



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

(11) 공개번호

10-2007-0057907

(43) 공개일자

2007년06월07일

(21) 출원번호 10-2007-7007538

(22) 출원일자 2007년04월02일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년04월02일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/031318

(87) 국제공개번호

WO 2006/028964

국제출원일자 2005년08월31일

국제공개일자

2006년03월16일

(30) 우선권주장

60/607,409

2004년09월03일

미국(US)

(71) 출원인

셀진 코포레이션

미합중국 뉴저지주 07901 씨미트 모리스 애비뉴 86

(72) 발명자

물러, 조지, 더블유.

미국 08807 뉴저지주 브리지워터 윈드밀 코트 250

첸, 로저

미국 08820 뉴저지주 에디슨 크리스티 스트리트 110

세인테인, 마노하르, 투카람

미국 08852 뉴저지주 몬마우스 정션 아르부투스 웨이 20

거, 환성

미국 08502 뉴저지주 벨레 미드 블랙첸리지 코트 9

(74) 대리인

김영

장수길

전체 청구항 수 : 총 72 항

(54) 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린의제조 방법

(57) 요약

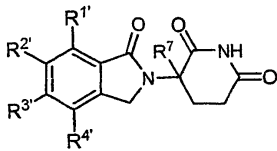
본 발명은 비정상적으로 높은 TNF α 의 농도 또는 활성과 관련된 질병 또는 질환을 예방 또는 치료하는 데 유용한 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린의 새로운 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명은, 치료학적으로 활성인 3-(4-아미노-1-옥소이소인돌린-2-일)-피페리딘-2,6-디온을 포함하나 이에 제한되지는 않는 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린의 상업적 제조 방법을 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1.

- (1) (a) 글루타민 에스테르 또는 그의 염을 임의로 치환된 2-할로알킬벤조에이트와 커플링하는 단계;
 (b) 커플링 생성물을 고리화하는 단계; 및
 (c) 임의로는 하나 이상의 단계에서 고리화 생성물의 하나 이상의 벤조 치환체를 다른 치환체(들)로 변환하는 단계의 순서, 또는
- (2) (a) 글루타민 에스테르 또는 그의 염을 임의로 치환된 2-할로알킬벤조에이트와 커플링하는 단계;
 (b) 하나 이상의 단계에서 커플링 생성물의 하나 이상의 벤조 치환체를 다른 치환체(들)로 변환하는 단계; 및
 (c) 변환 생성물을 고리화하는 단계의 순서를 양자택일하여 포함하는, 화학식 (1)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체의 제조 방법.

<화학식 (1)>



식 중,

각각의 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ 및 $R^{4'}$ 는 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알콕시, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NHProtG^2$ 또는 $-NR^5R^6$ 이고;

각각의 R^5 및 R^6 은 각 경우에 독립적으로 수소 또는 알킬이며;

R^7 은 수소, 할로, 알킬 또는 벤질이고;

$ProtG^2$ 는 적합한 N-보호기이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, 화학식 (1)의 화합물이 라세미체인 방법.

청구항 3.

제1항에 있어서, 화학식 (1)의 화합물이 (+)- 또는 (-)-거울상이성질체인 방법.

청구항 4.

제1항에 있어서, 글루타민 에스테르 또는 그의 염을, 글루타민을 에스테르화함으로써 제조하는 방법.

청구항 5.

제1항에 있어서, 글루타민 에스테르 또는 그의 염을, 글루타민의 α -아미노기를 보호하고; N-보호된 글루타민을 에스테르화하고; 에스테르화된 글루타민의 α -아미노기를 탈보호함으로써 제조하는 방법.

청구항 6.

제1항에 있어서, 임의로 치환된 2-할로알킬벤조에이트를, 임의로 치환된 2-알킬벤조에이트를 할로젠화함으로써 제조하는 방법.

청구항 7.

제1항에 있어서, 커플링을 염기성 조건 하에 수행하는 방법.

청구항 8.

제1항에 있어서, 고리화를 염기성 조건 하에 수행하는 방법.

청구항 9.

제1항에 있어서, 고리화를 산성 조건 하에 수행하는 방법.

청구항 10.

제1항에 있어서, 변환이 벤조 $-\text{NO}_2$ 기를 벤조 $-\text{NH}_2$ 기로 환원시키는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 11.

제1항에 있어서, 변환이 벤조 $-\text{NHProtG}^2$ 기를 탈보호하여 벤조 $-\text{NH}_2$ 기를 수득하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 12.

(1) (a) 화학식 (2)의 화합물을 고리화하는 단계; 및

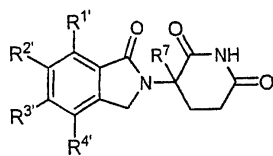
(b) 임의로는 하나 이상의 단계에서 화학식 (3)의 고리화 생성물의 R^1 , R^2 , R^3 및/또는 R^4 치환체 중 하나 이상을 화학식 (1)의 화합물의 각각 상응하는 $\text{R}^{1'}$, $\text{R}^{2'}$, $\text{R}^{3'}$ 및/또는 $\text{R}^{4'}$ 치환체 중 하나 이상으로 변환하는 단계의 순서, 또는

(2) (a) 하나 이상의 단계에서 화학식 (2)의 화합물의 R^1 , R^2 , R^3 및/또는 R^4 치환체 중 하나 이상을 화학식 (4)의 화합물의 각각 상응하는 $\text{R}^{1'}$, $\text{R}^{2'}$, $\text{R}^{3'}$ 및/또는 $\text{R}^{4'}$ 치환체 중 하나 이상으로 변환하는 단계; 및

(b) 화학식 (4)의 변환 생성물을 고리화하는 단계의 순서

를 양자택일하여 포함하는, 화학식 (1)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체의 제조 방법.

<화학식 (1)>



식 중,

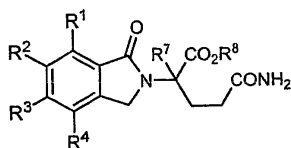
각각의 R¹, R², R³ 및 R⁴는 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알콕시, -CF₃, -CN, -NO₂, -NHProtG² 또는 -NR⁵R⁶이고;

각각의 R⁵ 및 R⁶은 각 경우에 독립적으로 수소 또는 알킬이며;

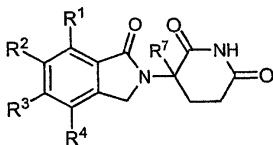
R⁷은 수소, 할로, 알킬 또는 벤질이고;

ProtG²는 적합한 N-보호기이다.

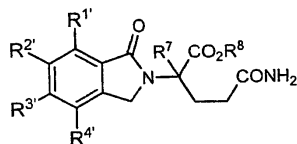
<화학식 (2)>



<화학식 (3)>



<화학식 (4)>



식 중, (1) 및 (2)의 단계 순서 양자 모두에서 달리 언급하지 않는 한,

각각의 R¹, R², R³, R⁴, R¹, R², R³ 및 R⁴는 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알콕시, -CF₃, -CN, -NO₂, -NHProtG² 또는 -NR⁵R⁶이고;

각각의 R⁵ 및 R⁶은 각 경우에 독립적으로 수소 또는 알킬이며;

R⁷은 수소, 할로, 알킬 또는 벤질이고;

R^8 은 순서 (1)의 경우에는 알킬 또는 벤질이고, 순서 (2)의 경우에는 수소, 알킬 또는 벤질이며;

ProtG²는 적합한 N-보호기이다.

청구항 13.

제12항에 있어서, 화학식 (1)의 화합물이 라세미체인 방법.

청구항 14.

제12항에 있어서, 화학식 (1)의 화합물이 (+)- 또는 (-)-거울상이성질체인 방법.

청구항 15.

제12항에 있어서, (1) 및 (2)의 단계 순서 양자 모두에서 달리 언급하지 않는 한,

각각의 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 각 경우에 독립적으로 수소, 저분자량 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, $-NO_2$, $-NHProtG^2$ 또는 $-NR^5R^6$ 이고;

각각의 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ 및 $R^{4'}$ 는 각 경우에 독립적으로 수소, 저분자량 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, $-NO_2$, $-NHProtG^2$ 또는 $-NR^5R^6$ 이며;

각각의 R^5 및 R^6 은 각 경우에 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고;

R^7 은 수소 또는 저급 알킬이며;

R^8 은 순서 (1)의 경우에는 저급 알킬이고, 순서 (2)의 경우에는 수소 또는 저급 알킬이고;

ProtG²는 적합한 아실 N-보호기인 방법.

청구항 16.

제15항에 있어서, (1) 및 (2)의 단계 순서 양자 모두에서 달리 언급하지 않는 한,

각각의 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 각 경우에 독립적으로 수소, $-NO_2$ 또는 $-NHProtG^2$ 이고;

각각의 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ 및 $R^{4'}$ 는 각 경우에 독립적으로 수소, $-NHProtG^2$ 또는 $-NH_2$ 이며;

R^7 은 수소 또는 메틸이고;

R^8 은 순서 (1)의 경우에는 메틸이고, 순서 (2)의 경우에는 수소 또는 메틸이며;

ProtG²는 Cbz, Boc, 포르밀, 아세틸, 트리플루오로아세틸 또는 피발로일인 방법.

청구항 17.

제12항에 있어서, R⁸이 알킬인 경우, 고리화를 산성 조건 하에 수행하는 방법.

청구항 18.

제17항에 있어서, 고리화를 p-톨루엔술폰산의 존재 하에 수행하는 방법.

청구항 19.

제12항에 있어서, R⁸이 알킬인 경우, 고리화를 염기성 조건 하에 수행하는 방법.

청구항 20.

제19항에 있어서, 고리화를 KO^tBu의 존재 하에 수행하는 방법.

청구항 21.

제19항에 있어서, 고리화를 K₂CO₃의 존재 하에 수행하는 방법.

청구항 22.

제12항에 있어서, 순서 (2)의 경우에 R⁸이 수소인 경우, 고리화를 활성화제의 존재 하에 수행하는 방법.

청구항 23.

제22항에 있어서, 활성화제가 티오닐 클로라이드인 방법.

청구항 24.

제12항에 있어서, 화학식 (2) 또는 (3)의 화합물의 R¹, R², R³ 및/또는 R⁴ 치환체 중 하나 이상을 각각 화학식 (4) 또는 (1)의 화합물의 상응하는 R^{1'}, R^{2'}, R^{3'} 및/또는 R^{4'} 치환체 중 하나 이상으로 변환하는 것이, 하나 이상의 벤조 -NO₂기를 하나 이상의 벤조 -NH₂기로 환원시키는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 25.

제24항에 있어서, 환원을 촉매에 의해 촉진시키는 방법.

청구항 26.

제25항에 있어서, 금속 촉매가 Pd 촉매인 방법.

청구항 27.

제12항에 있어서, 하나 이상의 단계에서 화학식 (2) 또는 (3)의 화합물의 R^1 , R^2 , R^3 및/또는 R^4 치환체 중 하나 이상을 각각 화학식 (4) 또는 (1)의 화합물의 상응하는 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ 및/또는 $R^{4'}$ 치환체 중 하나 이상으로 변환하는 것이, 하나 이상의 단계에서 하나 이상의 벤조 -NHProtG²기를 탈보호하여 하나 이상의 벤조 -NH₂기를 수득하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 28.

제27항에 있어서, 탈보호가 촉매를 사용한 수소첨가분해에 의해 하나 이상의 벤조 -NHCbz기를 절단하여 하나 이상의 벤조 -NH₂기를 수득하는 것인 방법.

청구항 29.

제27항에 있어서, 탈보호가 산성 조건 하에 하나 이상의 벤조 -NHBoc기를 절단하여 하나 이상의 벤조 -NH₂기를 수득하는 것인 방법.

청구항 30.

제12항에 있어서, 순서 (2)의 경우, R^8 이 알킬 또는 벤질인 화학식 (2) 또는 화학식 (4)의 화합물로부터 R^8 이 수소인 화학식 (2) 또는 화학식 (4)의 화합물을 각각 생성하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 31.

제30항에 있어서, R^8 이 수소인 화학식 (2) 또는 화학식 (4)의 화합물을, 각각 R^8 이 알킬인 화학식 (2) 또는 화학식 (4)의 화합물로부터 산성 조건 하에 생성하는 방법.

청구항 32.

제30항에 있어서, R^8 이 수소인 화학식 (2) 또는 화학식 (4)의 화합물을, 각각 R^8 이 알킬인 화학식 (2) 또는 화학식 (4)의 화합물로부터 염기성 조건 하에 생성하는 방법.

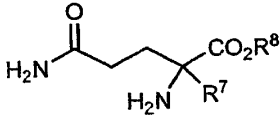
청구항 33.

제30항에 있어서, R^8 이 수소인 화학식 (2) 또는 화학식 (4)의 화합물을, 각각 R^8 이 벤질인 화학식 (2) 또는 화학식 (4)의 화합물로부터 촉매를 사용한 수소첨가분해에 의해 생성하는 방법.

청구항 34.

제12항에 있어서, 화학식 (2)의 화합물을, 화학식 (5)의 화합물 또는 그의 염을 화학식 (6)의 화합물과 커플링함으로써 제조하는 방법.

<화학식 (5)>

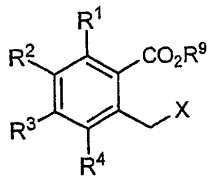


식 중,

R^7 은 수소, 할로, 알킬 또는 벤질이고,

R^8 은 알킬 또는 벤질이다.

<화학식 (6)>



식 중,

각각의 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알콕시, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NHProtG^2$ 또는 $-NR^5R^6$ 이고;

각각의 R^5 및 R^6 은 각 경우에 독립적으로 수소 또는 알킬이며;

R^9 는 알킬이고;

X는 할로이며;

$ProtG^2$ 는 적합한 N-보호기이다.

청구항 35.

제34항에 있어서,

각각의 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 각 경우에 독립적으로 수소, 저분자량 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, $-NO_2$, $-NHProtG^2$ 또는 $-NR^5R^6$ 이고;

각각의 R^5 및 R^6 은 각 경우에 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이며;

R^7 은 수소 또는 저급 알킬이고;

R^8 은 저급 알킬 또는 벤질이며;

R^9 는 저급 알킬이고;

X는 고분자량 할로이며;

ProtG²는 적합한 아실 N-보호기인 방법.

청구항 36.

제35항에 있어서,

각각의 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 각 경우에 독립적으로 수소, $-NO_2$ 또는 $-NHProtG^2$ 이고;

R^7 은 수소 또는 메틸이며;

R^8 은 메틸이고;

R^9 는 메틸이며;

X는 브로모이고;

ProtG²는 Cbz, Boc, 포르밀, 아세틸, 트리플루오로아세틸 또는 피발로일인 방법.

청구항 37.

제34항에 있어서, 커플링을 염기성 조건 하에 수행하는 방법.

청구항 38.

제37항에 있어서, 커플링을 NEt_3 의 존재 하에 수행하는 방법.

청구항 39.

제37항에 있어서, 커플링을 $iPrEt_2N$ 의 존재 하에 수행하는 방법.

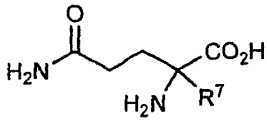
청구항 40.

제37항에 있어서, 커플링을 $NaHCO_3$ 의 존재 하에 수행하는 방법.

청구항 41.

제34항에 있어서, 화학식 (5)의 화합물 또는 그의 염을, 화학식 (7)의 화합물 또는 그의 염을 에스테르화함으로써 제조하는 방법.

<화학식 (7)>



식 중, R^7 은 수소, 할로, 알킬 또는 벤질이다.

청구항 42.

제41항에 있어서, 에스테르화를 화학식 R^8OH 의 알콜 중에서 산성 조건 하에 수행하는 방법.

청구항 43.

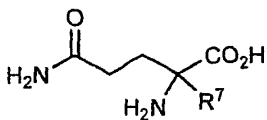
제34항에 있어서, 화학식 (5)의 화합물 또는 그의 염을,

화학식 (7)의 화합물 또는 그의 염의 α -아미노기를 보호하고;

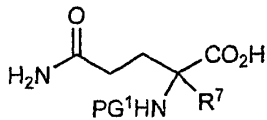
화학식 (8)의 N-보호된 화합물을 에스테르화하고;

화학식 (9)의 에스테르화된 화합물의 α -아미노기를 탈보호함으로써 제조하는 방법.

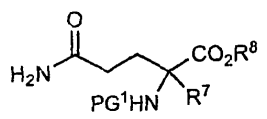
<화학식 (7)>



<화학식 (8)>



<화학식 (9)>



식 중,

R^7 은 수소, 할로, 알킬 또는 벤질이고;

R^8 은 알킬 또는 벤질이며;

ProtG¹은 적합한 N-보호기이다.

청구항 44.

제43항에 있어서, 에스테르화를 화학식 R⁸OH의 알콜 중에서 산성 조건 하에 수행하는 방법.

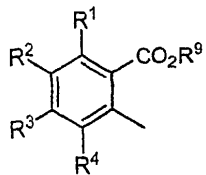
청구항 45.

제43항에 있어서, 탈보호가 촉매를 사용한 수소첨가분해에 의해 Cbz기를 제거하는 것을 포함하는 방법.

청구항 46.

제34항에 있어서, 화학식 (6)의 화합물을, 화학식 (10)의 화합물을 할로겐화합으로써 제조하는 방법.

<화학식 (10)>



식 중,

각각의 R¹, R², R³ 및 R⁴는 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알콕시, -CF₃, -CN, -NO₂, -NHProtG² 또는 -NR⁵R⁶ 이고;

각각의 R⁵ 및 R⁶은 각 경우에 독립적으로 수소 또는 알킬이며;

R⁹는 알킬이고;

ProtG²는 적합한 N-보호기이다.

청구항 47.

제46항에 있어서, 할로겐화가 자유-라디칼 조건 하에 브롬화제를 사용하여 브롬화하는 것을 포함하는 방법.

청구항 48.

(1) (a) 화학식 (12)의 화합물을 고리화하는 단계; 및

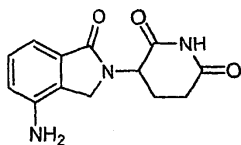
(b) 화학식 (13)의 고리화 생성물의 -NO₂기를 -NH₂기로 환원시키는 단계의 순서, 또는

(2) (a) 화학식 (12)의 화합물의 -NO₂기를 -NH₂기로 환원시키는 단계; 및

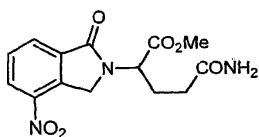
(b) 화학식 (14)의 환원 생성물을 고리화하는 단계의 순서

를 양자택일하여 포함하는, 화학식 (11)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체의 제조 방법.

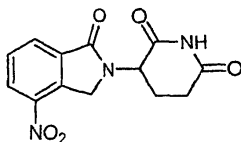
<화학식 (11)>



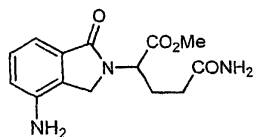
<화학식 (12)>



<화학식 (13)>



<화학식 (14)>



청구항 49.

제48항에 있어서, 화학식 (11)의 화합물이 라세미체인 방법.

청구항 50.

제48항에 있어서, 화학식 (11)의 화합물이 (+)- 또는 (-)-거울상이성질체인 방법.

청구항 51.

제48항에 있어서, 고리화를 산성 조건 하에 수행하는 방법.

청구항 52.

제51항에 있어서, 고리화를 p-톨루엔술폰산의 존재 하에 수행하는 방법.

청구항 53.

제48항에 있어서, 고리화를 염기성 조건 하에 수행하는 방법.

청구항 54.

제53항에 있어서, 고리화를 KO^tBu 의 존재 하에 수행하는 방법.

청구항 55.

제53항에 있어서, 고리화를 K_2CO_3 의 존재 하에 수행하는 방법.

청구항 56.

제48항에 있어서, 환원을 촉매에 의해 촉진시키는 방법.

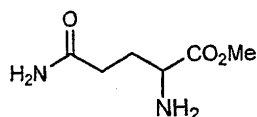
청구항 57.

제56항에 있어서, 촉매가 Pd 촉매인 방법.

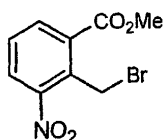
청구항 58.

제48항에 있어서, 화학식 (12)의 화합물을, 화학식 (15)의 화합물 또는 그의 염을 화학식 (16)의 화합물과 커플링함으로써 제조하는 방법.

<화학식 (15)>



<화학식 (16)>



청구항 59.

제58항에 있어서, 커플링을 염기성 조건 하에 수행하는 방법.

청구항 60.

제59항에 있어서, 커플링을 NEt_3 의 존재 하에 수행하는 방법.

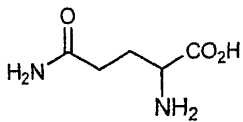
청구항 61.

제59항에 있어서, 커플링을 NaHCO_3 의 존재 하에 수행하는 방법.

청구항 62.

제58항에 있어서, 화학식 (15)의 화합물 또는 그의 염을, 화학식 (17)의 화합물 또는 그의 염을 메틸 에스테르로서 에스테르화함으로써 제조하는 방법.

<화학식 (17)>

**청구항 63.**

제62항에 있어서, 에스테르화를 메탄올 중에서 산성 조건 하에 수행하는 방법.

청구항 64.

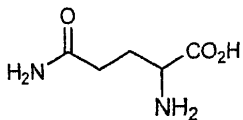
제58항에 있어서, 화학식 (15)의 화합물 또는 그의 염을,

화학식 (17)의 화합물 또는 그의 염의 α -아미노기를 벤질옥시카르보닐 카르바메이트로서 보호하고;

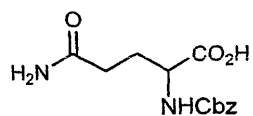
화학식 (18)의 N-보호된 화합물을 메틸 에스테르로서 에스테르화하고;

화학식 (19)의 에스테르화된 화합물의 α -아미노기를 탈보호함으로써 제조하는 방법.

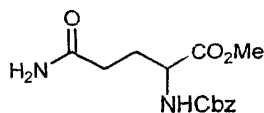
<화학식 (17)>



<화학식 (18)>



<화학식 (19)>



청구항 65.

제64항에 있어서, 에스테르화를 메탄올 중에서 산성 조건 하에 수행하는 방법.

청구항 66.

제64항에 있어서, 탈보호가 촉매를 사용한 수소첨가분해에 의해 벤질옥시카르보닐기를 제거하는 것을 포함하는 방법.

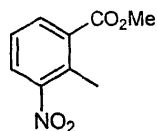
청구항 67.

제66항에 있어서, 촉매가 Pd 촉매인 방법.

청구항 68.

제58항에 있어서, 화학식 (16)의 화합물을, 화학식 (20)의 화합물을 브롬화합물로써 제조하는 방법.

<화학식 (20)>



청구항 69.

제68항에 있어서, 브롬화를 자유 라디칼 개시제의 존재 하에 브롬화제에 의해 수행하는 방법.

청구항 70.

제69항에 있어서, 브롬화제가 N-브로모숙신이미드인 방법.

청구항 71.

제69항에 있어서, 자유 라디칼 개시제가 빛인 방법.

청구항 72.

제69항에 있어서, 자유 라디칼 개시제가 1,1'-아조비스-(시클로헥산카르보닐트릴)인 방법.

명세서

기술분야

본 발명은 포유류에서 종양 괴사 인자 α 의 농도 또는 활성을 감소시키는 데 유용한 화합물의 제조 방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린의 합성 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 3-(4-아미노-1-옥소이소인돌린-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 제조에 유용한 방법에 관한 것이다.

배경기술

종양 괴사 인자 α 또는 TNF α 의 과도한 또는 비조절된 생성은 수많은 질병 상태와 연관되어 왔다. 이들은 내독소혈증 및/또는 독소 쇼크 증후군 (문헌 [Tracey et al., Nature 330, 662-664 (1987)] 및 [Hinshaw et al., Circ. Shock 30, 279-292 (1990)]), 카렉시아 (문헌 [Dezube et al., Lancet 335 (8690), 662 (1990)]), 및 성인성 호흡 곤란 증후군 (문헌 [Millar et al., Lancet 2 (8665), 712-714 (1989)])을 포함한다. 특정 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린은 TNF α 의 농도를 감소시키는 것으로 나타났다 (국제 특허출원 공개 제WO 98/03502호, 그의 전문이 본원에 참고로서 인용됨).

특정 치료적 가능성이 입증된 옥소이소인돌린은 3-(4-아미노-1-옥소이소인돌린-2-일)-피페리딘-2,6-디온 (레블리미드(REVLIMID, 상표명))이다. 이 화합물은 염증성 질병, 자가면역병, 및 고형암 및 혈액암을 비롯한 암을 포함하나 이에 제한되지는 않는 광범위한 질병 및 질환의 치료 및 예방에 유용한 것으로 나타났다. 레블리미드는 다발성 골수종 및 골수형성이상 증후군의 치료를 위해 미국 식품의약국(FDA)으로부터 신속 허가 약물(Fast Track Designation)로 승인되었다. 또한, 레블리미드는 혈액 및 고형 종양 암, 및 면역성 및 염증성 질병의 치료를 위한 임상 실험의 후기 단계에 있다.

치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린의 기존의 합성 방법은 국제 특허출원 공개 제WO 98/03502호 (제7면 제22행 내지 제10면 제33행, 및 실시예 1 내지 18 참조) 및 문헌 [Muller et al., Bioorgan. Med. Chem. Lett. 9, 1625-1630 (1999)]에 기재되어 있다. 한가지 기존 방법에서는, N-보호된 글루타민을 고리화한 후, 탈보호하여 α -아미노글루타르이미드 히드로클로라이드를 생성한다. α -아미노글루타르이미드 히드로클로라이드를 치환된 메틸 2-브로모메틸벤조에이트에 커플링하여 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린을 형성한다. 이어서, 요망되는 경우, 벤조 치환체를 또다른 치환체로 변환할 수 있다.

이들 방법은 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린의 제조를 가능하게 하고 그의 제조에 유용하지만, 보다 효율적인 합성을 제공할 수 있는 변법에 대한 가능성이 존재한다.

본원의 "배경기술" 부분에서의 임의의 참고문헌의 인용은 이러한 참고문헌들이 본원에 대한 선행기술임을 승인한 것으로 의도되어선 안된다.

<발명의 요약>

본 발명은 비용 효율적이고 시판되는 시약을 사용하여 용이하게 적용가능한 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린의 상업적 제조 방법을 제공한다. 일 실시양태에서, 본 발명은, (1) N-보호된 또는 N-비보호된 글루타민을 에스테르화하는 단계; (2) 에스테르화된 글루타민이 보호되어 있는 경우 그의 α -아미노기를 탈보호하는 단계; (3) N-탈보호된 에스테르화된 글루타민을 임의로 치환된 2-할로알킬벤조에이트와 커플링하는 단계; (4) 커플링 생성물을 고리화하는 단계; 및 (5) 임의로는 하나 이상의 단계에서 고리화 생성물 상의 하나 이상의 벤조 치환체를 다른 치환체(들)로 변환하는 단계를 포함하는, 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린의 제조 방법을 제공한다.

다른 실시양태에서, 본 발명은, (1) N-보호된 또는 N-비보호된 글루타민을 에스테르화하는 단계; (2) 에스테르화된 글루타민이 보호되어 있는 경우 그의 α -아미노기를 탈보호하는 단계; (3) N-탈보호된 에스테르화된 글루타민을 임의로 치환된 2-할로알킬벤조에이트와 커플링하는 단계; (4) 하나 이상의 단계에서 커플링 생성물 상의 하나 이상의 벤조 치환체를 다른 치환체(들)로 변환하는 단계; 및 (5) 변환 생성물을 고리화하는 단계를 포함하는, 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린의 제조 방법을 제공한다.

또다른 실시양태에서, 본 발명은 반응식 1에 기재된 바와 같은 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린의 제조 방법을 제공한다. 반응식 1에서, R^1 내지 R^9 , X 및 ProtG¹은 하기에 기재한 바와 같다. $R^{1'}$ 내지 $R^{4'}$ 는, 하나 이상의 단계에서 R^1 내지 R^4 치환체 중 하나 이상이 각각 상응하는 $R^{1'}$ 내지 $R^{4'}$ 치환체로 임의로 변환될 수 있음을 나타낸다. 이들 실시양태 중 하나는 단계 1, 2, 3, 4 및 5를 포함한다. 다른 실시양태는 단계 1, 2, 3, 6 및 7을 포함한다.

또다른 실시양태에서, 본 발명은 반응식 2 (여기서, R^1 내지 R^9 , X 및 ProtG¹은 하기에 기재한 바와 같음)에 기재된 바와 같은 모노-벤조-치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린의 제조 방법을 제공한다. 벤조 치환체 R^1 은 요망되는 경우 R^2 로 전환될 수 있다. 이들 실시양태 중 하나는 단계 1, 2, 3, 4 및 5를 포함한다. 다른 실시양태는 단계 1, 2, 3, 6 및 7을 포함한다.

또다른 실시양태에서, 본 발명은 반응식 3에 기재된 바와 같은 3-(4-아미노-1-옥소이소인돌린-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 합성 방법을 제공한다. 이들 실시양태 중 하나는 단계 1, 2, 3, 4 및 5를 포함한다. 다른 실시양태는 단계 1, 2, 3, 6 및 7을 포함한다.

또다른 실시양태에서, 본 발명의 방법은 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체의 제조에 유용하다. 또다른 실시양태에서, 본 발명의 방법은 비정상적으로 높은 TNF α 의 농도 또는 활성과 관련된 질병 또는 질환의 예방 또는 치료에 유용한 화합물을 제조하는 데 유용하다. 또다른 실시양태에서, 본 발명의 방법은 중양 질환의 치료 또는 예방에 유용한 화합물을 제조하는 데 유용하다.

발명의 상세한 설명

<용어>

본원에 사용된 용어 "할로", "할로젠" 등은 달리 언급되지 않는 한, -F, -Cl, -Br 또는 -I를 의미한다.

본원에 사용된 용어 "저분자량 할로"는 달리 언급되지 않는 한, -F 또는 -Cl을 의미한다.

본원에 사용된 용어 "고분자량 할로"는 달리 언급되지 않는 한, -Br 또는 -I를 의미한다.

본원에 사용된 용어 "알킬"은 달리 언급되지 않는 한, 비분지화되거나 분지화된 1가 포화 탄화수소쇄를 의미한다. 알킬기의 예로는, (C_1 - C_6)알킬기, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸 및 헥실이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 장쇄 알킬기로는, 헵틸, 옥틸, 노닐 및 데실기가 포함된다. 알킬기는 하나 이상의 적합한 치환체로 치환되거나 비치환될 수 있다.

본원에 사용된 용어 "알콕시"는 달리 언급되지 않는 한, 산소 원자를 통해 다른 기에 결합된 알킬기 (즉, -O-알킬)를 의미한다. 알콕시기는 하나 이상의 적합한 치환체로 치환되거나 비치환될 수 있다. 알콕시기의 예로는, (C_1 - C_6)알콕시기, 예컨대 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필, -O-이소프로필, -O-2-메틸-1-프로필, -O-2-메틸-2-프로필, -O-2-메틸-1-부틸, -O-3-메틸-1-부틸, -O-2-메틸-3-부틸, -O-2,2-디메틸-1-프로필, -O-2-메틸-1-펜틸, 3-O-메틸-1-펜틸, -O-4-메틸-1-펜틸, -O-2-메틸-2-펜틸, -O-3-메틸-2-펜틸, -O-4-메틸-2-펜틸, -O-2,2-디메틸-1-부틸, -O-3,3-디메틸-1-부틸, -O-2-에틸-1-부틸, -O-부틸, -O-이소부틸, -O-t-부틸, -O-펜틸, -O-이소펜틸, -O-네오펜틸 및 -O-헥실이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

본원에 사용된 용어 "저급 알킬"은 달리 언급되지 않는 한, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 의미한다. 그의 예로는, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸 및 3급 부틸 (^tBu 또는 t-부틸)이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

본원에 사용된 용어 "저급 알콕시"는 달리 언급되지 않는 한, 산소 원자를 통해 다른 기에 결합된 저급 알킬기 (즉, -O-저급 알킬)를 의미한다. 그의 예로는, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 이소부톡시 및 3급 부톡시 (^tOBu 또는 t-부톡시)가 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

본원에 사용된 용어 "알킬"은 달리 언급되지 않는 한, -OH기로 치환된 임의의 화합물을 의미한다.

달리 언급되지 않는 한, 반응성 관능기 (예컨대, 비제한적으로 카르복시, 히드록시 및 아미노 잔기)를 함유하는 본 발명의 화합물의 제조에 유용한 중간체를 포함한 본 발명의 화합물은 그의 보호된 유도체 또한 포함한다. "보호된 유도체"는 반응 위치(들)이 하나 이상의 보호기 (또한 블록킹기로서 공지됨)로 블록킹된 화합물이다. 카르복시 잔기에 적합한 보호기로는, 벤질, t-부틸 등이 포함된다. 아미노 및 아미도기에 적합한 보호기로는, 아세틸, t-부틸옥시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 등이 포함된다. 히드록시에 적합한 보호기로는, 벤질 등이 포함된다. 다른 적합한 보호기는 당업자에게 공지되어 있다. 보호기의 선택 및 사용 및 보호기를 설치하고 제거하는 반응 조건은, 그의 전문이 본원에 참고로서 인용된 문헌 [T. W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Ed., Wiley, New York, 1999]에 기재되어 있다.

화합물 또는 화학 잔기를 기재하기 위해 본원에 사용된 용어 "치환된"은 달리 언급되지 않는 한, 상기 화합물 또는 화학 잔기의 하나 이상의 수소 원자가 제2 화학 잔기로 대체되었음을 의미한다. 제2 화학 잔기는 화합물의 목적한 활성에 불리하게 영향을 주지 않는 임의의 목적한 치환체일 수 있다. 치환체의 예는, 본원에 개시된 예시 화합물 및 실시양태에 나타나 있는 치환체 뿐만 아니라, 할로젠; C₁₋₈ 알킬; C₂₋₈ 알케닐; C₂₋₈ 알키닐; 히드록실; C₁₋₆ 알콕실; 아미노; 니트로; 티올; 티오에테르; 이민; 시아노; 아미도; 포스페이트; 포스핀; 카르복실; 티오카르보닐; 술폰; 술폰아미드; 케톤; 알데히드; 에스테르; 산소 (=O); 할로알킬 (예를 들어, 트리플루오로메틸); 모노시클릭 또는 융합되거나 비융합된 폴리시클릭일 수 있는 카르보시클릭 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실), 또는 모노시클릭 또는 융합되거나 비융합된 폴리시클릭일 수 있는 헤테로시클로알킬 (예를 들어, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라지닐, 모르폴리닐 또는 티아지닐); 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭, 모노시클릭 또는 융합되거나 비융합된 폴리시클릭 아릴 (예를 들어, 페닐, 나프틸, 피롤릴, 인돌릴, 푸라닐, 티오펜, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 아크리디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티오펜 또는 벤조푸라닐); 아미노 (1급, 2급 또는 3급); o-저급 알킬; o-아릴, 아릴; 아릴-저급 알킬; CO₂CH₃; CONH₂; OCH₂CONH₂; NH₂; SO₂NH₂; OCHF₂; CF₃; OCF₃; -NH((C₁-C₈)알킬); -N((C₁-C₈)알킬)₂; -NH((C₆)아릴); -N((C₆)아릴)₂; -CHO; -CO((C₁-C₈)알킬); -CO((C₆)아릴); -CO₂((C₁-C₈)알킬); 및 -CO₂((C₆)아릴)이고; 이러한 잔기는 또한 융합 고리 구조 또는 브릿지 (예를 들어 -OCH₂O-)에 의해 임의로 치환될 수 있다. 이들 치환체는 임의로는 이러한 기로부터 선택된 치환체로 추가로 치환될 수 있다.

본원에 사용된, 화합물이 "실질적으로 없는" 조성물은 달리 언급되지 않는 한, 조성물이 해당 화합물을 약 20 중량% 미만, 보다 바람직하게는 약 10 중량% 미만, 더욱 더 바람직하게는 약 5 중량% 미만, 가장 바람직하게는 약 3 중량% 미만 함유함을 의미한다.

본원에 사용된 용어 "입체화학적으로 순수한"은 달리 언급되지 않는 한, 화합물의 하나의 입체이성질체를 포함하며, 그 화합물의 다른 입체이성질체는 실질적으로 없는 조성물을 의미한다.

본원에 사용된 용어 "거울상이성질체적으로 순수한"은 달리 언급되지 않는 한, 하나의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 조성물을 의미한다.

본원에 사용된 용어 "라세미" 또는 "라세미체"는 달리 언급되지 않는 한, 분자내의 모든 키랄 중심에 대하여 하나의 거울상이성질체가 약 50%이고 상응하는 거울상이성질체가 약 50%임을 의미한다. 본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 거울상이성질체적으로 순수한, 거울상이성질체 풍부한, 부분입체이성질체적으로 순수한, 부분입체이성질체 풍부한 및 라세미 혼합물을 포함한다.

본원에 사용된 용어 "본 발명의 방법(들)"은 달리 언급되지 않는 한, 본 발명의 화합물 제조에 유용한 본원에 개시된 방법을 지칭한다. 본원에 개시된 방법 (예를 들어, 출발 물질, 시약, 보호기, 용매, 온도, 반응 시간, 정제)에 대한 변형 또한 본 발명에 포함된다.

본원에 사용된 용어 "첨가" 등은 달리 언급되지 않는 한, 하나의 반응물, 시약, 용매, 촉매 등을 다른 반응물, 시약, 용매, 촉매 등과 접촉시키는 것을 의미한다. 반응물, 시약, 용매, 촉매 등은 개별적으로, 동시에 또는 별도로 첨가할 수 있고, 임의의 순서로 첨가할 수 있다. 이들은 열의 존재 또는 부재 하에 첨가할 수 있고, 임의로는 불활성 분위기 하에 첨가할 수 있다.

본원에 사용된 용어 "커플링" 등은 달리 언급되지 않는 한, 2종 이상의 반응물을 화학 반응(들)에 의해 공유 결합시키는 것을 의미한다. 결합은 산(들), 염기(들), 활성화제(들), 촉매(들) 등에 의해 촉진될 수 있다. 결합은 열, 빛, 소리 (초음파처리), 마이크로파 방사 등의 존재 또는 부재 하에 발생하며, 임의로는 불활성 분위기 하에 발생할 수 있다.

본원에 사용된 "실질적으로 완료된" 반응 또는 "실질적으로 완료"되도록 유도된 반응은 달리 언급되지 않는 한, 반응이 목적한 생성물의 약 80% 초과인 % 수율, 보다 바람직하게는 약 90% 초과인 % 수율, 더욱 더 바람직하게는 약 95% 초과인 % 수율, 가장 바람직하게는 약 97% 초과인 %수율로 함유함을 의미한다.

본원에 사용된 용어 "제약상 허용가능한 염"은 달리 언급되지 않는 한, 제약상 허용가능한 비독성 무기 또는 유기산으로부터 제조된 염을 지칭한다. 적합한 비독성 산으로는, 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포르술폰산, 시트르산, 에텐술폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄술폰산, 점액산, 질산, 파모산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산 및 p-톨루엔술폰산이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 구체적인 제약상 허용가능한 염은 염산염, 말레산염 및 타르타르산염이다.

본원에 사용된 용어 "수화물"은 달리 언급되지 않는 한, 비공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 물을 추가로 포함하는 본 발명의 화합물 또는 그의 염을 의미한다.

본원에 사용된 용어 "용매화물"은 달리 언급되지 않는 한, 하나 이상의 용매 분자가 본 발명의 화합물에 회합되어 형성된 용매화물을 의미한다. 용어 "용매화물"은 수화물 (예를 들어, 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 사수화물 등)을 포함한다.

본원에 사용된 용어 "다형체"는 달리 언급되지 않는 한, 본 발명의 화합물의 고체 결정성 형태 또는 그의 착체를 의미한다. 동일한 화합물의 상이한 다형체는 상이한 물리적, 화학적 및/또는 분광학적 특성을 나타낼 수 있다.

본원에 사용된 어구 "비정상적으로 높은 TNF α 의 농도 또는 활성과 관련된 질병 또는 질환"은 달리 언급되지 않는 한, TNF α 의 농도 또는 활성이 보다 낮은 경우에는 증상을 발생시키거나, 지속시키거나 또는 초래하지 않는 질병 또는 질환, 또는 TNF α 의 농도 또는 활성을 감소시킴으로써 예방되거나 치료될 수 있는 질병 또는 질환을 의미한다.

본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료", "치료하는" 등은 달리 언급되지 않는 한, 하나 이상의 치료요법 (예를 들어, 하나 이상의 치료제, 예컨대 본 발명의 화합물)의 투여에 기인하는, 질병 또는 질환의 진행, 중증도 및/또는 지속시간의 감소 또는 개선, 또는 질병 또는 질환의 하나 이상의 증상 (바람직하게는, 하나 이상의 인식가능한 증상)의 개선을 지칭한다.

본원에 사용된 용어 "예방하다", "예방", "예방하는" 등은 달리 언급되지 않는 한, 소정의 질병 또는 질환이 얻어지거나 발병할 위험의 감소, 또는 소정의 질병 또는 질환의 하나 이상의 증상의 재발, 발현 또는 발달의 감소 또는 억제 지칭한다.

기 또는 시약에 대한 두문자어 또는 기호는 하기 정의를 갖는다.

ProtG = 보호기; Cbz = 벤질옥시카르보닐; Boc = t-부틸옥시카르보닐; Fmoc = 9-플루오레닐메톡시카르보닐; p-TsOH = 파라-톨루엔술폰산; TFA = 트리플루오로아세트산; TMSCl = 트리메틸실릴 클로라이드; DMAP = N,N-디메틸아미노피리딘; DBU = 1,8-디아자비스클로[5.4.0]운데스-7-엔; CDI = 1,1'-카르보닐디이미다졸; NBS = N-브로모숙신이미드; VAZO (등록상표) = 1,1'-아조비스-(시클로헥산카르보닐트릴); DMF = N,N-디메틸포름아미드; THF = 테트라히드로퓨란; DCM = 디클로로메탄; MTBE = 메틸 tert-부틸 에테르.

도시된 구조와 그 구조에 대해 기재된 명칭의 불일치가 있는 경우, 도시된 구조를 보다 중요하게 따른다. 또한, 구조 또는 그의 일부의 입체화학이, 예를 들어 굽은 선 또는 점선으로 표시되어 있지 않은 경우, 구조 또는 그의 일부는 그의 모든 입체이성질체를 포함하는 것으로서 해석된다.

본 발명은 하기 상세한 설명 및 예시적 실시예 (이들은 본 발명의 비제한적 실시양태를 예시하는 것으로 의도됨)를 참조로 하여 보다 완전히 이해될 수 있다.

<본 발명의 방법>

본 발명은 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린의 비용 효율적이고 효과적인 상업적 제조 방법을 제공한다. 일 실시양태에서, 본 발명은, (1) 글루타민의 α -아미노기를 보호하는 단계; (2) N-보호된 글루타민을 에스테르화

하는 단계; (3) 에스테르화된 글루타민의 α -아미노기를 탈보호하는 단계; (4) N-탈보호된 글루타민 에스테르를 임의로 치환된 2-할로알킬벤조에이트와 커플링하는 단계; (5) 커플링 생성물을 고리화하는 단계; 및 (6) 임의로는 하나 이상의 단계에서 고리화 생성물 상의 하나 이상의 벤조 치환체를 다른 치환체(들)로 변환하는 단계를 포함하는, 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린의 제조 방법을 제공한다. 일 실시양태에서, N-탈보호된 글루타민 에스테르는 유리 아민이다. 다른 실시양태에서, N-탈보호된 글루타민 에스테르는 산 부가염이다. 특정 실시양태에서, N-탈보호된 글루타민 에스테르는 염산염이다.

다른 실시양태에서, 본 발명은, (1) 글루타민을 에스테르화하는 단계; (2) 에스테르화된 글루타민을 임의로 치환된 2-할로알킬벤조에이트와 커플링하는 단계; (3) 커플링 생성물을 고리화하는 단계; 및 (4) 임의로는 하나 이상의 단계에서 고리화 생성물 상의 하나 이상의 벤조 치환체를 다른 치환체(들)로 변환하는 단계를 포함하는, 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린의 제조 방법을 제공한다. 일 실시양태에서, 에스테르화된 글루타민은 유리 아민이다. 다른 실시양태에서, 에스테르화된 글루타민은 산 부가염이다. 특정 실시양태에서, 에스테르화된 글루타민은 염산염이다.

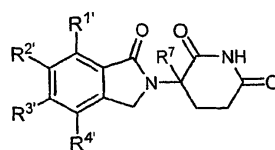
또다른 실시양태에서, 본 발명은, (1) 글루타민의 α -아미노기를 보호하는 단계; (2) N-보호된 글루타민을 에스테르화하는 단계; (3) 에스테르화된 글루타민의 α -아미노기를 탈보호하는 단계; (4) N-탈보호된 글루타민 에스테르를 임의로 치환된 2-할로알킬벤조에이트와 커플링하는 단계; (5) 하나 이상의 단계에서 커플링 생성물 상의 하나 이상의 벤조 치환체를 다른 치환체(들)로 변환하는 단계; 및 (6) 변환 생성물을 고리화하는 단계를 포함하는, 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린의 제조 방법을 제공한다. 일 실시양태에서, N-탈보호된 글루타민 에스테르는 유리 아민이다. 다른 실시양태에서, N-탈보호된 글루타민 에스테르는 산 부가염이다. 특정 실시양태에서, N-탈보호된 글루타민 에스테르는 염산염이다.

또다른 실시양태에서, 본 발명은, (1) 글루타민을 에스테르화하는 단계; (2) 에스테르화된 글루타민을 임의로 치환된 2-할로알킬벤조에이트와 커플링하는 단계; (3) 하나 이상의 단계에서 커플링 생성물 상의 하나 이상의 벤조 치환체를 다른 치환체(들)로 변환하는 단계; 및 (4) 변환 생성물을 고리화하는 단계를 포함하는, 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린의 제조 방법을 제공한다. 일 실시양태에서, 에스테르화된 글루타민은 유리 아민이다. 다른 실시양태에서, 에스테르화된 글루타민은 산 부가염이다. 특정 실시양태에서, 에스테르화된 글루타민은 염산염이다.

일 실시양태에서, 본 발명은,

- (1) (a) 글루타민 에스테르 또는 그의 염을 임의로 치환된 2-할로알킬벤조에이트와 커플링하는 단계;
- (b) 커플링 생성물을 고리화하는 단계; 및
- (c) 임의로는 하나 이상의 단계에서 고리화 생성물의 하나 이상의 벤조 치환체를 다른 치환체(들)로 변환하는 단계의 순서, 또는
- (2) (a) 글루타민 에스테르 또는 그의 염을 임의로 치환된 2-할로알킬벤조에이트와 커플링하는 단계;
- (b) 하나 이상의 단계에서 커플링 생성물의 하나 이상의 벤조 치환체를 다른 치환체(들)로 변환하는 단계; 및
- (c) 변환 생성물을 고리화하는 단계의 순서를 양자택일하여 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체의 제조 방법에 관한 것이다.

화학식 I



식 중,

각각의 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ 및 $R^{4'}$ 는 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알콕시, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NHProtG}^2$ 또는 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 이고;

각각의 R^5 및 R^6 은 각 경우에 독립적으로 수소 또는 알킬이며;

R^7 은 수소, 할로, 알킬 또는 벤질이고;

ProtG²는 적합한 N-보호기이다.

상기 실시양태에서, 글루타민의 α-아미노기는, 예를 들어 아미드 (예를 들어, 트리플루오로아세트아미드)로서 또는 카르바메이트 (예를 들어, Cbz, Boc 또는 Fmoc 카르바메이트)로서 보호될 수 있다. N-보호기는 촉매적 수소첨가분해에 의해 (예를 들어, Cbz 카르바메이트의 경우), 산성 조건 하에 (예를 들어, Boc 카르바메이트의 경우), 또는 염기성 조건 하에 (예를 들어, Fmoc 카르바메이트 또는 트리플루오로아세트아미드의 경우)를 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 방법으로 제거할 수 있다. N-보호된 또는 N-비보호된 글루타민의 카르복실기는, 예를 들어 알킬 또는 벤질 에스테르로서 에스테르화될 수 있다. 다양한 에스테르화 방법이 공지되어 있다. 예를 들어, 에스테르화는 산성 조건 하에 상응하는 알콜 중에서 수행할 수 있다. 상응하는 알콜을, 예를 들어 카르보다이미드와 같은 활성화제의 존재 하에 사용하여 에스테르화할 수도 있다. 에스테르화는 염기성 조건 하에 상응하는 알킬 또는 벤질 할라이드를 사용하여 수행할 수도 있다.

글루타민 에스테르 또는 그의 염은 염기성 조건 하에 임의로 치환된 2-할로알킬벤조에이트에 커플링할 수 있다. 임의로 치환된 2-할로알킬벤조에이트는, 예를 들어 자유 라디칼 조건 하에 적절한 할로겐화제를 사용하여 상응하는 임의로 치환된 2-알킬벤조에이트를 할로겐화함으로써 생성할 수 있다. 2,6-피페리딘디온 잔기를 형성하는 고리화는 수용기로서 에스테르기를 사용하여 산성 또는 염기성 조건 하에 수행할 수 있다. 고리화는 수용기로서 카르복실기를 사용하여 활성화제 (예를 들어, 티오닐 클로라이드, 옥살릴 클로라이드, CDI 등)의 존재 하에 수행할 수도 있다. 벤조 치환체의 각종 가능한 변환 중, 벤조 -NO₂기를 -NH₂기로 환원시킬 수 있고, 보호된 벤조-NHProtG²기를 탈블록킹하여 -NH₂기를 얻을 수 있다.

또다른 실시양태에서, 본 발명은 반응식 1에 기재된 바와 같은 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린의 제조 방법을 제공한다. 이들 실시양태에서,

(a) 각각의 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ 및 $R^{4'}$ 는 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알콕시, -CF₃, -CN, -NO₂, -NHProtG² 또는 -NR⁵R⁶이고;

(b) 각각의 R^5 및 R^6 은 각 경우에 독립적으로 수소 또는 알킬이며;

(c) R^7 은 수소, 할로, 알킬 또는 벤질이고;

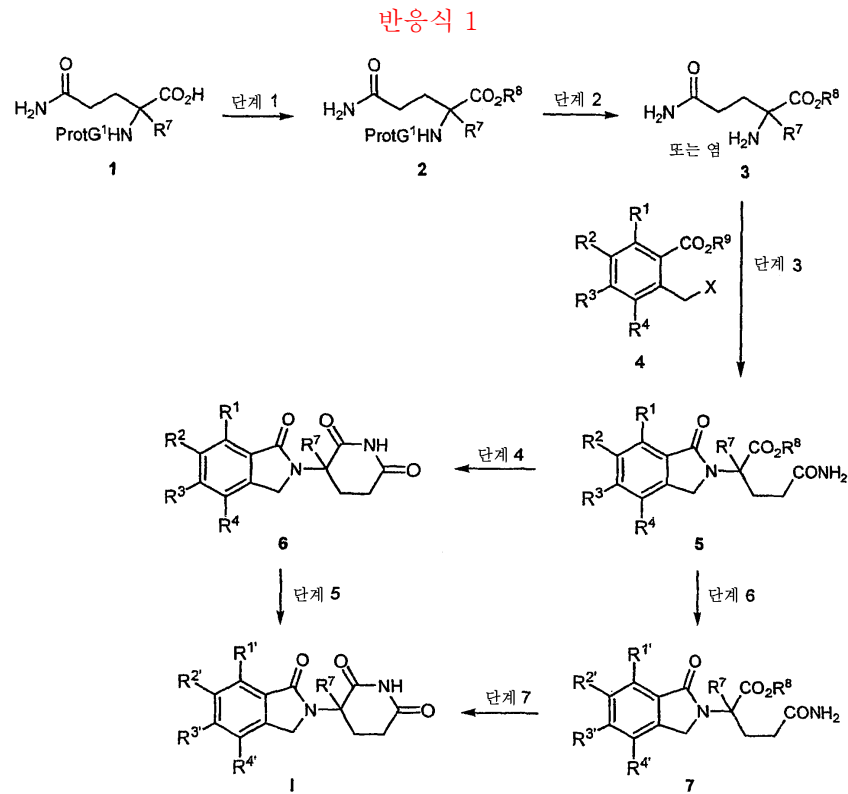
(d) R^8 은 수소, 알킬 또는 벤질이며;

(e) R^9 는 알킬이고;

(f) X는 할로이며;

(g) 각각의 ProtG¹ 및 ProtG²는 각 경우에 독립적으로 적합한 N-보호기이다.

$R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ 및 $R^{4'}$ 는 하나 이상의 단계에서 R^1 , R^2 , R^3 및/또는 R^4 치환체 중 하나 이상이 각각 상응하는 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ 및/또는 $R^{4'}$ 치환체로 임의로 변환됨을 가리킨다.



반응식 1의 일 실시양태에서,

- (a) 각각의 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ 및 $R^{4'}$ 는 각 경우에 독립적으로 수소, 저분자량 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, $-NO_2$, $-NHProtG^2$ 또는 $-NR^5R^6$ 이고;
- (b) 각각의 R^5 및 R^6 은 각 경우에 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이며;
- (c) R^7 은 수소 또는 저급 알킬이고;
- (d) R^8 은 수소, 저급 알킬 또는 벤질이며;
- (e) R^9 는 저급 알킬이고;
- (f) X는 고분자량 할로이며;
- (g) 각각의 $ProtG^1$ 및 $ProtG^2$ 는 각 경우에 독립적으로 적합한 아실 N-보호기이다.

반응식 1의 다른 실시양태에서,

- (a) 각각의 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 각 경우에 독립적으로 수소, $-NO_2$ 또는 $-NHProtG^2$ 이고;
- (b) 각각의 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ 및 $R^{4'}$ 는 각 경우에 독립적으로 수소, $-NHProtG^2$ 또는 $-NH_2$ 이며;
- (c) R^7 은 수소 또는 메틸이고;

(d) R^8 은 수소 또는 메틸이며;

(e) R^9 는 메틸이고;

(f) X는 브로모이며;

(g) $ProtG^1$ 은 Cbz 또는 Boc이고;

(h) $ProtG^2$ 는 Cbz, Boc, 포르밀, 아세틸, 트리플루오로아세틸 또는 피발로일이다.

일 실시양태에서, 본 발명은,

(1) (a) 화학식 5의 화합물을 고리화하는 단계; 및

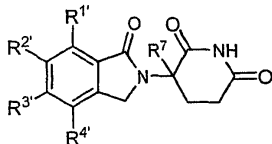
(b) 임의로는 하나 이상의 단계에서 화학식 6의 고리화 생성물의 R^1, R^2, R^3 및/또는 R^4 치환체 중 하나 이상을 각각 화학식 I의 화합물의 상응하는 $R^{1'}, R^{2'}, R^{3'}$ 및/또는 $R^{4'}$ 치환체 중 하나 이상으로 변환하는 단계의 순서, 또는

(2) (a) 하나 이상의 단계에서 화학식 5의 화합물의 R^1, R^2, R^3 및/또는 R^4 치환체 중 하나 이상을 각각 화학식 7의 화합물의 상응하는 $R^{1'}, R^{2'}, R^{3'}$ 및/또는 $R^{4'}$ 치환체 중 하나 이상으로 변환하는 단계; 및

(b) 화학식 7의 변환 생성물을 고리화하는 단계의 순서

를 양자택일하여 포함하는, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체의 제조 방법에 관한 것이다.

<화학식 I>



식 중,

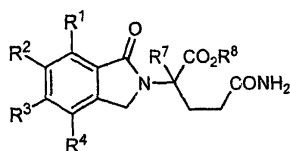
각각의 $R^{1'}, R^{2'}, R^{3'}$ 및 $R^{4'}$ 는 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알콕시, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NHProtG^2$ 또는 $-NR^5R^6$ 이고;

각각의 R^5 및 R^6 은 각 경우에 독립적으로 수소 또는 알킬이며;

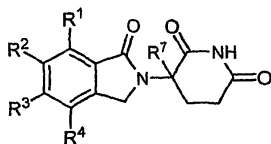
R^7 은 수소, 할로, 알킬 또는 벤질이고;

$ProtG^2$ 는 적합한 N-보호기이다.

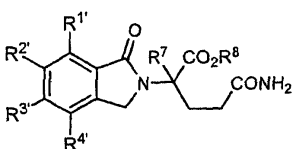
<화학식 5>



<화학식 6>



<화학식 7>



식 중, (1) 및 (2)의 단계 순서 양자 모두에서 달리 언급하지 않는 한,

각각의 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알콕시, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NHProtG}^2$ 또는 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 이고;

각각의 R^5 및 R^6 은 각 경우에 독립적으로 수소 또는 알킬이며;

R^7 은 수소, 할로, 알킬 또는 벤질이고;

R^8 은 순서 (1)의 경우에는 알킬 또는 벤질이고, 순서 (2)의 경우에는 수소, 알킬 또는 벤질이며;

ProtG^2 는 적합한 N-보호기이다.

반응식 1의 일 실시양태에서, 단계 1에서 N-보호된 글루타민 1을 에스테르화한다. N-보호된 글루타민은 상업적으로 입수가능하거나, 또는 당업계에 공지된 바와 같은 글루타민의 α -아미노기를 보호함으로써 제조할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [T. W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Ed., Wiley, New York, 1999] 참조). 일 실시양태에서, ProtG^1 은 적합한 N-보호기이고, R^8 은 저급 알킬 또는 벤질이다. 특정 실시양태에서, ProtG^1 은 Cbz이고, R^8 은 메틸이다. R^8 의 선택 및 에스테르화의 조건은 특히 N-블록킹기의 특성에 따라 달라진다. 일 실시양태에서, ProtG^1 은 Fmoc이고, R^8 은 t-부틸이고, 에스테르화는 2-메틸-프로프-1-엔 및 촉매량의 산을 사용하여 수행한다. 다른 실시양태에서, ProtG^1 은 Boc이고, R^8 은 메틸이고, 에스테르화는 MeI 및 DBU를 사용하여 수행한다.

또다른 실시양태에서, ProtG^1 은 Cbz이고, R^8 은 저급 알킬이고, 에스테르화는 산성 조건 하에 상응하는 저급 알콜 중에서 수행한다. 추가의 실시양태에서, 에스테르화는 촉매량의 활성화제(들)의 존재 하에 저급 알콜 중에서 수행한다. 특정 실시양태에서, 활성화제는 TMSCl이다. 다른 특정 실시양태에서, 활성화제는 아세틸 클로라이드이다. 또다른 특정 실시양태에서, 활성화제는 TMSCl 및 아세틸 클로라이드이다. 일 실시양태에서, 저급 알콜 중에서의 에스테르화는 승온에서 수행한다. 특정 실시양태에서, 저급 알콜 중에서의 에스테르화는 저급 알콜이 환류되는 온도에서 수행한다. 저급 알콜 중에서의 에스테르화는 일반적으로 반응이 실질적으로 완료될 때까지 수행한다. 일 실시양태에서, 저급 알콜 중에서의 에스테르화는 약 4시간 이상 동안 수행한다. 특정 실시양태에서, ProtG^1 은 Cbz이고, R^8 은 메틸이고, 에스테르화는 메탄올 중에서 수행한다.

반응식 1의 단계 2에서, 에스테르 2의 N-보호기를 절단한다. 일 실시양태에서, N-탈보호된 에스테르 3은 유리 아민이다. 다른 실시양태에서, N-탈보호된 에스테르 3은 산 부가염이다. 특정 실시양태에서, N-탈보호된 에스테르 3은 염산염이다. ProtG¹ 및 N-블록킹기 절단에 대한 조건의 선택은 특히 에스테르기 R⁸의 특성에 따라 달라진다. 일 실시양태에서, R⁸은 저급 알킬 또는 벤질이고, ProtG¹은 Boc이고, N-Boc기는 산성 조건 하에 절단한다. 특정 실시양태에서, N-Boc기는 TFA를 사용하여 절단한다. 다른 특정 실시양태에서, N-Boc기는 HCl을 사용하여 절단한다. 다른 실시양태에서, R⁸은 t-부틸이고, ProtG¹은 Fmoc이고, N-Fmoc기는 염기성 조건 하에 절단한다. 일 실시양태에서, N-Fmoc기는 피페리딘을 사용하여 절단한다.

추가 실시양태에서, R⁸은 저급 알킬이고, ProtG¹은 Cbz이고, N-Cbz기는 수소 하에 촉매적 수소첨가분해에 의해 절단한다. 일 실시양태에서, N-Cbz기는 금속 촉매를 사용하여 절단한다. 추가 실시양태에서, 금속 촉매는 Pd 촉매이다. 특정 실시양태에서, 촉매는 5% Pd/C이다. 다른 특정 실시양태에서, 촉매는 10% Pd/C이다. 수소첨가분해는 일반적으로 반응이 실질적으로 완료되도록 유도하는 수소압 하에 수행한다. 일 실시양태에서, 수소첨가분해는 약 40 내지 50 psi의 수소압 하에 수행한다. 일 실시양태에서, 수소첨가분해는 양성자성 용매 중에서 수행한다. 추가 실시양태에서, 양성자성 용매는 저급 알콜이다. 특정 실시양태에서, 용매는 메탄올이다. 다른 특정 실시양태에서, 용매는 에탄올이다. 다른 실시양태에서, 수소첨가분해는 비양성자성 용매 중에서 수행한다. 특정 실시양태에서, 비양성자성 용매는 에틸 아세테이트이다. 다른 실시양태에서, 수소첨가분해는 양성자성 용매와 비양성자성 용매의 혼합물 중에서 수행한다. 일 실시양태에서, 양성자성 용매와 비양성자성 용매의 혼합물은 메탄올 및 에틸 아세테이트를 포함한다. 다른 특정 실시양태에서, 양성자성 용매와 비양성자성 용매의 혼합물은 에탄올 및 에틸 아세테이트를 포함한다. 일 실시양태에서, 수소첨가분해는 첨가된 산의 부재 하에 수행한다. 다른 실시양태에서, 수소첨가분해는 첨가된 산의 존재 하에 수행한다. 특정 실시양태에서, 첨가된 산은 HCl이다. 수소첨가분해는 일반적으로 반응이 실질적으로 완료될 때까지 수행한다. 일 실시양태에서, 수소첨가분해는 약 3시간 이상 동안 수행한다.

반응식 1의 다른 실시양태에서, 에스테르 3은 아미노 및 카르복실기가 비보호된 글루타민으로부터 직접 형성할 수 있다. 일 실시양태에서, 에스테르 3은 유리 아민이다. 다른 실시양태에서, 에스테르 3은 산 부가염이다. 특정 실시양태에서, 에스테르 3은 염산염이다. 일 실시양태에서, R⁸은 저급 알킬이고, 에스테르화는 산성 조건 하에 상응하는 저급 알콜 중에서 수행한다. 추가 실시양태에서, 에스테르화는 촉매량의 활성화제(들)의 존재 하에 저급 알콜 중에서 수행한다. 특정 실시양태에서, 활성화제는 TMSCl이다. 다른 특정 실시양태에서, 활성화제는 아세틸 클로라이드이다. 또다른 특정 실시양태에서, 활성화제는 TMSCl 및 아세틸 클로라이드이다. 일 실시양태에서, 저급 알콜 중에서의 에스테르화는 승온에서 수행한다. 특정 실시양태에서, 저급 알콜 중에서의 에스테르화는 저급 알콜이 환류되는 온도에서 수행한다. 저급 알콜 중에서의 에스테르화는 일반적으로 반응이 실질적으로 완료될 때까지 수행한다. 일 실시양태에서, 저급 알콜 중에서의 에스테르화는 약 4시간 이상 동안 수행한다. 특정 실시양태에서, R⁸은 메틸이고, 에스테르화는 메탄올 중에서 수행한다. 또한, 에스테르 3의 산 부가염은 상업적으로 입수가능할 수 있고, 예컨대 글루타민 메틸 에스테르 염산염이 있다.

반응식 1의 단계 3에서, 벤질 할라이드 4를 일 실시양태에서는 유리 아민 3에, 또는 다른 실시양태에서는 산 부가염 3에 커플링한다. 일 실시양태에서, 커플링은 염기의 존재 하에 수행한다. 일 실시양태에서, 염기는 알킬 아민이다. 특정 실시양태에서, 염기는 NEt₃이다. 추가 실시양태에서, 염기는 iPrEt₂N이다. 다른 실시양태에서, 염기는 카르보네이트 또는 비카르보네이트이다. 특정 실시양태에서, 염기는 NaHCO₃이다. 또다른 실시양태에서, 염기는 피리딘이다. 특정 실시양태에서, 염기는 4-DMAP이다. 일 실시양태에서, 커플링은 극성 용매 중에서 수행한다. 추가 실시양태에서, 극성 용매는 비양성자성이다. 특정 실시양태에서, 용매는 DMF이다. 다른 특정 실시양태에서, 용매는 아세트니트릴이다. 또다른 특정 실시양태에서, 용매는 THF이다. 일 실시양태에서, 커플링은 주변 온도에서 수행한다. 다른 실시양태에서, 커플링은 승온에서 수행한다. 특정 실시양태에서, 커플링은 용매가 환류되는 온도에서 수행한다. 커플링은 일반적으로 반응이 실질적으로 완료될 때까지 수행한다. 일 실시양태에서, 커플링은 약 1시간 이상 동안 수행한다.

벤질 할라이드 4는 상응하는 임의로 치환된 2-알킬벤조에이트를 할로젠화함으로써 생성할 수 있다. 일 실시양태에서, X는 할로이다. 다른 실시양태에서, X는 고분자량 할로이다. 특정 실시양태에서, X는 브로모이고, 벤질 브로마이드 4는 라디칼 개시제의 존재 하에 브롬화제를 사용하여 상응하는 임의로 치환된 2-알킬벤조에이트를 브롬화함으로써 제조한다. 특

정 실시양태에서, 브롬화제는 NBS이다. 특정 실시양태에서 라디칼 개시제는 빛이고, 다른 특정 실시양태에서는 VAZO (등록상표) (즉, 1,1'-아조비스-(시클로헥산카르보니트릴))이다. 일 실시양태에서, R⁹는 저급 알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁹는 메틸이다.

반응식 1에서 공통의 중간체 5로부터, 2,6-피페리딘디온 고리를 형성하는 고리화 및 하나 이상의 단계에서 하나 이상의 벤조 치환체 R¹, R², R³, 및/또는 R⁴의 임의적 변환은 상이한 순서로 수행할 수 있다. 일 실시양태에서는, 단계 4에서 고리화를 수행한 후에 단계 5에서 하나 이상의 벤조 치환체를 임의로 변환 (하나 이상의 단계를 포함할 수 있음)한다. 화합물 6 및 I은 모두 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린이다.

일 실시양태에서, 반응식 1의 단계 4에서의 고리화는 수용기로서 에스테르기를 사용하여 수행한다. 일 실시양태에서, R⁸은 저급 알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁸은 메틸이다. 일 실시양태에서, 고리화는 산의 존재 하에 수행한다. 추가의 실시양태에서는, 촉매량의 산을 사용한다. 특정 실시양태에서, 산은 p-TsOH이다. 일 실시양태에서, 산성 조건 하에서의 고리화는 비양성자성 용매 중에서 수행한다. 추가의 실시양태에서, 비양성자성 용매는 비극성이다. 특정 실시양태에서, 용매는 톨루엔이다. 일 실시양태에서, 고리화는 주변 온도에서 수행한다. 다른 실시양태에서, 고리화는 승온에서 수행한다. 특정 실시양태에서, 고리화는 용매가 환류되는 온도에서 수행한다.

다른 실시양태에서, 수용기로서 에스테르기를 사용하는 고리화는 염기의 존재 하에 수행한다. 일 실시양태에서, 염기는 알콕시드이다. 추가의 실시양태에서, 염기는 입체적으로 벌기한 알콕시드이다. 특정 실시양태에서, 염기는 KO^tBu이다. 다른 실시양태에서, 염기는 카르보네이트이다. 특정 실시양태에서, 염기는 K₂CO₃이다. 일 실시양태에서, 염기성 조건 하에서의 고리화는 비양성자성 용매 중에서 수행한다. 추가의 실시양태에서, 비양성자성 용매는 극성이다. 특정 실시양태에서, 용매는 THF이다. 다른 특정 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴이다. 고리화는 일반적으로 반응이 실질적으로 완료되도록 유도하는 온도에서 수행한다. 일 실시양태에서, 고리화는 주변 온도에서 수행한다. 다른 실시양태에서, 고리화는 주변 온도 미만의 온도에서 수행한다. 특정 실시양태에서, 고리화는 약 0 내지 5℃에서 수행한다. 또다른 실시양태에서, 고리화는 승온에서 수행한다. 특정 실시양태에서, 고리화는 용매가 환류되는 온도에서 수행한다. 고리화는 일반적으로 반응이 실질적으로 완료될 때까지 수행한다. 일 실시양태에서, 고리화는 약 0.5시간 이상 동안 수행한다.

다른 실시양태에서, 고리화는 수용기로서 카르복실기를 사용하여 (즉, R⁸이 수소임) 수행한다. 일 실시양태에서, 고리화는 카르복실기를 활성화시키는 활성화제를 사용하여 수행한다. 특정 실시양태에서, 활성화제는 티오닐 클로라이드이다. 다른 특정 실시양태에서, 활성화제는 CDI이다. 다른 실시양태에서, 고리화는 제2 활성화제의 존재 하에 수행한다. 특정 실시양태에서, 제2 활성화제는 4-DMAP이다. 일 실시양태에서, 고리화는 염기의 존재 하에 수행한다. 일 실시양태에서, 염기는 알킬 아민이다. 특정 실시양태에서, 염기는 NEt₃이다. 추가의 실시양태에서, 염기는 iPrEt₂N이다. 다른 실시양태에서, 염기는 피리딘 군의 아민에 속한다. 특정 실시양태에서, 염기는 피리딘이다. 다른 실시양태에서, 고리화는 염기의 혼합물의 존재 하에 수행한다. 일 실시양태에서, 염기의 혼합물은 알킬 아민 및 피리딘 군의 아민에 속하는 아민을 포함한다. 특정 실시양태에서, 염기의 혼합물은 NEt₃ 및 피리딘이다. 일 실시양태에서, 고리화는 비양성자성 용매 중에서 수행한다. 추가의 실시양태에서, 비양성자성 용매는 극성이다. 특정 실시양태에서, 용매는 DCM이다. 다른 특정 실시양태에서, 용매는 THF이다. 고리화는 일반적으로 반응이 실질적으로 완료되도록 유도하는 온도에서 수행한다. 일 실시양태에서, 고리화는 주변 온도 이하의 온도 범위에서 수행한다. 특정 실시양태에서, 고리화는 약 -30℃ 내지 주변 온도에서 수행한다. 다른 실시양태에서, 고리화는 승온에서 수행한다. 특정 실시양태에서, 고리화는 용매가 환류되는 온도에서 수행한다. 고리화는 일반적으로 반응이 실질적으로 완료될 때까지 수행한다. 일 실시양태에서, 고리화는 약 3시간 이상 동안 수행한다.

수용기로서 카르복실기를 사용하는 고리화가 요망되는 경우, 카르복실기는, 특히 에스테르기의 특성 및 중간체 5 중의 다른 관능기의 특성에 따라 아민 또는 산 부가염 3을 벤질 할라이드 4에 커플링한 후에 다양한 방법으로 에스테르기로부터 생성할 수 있다. 일 실시양태에서, R⁸은 벤질이고, 벤질 에스테르는 촉매를 사용한 수소첨가분해에 의해 카르복실기로 전환된다. 일 실시양태에서, 촉매는 금속 촉매이다. 추가의 실시양태에서 촉매는 Pd 촉매이고, 특정 실시양태에서는 Pd/C 촉매이다. 다른 실시양태에서, R⁸은 t-부틸이고, t-부틸 에스테르는 산의 존재 하에 카르복실기로 전환된다. 특정 실시양태에서 산은 TFA이고, 다른 특정 실시양태에서는 HCl이다. 또다른 실시양태에서, R⁸은 저급 알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁸은 메틸이다. 일 실시양태에서, 저급 알킬 에스테르는 산 및 물의 존재 하에 카르복실기로 전환된다. 다른 실시양태에서, 저급 알킬 에스테르는 염기의 존재 하에 (적절한 산성화 후처리 후에) 카르복실기로 전환된다. 일 실시양태에서, 염기는 수산화물이다. 특정 실시양태에서 염기는 LiOH이고, 다른 특정 실시양태에서는 NaOH이며, 또다른 특정 실시양태에서는 KOH이다.

라세미 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린이 요망되는 경우, 염기성 조건 하에 수용기로서 에스테르기를 사용하는 고리화의 수행은 이점을 제공한다. 염기는 R^7 이 결합된 임의의 키랄 입체중심 (여기서, R^7 은 수소임)을 라세미화할 수 있다. 역으로, 거울상이성질체적으로 순수한 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린이 요망되는 경우에는, 산성 조건 하에 수용기로서 에스테르기를 사용하거나, 또는 활성화제(들)의 존재하에 수용기로서 카르복실기를 사용하는 고리화의 수행이 유리할 수 있다. 이들 두가지 후자의 시나리오에서는, 반응 조건이 R^7 이 결합된 임의의 키랄 입체중심의 입체화학을 유지시킬 수 있다.

글루타르이미드 고리를 형성하는 고리화 후, 하나 이상의 단계에서 하나 이상의 벤조 R^1 , R^2 , R^3 및/또는 R^4 치환체를 각각 상응하는 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ 및/또는 $R^{4'}$ 치환체로 임의로 변환할 수 있다 (반응식 1의 단계 5로서 요약됨). 일 실시양태에서, R^1 , R^2 , R^3 또는 R^4 중 하나는 $-NO_2$ 이고, 이것은 각각 상응하는 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ 또는 $R^{4'}$ 의 $-NH_2$ 로 환원된다. 특정 실시양태에서, R^4 는 $-NO_2$ 이고, 이것은 $R^{4'}$ 의 $-NH_2$ 로 환원된다. 일 실시양태에서, $-NO_2$ 에서 $-NH_2$ 로의 환원은 금속 촉매를 사용하여 수소 하에 수행한다. 추가의 실시양태에서, 촉매는 Pd 촉매이다. 특정 실시양태에서, 촉매는 10% Pd/C이다. 다른 특정 실시양태에서, 촉매는 5% Pd/C이다. 일 실시양태에서, 환원은 양성자성 용매 중에서 수행한다. 추가의 실시양태에서 양성자성 용매는 알콜이고, 일 실시양태에서는 저급 알콜이다. 특정 실시양태에서 용매는 에탄올이고, 다른 특정 실시양태에서는 메탄올이다. 다른 실시양태에서, 용매는 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 이소부탄올 또는 t-부탄올이다. 다른 실시양태에서, 환원은 비극성, 비양성자성 용매 중에서 수행한다. 특정 실시양태에서, 용매는 1,4-디옥산이다. 또다른 실시양태에서, 환원은 극성, 비양성자성 용매 중에서 수행한다. 특정 실시양태에서, 용매는 아세톤이다. 다른 실시양태에서, 용매는 DMSO, DMF 또는 THF이다. 환원은 일반적으로 반응이 실질적으로 완료되도록 유도하는 수소압에서 수행한다. 특정 실시양태에서, 환원은 약 40 내지 50 psi의 수소압에서 수행한다. 일 실시양태에서, 환원은 주변 온도에서 수행한다. 환원은 일반적으로 반응이 실질적으로 완료될 때까지 수행한다. 일 실시양태에서, 환원은 약 2시간 이상 동안 수행한다.

다른 실시양태에서, R^1 , R^2 , R^3 또는 R^4 중 하나는 $-NHProtG^2$ 이고, 이것은 탈보호되어 각각 상응하는 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ 또는 $R^{4'}$ 의 $-NH_2$ 를 형성한다. 특정 실시양태에서, R^4 는 $-NHProtG^2$ 이고, 이것은 탈보호되어 $R^{4'}$ 의 $-NH_2$ 를 형성한다. 일 실시양태에서, 벤조 $-NHProtG^2$ 치환체의 보호기 $ProtG^2$ 는 아실기이고, 이것은 온화한 조건 하에 선택적으로 제거가능하다. 특정 실시양태에서 $ProtG^2$ 는 포르밀이고, 다른 특정 실시양태에서는 아세틸이다. 추가의 실시양태에서, $ProtG^2$ 는 카르보닐기에 대한 α 위치에서 분지화된 저급 알카노일기이다. 특정 실시양태에서 $ProtG^2$ 는 피발로일이고, 다른 특정 실시양태에서는 트리플루오로아세틸이다. 특정 실시양태에서, 벤조 $-NHC(O)CF_3$ 는 염기성 조건 하에 탈블록킹된다. 다른 실시양태에서, $-NHProtG^2$ 는 카르바메이트이다. 특정 실시양태에서 $ProtG^2$ 는 Boc이고, 다른 특정 실시양태에서는 Cbz이다. 특정 실시양태에서, 벤조 $-NHBoc$ 기는 산성 조건 하에 탈보호되고, 벤조 $-NHCbz$ 기는 촉매를 사용한 수소첨가분해에 의해 탈블록킹된다.

$ProtG^2$ 의 선택은 특히 보호기의 절단이 요망되지 않는 반응 조건 하에서의 보호기의 안정성, 및 보호기의 제거가 요구되는 조건 하에서의 다른 관능기의 안정성에 따라 달라진다. $ProtG^2$ 및 이를 제거하는 조건의 다양한 선택이 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [T. W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Ed., Wiley, New York, 1999]에 기재되어 있는 바와 같다. 벤조 $-NHProtG^2$ 치환체(들)로 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린은 생물학적 특성을 나타낼 수도 있고, 따라서 $ProtG^2$ 의 제거가 요망되지 않을 수 있다.

별법으로, 반응식 1에서 공통의 중간체 5로부터, 하나 이상의 단계에서 하나 이상의 벤조 R^1 , R^2 , R^3 및/또는 R^4 치환체를 각각 상응하는 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ 및/또는 $R^{4'}$ 치환체로 변환한 후에 (단계 6으로서 요약됨) 단계 7에서 옥소이소인돌린 7을 고리화하여 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린 I을 형성할 수 있다. 단계 4에서의 고리화 및 단계 5에서의 벤조 치환체(들)의 변환에 대한 상기 기재 및 단계 4 및 5에 대해 본원에 기재된 추가의 실시양태가 일반적으로 단계 6에서의 벤조 치환체(들)의 변환 및 단계 7에서의 고리화에 적용된다. 또한, 고리화를 수용기로서 카르복실기를 사용하여 단계 7에서 수행하는 경우, R^8 이 수소인 화합물 7을 R^8 이 알킬 또는 벤질인 상응하는 화합물 7로부터 생성할 수 있다.

고리화를 수행한 후에 벤조 치환체(들)을 전환할지, 또는 벤조 치환체(들)의 전환을 수행한 후에 고리화할지는 다양한 요인에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 벤조 치환체의 변환이 요망되는 고리화 조건과 상용성이 아닌 다른 치환체를 형성하는 경우에는, 단계 4에서 고리화를 수행한 후에 단계 5에서 벤조 치환체를 변환하는 것이 바람직할 수 있다.

반응식 2는 모노-벤조-치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린의 합성에 대한 특정 실시양태를 나타낸다. 이들 실시양태에서,

(a) 각각의 R^1 및 R^2 는 각 경우에 독립적으로 할로, 알킬, 알콕시, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NHProtG^2$ 또는 $-NR^5R^6$ 이고, 벤조 고리 상의 임의의 위치를 차지할 수 있고;

(b) 각각의 R^5 및 R^6 은 각 경우에 독립적으로 수소 또는 알킬이며;

(c) R^7 은 수소, 할로, 알킬 또는 벤질이고;

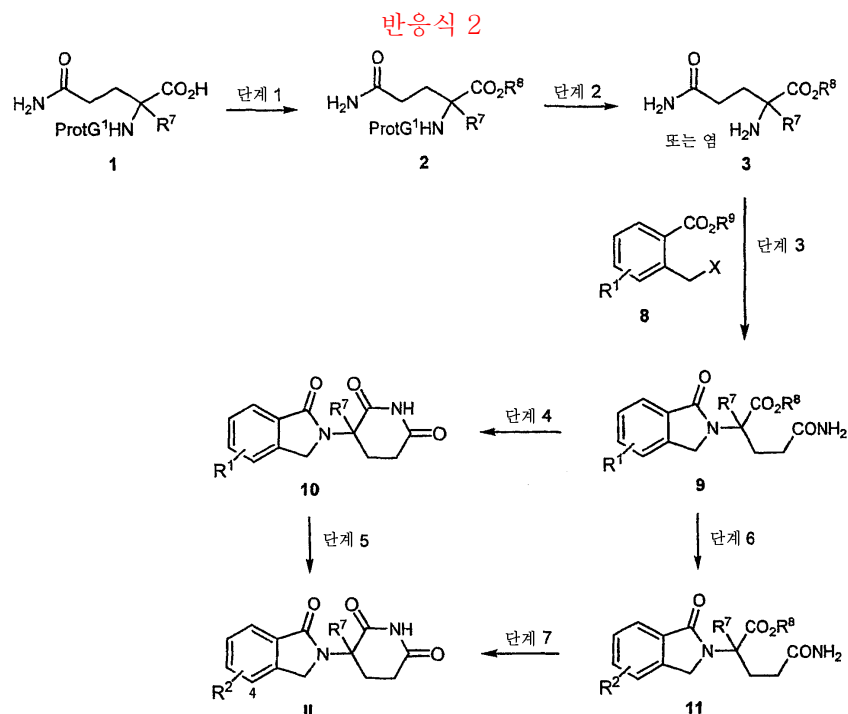
(d) R^8 은 수소, 알킬 또는 벤질이며;

(e) R^9 는 알킬이고;

(f) X는 할로이며;

(g) 각각의 $ProtG^1$ 및 $ProtG^2$ 는 각 경우에 독립적으로 적합한 N-보호기이다.

R^2 는 R^1 이 R^2 로 임의로 변환될 수 있음을 나타낸다.



반응식 2의 일 실시양태에서,

(a) 각각의 R^1 및 R^2 는 각 경우에 독립적으로 저분자량 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, $-NO_2$, $-NHProtG^2$ 또는 $-NR^5R^6$ 이고, 벤조 고리 상의 임의의 위치를 차지할 수 있고;

- (b) 각각의 R^5 및 R^6 은 각 경우에 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이며;
- (c) R^7 은 수소 또는 저급 알킬이고;
- (d) R^8 은 수소, 저급 알킬 또는 벤질이며;
- (e) R^9 는 저급 알킬이고;
- (f) X는 고분자량 할로이며;
- (g) 각각의 $ProtG^1$ 및 $ProtG^2$ 는 각 경우에 독립적으로 적합한 아실 N-보호기이다.

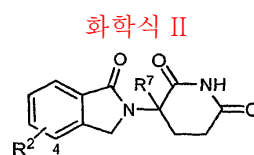
반응식 2의 다른 실시양태에서,

- (a) R^1 은 $-NO_2$ 또는 $-NHProtG^2$ 이고, 벤질 고리 상의 임의의 위치를 차지할 수 있고;
- (b) R^2 는 $-NH_2$ 이고, R^1 과 동일한 벤조 고리 상의 위치를 차지하며;
- (c) R^7 은 수소 또는 메틸이고;
- (d) R^8 은 수소 또는 메틸이며;
- (e) R^9 는 메틸이고;
- (f) X는 브로모이며;
- (g) $ProtG^1$ 은 Cbz 또는 Boc이고;

(h) $ProtG^2$ 는 Cbz, Boc, 포르밀, 아세틸, 트리플루오로아세틸 또는 피발로일이다.

일 실시양태에서, 본 발명은,

- (1) (a) 화학식 9의 화합물을 고리화하는 단계; 및
- (b) 임의로는 화학식 10의 고리화 생성물의 R^1 치환체를 화학식 II의 화합물의 R^2 치환체로 변환하는 단계의 순서, 또는
- (2) (a) 화학식 9의 화합물의 R^1 치환체를 화학식 11의 화합물의 R^2 치환체로 변환하는 단계; 및
- (b) 화학식 11의 변환 생성물을 고리화하는 단계의 순서를 양자택일하여 포함하는, 하기 화학식 II의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체의 제조 방법에 관한 것이다.



식 중,

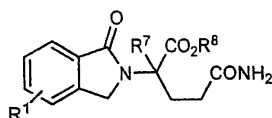
R^2 는 할로, 알킬, 알콕시, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NHProtG^2$ 또는 $-NR^5R^6$ 이고;

각각의 R^5 및 R^6 은 각 경우에 독립적으로 수소 또는 알킬이며;

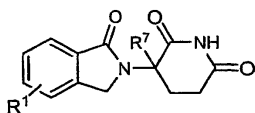
R^7 은 수소, 할로, 알킬 또는 벤질이고;

$ProtG^2$ 는 적합한 N-보호기이다.

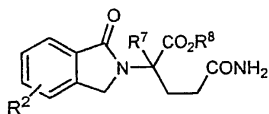
<화학식 9>



<화학식 10>



<화학식 11>



식 중, (1) 및 (2)의 단계 순서 양자 모두에서 달리 언급하지 않는 한,

각각의 R^1 및 R^2 는 각 경우에 독립적으로 할로, 알킬, 알콕시, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NHProtG^2$ 또는 $-NR^5R^6$ 이고;

각각의 R^5 및 R^6 은 각 경우에 독립적으로 수소 또는 알킬이며;

R^7 은 수소, 할로, 알킬 또는 벤질이고;

R^8 은 순서 (1)의 경우에는 알킬 또는 벤질이고, 순서 (2)의 경우에는 수소, 알킬 또는 벤질이며;

$ProtG^2$ 는 적합한 N-보호기이다.

반응식 1의 기재 및 반응식 1에 대해 본원에 기재된 추가의 실시양태가 일반적으로 반응식 2에 적용된다. 구체적으로, 반응식 1의 단계 1, 2, 3, 4, 5, 6 및 7의 기재 및 반응식 1에 대해 본원에 기재된 추가의 실시양태가 일반적으로 각각 반응식 2의 상응하는 단계 1, 2, 3, 4, 5, 6 및 7에 적용된다.

2,6-피페리딘디온 고리를 형성하는 고리화 및 벤조 치환체 R^1 에서 R^2 로의 임의적 변환은 반응식 2에서 공통의 중간체 9로부터 상이한 순서로 수행할 수 있다. 일 실시양태에서는, 단계 4에서 고리화를 수행한 후에 단계 5에서 벤조 치환체의 변환을 수행한다. 화학식 10 및 II 모두 모노-벤조-치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린이다. 다른 실시양태에서는, 단계 6에서 벤조 치환체를 변환한 후에 단계 7에서 고리화하여 화합물 II를 형성한다.

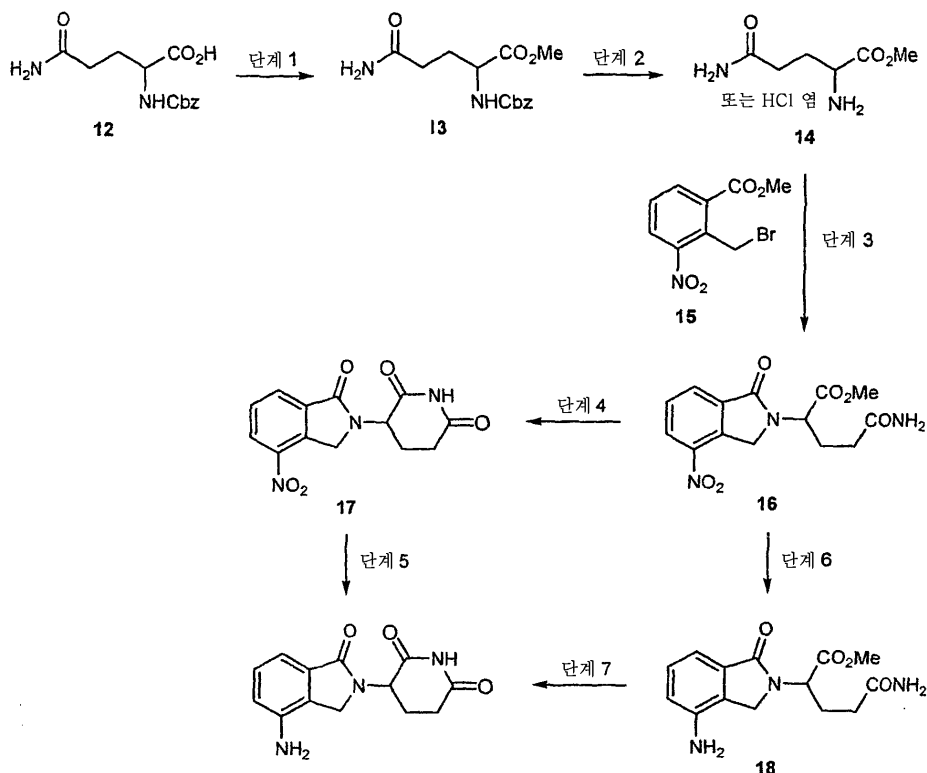
반응식 2의 단계 4 또는 단계 7에서의 글루타민 측쇄의 고리화는 다양한 방법으로 수행할 수 있다. 일 실시양태에서, 고리화는 수용기로서 에스테르기 (예를 들어, R^8 이 저급 알킬임)를 사용하여 산성 조건 하에 수행한다. 다른 실시양태에서, 고리화는 수용기로서 에스테르기 (예를 들어, R^8 이 저급 알킬임)를 사용하여 염기성 조건 하에 수행한다. 특정 실시양태에서, 산성 또는 염기성 조건 하에 R^8 은 메틸이다. 또다른 실시양태에서, 고리화는 수용기로서 카르복실기 (즉, R^8 이 수소임)를 사용하여 활성화제(들)의 존재 하에 수행한다.

고리화 조건의 선택은 특히 고리화 생성물의 요망되는 입체화학에 따라 달라진다. 염기성 조건 하에 수용기로서 에스테르기를 사용하는 고리화는 R^7 이 결합된 임의의 키랄 입체중심 (여기서, R^7 은 수소임)을 라세미화할 수 있다. 역으로, 산성 조건 하에 수용기로서 에스테르기를 사용하는 고리화, 또는 활성화제(들)의 존재하에 수용기로서 카르복실기를 사용하는 고리화는 R^7 이 결합된 임의의 키랄 입체중심의 입체화학을 유지시킬 수 있다.

요망되는 경우, 벤조 치환체 R^1 에서 R^2 로의 전환에는 많은 가능한 종류가 있다. 일 실시양태에서, R^1 은 $-\text{NO}_2$ 이고, 이것은 $-\text{NH}_2$ 로 환원된다. 특정 실시양태에서, R^1 은 4- NO_2 이고, 이것은 4- NH_2 로 환원된다. 일 실시양태에서, 벤조 니트로기의 환원은 금속 촉매에 의해 촉진된다. 추가의 실시양태에서 촉매는 Pd 촉매이고, 특정 실시양태에서는 Pd/C 촉매이다. 다른 실시양태에서, R^1 은 $-\text{NHProtG}^2$ 이고, 보호기 ProtG^2 는 절단되어 $-\text{NH}_2$ 를 형성한다. 특정 실시양태에서, R^1 은 4- NHProtG^2 이고 ProtG^2 는 제거되어 4- NH_2 를 형성한다. 또다른 실시양태에서, ProtG^2 는 Cbz이고, 이것은 금속 촉매를 사용한 수소첨가분해에 의해 제거된다. 추가의 실시양태에서 촉매는 Pd 촉매이고, 특정 실시양태에서는 Pd/C 촉매이다. 금속 촉매를 사용하여 벤조 $-\text{NO}_2$ 기를 $-\text{NH}_2$ 로 환원시키는 경우, 또는 금속 촉매를 사용하여 벤조 $-\text{NHCbz}$ 기를 탈블록킹하는 경우, 반응식 2의 단계 6에서 어느 한쪽의 변환을 수행한 후에 단계 7에서 고리화하는 것의 한가지 가능한 이점은, 이와 같이 함으로써 단계 4에서 고리화를 수행한 후에 단계 5에서 변환하는 경우에 비해 보다 적은 잔류 금속이 최종 생성물 II에 결합할 수 있다는 것이다.

본 발명의 특정 실시양태를 반응식 3에서 치료학적으로 활성인 3-(4-아미노-1-옥소이소인돌린-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 합성에 의해 예시한다. 반응식 1의 기재 및 반응식 1에 대해 본원에 기재된 추가의 실시양태가 일반적으로 반응식 3에 적용된다. 구체적으로, 반응식 1의 단계 1, 2, 3, 4, 5, 6 및 7의 기재 및 반응식 1에 대해 본원에 기재된 추가의 실시양태가 일반적으로 각각 반응식 3의 상응하는 단계 1, 2, 3, 4, 5, 6 및 7에 적용된다. 3-(4-아미노-1-옥소이소인돌린-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 합성에 대한 특정 실시양태에서의, 반응 용매, 반응 시간, 반응 온도, 시약, 출발 물질을 포함하나 이에 제한되지는 않는 변수들의 변형은 당업자에게 명백하다.

반응식 3



일 실시양태에서, 본 발명은,

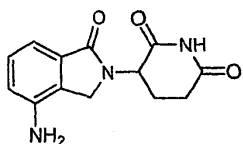
(1) (a) 화학식 16의 화합물을 고리화하는 단계; 및

(b) 화학식 17의 고리화 생성물의 -NO₂기를 -NH₂기로 환원시키는 단계의 순서, 또는

(2) (a) 화학식 16의 화합물의 -NO₂기를 -NH₂기로 환원시키는 단계; 및

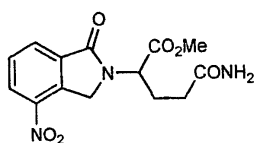
(b) 화학식 18의 환원 생성물을 고리화하는 단계의 순서

를 양자택일하여 포함하는, 화학식:

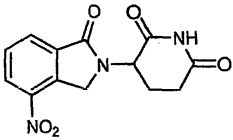


의 3-(4-아미노-1-옥소이소인돌린-2-일)-피페리딘-2,6-디온, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체의 제조 방법에 관한 것이다.

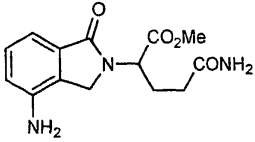
<화학식 16>



<화학식 17>



<화학식 18>



반응식 3에 도시된 3-(4-아미노-1-옥소이소인돌린-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 합성에 대한 특정 실시양태에서, N-Cbz-글루타민 12 (거울상이성질체 및 라세미체 양쪽 모두 상업적으로 입수가 가능함)는 환류 메탄올 중에서 촉매량의 아세트릴 클로라이드 및 TMSCl을 사용하여 메틸 에스테르 13으로 전환한다. N-Cbz 블록킹기는 단계 2에서 메탄올 중 5% Pd/C 상에서 수소첨가분해에 의해 제거되어 유리 아민 14를 제공한다. 글루타민 메틸 에스테르의 거울상이성질체 및 라세미체 양쪽 모두의 HCl염 14 또한 상업적으로 입수가 가능하거나, 또는 당업계에 공지된 바와 같이 HCl 공급원의 존재 하에 메탄올 중 상응하는 글루타민의 거울상이성질체 또는 라세미체로부터 직접 제조할 수 있다. 이어서, 유리 아민 또는 글루타민 메틸 에스테르의 HCl염 14를 트리에틸아민/환류 아세트오니트릴 또는 NaHCO_3 /환류 아세트오니트릴 중 벤질 브로마이드 15에 커플링하여 옥소이소인돌린 16을 수득한다. 벤질 브로마이드 15의 합성은 국제 특허출원 공개 제WO 98/03502호 (실시예 11, 제19면 참조)에 기재되어 있다.

반응식 3의 공통의 중간체 16으로부터, 3-(4-아미노-1-옥소이소인돌린-2-일)-피페리딘-2,6-디온을 두가지 상이한 방법으로 생성할 수 있다. 단계 4에서 산성 조건 (예를 들어, 촉매 p-TsOH/환류 톨루엔) 또는 염기성 조건 (예를 들어, KO^tBu /THF 또는 K_2CO_3 /아세트오니트릴) 하에 글루타르이미드 고리를 형성하는 고리화를 수행한 후에 단계 5에서 메탄올 중 10% Pd/C 상에서 니트로기를 최종 생성물로 환원시킬 수 있다. 별법으로, 단계 6에서 메탄올 중 5% Pd/C 상에서 옥소이소인돌린 16의 니트로기를 아닐린 18로 환원시킨 후에 단계 7에서 산성 조건 (예를 들어, 촉매 p-TsOH/환류 톨루엔) 또는 염기성 조건 (예를 들어, KO^tBu /THF 또는 K_2CO_3 /환류 아세트오니트릴) 하에 고리화를 수행하여 최종 생성물을 수득할 수 있다.

고리화 조건의 선택은 3-(4-아미노-1-옥소이소인돌린-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 요망되는 입체화학에 의해 결정할 수 있다. 거울상이성질체적으로 순수한 3-(4-아미노-1-옥소이소인돌린-2-일)-피페리딘-2,6-디온이 요망되는 경우에는, 반응식 3의 단계 4 또는 단계 7의 고리화를 산성 조건 (예를 들어, 촉매 p-TsOH/환류 톨루엔) 하에 수행하여 각각 L-또는 D-글루타민 메틸 에스테르 14를 사용하는 합성에서 (S) 또는 (R) 최종 생성물을 수득할 수 있다. 반면, 라세미 3-(4-아미노-1-옥소이소인돌린-2-일)-피페리딘-2,6-디온이 요망되는 경우에는, 단계 4 또는 단계 7의 고리화를 염기성 조건 (예를 들어, KO^tBu /THF 또는 K_2CO_3 /아세트오니트릴) 하에 수행하여 보다 저렴한 L-글루타민 메틸 에스테르 염산염 14를 사용하는 합성에서 라세미 최종 생성물을 수득할 수 있다.

일 실시양태에서, 본 발명의 방법은 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체의 제조에 유용하다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법은 암, 염증성 질병 및 자가면역병을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 비정상적으로 높은 TNF α 의 농도 또는 활성과 관련된 질병 또는 질환을 예방 또는 치료하는 데 유용한 화합물의 제조에 유용하다.

3-(4-아미노-1-옥소이소인돌린-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체는, 전문이 본원에 참고로서 인용된 2003년 9월 4일자로 출원된 미국 가특허출원 제60/499,723호에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다. 일 실시양태에서, 3-(4-아미노-1-옥소이소인돌린-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 형태 A는 약 270 °C에서 용융되고 약하게 흡습성이거나 흡습성이 아닌 비용매화된 결정성 고체이다. 이것은 1-부탄올, 부틸 아세테이트, 에탄올, 에틸 아세테이트, 메탄올, 메틸 에틸 케톤 및 THF를 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 비수성 용매로부터 결정화에 의해 수득할 수 있다. 다른 실시양태에서, 3-(4-아미노-1-옥소이소인돌린-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 형태 B는 약 267 °C에서 용융되는 반수화된 결정성 고체이다. 이것은 헥산, 톨루엔 및 물을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 용매로부터 결정화에 의해 수득할 수 있다. 또다

른 실시양태에서, 3-(4-아미노-1-옥소이소인돌린-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 형태 C는 약 269 °C에서 용융되는 반응 매화된 결정성 고체이다. 이것은 아세톤 용매 시스템을 포함하나 이에 제한되지는 않는 용매 시스템 중에서 증발, 슬러리 및 저속 냉각으로부터 수득할 수 있다. 상기에 인용된 특허출원에 기재된 바와 같이 3-(4-아미노-1-옥소이소인돌린-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다른 다형체 또한 수득가능하다.

실시예

키랄 및 라세미 3-(4-아미노-1-옥소이소인돌린-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 합성

L-N-벤질옥시카르보닐-글루타민 메틸 에스테르 (13)의 제조:

메탄올 중 L-N-Cbz-글루타민, 아세트 클로라이드 (0.1 당량) 및 촉매 TMSCl의 용액을 4 내지 6시간 동안 환류시켜 표제 화합물을 생성하였다 (70 내지 80% 수율).

L-글루타민 메틸 에스테르 (14)의 제조:

메탄올 중 L-N-Cbz-글루타민 메틸 에스테르 및 5% Pd/C의 혼합물을 수소 (40 psi) 하에 교반하였다. 촉매를 여과하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 조 생성물을 후속 커플링 반응에 사용하였다.

메틸 N-(1-옥소-4-니트로이소인돌린-2-일)-L-글루타민 (16)의 제조:

아세트니트릴 (30 mL) 중 L-글루타민 메틸 에스테르 (0.010 mmol) 및 메틸 2-브로모메틸-3-니트로벤조에이트 (0.010 mmol)의 혼합물에 트리에틸 아민 (0.021 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 환류시킨 후, 물 (2 mL)을 첨가하고, 아세트니트릴을 진공에서 제거하였다. 생성된 잔사에 물 (50 mL)을 첨가하여 고체를 수득하였고, 이것을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켰다 (2.5 g, 56% 수율).

(S)- 또는 라세미 메틸 N-(1-옥소-4-니트로이소인돌린-2-일)-L-글루타민으로부터 (S)- 또는 라세미 3-(4-니트로-1-옥소이소인돌린-2-일)-피페리딘-2,6-디온 (17)의 제조:

(A) N₂ 하에 THF 중 메틸 N-(1-옥소-4-니트로이소인돌린-2-일)-L-글루타민 (0.2 g, 1.78 mmol)의 용액에 0 내지 5 °C KO^tBu 10 mL를 첨가하였다. 용액을 30분 동안 교반하고, 1시간에 걸쳐 실온까지 가온한 후, 물로 토크하였다. THF를 진공에서 제거하였다. 생성된 잔사를 CH₂Cl₂/H₂O로 분쇄(trituration)하여 회백색 고체를 수득하였고, 이것을 여과하고, 물로 세척하고, 감압 하에 건조시켰다 (0.45 g, 85% 수율).

(B) 별법으로, 톨루엔 중 메틸 N-(1-옥소-4-니트로이소인돌린-2-일)-L-글루타민 (0.2 g, 1.78 mmol) 및 촉매 p-TsOH의 혼합물을 16시간 동안 환류시키고, 실온까지 냉각시켰다. 회백색 고체를 여과하여 분리하고, 물, 10% NaHCO₃ 및 메탄올로 세척하고, 진공에서 건조시켰다 (0.40 g, 91 % 수율).

각각 (S)- 또는 라세미 3-(4-니트로-1-옥소이소인돌린-2-일)-피페리딘-2,6-디온으로부터 (S)- 또는 라세미 3-(4-아미노-1-옥소이소인돌린-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 제조:

메탄올 (600 mL) 중 (S)- 또는 라세미 3-(4-니트로-1-옥소이소인돌린-2-일)-피페리딘-2,6-디온 (1.0 g, 3.5 mmol) 및 10% Pd/C (0.3 g)의 혼합물을 50 psi의 수소에서 5시간 동안 파르-셰이커(Parr-Shaker) 장치에서 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트(Celite)로 여과하고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 고체를 고온 에틸 아세테이트 중에서 30분 동안 슬러리화하고, 여과하고, 건조시켜, 0.46 g (51%)의 (S)- 또는 라세미 3-(4-아미노-1-옥소이소인돌린-2-일)-피페리딘-2,6-디온을 각각 백색 고체로서 수득하였다.

메틸 N-(1-옥소-4-아미노이소인돌린-2-일)-L-글루타민 (18)의 제조:

메탄올 (100 mL) 중 메틸 N-(1-옥소-4-니트로이소인돌린-2-일)-L-글루타민 (6.4 g, 0.02 mmol) 및 5% Pd/C (0.6 g)의 혼합물을 주변 온도에서 2시간 동안 수소 (40 psi) 하에 교반하였다. Pd 촉매를 셀라이트 패드로 여과하였다. 여액을 농축시킨 후, 생성된 오일형 잔사를 MTBE (30 mL)로 분쇄하고, 이것을 주변 온도에서 1시간 동안 방치한 후 고체를 수득하였다. 회백색 고체를 여과하고, MTBE (30 mL)로 세척하고, 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다 (5.4 g, 93% 수율).

메틸 N-(1-옥소-4-아미노이소인돌린-2-일)-L-글루타민으로부터 **라세미 3-(4-아미노-1-옥소이소인돌린-2-일)-피페리딘-2,6-디온**의 제조:

(A) 0 °C에서 THF 중 메틸 N-(1-옥소-4-아미노이소인돌린-2-일)-L-글루타민의 용액에 KO^tBu를 일부분씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0 내지 5 °C에서 30분 동안 교반하고, 주변 온도까지 가온하고, 물 (2 mL)로 켄칭하였다. THF를 진공에서 제거하고, 생성된 잔사를 H₂O로 분쇄하였다. 생성된 회백색 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 생성물은 키랄 HPLC에서 4% ee를 가졌고, 잔류 Pd를 68 ppm 함유하였다.

(B) 별법으로, 아세토니트릴 (85 mL) 중 메틸 N-(1-옥소-4-아미노이소인돌린-2-일)-L-글루타민 (0.0295 mmol) 및 K₂CO₃ (0.0295 mmol)의 용액을 1시간 동안 환류시켰다. 이어서, 반응을 물 (20 mL)로 켄칭하고, 아세토니트릴을 진공에서 제거하여, 회백색 고체를 수득하였다. 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 주변 온도에서 18시간 동안 건조시켜 목적 화합물을 수득하였다 (수율 65%). 고체를 아세토니트릴 (30 mL) 중에서 15분 동안 슬러리화하고, 여과하고, 6시간 동안 통풍 건조시켜, 1 ppm 미만의 잔류 Pd를 함유하는 목적 화합물을 수득하였다. Pd 함량은 유도 결합 플라즈마 (ICP) 분광법으로 측정하였다.