



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 98813015.7

[45] 授权公告日 2003 年 10 月 22 日

[11] 授权公告号 CN 1125057C

[22] 申请日 1998.10.20 [21] 申请号 98813015.7

[30] 优先权

[32] 1997.11.10 [33] JP [31] 307535/1997

[86] 国际申请 PCT/JP98/04752 1998.10.20

[87] 国际公布 WO99/24412 日 1999.5.20

[85] 进入国家阶段日期 2000.7.10

[71] 专利权人 藤泽药品工业株式会社

地址 日本大阪府大阪市

[72] 发明人 山村敦 山西了 生岛宗治

审查员 周胡斌

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 曹 雯 杨丽琴

权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图 12 页

[54] 发明名称 缩酚酸环肽衍生物的新型晶体及其制备方法

[57] 摘要

本发明的缩酚酸环肽衍生物(IV)的晶体(I)如下式(IV)所示,其特征在于实质上具有表1记载的粉末X射线衍射特性,而且差热分析测定的吸热峰实质上在155℃。上述新型缩酚酸环肽衍生物晶体在晶析时的过滤性、流动性等优良,提高了制造效率和收率。

(IV)

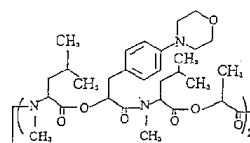


表1

2θ值 (°)	相对强度 (%)	2θ值 (°)	相对强度 (%)	2θ值 (°)	相对强度 (%)	2θ值 (°)	相对强度 (%)
5.87	100.0	13.15	19.52	15.86	15.18	26.48	2.33
6.46	0.41	14.66	8.83	20.19	10.19	26.93	1.22
7.36	1.01	16.01	42.59	26.47	6.81	27.66	5.24
7.92	3.12	15.44	61.39	26.84	7.03	28.03	4.70
8.14	5.339	15.97	25.84	21.62	8.83	28.60	2.65
9.34	9.94	16.80	15.13	22.15	6.71	29.45	1.26
10.35	10.32	17.07	10.84	22.52	7.35	29.77	1.60
11.27	29.39	17.55	2.39	23.04	1.55	30.61	1.05
11.39	25.81	18.33	19.34	23.75	5.81	31.94	1.56
11.68	5.52	18.96	7.70	25.05	4.03		
12.69	5.24	19.42	3.87	26.07	1.40		

1、下式所示缩酚酸环肽衍生物(IV)的晶体(I)，其特征在于具有表1记载的粉末X射线衍射特性，而且差热分析测定的吸热峰实质上在155℃，

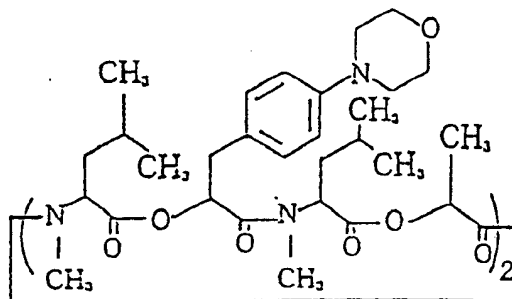


表1

2θ值 (°)	相对强度 (%)	2θ值 (°)	相对强度 (%)	2θ值 (°)	相对强度 (%)	2θ值 (°)	相对强度 (%)
5.67	100.0	13.15	19.52	19.86	15.18	26.48	2.33
6.46	0.41	14.56	8.83	20.19	10.19	26.93	1.22
7.36	1.01	15.01	42.59	20.47	6.81	27.66	5.24
7.92	3.12	15.44	61.33	20.84	7.03	28.03	4.70
8.74	5.339	15.97	26.84	21.62	8.83	28.60	2.65
9.34	9.94	16.80	16.13	22.15	6.71	29.45	1.26
10.35	10.32	17.07	10.84	22.52	7.35	29.77	1.60
11.27	29.39	17.55	2.39	23.04	1.55	30.61	1.05
11.39	25.81	18.33	19.34	23.75	5.81	31.94	1.36
11.88	5.52	18.96	7.79	25.05	4.03		
12.69	5.24	19.42	3.87	26.07	1.40		

5 2、缩酚酸环肽衍生物(IV)的晶体(I)的制备方法，其特征在于(1)将上述缩酚酸环肽衍生物(IV)加入到丙酮中溶解后，再加入水使之析出晶体(I)；或(2)将上述缩酚酸环肽衍生物(IV)加入到四氢呋喃、乙腈或丙酮中溶解后，加入异丙基醚使之析出晶体(I)。

10 3、缩酚酸环肽衍生物(IV)的晶体(II)，其特征在于具有表2记载的粉末X射线衍射特性，而且差热分析测定的吸热峰实质上在182℃，

表2

2 θ 值 (°)	相对强度 (%)	2 θ 值 (°)	相对强度 (%)	2 θ 值 (°)	相对强度 (%)	2 θ 值 (°)	相对强度 (%)
4.79	35.86	13.56	47.83	19.10	47.83	25.00	6.48
4.89	35.50	14.20	32.70	19.51	32.02	25.36	6.63
5.58	14.69	14.64	30.02	19.91	17.57	26.06	4.65
7.00	1.16	15.75	41.82	21.39	23.82	27.31	8.61
9.09	8.79	15.56	52.50	22.02	13.34	27.95	8.61
9.69	5.45	16.26	66.32	22.54	14.01	29.06	6.48
10.52	100.0	16.63	40.67	22.84	16.58	29.60	3.12
10.85	31.10	17.07	40.29	23.16	17.32	30.38	3.79
11.49	7.10	18.34	32.70	23.82	26.21	31.75	2.07
12.40	11.86	18.73	24.40	24.44	9.51		

4、缩酚酸环肽衍生物(IV)的晶体(II)的制备方法,其特征在于将上述缩酚酸环肽衍生物(IV)的晶体(I)加入到乙醇中溶解后,再加入异丙基醚使之析出晶体(II)。

5 5、缩酚酸环肽衍生物(IV)的晶体(III),其特征在于具有表3记载的粉末X射线衍射特性,而且差热分析测定的吸热峰实质上在194℃,

表3

2 θ 值 (°)	相对强度 (%)	2 θ 值 (°)	相对强度 (%)	2 θ 值 (°)	相对强度 (%)	2 θ 值 (°)	相对强度 (%)
6.02	100.0	12.17	30.53	19.04	14.75	26.07	3.83
6.20	87.04	13.20	5.81	19.44	7.78	26.73	2.78
6.30	50.17	14.45	16.17	19.98	10.99	28.19	2.66
6.82	2.60	15.19	19.22	21.21	11.72	29.13	1.61
8.08	1.22	16.10	19.22	21.99	17.36	30.05	1.22
9.45	2.32	16.70	26.47	22.16	11.97	30.61	1.26
9.64	1.90	16.87	24.10	22.88	8.40	31.27	0.76
10.48	2.10	17.74	6.62	22.99	9.94		
12.03	20.51	18.45	7.38	24.26	10.52		

6、缩酚酸环肽衍生物(IV)的晶体(III)的制备方法,其特征在于将上述缩酚酸环肽衍生物(IV)的晶体(II)加入到乙酸乙酯中溶解后,
10 再加入异丙基醚使之析出晶体(III)。

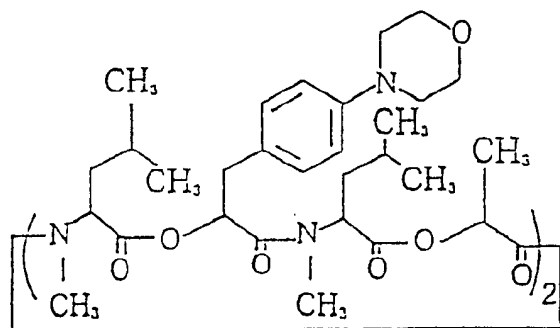
缩酚酸环肽衍生物的新型晶体及其制备方法

技术领域

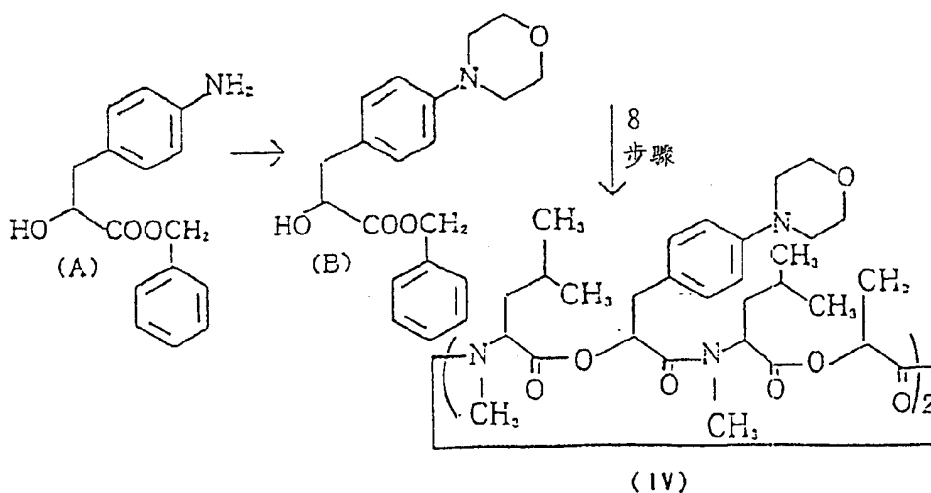
- 5 本发明涉及具有驱虫活性的缩酚酸环肽衍生物 (depsipeptide) (IV) 的新型晶体及其制备方法。

背景技术

- 已知下式所示缩酚酸环肽衍生物 (IV) 是对动物和人具有优良的杀寄生虫活性的化合物, 在 W093/19053 或 W097/02256 中公开了其制
10 备方法。



其中在 W093/19053 中公开了经下述步骤 (共 9 步) 制备非晶形的缩酚酸环肽衍生物 (IV) 的制备方法。



- 但是, 如果采用这种方法, 由于经化合物 (B) 直到目的化合物 (IV) 的过程中所制备的中间体在其分子内均具有碱性的吗啉基, 处理时需
15 要特别注意, 很难通过重结晶精制。另外, 由于所得目的化合物 (IV) 本身的结晶性不好, 例如有必要采用柱色谱法精制等, 发现在制备效

率和操作性方面有多种不利因素，不能说是适于工业规模的方法。

因此，为了克服这种问题提出了后者即 W097/02256 的方法。采用该方法可以得到晶体型的缩酚酸环肽衍生物，但根据以后的研究发现该晶体在晶析时的过滤性和流动性、比容〔单位质量(1g)的物体所占的体积，相当于密度的倒数〕等较差。

发明描述

本发明着眼于上述问题，其目的在于提供一种晶析时过滤性和流动性、比容等优良，改善了制备时的操作性，提高了制备效率和收率的新型缩酚酸环肽衍生物的晶体，以及可以有效制备这种晶体的方法。

解决了上述课题的本发明涉及的缩酚酸环肽衍生物(IV)的晶体(I)、(II)和(III)分别具有下述理化性质。

晶体(I)：实质上具有表1记载的粉末X射线衍射特性，而且差热分析的吸热峰实质在155℃的物质。

表1

2θ值 (°)	相对强度 (%)	2θ值 (°)	相对强度 (%)	2θ值 (°)	相对强度 (%)	2θ值 (°)	相对强度 (%)
5.67	100.0	13.15	19.52	19.86	15.18	26.48	2.33
6.46	0.41	14.56	8.83	20.19	10.19	26.93	1.22
7.36	1.01	15.01	42.59	20.47	6.81	27.66	5.24
7.92	3.12	15.44	61.33	20.84	7.03	28.03	4.70
8.74	5.339	15.97	26.84	21.62	8.83	28.60	2.65
9.34	9.94	16.80	16.13	22.15	6.71	29.45	1.26
10.35	10.32	17.07	10.84	22.52	7.35	29.77	1.60
11.27	29.39	17.55	2.39	23.04	1.55	30.61	1.05
11.39	25.81	18.33	19.34	23.75	5.81	31.94	1.36
11.88	5.52	18.96	7.79	25.05	4.03		
12.69	5.24	19.42	3.87	26.07	1.40		

晶体(II)：实质上具有表2记载的粉末X射线衍射特性，而且差热分析的吸热峰实质在182℃的物质。

表2

2 θ 值 (°)	相对强度 (%)	2 θ 值 (°)	相对强度 (%)	2 θ 值 (°)	相对强度 (%)	2 θ 值 (°)	相对强度 (%)
4.79	35.86	13.56	47.83	19.10	47.83	25.00	6.48
4.89	35.50	14.20	32.70	19.51	32.02	25.36	6.63
5.58	14.69	14.64	30.02	19.91	17.57	26.06	4.65
7.00	1.16	15.75	41.82	21.39	23.82	27.31	8.61
9.09	8.79	15.56	52.50	22.02	13.34	27.95	8.61
9.69	5.45	16.26	66.32	22.54	14.01	29.06	6.48
10.52	100.0	16.63	40.67	22.84	16.58	29.60	3.12
10.85	31.10	17.07	40.29	23.16	17.32	30.38	3.79
11.49	7.10	18.34	32.70	23.82	26.21	31.75	2.07
12.40	11.86	18.73	24.40	24.44	9.51		

晶体(III): 实质上具有表3记载的粉末X射线衍射特性, 而且差热分析的吸热峰实质在194℃的物质。

表3

2 θ 值 (°)	相对强度 (%)	2 θ 值 (°)	相对强度 (%)	2 θ 值 (°)	相对强度 (%)	2 θ 值 (°)	相对强度 (%)
6.02	100.0	12.17	30.53	19.04	14.75	26.07	3.83
6.20	87.04	13.20	5.81	19.44	7.78	26.73	2.78
6.30	50.17	14.45	16.17	19.98	10.99	28.19	2.66
6.82	2.60	15.19	19.22	21.21	11.72	29.13	1.61
8.08	1.22	16.10	19.22	21.99	17.36	30.05	1.22
9.45	2.32	16.70	26.47	22.16	11.97	30.61	1.26
9.64	1.90	16.87	24.10	22.88	8.40	31.27	0.76
10.48	2.10	17.74	6.62	22.99	9.94		
12.03	20.51	18.45	7.38	24.26	10.52		

另外, 解决了上述课题的本发明涉及的缩酚酸环肽衍生物(IV)的晶体(I)、(II)、(III)的制备方法分别如下所述。

5 晶体(I): 基本上可以采用下述(1)或(2)的方法。

(1)将上述缩酚酸环肽衍生物(IV)加入到丙酮中溶解后, 再加入水使之析出晶体, 或者

(2)将上述缩酚酸环肽衍生物(IV)加入到四氢呋喃、乙腈或丙酮中溶解后, 加入异丙基醚使之析出晶体。

10 晶体(II): 将上述晶体(I)加入到乙醇中溶解后, 再加入异丙基醚使之析出晶体。

晶体(III): 将上述晶体(II)加入乙酸乙酯中溶解后, 再加入异

丙基醚使之析出晶体。

图面的简单说明

图 1 表示使用本发明的晶体(I)的粉末 X 射线衍射图谱。

图 2 表示使用本发明的晶体(I)的差热分析结果。

5 图 3 表示使用现有晶体的粉末 X 射线衍射图谱。

图 4 表示使用现有晶体的差热分析结果。

图 5 表示使用本发明的晶体(I)的 IR 测定结果。

图 6 表示使用现有晶体的 IR 测定结果。

图 7 表示使用本发明的晶体(II)的粉末 X 射线衍射图谱。

10 图 8 表示使用本发明的晶体(II)的差热分析结果。

图 9 表示使用本发明的晶体(II)的 IR 测定结果。

图 10 表示使用本发明的晶体(III)的粉末 X 射线衍射图谱。

图 11 表示使用本发明的晶体(III)的差热分析结果。

图 12 表示使用本发明的晶体(III)的 IR 测定结果。

15 发明的最佳实施方式

本发明人使用按照上述 W097/02256 记载的方法得到的缩酚酸环肽衍生物(IV)的晶体,对晶析时的过滤性、比容、流动性(附着性)进行了研究。其结果发现在上述公报中得到的缩酚酸环肽衍生物(IV)的晶体(以下有时简称为“现有晶体”),除了由于晶析时的过滤性差、比容大,存在制备时间长的问题以外,还由于附着性大流动性差,存在因附着造成收率损失大等问题。

20 因此,为了改善这种制备时存在的各种问题,进行了反复悉心的研究,结果发现将现有晶体溶解于特定的溶剂使之再析出晶体,可以得到显著改善了这些问题的新型缩酚酸环肽衍生物(IV)的晶体〔(I)、(II)和(III)〕,从而完成了本发明。

另外,下述实施例记载的衍生物(IV)所示是具有上述缩酚酸环肽衍生物(IV)的立体结构式的物质,两者是同一物质。

首先对本发明涉及的新型缩酚酸环肽衍生物(IV)的晶体(I)进行说明。

30 上述晶体(I)是实质上具有表 1 记载的粉末 X 射线衍射特性的物质。这里,粉末 X 射线衍射是使用 Philip 公司生产的“MPD1880”型粉末 X 射线衍射计,在 X-射线:单色 CuK α 放射(Monochromated CuK α

radiation)的条件下实施的, 所得测定图谱如图1所示。另外, 上述表1将图1得到的测定数据按照 2θ 值由小到大的顺序排列, 给出与 2θ 值相对应的相对强度(%)。本发明涉及的晶体(I)只要实质上满足上述表1所示的特征模式即可, 并不要求具有严格的相同性。

- 5 而且, 上述晶体(I)必须是通过差热分析(Differential Thermal Analysis:DTA)测得吸热峰实质上在 155°C 的物质。该差热分析使用Seiko Instruments Inc.公司生产的热分析装置“TG/DTA”, 在下述条件下实施。

氮气流下, 升温速度: $10^{\circ}\text{C}/\text{分}$

- 10 基准: α -氧化铝, 容器: 开放式

得到的测得图谱如图2所示。本发明涉及的晶体(I)只要是通过差热分析测得吸热峰实质上在 155°C , 则全部包括在本发明的范围内。

- 15 根据上述两种理化性质, 可以明确区分本发明涉及的晶体(I)以及按照上述W097/02256记载的方法得到的现有晶体。为了比较, 使用现有晶体的粉末X射线衍射图谱如图3所示, 差热分析的测得图谱如图4所示。这时差热分析测得的吸热峰实质上在 155°C 。另外, 将图3得到的测定数据按照 2θ 值由小到大的顺序排列, 与 2θ 值相对应的相对强度(%)如表4所示。

表4

2θ 值 ($^{\circ}$)	相对强度 (%)	2θ 值 ($^{\circ}$)	相对强度 (%)	2θ 值 ($^{\circ}$)	相对强度 (%)	2θ 值 ($^{\circ}$)	相对强度 (%)
4.30	7.48	12.94	10.34	20.45	16.82	26.01	4.63
4.89	0.93	13.62	52.42	20.95	20.77	27.11	4.00
6.49	100.0	14.08	24.87	21.36	11.68	27.85	3.05
7.34	7.48	14.71	11.17	21.74	23.14	28.51	2.23
8.41	48.38	15.30	20.08	21.85	25.38	29.27	0.66
8.54	36.61	16.07	44.00	22.51	7.61	29.89	2.38
8.84	3.70	16.65	9.54	22.90	5.54	30.87	2.01
9.76	5.42	17.15	39.74	23.42	23.38	31.59	1.73
10.67	18.09	17.59	7.61	23.73	13.11	32.14	5.42
11.20	6.93	18.73	11.85	24.21	9.23		
12.20	8.48	19.13	10.01	25.14	4.42		
12.69	12.03	19.48	13.48	25.62	6.68		

- 20 本发明涉及的晶体(I)其上述粉末X射线衍射特性以及由差热分

析得到的吸热峰是特定的, 作为其它理化性质, 对 IR 光谱(KBr)进行测定的结果如图 5 所示。而且其特征吸收值如表 5 所示。另外, 下述本发明涉及的晶体(II)和晶体(III)的 IR 特征吸收值也一并列在其中, 同时现有晶体的 IR 特征吸收值也列在其中。

5 表 5

晶体 (I)	晶体 (II)	晶体 (III)	现有晶体
(cm^{-1})	(cm^{-1})	(cm^{-1})	(cm^{-1})
3510	3460	3480	3510
2965	2965	2965	2960
2875	2875	2875	2875
2830	2825		
1746	1749	1742	1745
		1737	1720
1670	1670		
1665		1666	1664
1656		1657	1656
1626	1616	1631	1618
1519	1518	1519	1518
	1482	1490	
		1484	
1472	1471	1475	1474
1468	1466	1467	1467
1458	1456	1459	1459
1451	1451		1451
		1420	1420
1414	1415	1415	1414
1378	1386	1380	1377
1372		1378	1371
			1341
1332	1329	1330	1330
1327			
1303	1302	1302	1302
1265	1263	1264	1264
1232	1231	1234	1233
1192	1190	1191	1191
1123	1123	1123	1122
1075	1076	1077	1077
1027	1027	1027	1027
928	928	930	929
421	425	425	421
412	416	421	

另外, 为了进行比较, 使用现有晶体的 IR 光谱(KBr)测定图谱如图 6 所示。

以下, 对本发明涉及的晶体(II)进行说明。

上述晶体(II)是实质上具有表 2 记载的粉末 X 射线衍射特性的物质, 所得测定图谱如图 7 所示。另外, 上述表 5 将图 7 得到的测定数

据按照 2 θ 值由小到大的顺序排列, 给出与 2 θ 值相对应的相对强度(%). 本发明涉及的晶体(II)只要满足上述表 2 所示的特征模式即可, 并不要求具有严格的相同性。

而且上述晶体(II)必须是通过差热分析测得吸热峰实质上在 182℃的物质。得到的测得图谱如图 8 所示。本发明涉及的晶体(II)只要
5 是通过差热分析测得吸热峰实质上在 182℃, 则全部包括在本发明的范围内。

根据上述两种理化性质, 可以明确区分本发明涉及的晶体(II)以及按照上述 W097/02256 记载的方法得到的现有晶体, 作为其它理化
10 性质, 对 IR 光谱(KBr)进行测定的结果如图 9 所示。

最后, 对本发明涉及的晶体(III)进行说明。

上述晶体(III)是实质上具有表 3 记载的粉末 X 射线衍射特性的物质, 所得测定图谱如图 10 所示。另外, 上述表 3 将图 10 得到的测定数据按照 2 θ 值由小到大的顺序排列, 给出与 2 θ 值相对应的相对强度(%). 本发明涉及的晶体(III)只要实质上满足上述表 3 所示的特
15 征模式即可, 并不要求具有严格的相同性。

而且上述晶体(III)必须是通过差热分析测得吸热峰实质上在 194℃的物质。得到的测得图谱如图 11 所示。本发明涉及的晶体(III)只要是通过差热分析测得吸热峰实质上在 194℃, 则全部包括在本发
20 明的范围内。

根据上述两种理化性质, 可以明确区分本发明涉及的晶体(III)以及按照上述 W097/02256 记载的方法得到的现有晶体, 作为其它理化性质, 对 IR 光谱(KBr)进行测定的结果如图 12 所示。

以下, 对上述本发明涉及的晶体(I)、(II)、(III)的制备方法进行说明。
25

首先, 晶体(I)可以按照上述(1)或(2)的方法制备。

其中(1)的方法是在丙酮中加入上述缩酚酸环肽衍生物(IV)溶解后, 再加入水使之析出晶体的方法, (2)是在四氢呋喃、乙腈或丙酮中加入上述缩酚酸环肽衍生物(IV)溶解后, 加入异丙基醚使之析出晶
30 体的方法。

对两者进行比较, 不同之处在于(1)的方法是加入水使之析出晶体, 与此相对(2)的方法是加入异丙基醚使之析出晶体。另外, 在(1)

的方法中实质上不需要添加晶核，而(2)的方法中则实质上需要添加晶核。

但是无论采用哪种方法，对溶解现有晶体的温度、析出晶体的温度等都没有特别的限定，通常可以在冷却条件下、室温下或加热条件下进行。另外，现有晶体本身可以按照 W097/02256 中实施例 5 等记载的方法得到。

其次，晶体(II)可以通过将按照上述(1)或(2)的方法得到的晶体(I)加入乙醇中溶解后，再加入异丙基醚使之析出晶体得到。在该方法中对溶解温度或晶析温度也没有特别的限定，通常可以在冷却条件下、室温下、加热条件下进行。

而且，晶体(III)可以通过将按照上述方法得到的晶体(II)加入乙酸乙酯中溶解后，再加入异丙基醚使之析出晶体得到。在该方法中对溶解温度或晶析温度也没有特别的限定，通常可以在冷却条件下、室温下、加热条件下进行。

以下结合实施例详细说明本发明。但是下述实施例对本发明没有限制，在没有脱离上述或下述宗旨的范围内变化实施也包括在本发明的技术范围内。

以下所用缩略语的正式名称如下所述。

Me: 甲基

Leu: 亮氨酸

p-MorPhLac: 2-羟基-3-(4-吗啉基苯基)丙酸[β-(对吗啉基苯基)乳酸]

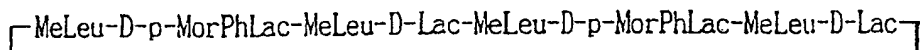
Lac: 2-羟基丙酸[乳酸]

D: D型

实施例 1: 晶体(I)的制备(之 1)

首先在 $3\text{HCl} \cdot \text{H} - \text{MeLeu} - \text{D} - \text{p} - \text{MorPhLac} - \text{MeLeu} - \text{D} - \text{Lac} - \text{MeLeu} - \text{D} - \text{p} - \text{MorPhLac} - \text{MeLeu} - \text{D} - \text{Lac} - \text{OH}$ (0.404g) 的二氯甲烷 (162ml) 溶液中加入碳酸氢钠 (0.27g) 以及氯化二(2-氧代-3-噁唑烷)膦 (0.13g) 后，搅拌 71 小时。减压蒸馏除去溶剂后，加入水 (50mL)，用乙酸乙酯萃取 (50mL × 3 次)。用饱和食盐水洗涤得到的乙酸乙酯层后，用无水硫酸钠干燥，减压蒸馏除去溶剂。将得到的粗产物用硅胶柱色谱法精制，用己烷、乙酸乙酯和乙醇的混合溶液

〔50:45:5 (v/v)〕洗脱后，减压蒸馏除去含有所需产物的洗脱部分的溶剂，得到无定形的缩酚酸环肽衍生物(IV)。该方法是按照W093/19053中的实施例5进行的。



将这样得到的无定形缩酚酸环肽衍生物(IV) 2.00g 装入到 100mL
5 三颈瓶中，加入甲醇 20mL，在室温(24℃)下使之溶解。用约 30 分钟向该溶液中滴加水 40mL，析出缩酚酸环肽衍生物(IV)的晶体。再在室温下搅拌 2 小时后，过滤析出的晶体，用水 10mL 洗涤。将得到的晶体在 40℃下干燥 6 小时，得到缩酚酸环肽衍生物(IV)的晶体 1.90g。这样得到的缩酚酸环肽衍生物(IV)的晶体相当于上述“现有晶体”，为
10 区别于其它晶体简称为晶体(V)。

然后，将该晶体 2.0g 装入 100mL 三颈瓶中，加入丙酮 20mL 在室温(25℃)下使之溶解。用约 30 分钟向该溶液中滴加水 20mL，析出晶体。再在室温下搅拌 2 小时后，过滤析出的晶体，用丙酮:水(1:2)的混合溶液 5mL 洗涤。将得到的晶体在 40℃下干燥 5 小时，得到缩酚酸
15 环肽衍生物(IV)的晶体(I) 1.90g。

实施例 2: 晶体(I)的制备(之 2)

按照与下述实施例 5 相同的方法制备缩酚酸环肽衍生物(IV)的晶体(II)后，将该晶体 1.5g 装入 50mL 三颈瓶中，加入四氢呋喃 3mL，在室温(25℃)下使之溶解后加热回流。边搅拌该溶液边冷却到 60℃附近后，滴加异丙基醚 30mL，再加热回流。边搅拌该溶液边冷却到 60℃附近后，添加晶核〔晶体(V)〕15mg，冷却到室温，在相同温度下
20 搅拌 2 小时。过滤析出的晶体后，用异丙基醚和四氢呋喃的混合溶液(10:1)1.5mL 洗涤。得到的晶体在室温下风干约 1 周，得到缩酚酸环肽衍生物(IV)的晶体(I) 1.44g。

25 实施例 3: 晶体(I)的制备(之 3)

按照与下述实施例 5 相同的方法制备缩酚酸环肽衍生物(IV)的晶体(II)后，将该晶体 1.5g 装入 50mL 三颈瓶中，加入乙腈 3mL，在室温(25℃)下使之溶解后加热回流。边搅拌该溶液边冷却到 60℃附近后，滴加异丙基醚 30mL，再加热回流。边搅拌该溶液边冷却到 60℃附近后，添加晶核〔晶体(V)〕15mg，冷却到室温，在相同温度下搅
30

拌 2 小时。过滤析出的晶体后，用异丙基醚和乙腈的混合溶液 (10:1) 3mL 洗涤。得到的晶体在室温下风干约 1 周，得到缩酚酸环肽衍生物 (IV) 的晶体 (I) 1.31g。

实施例 4: 晶体 (I) 的制备 (之 4)

5 按照与下述实施例 5 相同的方法制备缩酚酸环肽衍生物 (IV) 的晶体 (II) 后，将该晶体 1.5g 装入 50mL 三颈瓶中，加入乙腈 3mL，在室温 (26℃) 下使之溶解后加热回流。边搅拌该溶液边冷却到 50℃ 附近后，滴加异丙基醚 30mL，再加热回流。边搅拌该溶液边冷却到 50℃ 附近后，添加晶核〔晶体 (V)〕15mg，冷却到室温，在相同温度下搅拌 2 小时。过滤析出的晶体后，用异丙基醚和乙腈的混合溶液 (10:1) 3mL 洗涤。得到的晶体在室温下风干约 1 周，得到缩酚酸环肽衍生物 (IV) 的晶体 (I) 1.41g。

实施例 5: 晶体 (II) 的制备

将实施例 1 得到的缩酚酸环肽衍生物 (IV) 的晶体 (I) 15.0g 装入 15 300mL 三颈瓶中，加入乙醇 30mL 后，加热回流使之溶解。加热回流条件下蒸馏除去乙醇 15mL 后，一旦冷却到 50℃ 后，缓慢冷却到室温 (25℃) 的同时加入异丙基醚 300mL 使之析出晶体。再在室温下搅拌 1 小时，过滤析出的晶体，用异丙基醚 5mL 洗涤。将得到的晶体在 60℃ 下干燥 4 小时，再在室温下风干 1 天，得到缩酚酸环肽衍生物 (IV) 的晶体 (II) 12.0g。

实施例 6: 晶体 (III) 的制备

将上述实施例 5 得到的缩酚酸环肽衍生物 (IV) 的晶体 (II) 40g 装入 1L 三颈瓶中，加入乙酸乙酯 80mL，加热到 40℃，边搅拌变使之溶解。其次，加热回流后，冷却到 60℃，加入异丙基醚 200mL，使之析 25 出晶体。之后，在 70℃ 下用约 35 分钟滴加异丙基醚 600mL 后，再在相同温度下搅拌 20 分钟。接着，边搅拌边冷却到室温 (27℃) 后，在该温度 (27℃) 下再搅拌 4 小时，过滤析出的晶体。将得到的晶体风干约 1 周，得到缩酚酸环肽衍生物 (IV) 的晶体 (III) 37.8g。

实验例 1

30 使用上述得到的缩酚酸环肽衍生物 (IV) 的晶体 (I)、(II)、(III) 以及用于比较的现有晶体 (V)，考察晶析时的过滤性、比容和含水量。其中，对于晶析时的过滤性，通过肉眼观察，按照下述标准进行

评价。

○：过滤性非常好。

○：过滤良好。

△：过滤性差。

5 ×：过滤非常差。

另外，比容的测定是在 20mL 的量筒中分别加入各种晶体 5g，轻轻叩打后，测定体积不再减少时的值 (mL/g)。

另外，含水量是测定晶体在室温下放置达到恒量时，该晶体中含有的水分量 (%)。

10 这些结果如表 6 所示。

表 6

	晶析时的过滤性	比容 (mL/g)	含水量 (%)
晶体 (I)	×	12.5/5.0	3.16
晶体 (II)	○	8.2/5.0	0.98
晶体 (III)	○	16.2/5.0	0.20
现有晶体 (V)	×	16.0/5.0	2.45

可以通过表进行以下的考察。这里，“晶析时的过滤性良好”或“比容小”是制备效率的指标。

15 首先，由于现有晶体 (V) 晶析时的过滤性差，而且比容大，制备效率显著低下，例如在干燥过程中批数多，干燥时间也长。另外，虽然在表中没有说明，但由于该现有晶体 (V) 流动性也较差 (附着性大)，例如由锥形干燥器排出的过程中，晶体容易附着在该干燥机上，由于附着使收率显著降低。

20 与此相对，本发明的晶体 (II) 除由于晶析时的过滤性良好而且比容小，制备效率高之外；而且由于流动性也好，在制备过程中对器具的附着损失小，也可以提高收率。

另外，本发明的晶体 (I) 由于比容小，提高了制备效率。

另外，本发明的晶体 (III) 由于晶析时的过滤性良好，与现有晶体 (V) 相比提高了制备效率。

25 工业实用性

本发明涉及的新型缩酚酸环肽衍生物 (IV) 的晶体 (I)、(II) 和 (III) 是如上所述构成的，因此与现有晶体相比，可以显著提高收率和制备效率。

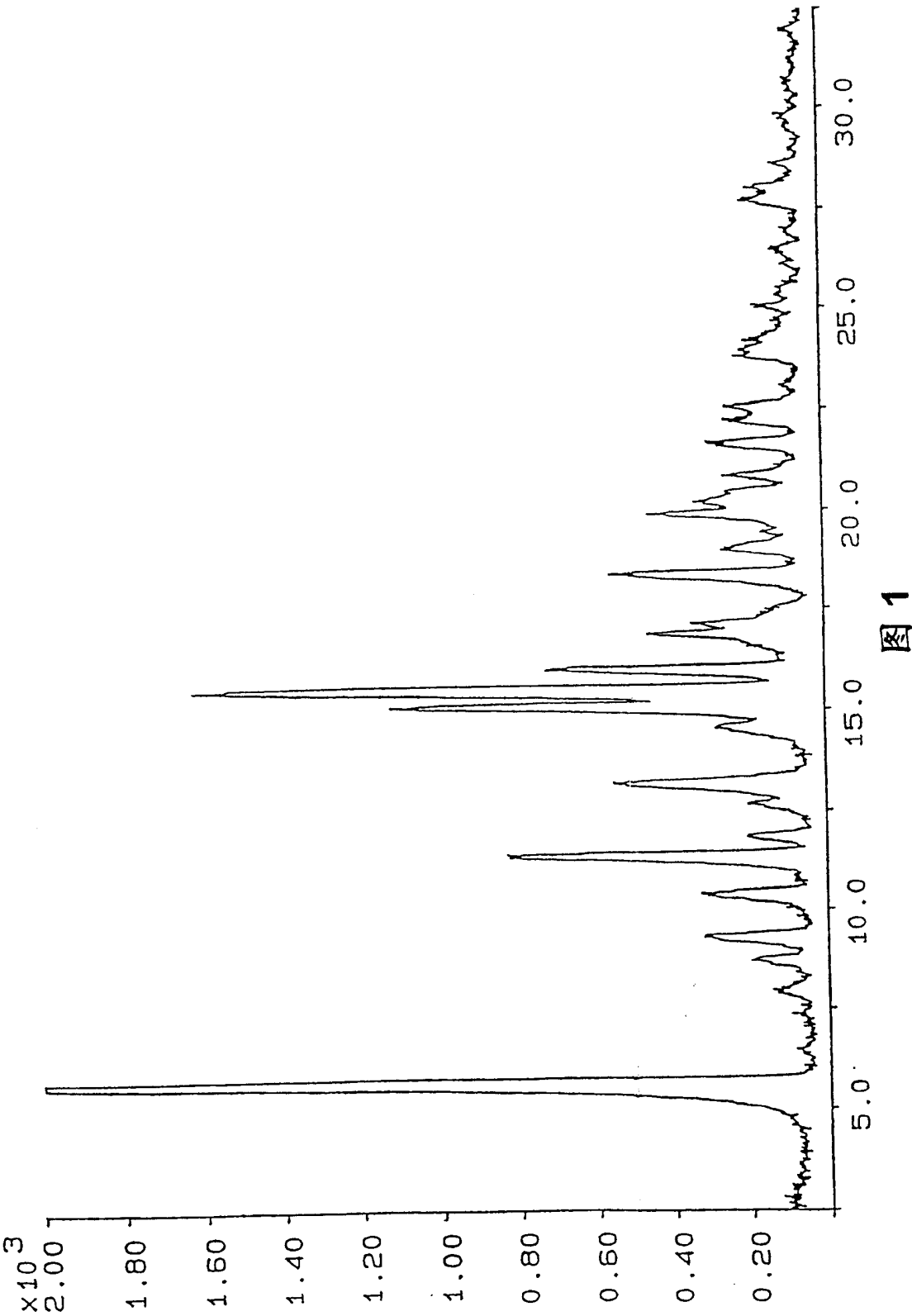


图 1

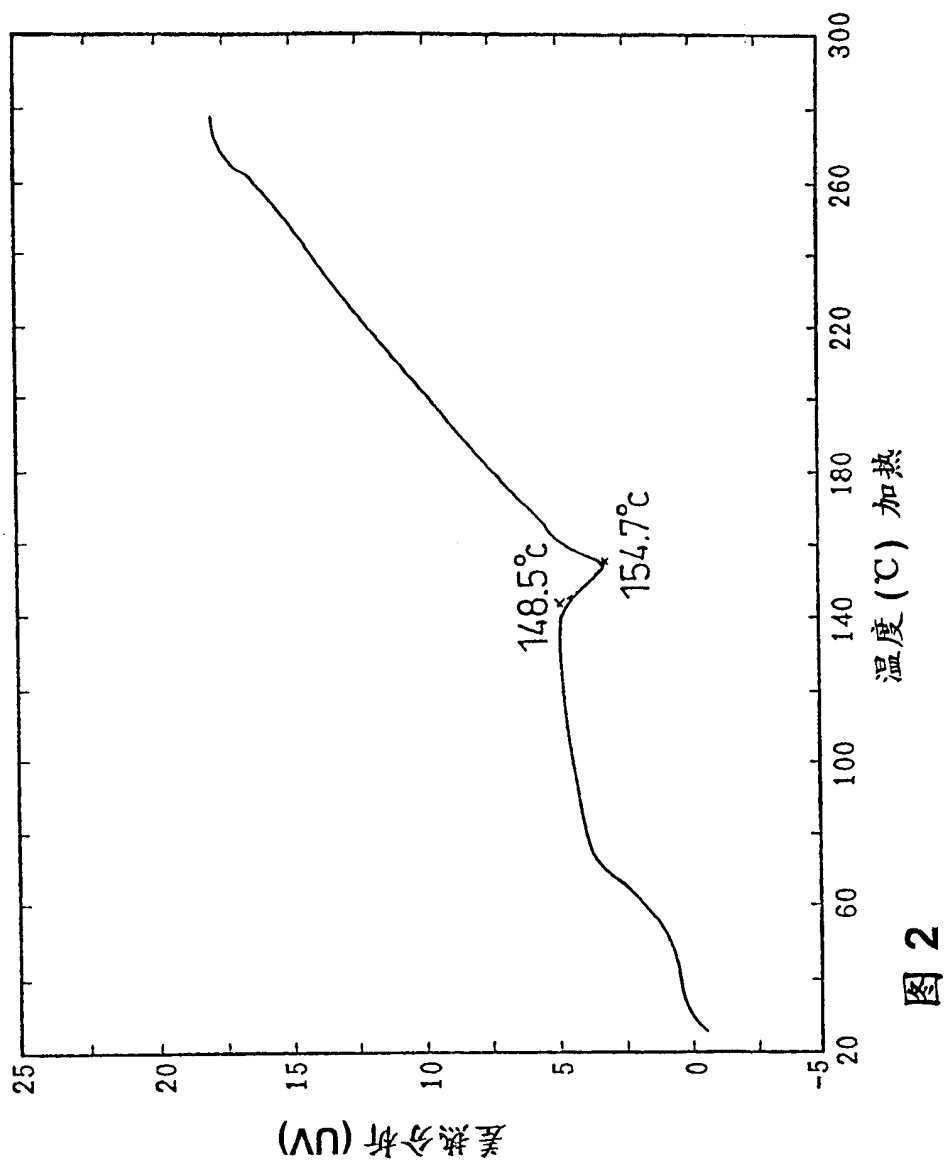


图 2

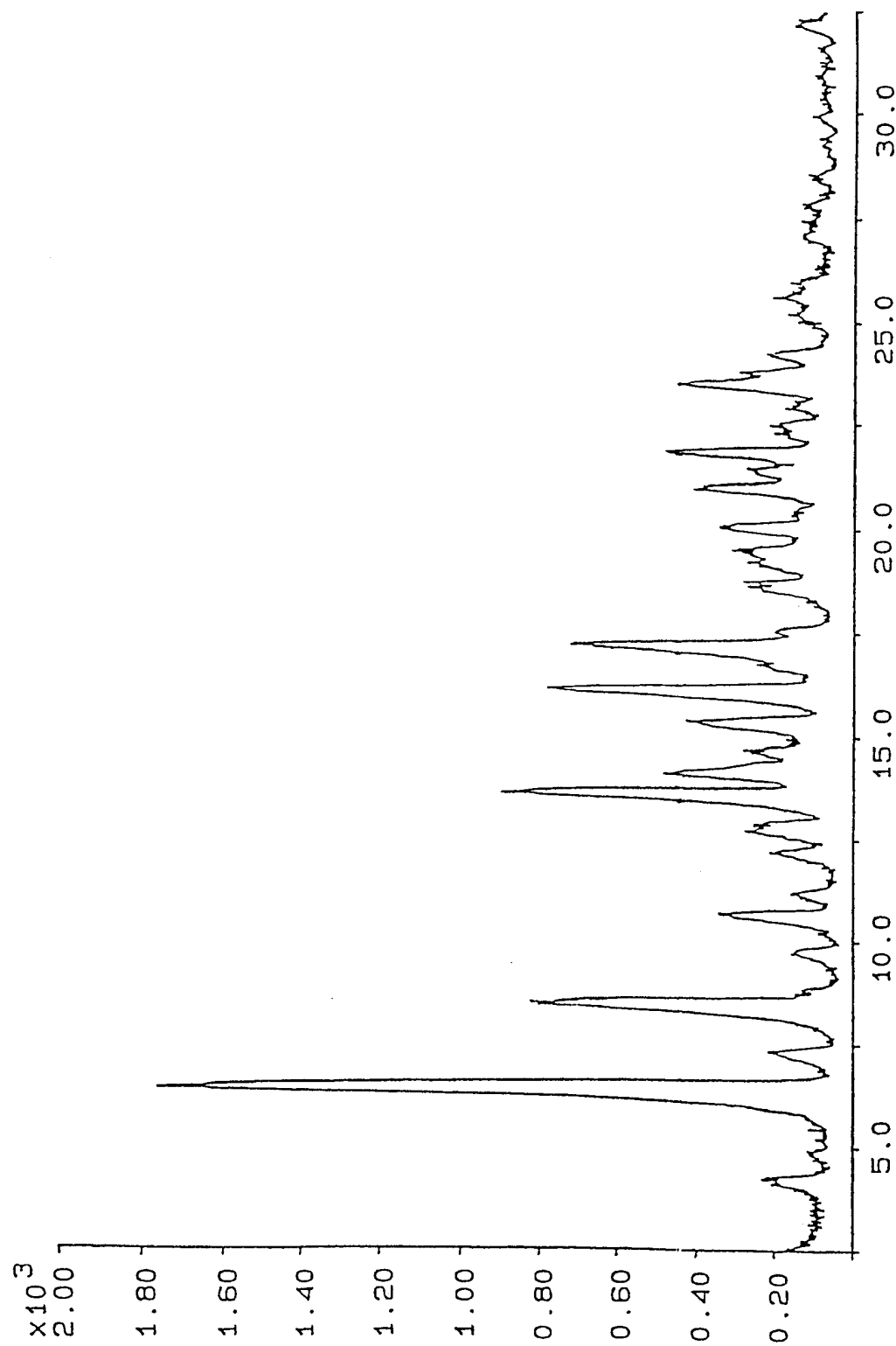


图 3

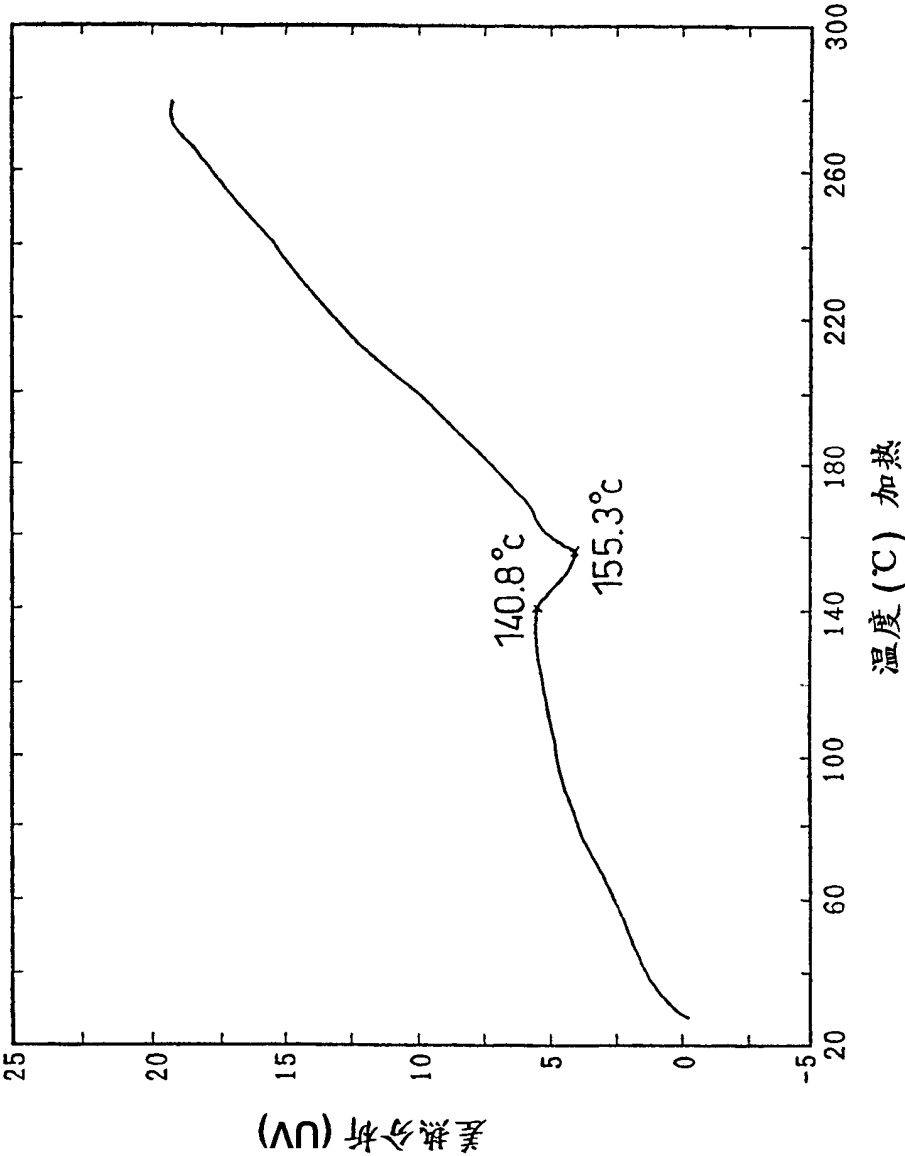


图 4

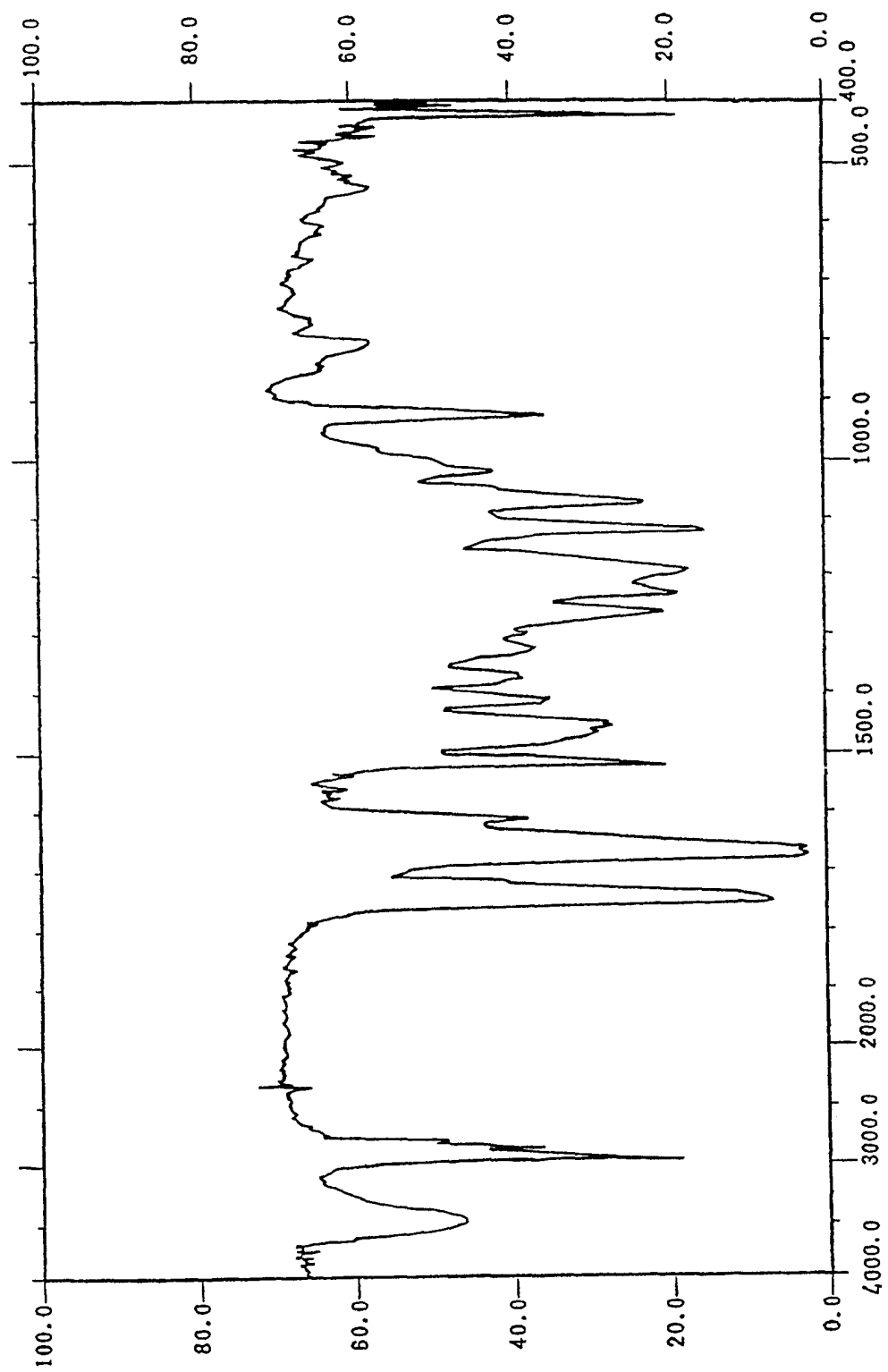


图 5

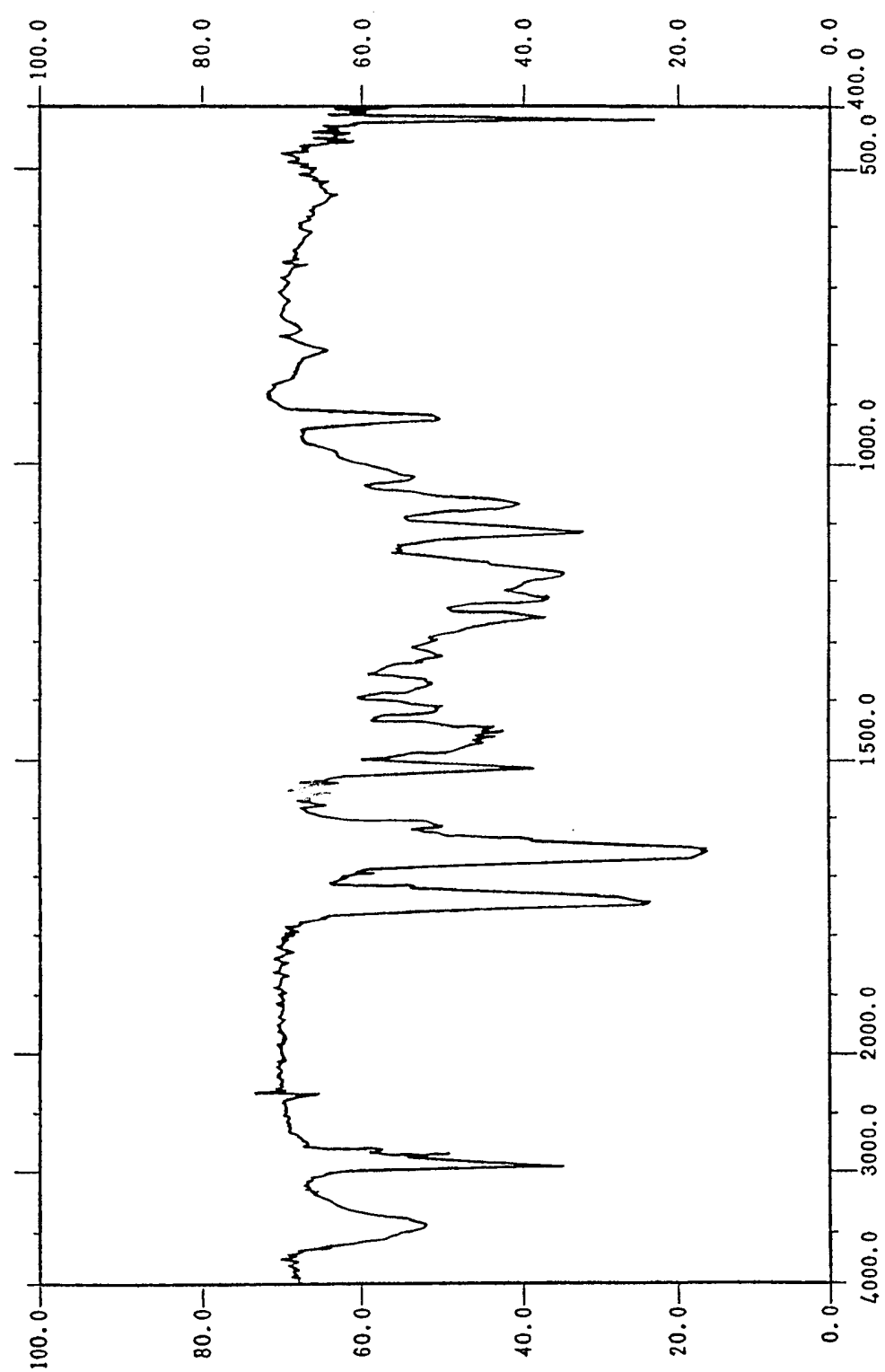


图 6

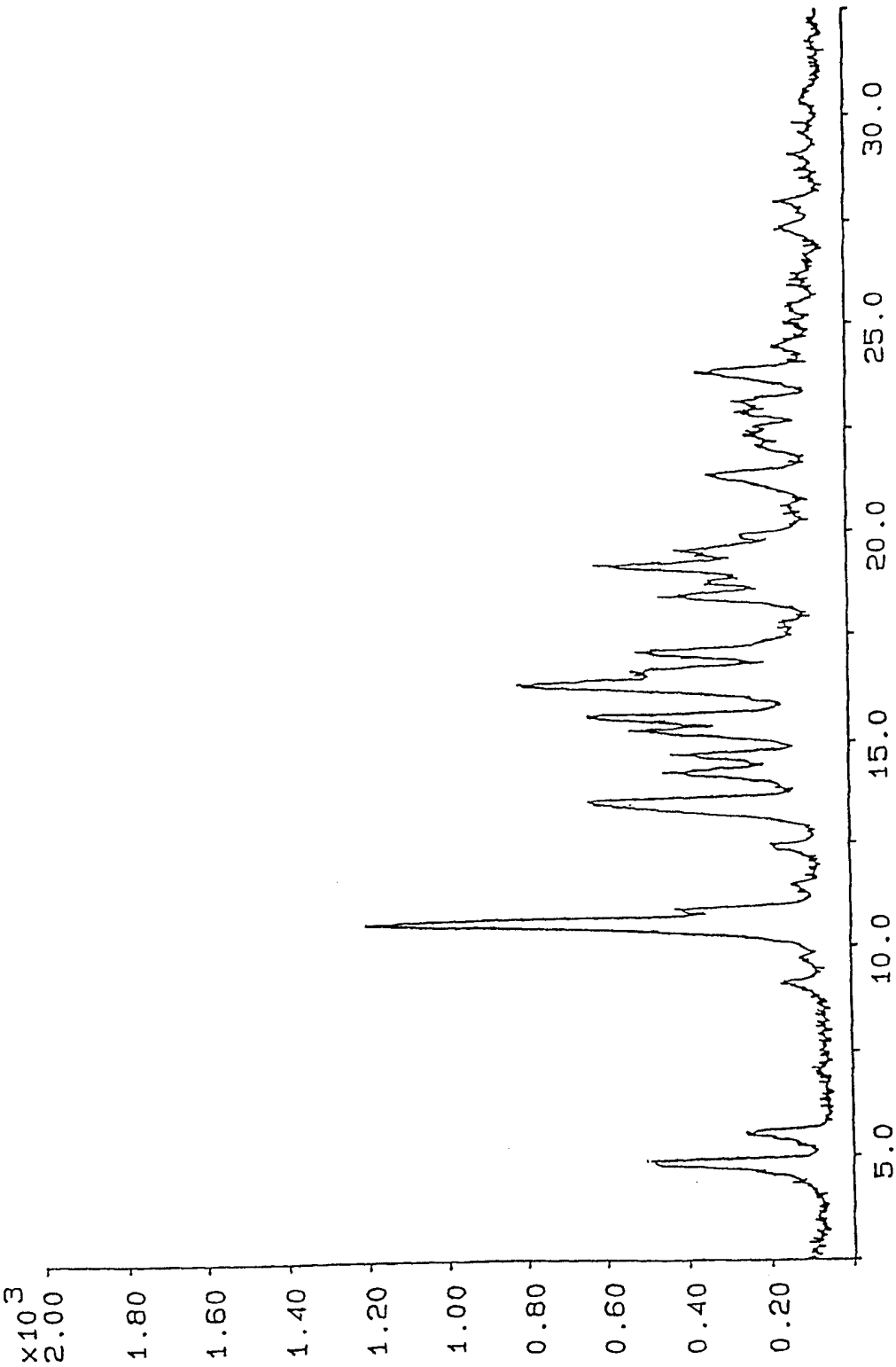


图 7

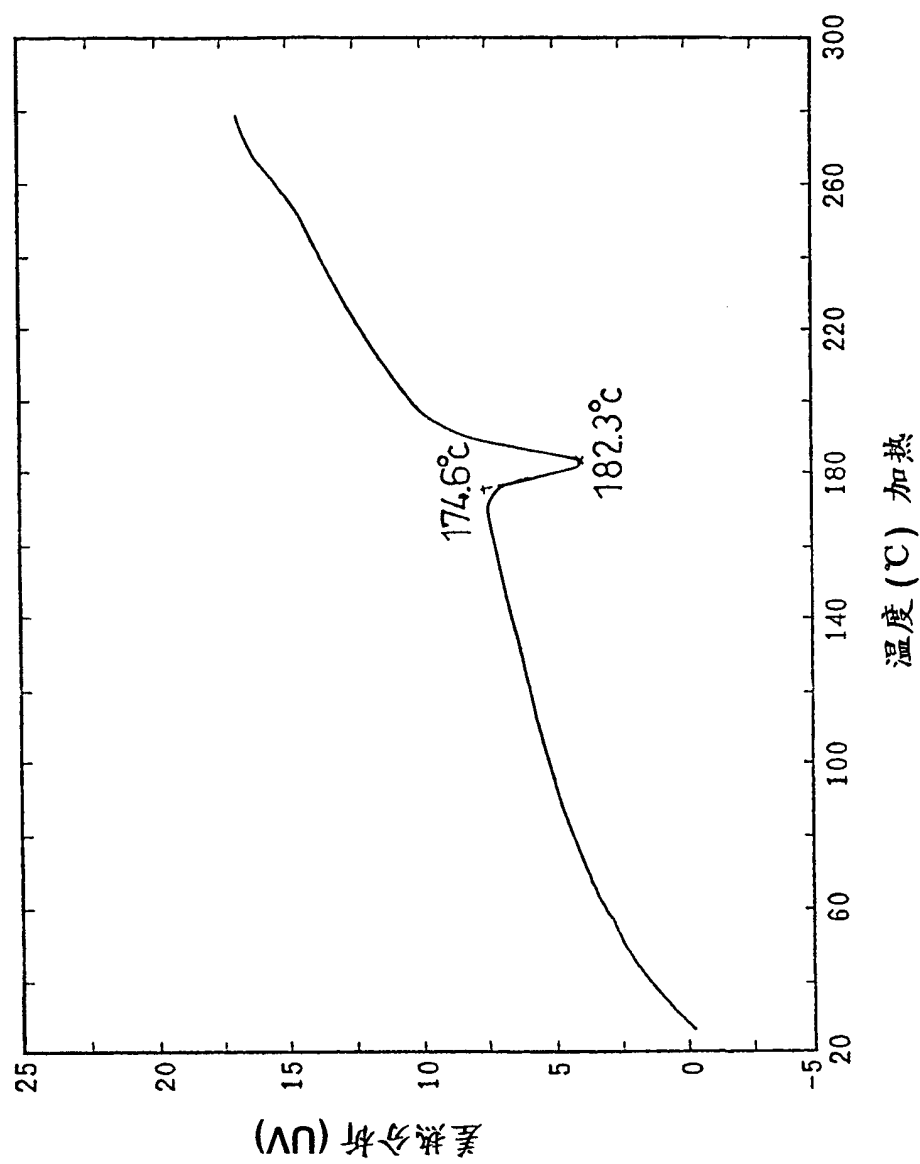


图 8

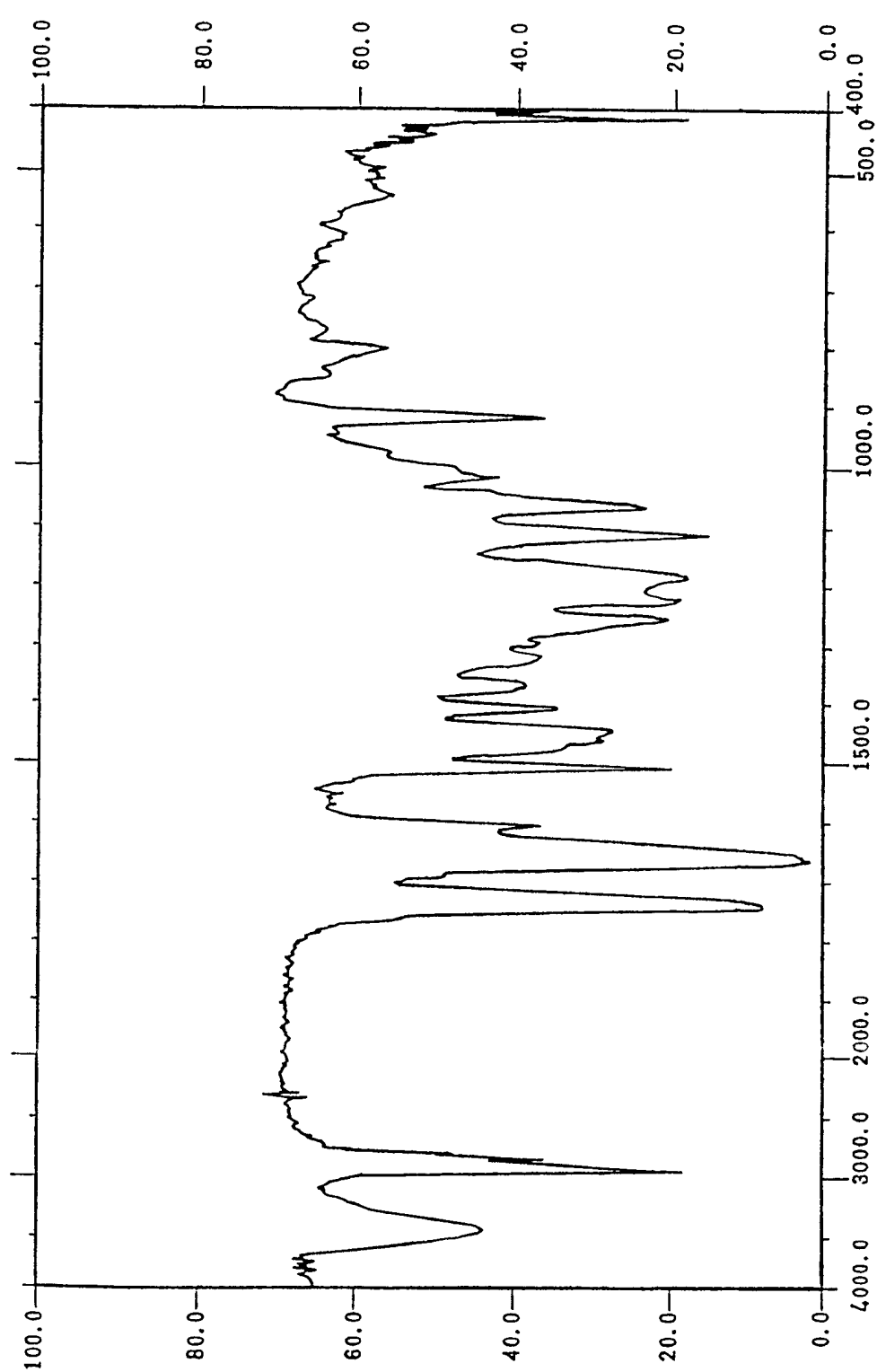


图 9

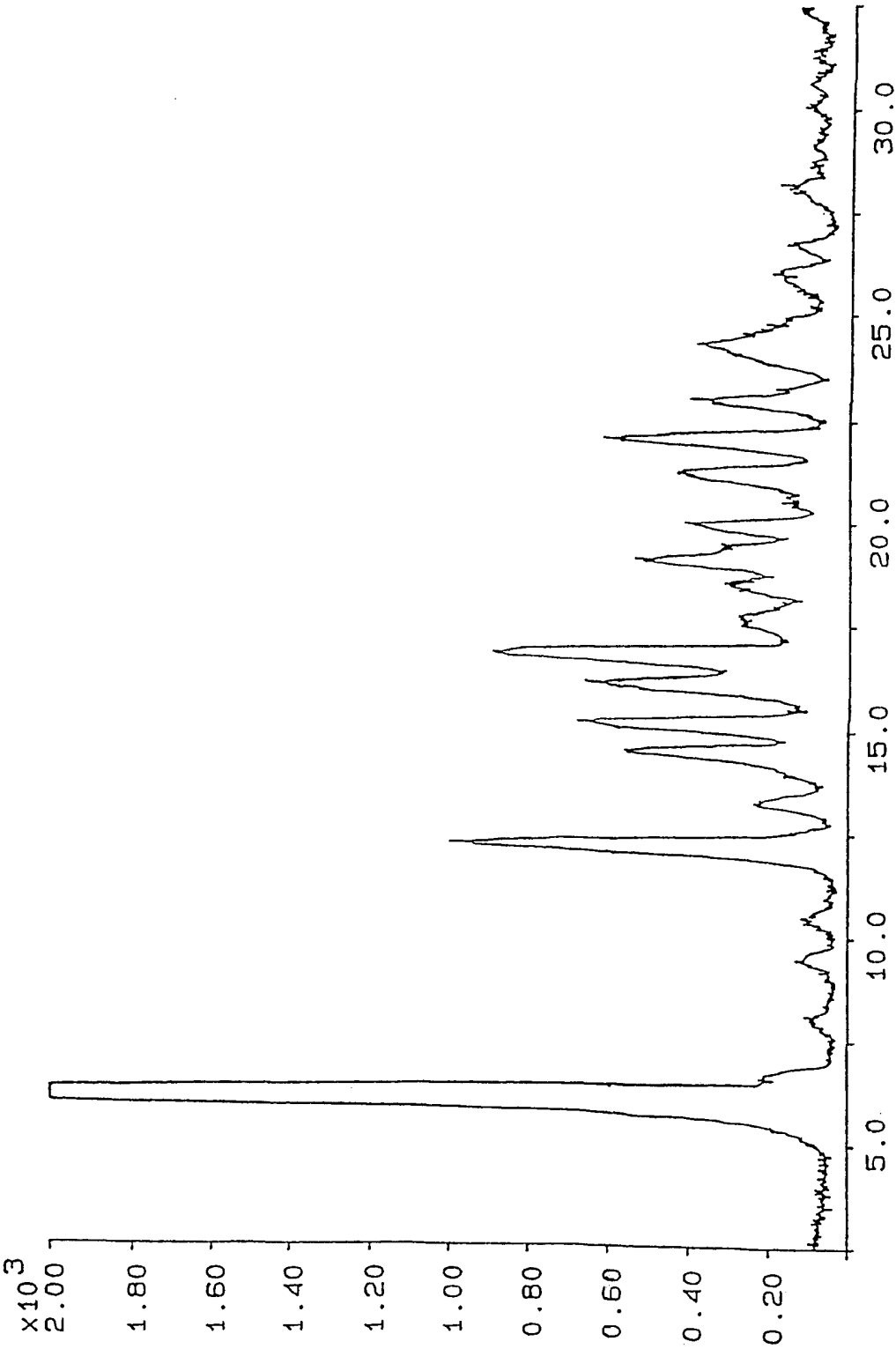


图 10

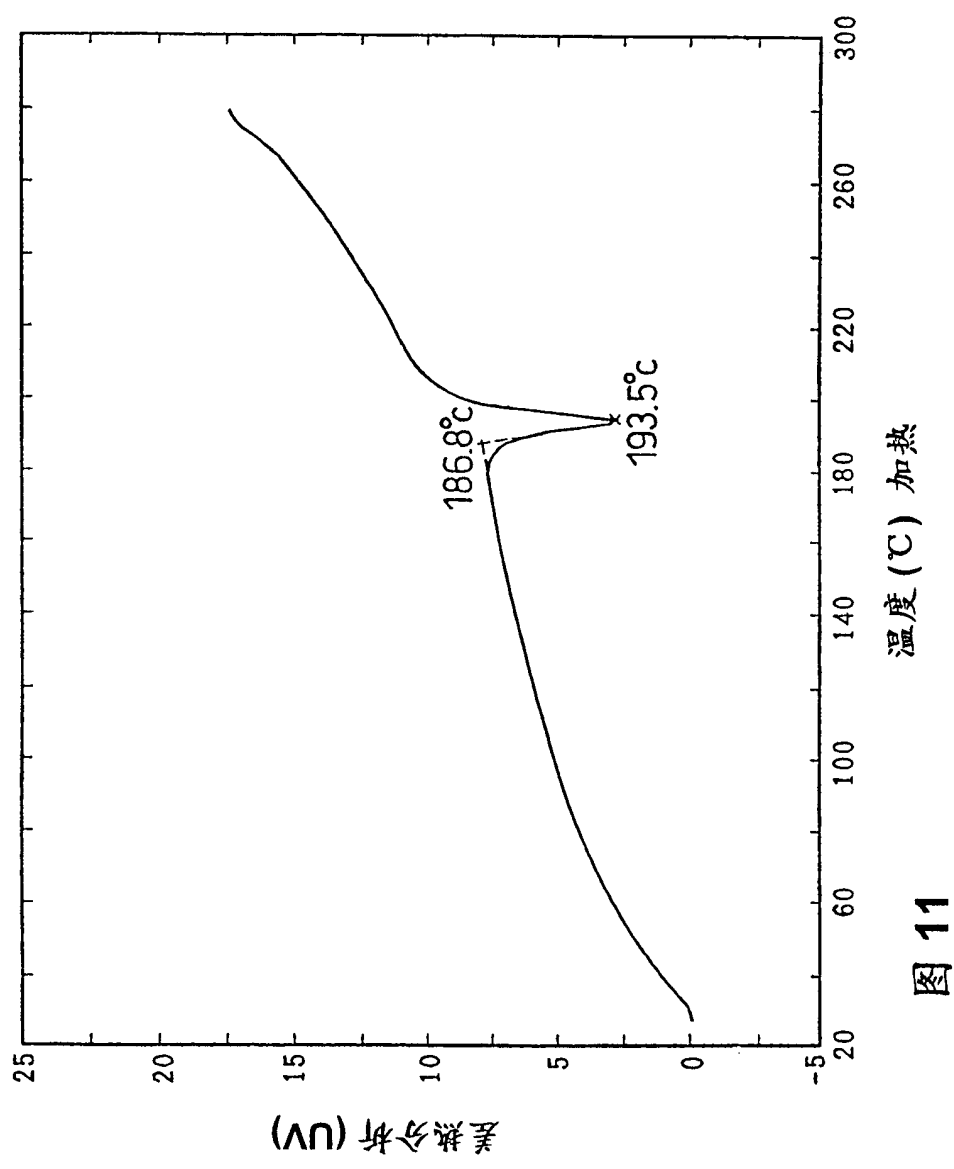


图 11

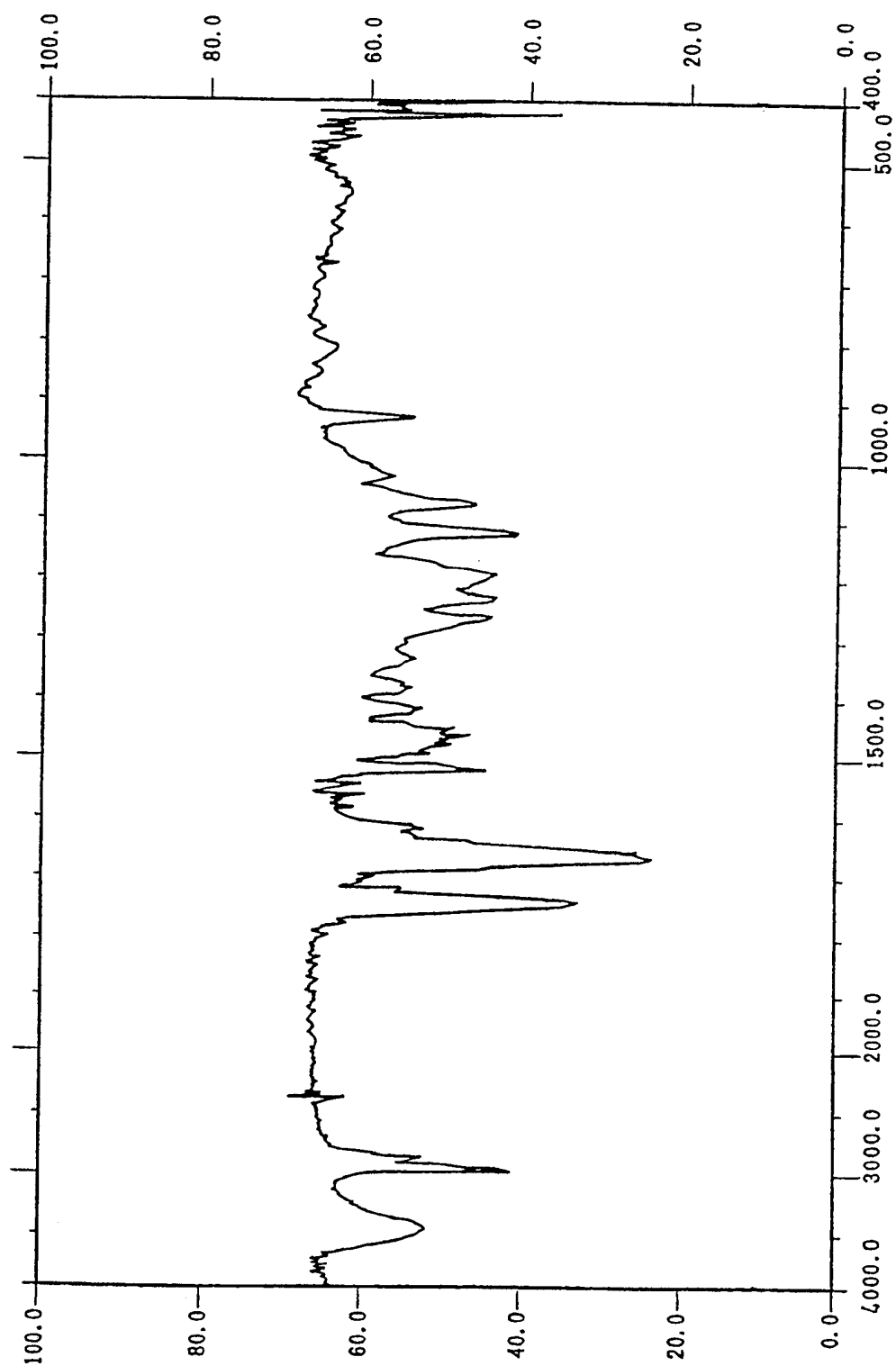


图 12