、在包含非极性有机溶剂的溶剂中进行反应,可以不使用保护基而直接得到脂质肽化合物(专利文献2)。

[0005] 现有技术文献

[0006] 专利文献

[0007] 专利文献1:国际公开第2010/013555号

[0008] 专利文献2:国际公开第2011/027897号

### 发明内容

[0009] 发明所要解决的问题

[0010] 与以往的制造方法相比,专利文献2中记载的方法在不需要更繁杂的操作、且能够廉价地大量生产而制造实用的脂质肽化合物方面非常优异。

[0011] 但是,需要开发能够以更适于工业生产的高收率和高纯度制造脂质肽化合物的方法。

[0012] 本发明是考虑到上述情况而完成的,其目的在于提供与以往的制造方法相比,能够以更高收率和高纯度制造脂质肽化合物的方法。

[0013] 解决问题的手段

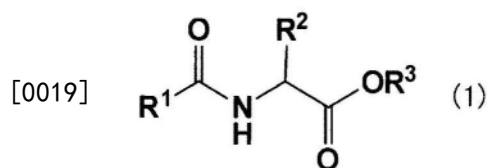
[0014] 为了实现上述目的,本发明人着眼于反应结束后的中和之前的非极性有机溶剂的除去方法和原料,反复进行了深入研究。结果发现,作为非极性有机溶剂的除去方法,通过采用在反应结束后的溶液中加入有机酸进行中和,然后加入水和醇进行分液,除去非极性有机溶剂的方法,并进而采用稳定的乙酯作为原料,从而使加入量减少,并且能够在均匀体系中进行反应,可以以更高收率和高纯度制造脂质肽化合物,从而完成了本发明。

[0015] 即,作为第1方面,本发明涉及式(3)表示的脂质肽化合物或其药学上可使用的盐的制造方法,其包含:

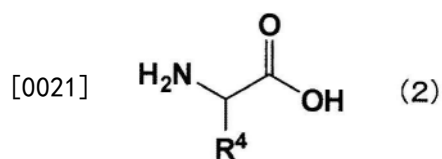
[0016] 使式(1)表示的酯化合物、式(2)表示的 $\alpha$ -氨基酸化合物和碱,在含有非极性有机溶剂的溶剂中反应的反应工序,

[0017] 向由该反应工序得到的式(3)表示的脂质肽的盐溶解了的溶液中加入有机酸,进行中和,然后加入水和醇进行分液,除去非极性有机溶剂的萃取工序,及

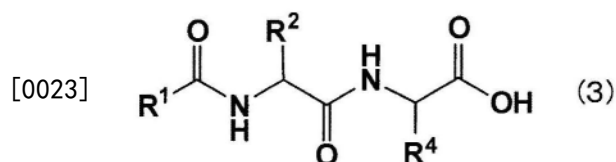
[0018] 从该萃取工序后的溶液中将式(3)表示的脂质肽化合物取出至体系外的分离工序。



[0020] 式中,  $R^1$ 表示具有直链结构或支链结构的碳原子数为9~23的脂肪族基团,  $R^2$ 表示氢原子、或可具有碳原子数为1或2的支链的碳原子数为1~4的烷基,  $R^3$ 表示碳原子数为1~6的烷基、碳原子数为1~6的卤代烷基、碳原子数为1~6的羟基烷基、或可以被碳原子数为1~6的烷基取代的芳基;



[0022] 式中,  $R^4$ 表示  $-(CH_2)_n-X$ 基,  $n$ 表示1~4的数,  $X$ 表示氨基、胍基、 $-CONH_2$ 基、或可具有1~3个氮原子的5元环或6元环、或由5元环和6元环构成的稠杂环;



[0024] 式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 及 $R^4$ 表示以上定义过的基团。

[0025] 作为第2方面, 涉及第1方面所述的制造方法, 其特征在于, 所述溶剂含有非极性有机溶剂及醇。

[0026] 作为第3方面, 涉及第1方面所述的制造方法, 所述式中,  $n$ 表示1~4的数, 且 $X$ 表示氨基、胍基或 $-CONH_2$ 基, 或者 $n$ 表示1, 并且 $X$ 表示吡咯基、咪唑基、吡啶基或咪唑基。

[0027] 作为第4方面, 涉及第1方面所述的制造方法, 所述式中,  $R^1$ 表示可具有0~2个不饱和键的碳原子数为11~21的直链状脂肪族基团。

[0028] 作为第5方面, 涉及第1方面所述的制造方法, 所述式中,  $R^2$ 表示氢原子、或可具有碳原子数为1的支链的碳原子数为1~3的烷基。

[0029] 作为第6方面, 涉及第1方面所述的制造方法, 所述式中,  $R^2$ 表示氢原子、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,  $R^4$ 表示氨基甲基、氨基乙基、3-氨基丙基、4-氨基丁基、氨基甲酰基甲基、2-氨基甲酰基乙基、3-氨基甲酰基丁基、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。

[0030] 作为第7方面, 涉及第6方面所述的制造方法, 所述式中,  $R^2$ 表示氢原子、甲基、异丙基、异丁基或仲丁基,  $R^4$ 表示4-氨基丁基、氨基甲酰基甲基、2-氨基甲酰基乙基、3-胍基丙基、咪唑甲基或3-吡啶甲基。

[0031] 作为第8方面, 涉及第1方面所述的制造方法, 所述有机酸为乙酸。

[0032] 作为第9方面, 涉及第1~8方面中任一项所述的制造方法, 所述碱为选自碱金属、碱金属无机酸盐、碱金属氢氧化物、碱金属醇盐、脂环式胺、或它们的醇溶液、或它们的醇分散液中的至少1种。

[0033] 作为第10方面,涉及第9方面所述的制造方法,所述碱为选自金属钠、金属钾、碳酸钠、碳酸钾、磷酸钾、磷酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、乙醇钠、甲醇钾、乙醇钾、叔丁醇钾、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯、1,5-二氮杂双环[4.3.0]-5-壬烯、或它们的醇溶液、或它们的醇分散液中的至少1种。

[0034] 作为第11方面,涉及第10方面所述的制造方法,所述碱为甲醇钠、或其甲醇溶液、或其甲醇分散液。

[0035] 作为第12方面,涉及第1~11方面中任一项所述的制造方法,所述非极性有机溶剂为选自芳香族化合物、饱和脂肪族化合物和不饱和脂肪族化合物中的至少1种。

[0036] 作为第13方面,涉及第12方面所述的制造方法,所述非极性有机溶剂为选自甲苯、二甲苯、邻二氯苯、戊烷、己烷、庚烷、辛烷、环戊烷、环己烷、甲基环己烷、环庚烷及1-己烯中的至少1种。

[0037] 作为第14方面,涉及第2方面所述的制造方法,所述溶剂包含甲苯、甲醇或乙醇。

[0038] 作为第15方面,涉及第1~14中任一项所述的制造方法,所述式(1)表示的酯化合物与上述式(2)表示的 $\alpha$ -氨基酸化合物的反应在65°C~75°C的反应温度下进行。

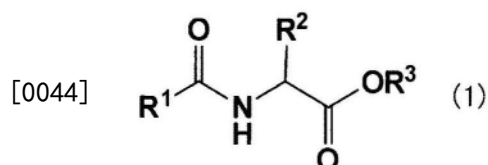
[0039] 作为第16方面,涉及式(3)表示的脂质肽化合物的制造方法,其包含:

[0040] 使式(1)表示的酯化合物、式(2)表示的 $\alpha$ -氨基酸化合物和碱,在含有非极性有机溶剂的溶剂中反应的反应工序,

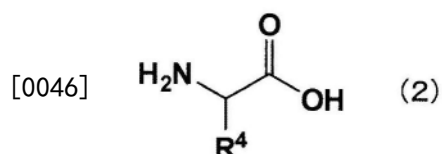
[0041] 向由该反应工序得到的式(3)表示的脂质肽的盐溶解了的溶液中加入有机酸,进行中和,然后加入水和醇进行分液,除去非极性有机溶剂的萃取工序,

[0042] 使用卤化氢调节该萃取工序后的溶液的pH值的pH调节工序,及

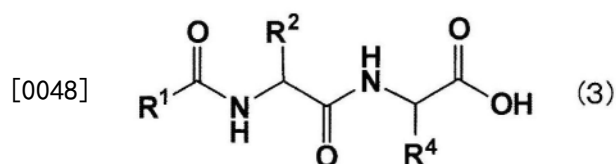
[0043] 从该pH调节工序后的溶液中将式(3)表示的脂质肽化合物取出至体系外的分离工序;



[0045] 式中, $R^1$ 表示具有直链结构或支链结构的碳原子数为9~23的脂肪族基团, $R^2$ 表示氢原子、或可具有碳原子数为1或2的支链的碳原子数为1~4的烷基, $R^3$ 表示碳原子数为1~6的烷基、碳原子数为1~6的卤代烷基、碳原子数为1~6的羟基烷基、或可以被碳原子数为1~6的烷基取代的芳基;



[0047] 式中, $R^4$ 表示 $-(CH_2)_n-X$ 基, $n$ 表示1~4的数, $X$ 表示氨基、胍基、 $-CONH_2$ 基、或可具有1~3个氮原子的5元环或6元环、或由5元环和6元环构成的稠杂环;



[0049] 式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 及 $R^4$ 表示以上定义过的基团。

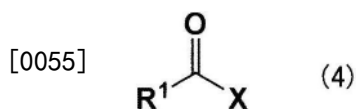
[0050] 作为第17方面, 涉及式(3)表示的脂质肽化合物或其药学上可使用的盐的制造方法, 其包含:

[0051] 使式(4)表示的化合物和式(5)表示的化合物反应而得到式(1)表示的酯化合物的生成工序,

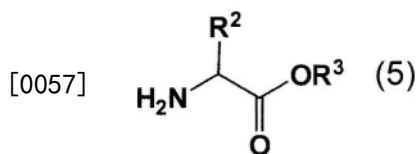
[0052] 使由该生成工序得到的式(1)表示的酯化合物、式(2)表示的 $\alpha$ -氨基酸化合物和碱, 在含有非极性有机溶剂的溶剂中反应的反应工序,

[0053] 向由该反应工序得到的式(3)表示的脂质肽的盐溶解了的溶液中加入有机酸, 进行中和, 然后加入水和醇进行分液, 除去非极性有机溶剂的萃取工序, 及

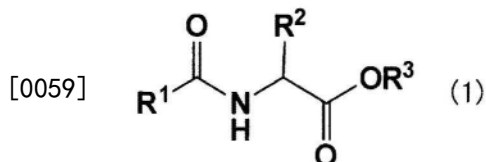
[0054] 从该萃取工序后的溶液中将式(3)表示的脂质肽化合物取出至体系外的分离工序。



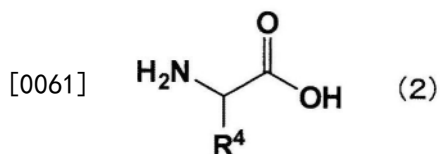
[0056] 式中, X表示卤素原子、碳原子数为1~6的烷氧基、-OC(O) $R^1$ 基,  $R^1$ 表示碳原子数为9~23且具有直链结构或支链结构的脂肪族基团;



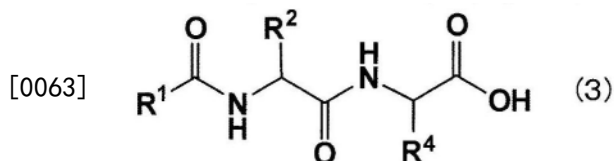
[0058] 式中,  $R^2$ 表示氢原子、或可具有碳原子数为1或2的支链的碳原子数为1~4的烷基,  $R^3$ 表示碳原子数为1~6的烷基、碳原子数为1~6的卤代烷基、碳原子数为1~6的羟基烷基、或可以被碳原子数为1~6的烷基取代的芳基;



[0060] 式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 及 $R^3$ 表示以上定义过的基团;



[0062] 式中,  $R^4$ 表示氢原子、可以具有碳原子数为1~3的支链的碳原子数为1~7的烷基、苯基甲基、苯基乙基、-( $CH_2$ )<sub>n</sub>-X基, n表示1~4的数, X表示氨基、胍基、-CONH<sub>2</sub>基、或可具有1~3个氮原子的5元环或6元环、或由5元环和6元环构成的稠杂环;



[0064] 式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 及 $R^4$ 表示以上定义过的基团。

[0065] 作为第18方面,涉及第17方面所述的制造方法,所述式(4)表示的化合物与所述式(5)表示的化合物的反应在35℃~45℃的反应温度下且在均相中进行。

[0066] 发明效果

[0067] 本发明的制造方法能够以高纯度和高收率得到所期望的脂质肽化合物及其盐,达到了适于工业制造方法的效果。

[0068] 发明的实施方式

[0069] 在本说明书中,“n”表示正,“i”表示异,“s”或“sec”表示仲,“t”或“tert”表示叔,“c”表示环,“o”表示邻位,“m”表示间位,“p”表示对位,“Me”表示甲基,“Bu”表示丁基,“tBu”表示叔丁基。

[0070] 在上述式(1)中, $R^1$ 表示碳原子数为9~23的脂肪族基团,优选为 $R^1$ 为碳原子数为11~21的直链状脂肪族基团或具有1或2个不饱和键的碳原子数为11~21的直链状脂肪族基团。

[0071] 此处,作为特别优选的 $R^1$ 表示的脂肪族基团的具体例子,可以列举壬基、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(棕榈基)、十七烷基(十七烷基)、十八烷基(硬脂基)、十九烷基、二十烷基、二十一烷基等。

[0072] 上述式(1)中, $R^2$ 表示氢原子、或可以具有碳原子数为1或2的支链的碳原子数为1~4的烷基。

[0073] 上述 $R^2$ 中的可具有碳原子数为1或2的支链的碳原子数1~4的烷基是指主链的碳原子数为1~4、且可具有碳原子数为1或2的支链的烷基,作为其具体例子,可以列举甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基等。

[0074]  $R^2$ 优选为氢原子、或可具有碳原子数为1的支链的碳原子数为1~3的烷基,更优选为氢原子。所谓可具有碳原子数1的支链的碳原子数为1~3的烷基是指,主链的碳原子数为1~3、且可具有碳原子数为1的支链的烷基,作为其具体例子,可以列举甲基、乙基、正丙基、异丙基、异丁基或仲丁基等,优选为甲基、异丙基、异丁基或仲丁基。

[0075] 上述式(1)中, $R^3$ 表示碳原子数为1~6的烷基、碳原子数为1~6的卤代烷基、碳原子数为1~6的羟基烷基、或可以被碳原子数为1~6的烷基取代的芳基,优选为碳原子数为1~6的烷基,更优选为乙基。

[0076] 在上述式(2)中, $R^4$ 表示 $-(CH_2)_n-X$ 基。

[0077] 在上述 $-(CH_2)_n-X$ 基中,n表示1~4的数,X表示氨基、胍基、 $-CONH_2$ 基、或可具有1~3个氮原子的5元环或6元环、或由5元环和6元环构成的稠杂环。

[0078] 在上述 $-(CH_2)_n-X$ 基中,X优选为氨基、胍基、 $-CONH_2$ 基、吡咯基、咪唑基、吡唑基或吡啶基,更优选为咪唑基。另外,在上述 $-(CH_2)_n-X$ 基中,n优选为1或2,更优选为1。

[0079] 因此,上述 $-(CH_2)_n-X$ 基优选表示氨基甲基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、4-氨基丁基、氨基甲酰基甲基、2-氨基甲酰基乙基、3-氨基甲酰基丁基、2-胍基乙基、3-胍基丙基、吡咯甲基、咪唑甲基、吡唑甲基或3-吡啶甲基,更优选表示4-氨基丁基、氨基甲酰基甲基、2-氨基甲酰基乙基、3-胍基丙基、咪唑甲基或3-吡啶甲基,进一步优选为咪唑甲基。

[0080] 因此,在上述式(3)表示的脂质肽化合物中,作为特别优选的化合物的具体例子,可以列举以下的由脂质部分和二肽部分形成的化合物。需要说明的是,作为氨基酸的简称,使用组氨酸(His)、甘氨酸(Gly)、缬氨酸(Val)、异亮氨酸(Ile)、丙氨酸(Ala)、精氨酸

(Arg)、天冬酰胺(Asn)、谷氨酰胺(Gln)、亮氨酸(Leu)、赖氨酸(Lys)、色氨酸(Trp)。:N-月桂酰基-Gly-His、N-月桂酰基-Gly-Trp、N-月桂酰基-Gly-Gln、N-月桂酰基-Gly-Asn、N-月桂酰基-Gly-Arg、N-月桂酰基-Gly-Lys、N-月桂酰基-Ala-His、N-月桂酰基-Ala-Trp、N-月桂酰基-Ala-Gln、N-月桂酰基-Ala-Asn、N-月桂酰基-Ala-Arg、N-月桂酰基-Ala-Lys、N-月桂酰基-Val-His、N-月桂酰基-Val-Trp、N-月桂酰基-Val-Gln、N-月桂酰基-Val-Asn、N-月桂酰基-Val-Arg、N-月桂酰基-Val-Lys、N-月桂酰基-Leu-His、N-月桂酰基-Leu-Trp、N-月桂酰基-Leu-Gln、N-月桂酰基-Leu-Asn、N-月桂酰基-Leu-Arg、N-月桂酰基-Leu-Lys、N-月桂酰基-Ile-His、N-月桂酰基-Ile-Trp、N-月桂酰基-Ile-Gln、N-月桂酰基-Ile-Asn、N-月桂酰基-Ile-Arg、N-月桂酰基-Ile-Lys、N-肉豆蔻酰基-Gly-His、N-肉豆蔻酰基-Gly-Trp、N-肉豆蔻酰基-Gly-Gln、N-肉豆蔻酰基-Gly-Asn、N-肉豆蔻酰基-Gly-Arg、N-肉豆蔻酰基-Gly-Lys、N-肉豆蔻酰基-Ala-His、N-肉豆蔻酰基-Ala-Trp、N-肉豆蔻酰基-Ala-Gln、N-肉豆蔻酰基-Ala-Asn、N-肉豆蔻酰基-Ala-Arg、N-肉豆蔻酰基-Ala-Lys、N-肉豆蔻酰基-Val-His、N-肉豆蔻酰基-Val-Trp、N-肉豆蔻酰基-Val-Gln、N-肉豆蔻酰基-Val-Asn、N-肉豆蔻酰基-Val-Arg、N-肉豆蔻酰基-Val-Lys、N-肉豆蔻酰基-Leu-His、N-肉豆蔻酰基-Leu-Trp、N-肉豆蔻酰基-Leu-Gln、N-肉豆蔻酰基-Leu-Asn、N-肉豆蔻酰基-Leu-Arg、N-肉豆蔻酰基-Leu-Lys、N-肉豆蔻酰基-Ile-His、N-肉豆蔻酰基-Ile-Trp、N-肉豆蔻酰基-Ile-Gln、N-肉豆蔻酰基-Ile-Asn、N-肉豆蔻酰基-Ile-Arg、N-肉豆蔻酰基-Ile-Lys、N-棕榈酰基-Gly-His、N-棕榈酰基-Gly-Trp、N-棕榈酰基-Gly-Gln、N-棕榈酰基-Gly-Asn、N-棕榈酰基-Gly-Arg、N-棕榈酰基-Gly-Lys、N-棕榈酰基-Ala-His、N-棕榈酰基-Ala-Trp、N-棕榈酰基-Ala-Gln、N-棕榈酰基-Ala-Asn、N-棕榈酰基-Ala-Arg、N-棕榈酰基-Ala-Lys、N-棕榈酰基-Val-His、N-棕榈酰基-Val-Trp、N-棕榈酰基-Val-Gln、N-棕榈酰基-Val-Asn、N-棕榈酰基-Val-Arg、N-棕榈酰基-Val-Lys、N-棕榈酰基-Leu-His、N-棕榈酰基-Leu-Trp、N-棕榈酰基-Leu-Gln、N-棕榈酰基-Leu-Asn、N-棕榈酰基-Leu-Arg、N-棕榈酰基-Leu-Lys、N-棕榈酰基-Ile-His、N-棕榈酰基-Ile-Trp、N-棕榈酰基-Ile-Gln、N-棕榈酰基-Ile-Asn、N-棕榈酰基-Ile-Arg、N-棕榈酰基-Ile-Lys、N-十七烷酰基-Gly-His、N-十七烷酰基-Gly-Trp、N-十七烷酰基-Gly-Gln、N-十七烷酰基-Gly-Asn、N-十七烷酰基-Gly-Arg、N-十七烷酰基-Gly-Lys、N-十七烷酰基-Ala-His、N-十七烷酰基-Ala-Trp、N-十七烷酰基-Ala-Gln、N-十七烷酰基-Ala-Asn、N-十七烷酰基-Ala-Arg、N-十七烷酰基-Ala-Lys、N-十七烷酰基-Val-His、N-十七烷酰基-Val-Trp、N-十七烷酰基-Val-Gln、N-十七烷酰基-Val-Asn、N-十七烷酰基-Val-Arg、N-十七烷酰基-Val-Lys、N-十七烷酰基-Leu-His、N-十七烷酰基-Leu-Trp、N-十七烷酰基-Leu-Gln、N-十七烷酰基-Leu-Asn、N-十七烷酰基-Leu-Arg、N-十七烷酰基-Leu-Lys、N-十七烷酰基-Ile-His、N-十七烷酰基-Ile-Trp、N-十七烷酰基-Ile-Gln、N-十七烷酰基-Ile-Asn、N-十七烷酰基-Ile-Arg、N-十七烷酰基-Ile-Lys、N-硬脂酰基-Gly-His、N-硬脂酰基-Gly-Trp、N-硬脂酰基-Gly-Gln、N-硬脂酰基-Gly-Asn、N-硬脂酰基-Gly-Arg、N-硬脂酰基-Gly-Lys、N-硬脂酰基-Ala-His、N-硬脂酰基-Ala-Trp、N-硬脂酰基-Ala-Gln、N-硬脂酰基-Ala-Asn、N-硬脂酰基-Ala-Arg、N-硬脂酰基-Ala-Lys、N-硬脂酰基-Val-His、N-硬脂酰基-Val-Trp、N-硬脂酰基-Val-Gln、N-硬脂酰基-Val-Asn、N-硬脂酰基-Val-Arg、N-硬脂酰基-Val-Lys、N-硬脂酰基-Leu-His、N-硬脂酰基-Leu-Trp、N-硬脂酰基-Leu-Gln、N-硬脂酰基-Leu-Asn、N-硬脂酰基-Leu-Arg、N-硬脂酰基-Leu-Lys、N-硬脂酰基-Ile-His、N-硬脂酰基-

Ile-Trp、N-硬脂酰基-Ile-Gln、N-硬脂酰基-Ile-Asn、N-硬脂酰基-Ile-Arg、N-硬脂酰基-Ile-Lys、N-反式油酰基-Gly-His、N-反油酰基-Gly-Trp、N-反油酰基-Gly-Gln、N-反油酰基-Gly-Asn、N-反油酰基-Gly-Arg、N-反油酰基-Gly-Lys、N-反油酰基-Ala-His、N-反油酰基-Ala-Trp、N-反油酰基-Ala-Gln、N-反油酰基-Ala-Asn、N-反油酰基-Ala-Arg、N-反油酰基-Ala-Lys、N-反油酰基-Val-His、N-反油酰基-Val-Trp、N-反油酰基-Val-Gln、N-反油酰基-Val-Asn、N-反油酰基-Val-Arg、N-反油酰基-Val-Lys、N-反油酰基-Leu-His、N-反油酰基-Leu-Trp、N-反油酰基-Leu-Gln、N-反油酰基-Leu-Asn、N-反油酰基-Leu-Arg、N-反油酰基-Leu-Lys、N-反油酰基-Ile-His、N-反油酰基-Ile-Trp、N-反油酰基-Ile-Gln、N-反油酰基-Ile-Asn、N-反油酰基-Ile-Arg、N-反油酰基-Ile-Lys、N-花生酰基-Gly-His、N-花生酰基-Gly-Trp、N-花生酰基-Gly-Gln、N-花生酰基-Gly-Asn、N-花生酰基-Gly-Arg、N-花生酰基-Gly-Lys、N-花生酰基-Ala-His、N-花生酰基-Ala-Trp、N-花生酰基-Ala-Gln、N-花生酰基-Ala-Asn、N-花生酰基-Ala-Arg、N-花生酰基-Ala-Lys、N-花生酰基-Val-His、N-花生酰基-Val-Trp、N-花生酰基-Val-Gln、N-花生酰基-Val-Asn、N-花生酰基-Val-Arg、N-花生酰基-Val-Lys、N-花生酰基-Leu-His、N-花生酰基-Leu-Trp、N-花生酰基-Leu-Gln、N-花生酰基-Leu-Asn、N-花生酰基-Leu-Arg、N-花生酰基-Leu-Lys、N-花生酰基-Ile-His、N-花生酰基-Ile-Trp、N-花生酰基-Ile-Gln、N-花生酰基-Ile-Asn、N-花生酰基-Ile-Arg、N-花生酰基-Ile-Lys、N-山嵛酰基-Gly-His、N-山嵛酰基-Gly-Trp、N-山嵛酰基-Gly-Gln、N-山嵛酰基-Gly-Asn、N-山嵛酰基-Gly-Arg、N-山嵛酰基-Gly-Lys、N-山嵛酰基-Ala-His、N-山嵛酰基-Ala-Trp、N-山嵛酰基-Ala-Gln、N-山嵛酰基-Ala-Asn、N-山嵛酰基-Ala-Arg、N-山嵛酰基-Ala-Lys、N-山嵛酰基-Val-His、N-山嵛酰基-Val-Trp、N-山嵛酰基-Val-Gln、N-山嵛酰基-Val-Asn、N-山嵛酰基-Val-Arg、N-山嵛酰基-Val-Lys、N-山嵛酰基-Leu-His、N-山嵛酰基-Leu-Trp、N-山嵛酰基-Leu-Gln、N-山嵛酰基-Leu-Asn、N-山嵛酰基-Leu-Arg、N-山嵛酰基-Leu-Lys、N-山嵛酰基-Ile-His、N-山嵛酰基-Ile-Trp、N-山嵛酰基-Ile-Gln、N-山嵛酰基-Ile-Asn、N-山嵛酰基-Ile-Arg、N-山嵛酰基-Ile-Lys。

[0081] 在上述化合物中,作为更优选的脂质肽化合物,可以列举出N-月桂酰基-Gly-His、N-月桂酰基-Gly-Trp、N-月桂酰基-Gly-Gln、N-月桂酰基-Gly-Asn、N-月桂酰基-Gly-Lys、N-月桂酰基-Ala-His、N-月桂酰基-Ala-Trp、N-月桂酰基-Ala-Gln、N-月桂酰基-Ala-Asn、N-月桂酰基-Ala-Lys、N-月桂酰基-Val-His、N-月桂酰基-Val-Trp、N-月桂酰基-Val-Gln、N-月桂酰基-Val-Asn、N-月桂酰基-Val-Lys、N-肉豆蔻酰基-Gly-His、N-肉豆蔻酰基-Gly-Trp、N-肉豆蔻酰基-Gly-Gln、N-肉豆蔻酰基-Gly-Asn、N-肉豆蔻酰基-Gly-Lys、N-肉豆蔻酰基-Ala-His、N-肉豆蔻酰基-Ala-Trp、N-肉豆蔻酰基-Ala-Gln、N-肉豆蔻酰基-Ala-Asn、N-肉豆蔻酰基-Ala-Lys、N-肉豆蔻酰基-Val-His、N-肉豆蔻酰基-Val-Trp、N-肉豆蔻酰基-Val-Gln、N-肉豆蔻酰基-Val-Asn、N-肉豆蔻酰基-Val-Lys、N-棕榈酰基-Gly-His、N-棕榈酰基-Gly-Trp、N-棕榈酰基-Gly-Gln、N-棕榈酰基-Gly-Asn、N-棕榈酰基-Gly-Lys、N-棕榈酰基-Ala-His、N-棕榈酰基-Ala-Trp、N-棕榈酰基-Ala-Gln、N-棕榈酰基-Ala-Asn、N-棕榈酰基-Ala-Lys、N-棕榈酰基-Val-His、N-棕榈酰基-Val-Trp、N-棕榈酰基-Val-Gln、N-棕榈酰基-Val-Asn、N-棕榈酰基-Val-Lys、N-十七烷酰基-Gly-His、N-十七烷酰基-Gly-Trp、N-十七烷酰基-Gly-Gln、N-十七烷酰基-Gly-Asn、N-十七烷酰基-Gly-Lys、N-十七烷酰基-Ala-His、N-十七烷酰基-Ala-Trp、N-十七烷酰基-Ala-Gln、N-十七烷酰基-Ala-Asn、N-十七烷酰

基-Ala-Lys、N-十七烷酰基-Val-His、N-十七烷酰基-Val-Trp、N-十七烷酰基-Val-Gln、N-十七烷酰基-Val-Asn、N-十七烷酰基-Val-Lys、N-硬脂酰基-Gly-His、N-硬脂酰基-Gly-Trp、N-硬脂酰基-Gly-Gln、N-硬脂酰基-Gly-Asn、N-硬脂酰基-Gly-Lys、N-硬脂酰基-Ala-His、N-硬脂酰基-Ala-Trp、N-硬脂酰基-Ala-Gln、N-硬脂酰基-Ala-Asn、N-硬脂酰基-Ala-Lys、N-硬脂酰基-Val-His、N-硬脂酰基-Val-Trp、N-硬脂酰基-Val-Gln、N-硬脂酰基-Val-Asn、N-硬脂酰基-Val-Lys、N-反油酰基-Gly-His、N-反油酰基-Gly-Trp、N-反油酰基-Gly-Gln、N-反油酰基-Gly-Asn、N-反油酰基-Gly-Lys、N-反油酰基-Ala-His、N-反油酰基-Ala-Trp、N-反油酰基-Ala-Gln、N-反油酰基-Ala-Asn、N-反油酰基-Ala-Lys、N-反油酰基-Val-His、N-反油酰基-Val-Trp、N-反油酰基-Val-Gln、N-反油酰基-Val-Asn、N-反油酰基-Val-Lys、N-花生酰基-Gly-His、N-花生酰基-Gly-Trp、N-花生酰基-Gly-Gln、N-花生酰基-Gly-Asn、N-花生酰基-Gly-Lys、N-花生酰基-Ala-His、N-花生酰基-Ala-Trp、N-花生酰基-Ala-Gln、N-花生酰基-Ala-Asn、N-花生酰基-Ala-Lys、N-花生酰基-Val-His、N-花生酰基-Val-Trp、N-花生酰基-Val-Gln、N-花生酰基-Val-Asn、N-花生酰基-Val-Lys、N-山嵛酰基-Gly-His、N-山嵛酰基-Gly-Trp、N-山嵛酰基-Gly-Gln、N-山嵛酰基-Gly-Asn、N-山嵛酰基-Gly-Lys、N-山嵛酰基-Ala-His、N-山嵛酰基-Ala-Trp、N-山嵛酰基-Ala-Gln、N-山嵛酰基-Ala-Asn、N-山嵛酰基-Ala-Lys、N-山嵛酰基-Val-His、N-山嵛酰基-Val-Trp、N-山嵛酰基-Val-Gln、N-山嵛酰基-Val-Asn、N-山嵛酰基-Val-Lys。

[0082] 作为最优的化合物,可以列举N-月桂酰基-Gly-His、N-月桂酰基-Gly-Gln、N-月桂酰基-Gly-Asn、N-月桂酰基-Gly-Lys、N-肉豆蔻酰基-Gly-His、N-肉豆蔻酰基-Gly-Gln、N-肉豆蔻酰基-Gly-Asn、N-肉豆蔻酰基-Gly-Lys、N-棕榈酰基-Gly-His、N-棕榈酰基-Gly-Trp、N-棕榈酰基-Gly-Gln、N-棕榈酰基-Gly-Asn、N-棕榈酰基-Gly-Lys、N-棕榈酰基-Ala-His、N-棕榈酰基-Ala-Trp、N-棕榈酰基-Ala-Gln、N-棕榈酰基-Ala-Asn、N-棕榈酰基-Ala-Lys、N-棕榈酰基-Val-His、N-棕榈酰基-Val-Trp、N-棕榈酰基-Val-Gln、N-棕榈酰基-Val-Asn、N-棕榈酰基-Val-Lys、N-十七烷酰基-Gly-His、N-十七烷酰基-Gly-Gln、N-十七烷酰基-Gly-Asn、N-十七烷酰基-Gly-Lys、N-硬脂酰基-Gly-His、N-硬脂酰基-Gly-Gln、N-硬脂酰基-Gly-Asn、N-硬脂酰基-Gly-Lys、N-反油酰基-Gly-His、N-反油酰基-Gly-Gln、N-反油酰基-Gly-Asn、N-反油酰基-Gly-Lys、N-花生酰基-Gly-His、N-花生酰基-Gly-Gln、N-花生酰基-Gly-Asn、N-花生酰基-Gly-Lys、N-山嵛酰基-Gly-His、N-山嵛酰基-Gly-Gln、N-山嵛酰基-Gly-Asn、N-山嵛酰基-Gly-Lys。

[0083] 另外,作为具有支链结构的脂质肽,可以列举N-2-(4,4-二甲基戊烷-2-基)-5,7,7-三甲基辛酰基-Gly-His、N-2-庚基十一烷酰基-Gly-His。

[0084] 作为上述式(1)表示的酯化合物与上述式(2)表示的 $\alpha$ -氨基酸化合物的反应中使用的碱,没有特别限制,可以列举例如,金属钠、金属钾等碱金属;碳酸钠、碳酸钾、磷酸钾、磷酸钠等碱金属无机酸盐;氢氧化钠、氢氧化钾等碱金属氢氧化物;甲醇钠、叔丁醇钾等碱金属醇盐;三乙胺、三正丁胺等脂肪族胺;1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯(以下也称为DBU)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]-5-壬烯(以下也称为DBN)等脂环式胺;吡啶、2-甲基-5-乙基吡啶等芳香族胺等、以及这些碱(固体)化合物的醇溶液或醇分散液等。它们可以单独使用1种,或组合使用2种以上。

[0085] 在以上的碱中,如果考虑提高转化率而进一步提高目标物的收率,则优选甲醇钠、

乙醇钠、甲醇钾、乙醇钾、叔丁醇钾、DBU或DBN,优选甲醇钠或这些金属醇盐的醇溶液或醇分散液。

[0086] 甲醇钠可以为固体、或其甲醇溶液、或其甲醇分散液中的任一种,另外,也可以使用金属钠和甲醇事先制备而使用,或者在反应体系中制备而使用。考虑到可操作性和产率,优选使用市售的甲醇钠在甲醇中的约28%溶液。

[0087] 碱的使用量没有特别限制,通常相对于式(1)的化合物为1当量~10当量左右,优选为1当量~5当量,更优选为1.3当量~2当量。

[0088] 上述反应中使用的溶剂中所含的非极性有机溶剂没有特别限制,可以从通常的有机合成中使用的各种溶剂中适当选择不影响反应影响的溶剂而使用。

[0089] 作为其具体例子,可以列举戊烷、环戊烷、己烷、环己烷、甲基环己烷、庚烷、环庚烷、辛烷、癸烷、十氢化萘等饱和脂肪族化合物;1-己烯、1-辛烯等不饱和脂肪族化合物;苯、甲苯、二甲苯、邻二氯苯等芳香族化合物等。这些溶剂可以单独使用1种或组合使用2种以上。

[0090] 在这些非极性有机溶剂中,如果考虑防止式(1)表示的酯化合物的水解、提高转化率而进一步提高目标物的收率,则优选选自甲苯、二甲苯、邻二氯苯、戊烷、己烷、庚烷、辛烷、环戊烷、环己烷、甲基环己烷、环庚烷和1-己烯中的至少1种,特别优选甲苯。

[0091] 在上述反应中使用的溶剂中,除了上述非极性溶剂以外,优选还含有醇。作为此处使用的醇,没有特别限制,可以从普通的有机合成中使用的各种醇溶剂中适当选择使用不影响反应影响的醇溶剂。

[0092] 作为其具体例子,可以列举甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、仲丁醇、叔丁醇、正戊醇、异戊醇、仲戊醇、叔戊醇、正己醇、异己醇、仲己醇、叔己醇、辛醇、癸醇、乙二醇、1,3-丁二醇、甘油等。这些溶剂可以单独使用1种或组合使用2种以上。

[0093] 对于上述式(1)表示的酯化合物与上述式(2)表示的 $\alpha$ -氨基酸化合物的反应温度,只要是使用的溶剂的沸点以下,则可以在任意的温度下实施,如果考虑在短时间内以良好收率得到目标物,则优选20℃~150℃,更优选40℃~80℃,进一步优选65℃~75℃。

[0094] 反应时间根据反应温度、使用的碱和有机溶剂种类而变动,因此不能一概而论,通常为1小时~48小时左右。

[0095] 关于反应的形式,可以将试剂在室温下全部混合后加热至反应温度,也可以通过滴加所需的试剂来进行反应的控制。另外,也可以以间歇式、连续式、减压、常压、加压下的任一种形式实施。更优选在常压下滴加碱的形式。

[0096] 反应结束后,加入有机酸进行中和,然后加入水和醇,通过分液操作除去非极性有机溶剂。作为有机酸,优选乙酸。此处,考虑到分离容易性,作为脂质肽化合物的盐,优选碱金属盐。

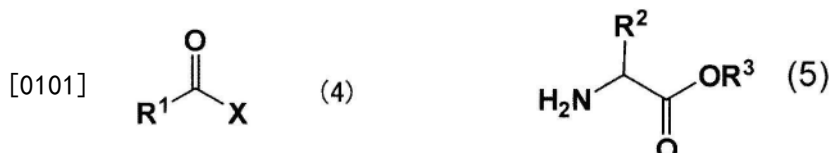
[0097] 然后,优选在包含水和醇的溶剂中,向得到的产物中添加卤化氢,直至达到预先算出的等电点的pH。例如,在上述式(1)表示的酯化合物与式(2)表示的 $\alpha$ -氨基酸化合物反应后,除去非极性有机溶剂,在残留的包含脂质肽化合物的盐的醇的水溶液中添加卤化氢的溶液。等电点也称为等电位点,是在该分子的酸碱解离状态下,形式电荷成为零的pH的值。等电点的值可以由该分子的酸解离常数(pKa)算出,例如,可以使用ChemAxon公司制的计算软件Calculator Plugins,由该分子的结构算出。另外,也可以由实际测定的Zeta电位值算

出等电点。

[0098] 对于上述pH调节的操作中使用的卤化氢,通常由于操作容易而以水溶液的形式使用,例如可以列举盐酸、氢溴酸等,优选为盐酸。需要说明的是,使用卤化氢进行pH调节时,如果超过pH调节所需的必要量,则此时会形成脂质肽的盐酸盐,游离体的回收率减少,因此需要注意卤化氢的使用量。

[0099] 在反应结束后的溶液中加入有机酸使其中和后,通过过滤等回收脂质肽化合物(游离体)的粗产物,根据需要对其进行清洗、重结晶等后处理,得到纯化物。

[0100] 需要说明的是,本发明中使用的上述式(1)表示的酯化合物可以通过下述式(4)表示的化合物与下述式(5)表示的化合物的反应而得到。



[0102] 式中,X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>表示以上定义过的基团。

[0103] 如上所述,本发明的制造方法是在反应结束后的溶液中加入有机酸进行中和,然后加入水和醇,通过分液操作除去非极性有机溶剂,因此非极性有机溶剂的回收、废弃是容易的。

[0104] 需要说明的是,在脂质肽化合物具有凝胶化能力的情况下,在制造脂质肽时迄今为止使用的DMF等极性溶剂存在着冷却后因脂质肽的作用而发生凝胶化的倾向,但通过使用非极性有机溶剂,可以防止凝胶化,因此在制造上非常有用。

[0105] 而且,在本反应中,反应后溶液变为碱性,但通过使用中和所需量的氯化氢水溶液,会完成中和而不伴有凝胶化,可以回收游离体。通过重结晶等公知的方法对析出的游离体的粗结晶进行纯化,可以得到纯的目标物。

[0106] 另一方面,在不进行中和的情况下,通过将脂质肽化合物的盐的醇溶液的层(下层)滴加到有机溶剂中,可以使脂质肽化合物的盐以固体的形式再沉淀而回收。

## 实施例

[0107] 以下,举出合成例、实施例和比较例,对本发明进行更具体地说明,但本发明并不局限于下述的实施例。

[0108] 需要说明的是,合成例、实施例中使用的试剂如下所示使用市售的试剂,合成的各化合物的分析和物性测定使用以下所示的设备。

[0109] 甲醇:关东化学株式会社(特级)

[0110] 四氢呋喃:关东化学株式会社(1级)

[0111] 异丙醇:关东化学株式会社(1级)

[0112] 甲苯:关东化学株式会社(1级)

[0113] 乙酸:关东化学株式会社(1级)

[0114] 棕榈酰氯:Aldrich(棕榈酰氯),日油株式会社(蒸馏棕榈酰氯)

[0115] 甘氨酸甲酯盐酸盐:东京化成工业株式会社

[0116] 甘氨酸乙酯盐酸盐:东京化成工业株式会社

- [0117] L-组氨酸:东京化成工业株式会社、协和发酵生物株式会社
- [0118] 甲醇钠的28%甲醇溶液:日本曹达株式会社(液体甲醇钠28%)、和光纯药工业株式会社(28%甲醇钠甲醇溶液)
- [0119] 碳酸钠:纯正化学株式会社(1级),株式会社トクヤマ
- [0120] 盐酸:关东化学株式会社(1级)
- [0121] 乙腈:关东化学株式会社(特级)
- [0122] アンバーリスト15JWET:オルガノ株式会社
- [0123] アンバーライトFPC3500:オルガノ株式会社
- [0124] キョーワード600:协和化学工业株式会社
- [0125] ガレオンアースV2:水泽化学工业株式会社
- [0126] NMR:JNM-ECP300(日本电子株式会社制)
- [0127] pH计:メトラートレド制
- [0128] HPLC分析条件如下所示。
- [0129] 柱:Inertsil ODS-3(GL sciences制)
- [0130] 展开溶剂:MeOH/磷酸缓冲液(pH=2.1)=85/15(容积比)
- [0131] \*磷酸缓冲液(pH=2.1)的制法
- [0132] 在磷酸二氢钠( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) 7.8g (50mmol)、85%磷酸3.4mL (50mmol)中加入水,使总量为1L。
- [0133] 烘箱温度:40°C
- [0134] 检测法:UV205nm
- [0135] 流速:2.0mL/分钟
- [0136] 注入量:20 $\mu$ L
- [0137] 保留时间:N-棕榈酰基-Gly-His-甲基...5.0分钟、N-棕榈酰基-Gly-His...5.5分钟、N-棕榈酰基-Gly...9.3分钟、N-棕榈酰基-Gly-甲基...11.2分钟
- [0138] [实施例1]N-棕榈酰基-Gly-乙基的合成
- [0139] 在500mL四口烧瓶中,加入甘氨酸乙酯盐酸盐15.2g (0.11mol)、水50g,加入作为碱的碳酸钠10.6g (0.10mol)、水75g和作为有机溶剂的甲苯100g,进行搅拌。然后,在反应温度40~45°C下用1小时向其中滴加棕榈酰氯25.0g (0.090mol),搅拌2小时后,追加10%食盐水75g,在60°C下进行分液操作。在得到的有机层中追加甲苯200g,进行共沸脱水,得到N-棕榈酰-Gly-乙基的甲苯溶液248.0g(收率100%)。
- [0140] •  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ 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,  $J=7.2\text{Hz}$ )
- [0141] • MS (CI)  $m/z$ : 342.10 ( $\text{M}^+ + 1$ )
- [0142] 熔点:79.5°C
- [0143] [实施例2]
- [0144] 向1L四口烧瓶中加入组氨酸14.1g (0.090mol)和甲苯62.1g,滴加作为碱的甲醇钠的28%甲醇溶液16.7g (0.086mol),将实施例1中得到的N-棕榈酰基-Gly-乙基的甲苯溶液进行共沸脱水后,与甲醇12.4g一起加入并升温至70°C。然后,开始滴加作为碱的甲醇钠28%甲醇溶液13.2g (0.068mol),在约70°C下继续搅拌3小时。反应结束后冷却至55°C,使用

乙酸将pH调节至7,加入水155.3g和2-丙醇62.1g进行分液。取出下层,混合水869.8g并调成40℃,用35%盐酸调成pH4.5,进行中和,由此使N-棕榈酰基-Gly-His游离体的粗结晶析出,冷却后进行过滤,在80℃下进行减压干燥,得到粗结晶36.5g。

[0145] 向得到的固体中加入水900g、甲醇1800g,在60℃下加热搅拌1小时。然后,自然冷却至25℃,滤取析出的固体。再次重复同样的操作后,将得到的固体减压干燥。接着,向干燥的固体中加入四氢呋喃650g,在25℃搅拌1小时。然后,滤取固体,向得到的固体中加入甲醇1,300g、四氢呋喃650g,在60℃下加热溶解后,用2小时冷却至0℃,在0℃下搅拌过夜。滤取析出的固体,进行减压干燥,由此得到N-棕榈酰基-Gly-His游离体的白色晶体31.3g(纯度100%,收率91.1%)。

[0146] [比较例1]

[0147] 实施例2的反应结束后,冷却至60℃时,添加离子交换树脂(アンバーライトFPC3500)12.7g,从而pH从11变为pH7。将对离子交换树脂进行过滤而得到的溶液在乙腈135.0g中进行再沉淀,由此得到N-棕榈酰基-Gly-His游离体。

[0148] 若利用HPLC进行分析,则生成以面积百分率计为0.2%的N-棕榈酰基-Gly-His的甲基化化合物。

[0149] [比较例2]

[0150] 除了改变比较例1中使用的离子交换树脂(アンバーリスト15JWET 13.3g)以外,利用同样的方法得到N-棕榈酰基-Gly-His游离体。

[0151] 若利用HPLC进行分析,则生成以面积百分率计为5.6%的N-棕榈酰基-Gly-His的甲基化化合物。

[0152] [比较例3]

[0153] 除了将实施例3中使用的离子交换树脂改变为粘土矿物(ガレオンアースV2 10.0g)以外,用同样的方法进行实施,但pH仅从11变化为pH10,中和未完成。

[0154] [比较例4]

[0155] 除了将实施例3中使用的离子交换树脂改变为硅酸镁(キョーワード600 10.0g)以外,利用同样的方法进行实施,但pH仅从11变化为pH10,中和未完成。

[0156] [实施例3]N-棕榈酰基-Gly-乙基的合成

[0157] 在500L反应罐中加入甘氨酸乙酯盐酸盐5.48kg(39.3mol)、水18kg,加入作为碱的碳酸钠3.82kg(36.0mol)、水27kg和作为有机溶剂的甲苯36kg,进行搅拌。然后,在反应温度40~45℃下用1小时向其中滴加棕榈酰氯9.0kg(32.7mol),搅拌2小时后,追加10%食盐水27kg,在60℃下进行分液操作。在得到的有机层中追加甲苯59.6kg,进行共沸脱水,得到N-棕榈酰-Gly-乙基的甲苯溶液89.5kg(收率100%)。

[0158] [实施例4]

[0159] 向200L反应罐中加入组氨酸5.08kg(32.7mol)和甲苯22.4kg,滴加作为碱的甲醇钠的28%甲醇溶液6.00kg(31.1mol)时,将实施例3中得到的N-棕榈酰基-Gly-乙基的甲苯溶液与甲醇4.47kg一起加入,升温至70℃。然后,开始滴加作为碱的甲醇钠的28%甲醇溶液4.74kg(24.6mol),在约70℃下继续搅拌4小时。反应结束后冷却至55℃,使用乙酸将pH调节为7.6,加入水55.9kg和2-丙醇22.4kg进行分液。取出下层,混合水313.1kg,调成40℃,用35%盐酸调成pH4.5,进行中和,由此使N-棕榈酰基-Gly-His游离体的粗结晶析出,冷却后

进行过滤,在80℃下进行减压干燥,得到粗结晶36.5kg。

[0160] 在500L反应罐中,利用与实施例2相同的方法实施重结晶,得到N-棕榈酰基-Gly-His游离体的白色晶体12.0kg(纯度100%,收率91.1%)。