



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0514263-6 B1

(22) Data do Depósito: 19/08/2005

(45) Data de Concessão: 08/05/2018



(54) Título: MÉTODO PARA A SÍNTESE DE BIS-3,6-[4-AMINOBTIL]-2,5-DICETOPIPERAZINA N-PROTEGIDA

(51) Int.Cl.: C07D 241/08

(30) Prioridade Unionista: 20/08/2004 US 60/603,340

(73) Titular(es): MANNKIND CORPORATION

(72) Inventor(es): JOHN J. STEVENSON; DESTARDI MOYE-SHERMAN

“MÉTODO PARA A SÍNTESE DE BIS-3,6-[4-AMINOBTIL]-2,5-DICETOPIPERAZINA N-PROTEGIDA”

APLICAÇÕES RELATADAS

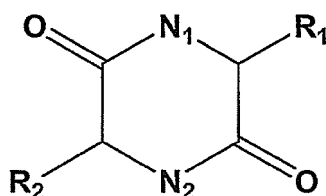
[001]O presente pedido reivindica prioridade sob 35 U.S.C. § 119(e) para o pedido de patente provisório dos Estados Unidos número 60/603.340 depositado dia 20 de agosto de 2004.

CAMPO DA INVENÇÃO

[002]Esta invenção está geralmente no campo de síntese química. Mais particularmente se refere à síntese melhorada de bis-3,6-[4-aminobutil]-2,5-dicetopiperazinas N-protegidas.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[003]A distribuição de fármacos tem sido um desafio persistente nas técnicas farmacêuticas, particularmente quando um fármaco é instável e/ou fracamente absorvido em *lôcus* no corpo ao qual é administrado. Uma classe tal de fármacos inclui as 2,5-dicetopiperazinas tendo a estrutura geral de fórmula 1.



Fórmula 1

[004]Estas 2,5-dicetopiperazinas têm se mostrado úteis em distribuição de fármacos, particularmente, aqueles contendo grupos ácidos (ver por exemplo os documentos U.S. 5.352.461 intitulado "Self-assembling diketopiperazine drug delivery system;" 5.503.852 intitulado "Method for making self-assembling diketopiperazine drug delivery system;" 6.071.497 intitulado "Microparticles for lung delivery comprising diketopiperazine;" e 6.331.318 intitulado "Carbon-substituted diketopiperazine delivery system," cada um dos quais está incorporado aqui por referência em sua

totalidade para tudo que ensina com relação às dicetopiperazinas e à distribuição de fármacos mediada por dicetopiperazinas). As dicetopiperazinas podem ser formadas em partículas que incorporam um fármaco ou partículas nas quais um medicamento pode ser absorvido. A combinação de um fármaco e uma dicetopiperazina pode fornecer uma estabilidade melhorada do medicamento. As partículas podem ser administradas por várias vias de administração. Como pós secos estas partículas podem ser distribuídas a áreas específicas do sistema respiratório, dependendo do tamanho da partícula. As partículas podem ser feitas pequenas o bastante para incorporação em formas de dosagem de suspensão intravenosa. A distribuição oral também é possível usando uma suspensão, ou como partículas prensadas em comprimidos ou contidas em uma cápsula. Estas dicetopiperazinas também podem facilitar a absorção do fármaco associado.

[005]Uma etapa convencional na síntese de 2,5- dicetopiperazinas inclui a preparação de bis-3,6-[4-aminobutil]-2,5-dicetopiperazina N-protégida pela condensação térmica de lisina. Processos de fabricação comerciais usuais utilizam (N-benziloxicarbonil)-lisina (Cbz-L-lisina) para produzir bis-3,6-[(N-benziloxicarbonil)- 4-aminobutil]-2,5-diceto-piperazina (DKP1). Este processo envolve o aquecimento de Cbz-L-lisina em m-cresol por 18-22 horas a 160°C-170°C, e fornece DKP1 em um rendimento médio de cerca de 47,5% após a recristalização de ácido acético glacial.

[006]Portanto, é um objetivo da presente invenção fornecer métodos melhorados de síntese para dicetopiperazinas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[007]A presente invenção fornece métodos para a síntese de dicetopiperazinas usando catalisadores tais que tempos de reação mais rápidos e maiores rendimentos são alcançados comparados à(s) etapa(s)/método(s) convencionais. A utilização do catalisador da presente invenção, pentóxido de fósforo, em uma reação de ciclocondensação, fornece para a síntese de dicetopiperazinas de rendimento maior

e pureza maior em tempos de reação mais curtos sobre a(s) etapa(s)/método(s) convencionais.

[008]A presente invenção fornece um método para a síntese de bis-3,6-[4-aminobutil]-2,5-dicetopiperazina N-protégida compreendendo a etapa de aquecimento de uma solução de lisina com ϵ -amino protegido na presença de um catalisador selecionado do grupo consistindo em ácido sulfúrico (H_2SO_4), ácido fosfórico (H_3PO_4) e pentóxido de fósforo (P_2O_5).

[009]Uma modalidade da presente invenção fornece um método para a síntese de bis-3,6-[4-aminobutil]-2,5-dicetopiperazina N-protégida em que a lisina com ϵ -amino protegido é (N-benziloxicarbonil)-lisina (Cbz-L-lisina) e o produto é a bis-3,6-[(N-benziloxicarbonil)-4-aminobutil]-2,5-dicetopiperazina (DKP1).

[0010]Outra modalidade da presente invenção fornece um método para a síntese de bis-3,6-[4-aminobutil]-2,5-dicetopiperazina N-protégida em que a solução é aquecida a uma temperatura alvo de cerca de 160°C a 170°C Esta temperatura alvo preferivelmente é alcançada em cerca de 4 a 6 horas.

[0011]Ainda em uma outra modalidade da presente invenção um método para a síntese de bis-3,6-[4-aminobutil]-2,5-dicetopiperazina N-protégida compreendendo a etapa de aquecimento de uma solução de lisina com ϵ -amino protegido na presença de um catalisador é fornecida em que a síntese está substancialmente completa dentro de cerca de 10 horas de alcance de uma temperatura alvo. Mais preferivelmente, a síntese está substancialmente completa dentro de cerca de 8 horas, 6 horas, 4 horas, 3 horas, ou 2 horas de alcance de uma temperatura alvo. Ainda mais preferivelmente, a síntese está substancialmente completa dentro de cerca de 1,5 horas de alcance de uma temperatura alvo.

[0012]Outra modalidade da presente invenção fornece um método para a síntese de bis-3,6-[4-aminobutil]-2,5-dicetopiperazina N-protégida compreendendo a etapa de aquecimento de uma solução de lisina com ϵ -amino protegido, tal como (N-

benziloxycarbonil)-lisina (Cbz-L-lisina) na presença de um catalisador, tal como pentóxido de fósforo, em que a síntese tem um rendimento maior que cerca de 50%.

[0013] Outra modalidade da presente invenção fornece um método para a síntese de bis-3,6-[4-aminobutil]-2,5-dicetopiperazina N-protégida na presença do catalisador pentóxido de fósforo, a concentração de pentóxido de fósforo é de cerca de 5% a 10%.

[0014] Estes e outros objetivos, vantagens e características da invenção serão mais amplamente compreendidos e apreciados por referência ao relatório descritivo escrito.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0015] FIG. 1 ilustra um fluxograma de síntese de 2,5-diceto-3,6-di(4-fumarilaminobutil)piperazina (fumaril dicetopiperazina, FDKP) de acordo com um aspecto da presente invenção.

[0016] FIG. 2 ilustra um fluxograma de síntese de bis-3,6- [(N- benziloxycarbonil)-4- aminobutil]- 2,5-diketopiperazine (DKP1) de acordo com um aspecto da presente invenção.

[0017] FIG. 3 ilustra a conversão de (N-benziloxycarbonil)-lisina) Cbz-L-lisina a DKP1 usando os métodos de catálise de ácido sulfúrico de acordo com um aspecto da presente invenção.

[0018] FIG. 4 ilustra a conversão de Cbz-L-lisina a DKP1 usando os métodos de catálise de ácido fosfórico de acordo com um aspecto da presente invenção.

[0019] FIG. 5 ilustra a conversão de Cbz-L-lisina a DKP1 usando os métodos de catálise de pentóxido de fósforo de acordo com um aspecto da presente invenção.

[0020] FIG. 6 ilustra uma comparação dos três catalisadores de acordo com um aspecto da presente invenção.

[0021] FIG. 7 ilustra uma seqüência reacional da ciclodimerização catalisada

por P_2O_5 de acordo com um aspecto da presente invenção.

[0022]FIG. 8 ilustra o rendimento total de DKP1 versus tempo usando o catalisador de pentóxido de fósforo da presente invenção (escala da reação de 5 litros).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0023]A presente invenção fornece métodos para a síntese de dicetopiperazinas usando catalisadores tais que tempos de reação mais rápidos e rendimentos mais altos são alcançados comparados a etapa(s)/método(s) convencionais. A utilização do catalisador da presente invenção, pentóxido de fósforo, em uma reação de ciclocondensação, proporciona a síntese de dicetopiperazina de rendimento maior e maior pureza em tempos de reação mais curtos com relação àquela(s) etapa(s)/método(s) convencionais.

[0024]A síntese convencional de dicetopiperazinas úteis em distribuição de fármacos, tal como a 2,5-diceto-3,6-di(4-fumarilaminobutil)piperazina (fumaril dicetopiperazina, FDKP), comumente começa da ciclocondensação térmica de lisina com ϵ -amino protegido, por exemplo (N-benziloxicarbonil)-lisina (Cbz-L-lisina) (ver FIGs. 1 e 2). A reação não catalisada é longa, 18-33 horas, com rendimentos abaixo de 50% e em alguns casos tão pequeno quanto 25%. Tais reações longas e de rendimentos relativamente baixos levam a um baixo desempenho de reator indesejável em aplicações industriais.

[0025]É compreendido que outros tenham usado pentóxido de fósforo (P_2O_5) como um catalisador e ácido polifosfórico como o solvente para preparar dicetopiperazinas. Por exemplo ver J. Am. Pharm. Assoc, 1957, 46:391-3, Galinsky *et al.* em que os autores descrevem o uso de ácido polifosfórico com P_2O_5 para a preparação de glicina, alanina, leucina, isoleucina e fenilalanina dicetopiperazinas; ver também ARKIVOC 2001 (ii) p. 122-134, Kappe *et al.* em que a síntese de diiropirimidonas de Biginelli usando P_2O_5 (como o éster de polifosfato) como um reagente de ciclocondensação/desidratação é descrito. Adicionalmente ver J. Org. Chem., 1961,

26:2534-6, Erlanger, "Phosphorus pentoxide as a reagent in peptide synthesis." Descrito lá está o P_2O_5 (com butanol dietil hidrogeno fosfito) usado como um reagente para a preparação de um dipeptídeo linear a partir de fragmentos aminoácidos protegidos. No entanto, foi surpreendente a descoberta pelos presentes inventores que as condições de reação e solventes descritos nas referências citadas acima resultaram em degradação do material de partida (N-benziloxicarbonil)-lisina e assim foram incompatíveis com os ensinamentos da presente invenção. Assim, um catalisador que pudesse acelerar a reação e gerar maiores rendimentos foi buscado.

[0026] Uma modalidade da presente invenção inclui a incorporação de um catalisador na reação acima citada para aumentar a velocidade da reação e gerar maiores porcentagens de rendimento da presente invenção. Os três seguintes reagentes foram avaliados para suas utilidades como catalisadores como catalisadores para esta reação de ciclocondensação desidrativa: ácido sulfúrico (H_2SO_4), ácido fosfórico (H_3PO_4), e pentóxido de fósforo (P_2O_5) usando m-cresol como um solvente. O termo "substancialmente completo" como usado aqui como relação à síntese da presente invenção se refere a pelo menos cerca de 80% do material de partida sendo consumido dentro do período de tempo prescrito. As reações realizadas com cada um dos catalisadores potenciais. O consumo de Cbz-L-lisina e o aparecimento de bis-3,6-[(N-benziloxicarbonil)- 4-aminobutil]-2,5-dicetopiperazina (DKP1) foram monitorados por cromatografia líquida de alta performance (HPLC) em pontos de tempo através desta reação. Em pontos de tempo selecionados a DKP1 foi isolada e seu rendimento calculado.

[0027] A presença de ácido sulfúrico como um catalisador resultou em um rendimento de cerca de 35%, que está dentro da faixa de reação não catalisada. No entanto, este rendimento de 35% foi alcançado em apenas 4 horas (ver FIG. 3) quando comparado aos tempos de reação não catalisada convencionais de cerca de 18 horas a cerca 33 horas para alcançar um percentual de rendimento reacional si-

milar.

[0028]A reação catalisada por ácido fosfórico foi substancialmente completa de modo que foi consumido pelo menos cerca de 80% de Cbz-L-lisina por cerca de três horas. A DKP1 estava estável quando avaliada dentro de 4 horas da reação e o rendimento encontrado foi de cerca de 55% (ver FIG. 4).

[0029]A reação catalisada por pentóxido de fósforo consumiu cerca de 90% da Cbz-L-lisina por 1 hora e consumiu quase toda a Cbz-L-lisina por cerca de 1,5 horas. Neste ponto, o rendimento foi determinado ser cerca de 60% (ver FIG. 5). Assim, todos os três catalisadores aumentaram significativamente a velocidade da reação; e o ácido fosfórico e pentóxido de fósforo também aumentaram a porcentagem de rendimento (ver FIG. 6 e Tabela 1).

TABELA 1. Comparação da síntese de DKP1 catalisada versus não-catalisada

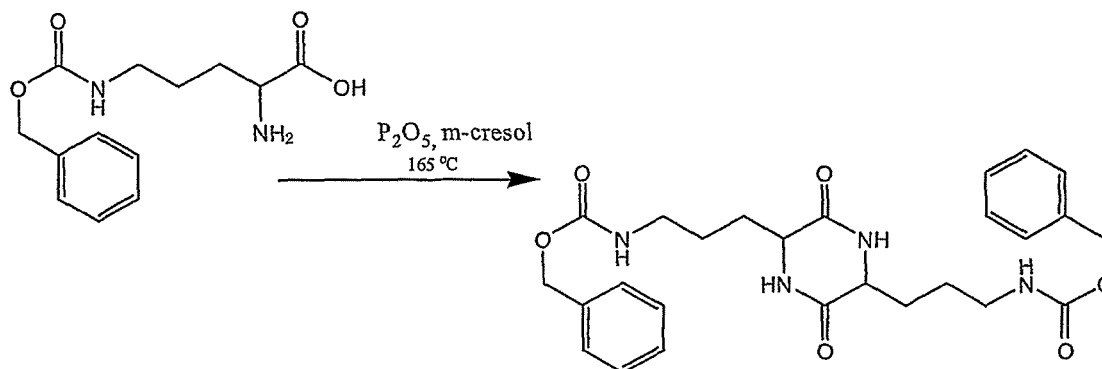
Catalisador	Temperatura (°C)	Tempo (horas)	% Rendimento de DKP1
Nenhum	165	24-33	25-35
H ₂ SO ₄	165	4	35
H ₃ PO ₄	165	4	55
P ₂ O ₅	165	1,5	60

[0030]Solventes adequados para uso nas reações da presente invenção incluem, mas não estão limitados a m-cresol, etileno glicol, propileno glicol, tolueno, xilenos e equivalentes conhecidos para aqueles versados na referida técnica. Adicionalmente, como será evidente àqueles versados na referida técnica, vários solventes têm diferentes temperaturas de ebulição e polaridade e, portanto, as temperaturas de reação e tempos de reação podem variar entre os solventes.

EXEMPLOS

Exemplo 1

Síntese de 3,6-bis-4- (N-benziloxicarbonil) aminopropil -2,5-dicetopiperazina (DKP1) I catalisada por pentóxido de fósforo



[0031] Um frasco de fundo arredondado de 4 bocais 1 em L equipado com um agitador mecânico, leitura/controlador de temperatura de acoplador térmico, entrada de gás nitrogênio, e equipamento de destilação de trajeto curto foi carregado com 100g de Cbz-ornitina, 7,5g de pentóxido de fósforo, e 300 mL de m-cresol. O agitador e a purga de nitrogênio foram iniciados. A lama foi aquecida a $165^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Após a formação de uma solução completa (aproximadamente 30-60 minutos), a mistura foi reservada a 165°C por um adicional de 60 minutos. A manta de aquecimento foi removida e a solução resfriada a 50°C . Uma solução têmpera foi preparada em um béquer de 2000 mL consistindo em uma mistura 80:20 de metanol:água (1000 mL). A solução reacional quente foi derramada dentro da solução agitada de metanol (MeOH) e a suspensão resultante agitada por 30 minutos. A solução foi filtrada através de um funil de vidro sinterizado de porosidade média e o bolo do filtro lavado sequencialmente com 250 mL de MeOH, 250 mL de água deionizada, e 2 x 250 mL de MeOH. O produto isolado foi seco de um dia para outro em um forno a vácuo (50°C , 30 polegadas de mercúrio). O produto bruto foi recristalizado do ácido acético e seco em um forno a vácuo para dar 58,5g (63%) da dicetopiperazina desejada.

Análise Elementar	Calculada	C 62,89	H 6,50	N 11,28
	Encontrada	C 62,15	H 6,64	N 11,09

Análise RMN ^1H : (d_6 -DMSO):

δ 8,97, 2H (NH); δ 7,28-7,37, 10H (CH); δ 7,08, 2H (NH); δ 5,01, 4H (CH_2);

δ 3,79, 2H (CH); δ 2,99-3,01 , 4H (CH₂); δ 1,60-1,70, 4H (CH₂); δ 1,46-1,57, 4H (CH₂)

Exemplo 2

Síntese de DKP1 II catalisada por pentóxido de fósforo

[0032]Um frasco de fundo arredondado de 1 boca em L equipado com um agitador mecânico, equipamento de destilação de trajeto curto, leitura/controlador de temperatura de acoplador térmico, e entrada de gás nitrogênio foi carregado com Cbz-L-lisina (100g), m-cresol (200g) e pentóxido de fósforo (7,5g). A mistura reacional foi agitada, aquecida a uma temperatura alvo de 165°C, e mantida na temperatura por 1,5 horas. Ver FIG.7.

[0033]Após completado o período de aquecimento, a solução reacional foi deixada para resfriar à temperatura ambiente (22-25°C) e temperada com uma solução de água deionizada (100 mL) e MeOH (400 mL). A suspensão resultante foi agitada por 30-60 minutos e então filtrada através de um funil de vidro sinterizado de porosidade média. O bolo do filtro foi lavado sequencialmente com 250 mL de MeOH, 2 x 250 mL de água deionizada, e 2 x 250 mL de MeOH.

[0034]O bolo úmido foi seco em um forno a vácuo a 50°C. O material recuperado foi analisado por HPLC e então recristalizado do ácido acético (3 mL/grama de produto bruto) de acordo com o seguinte procedimento. A DKP1 seca bruta em ácido acético foi aquecida para refluxo em um frasco de erlenmeyer equipado com termômetro e um condensador de refluxo com cabeça de nitrogênio e saída conectada a um lavador cáustico. Após 5 a 10 minutos (para garantir que a dissolução completa ocorreu). O aquecimento foi removido e a mistura resfriada a uma temperatura menor que 100°C. Água deionizada (1 mL/grama de produto bruto) foi adicionada ao frasco e a suspensão resultante foi resfriada à temperatura ambiente com agitação por um período de 6-18 horas. O precipitado sólido foi filtrado através de um funil de vidro sinterizado de porosidade média e lavado com água deionizada (3

x 100 mL) e acetona (3 x 100 mL). O bolo seco recristalizado foi seco a 50°C em um forno a vácuo.

Exemplo 3

Otimização da Síntese de DKP1 catalisada por pentóxido de fósforo

[0035]O acoplamento desidratante e a ciclização de Cbz-L-lisina para formar DKP1 foi avaliado como uma função do tempo de aquecimento da reação e carga de P_2O_5 . As reações foram conduzidas usando 5%, 7,5% ou 10% de P_2O_5 (p/p com base na Cbz-L-lisina) com vários tempos de aquecimento (Tabela 2). Os dados indicaram que o rendimento e a pureza foram maximizados usando 7,5 % de P_2O_5 .

[0036]Experimentos subsequentes foram projetados para identificar condições ótimas para a conversão catalisada por 7,5% de pentóxido de fósforo de Cbz-L-lisina a DKP1. Adicionalmente, estas reações foram monitoradas para o desaparecimento de Cbz-L-lisina. A FIG. 5 mostra dados obtidos de um estudo em que a mistura reacional Cbz-L-lisina/cresol/ P_2O_5 (7,5%) foi monitorada para formação de DKP1 por 3 horas. Durante este tempo a temperatura de reação foi mantida a $165^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$. Alíquotas (3 mL) foram removidas em tempos especificados através da reação, temperada com água deionizada/metanol, e o produto isolado por filtração. As análises de HPLC destas amostras sugeriram que o rendimento de DKP1 alcançou um máximo após aquecimento por 1 a 3 horas (Tabela 2). Após 4 horas a $165^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$, uma diminuição de 7-8% no rendimento de DKP1 foi observado.

[0037]Tendo identificado 1-3 horas como o tempo de reação ótimo, várias reações (escala de 100g) foram conduzidas para medir os rendimentos de DKP1 isolados dentro deste período de tempo. A FIG. 8 mostra que o rendimento isolado máximo de DKP1 (60,9%) foi obtido após 1,5 horas. As análises de HPLC mostraram ser este material >99,5% de DKP1. Esta reação foi repetida com os resultados comparados, a saber DKP1 (100% de área) foi isolado em um rendimento de 60,3%. A reação também foi conduzida usando rampas de aquecimento de 4 horas e 6 ho-

ras para simular o grande volume de tempos de aquecimento. Estas reações deram rendimentos de 59,6% e 63,1%, respectivamente (Tabela 2).

TABELA 2. Sumário de estudos de pentóxido de fósforo

CBZ Ly (g)	%P ₂ O ₅	Período de Tempo(horas)	Temp. (°C)	Rendimento Total (%)	Pureza (% área)
100	10,0	0,5	165	52,90	100
100	7,5	1	165	53,30	100
100	7,5	1,5	165	60,90	100
100	7,5	1,5	165	60,25	100
100	7,5	2	165	59,20	100
100	7,5	2	165	57,90	100
100	10,0	2	165	54,50	100
100	7,5	3	165	54,90	100
100	10,0	3	165	48,90	100
100	7,5	4	165	53,30	100
100	7,5	4	165	51,60	100
100	7,5	1,5*	165	59,60	100
100	7,5	1,5**	165	63,10	100

*rampa de aquecimento de 4 horas

**rampa de aquecimento de 6 horas

[0038]As condições otimizadas (7,5% de P₂O₅, 165°C, 1,5 horas foram então demonstradas duas vezes na escala 5-L. Novamente uma rampa de 4 horas e 6 horas foram empregadas para simular o perfil de aquecimento empregado em volumes de produção. Ambas as reações reproduziram os resultados obtidos na escala 1L. As reações têm rendimentos totais de 58,9% e 58,4% com pureza comparável aos processos atuais (99,8%).

[0039]A menos que de outro modo indicado, todos os números expressam

quantidades de ingredientes, propriedades tais como peso molecular, condições reacionais e assim por diante usados no relatório descritivo e reivindicações são para serem entendidos como sendo modificados em todos os exemplos pelo termo “cerca de”. Consequentemente, a menos que indicado do contrário, os parâmetros numéricos estabelecidos no seguinte relatório descritivo e reivindicações anexadas são aproximações que podem variar dependendo das propriedades desejadas buscadas para serem obtidas pela presente invenção. No mais particular, e não como uma tentativa para limitar a aplicação da doutrina de equivalentes ao alcance das reivindicações, cada parâmetro numérico deve pelo menos estar construído à luz do número de dígitos significativos reportados e pela aplicação de técnicas de arredondamento comuns. Apesar das variações e parâmetros numéricos estabelecidos para o amplo alcance da invenção serem aproximações, os valores numéricos estabelecidos nos exemplos específicos são relatados tão precisamente quanto possíveis. Qualquer valor numérico, no entanto, inerentemente contém certos erros necessariamente resultantes do desvio padrão encontrado nas suas respectivas medidas de teste.

[0040] Os termos “um(a)” e “o(a)” e referências similares usadas no contexto de descrição da invenção (especialmente no contexto das seguintes reivindicações) são para serem construídos para cobrir tanto o singular como o plural, a menos que de outro modo indicado aqui ou claramente contraditos pelo contexto. A recitação de faixas de valores aqui é meramente pretendida para servir como um método à mão de referência individual para cada valor separado caindo dentro da faixa. A menos que de outro modo indicado aqui, cada valor individual está incorporado no relatório descritivo como se fossem individualmente citados aqui. Todos os métodos descritos aqui podem ser executados em qualquer ordem adequada, a menos que de outro modo indicado aqui ou de outro modo claramente contradito pelo contexto. O uso de qualquer ou todos os exemplos, ou linguagem exemplar, (e.g. “tal como”)

fornecida aqui é pretendida meramente para melhor iluminar a invenção e não impõe como uma limitação do alcance da invenção de outro modo reivindicado. Nenhuma linguagem no relatório descritivo deve ser construída como indicativo de qualquer elemento não-reivindicado essencial à prática da invenção.

[0041]Grupamentos de elementos alternativos ou modalidades da invenção revelados aqui não devem ser tomados como limitações. Cada membro do grupo pode ser referido e reivindicado individualmente ou em qualquer combinação com outros membros do grupo ou outros elementos encontrados aqui. É antecipado que um ou mais membros de um grupo podem estar incluídos em, ou deletados de, um grupo por razões de conveniência e/ou patenteabilidade. Quando qualquer de tal inclusão ou remoção ocorre, o relatório descritivo é aqui considerado para conter o grupo como modificado assim preenchendo a descrição escrita de qualquer e todos os grupos Markush usados nas reivindicações anexadas.

[0042]Modalidades preferidas desta invenção são descritas aqui, incluindo o melhor modo conhecido aos inventores para realização da invenção. Obviamente, variações naquelas modalidades preferidas se tornarão evidentes àqueles versados na referida técnica após a leitura de descrição precedente. Os inventores acreditam que os artesãos versados empreguem tais variações como apropriado, e os inventores pretendem que a invenção seja praticada de outro modo que especificamente descrito aqui. Consequentemente, a invenção inclui todas as modificações e equivalentes da matéria de estudo recitada nas reivindicações anexadas aqui como permitido pela lei aplicável. No entanto, qualquer modificação dos elementos acima descritos em todas as variações possíveis dos mesmos é alcançada pela invenção a menos que de outro modo indicado aqui ou de outro modo claramente contradito pelo contexto.

[0043]Adicionalmente, referências tem sido feitas à patentes e publicações impressas através deste relatório descritivo. Cada uma das referencias acima cita-

das e publicações impressas estão aqui individualmente incorporadas por referência em sua totalidade.

[0044]Concluindo, é para ser entendido que as modalidades da invenção revelaram aqui serem ilustrativas dos princípios da presente invenção. Outras modificações que podem ser empregadas estão dentro do alcance da invenção. Assim, por meio de exemplo, mas não de limitação, configurações alternativas da presente invenção podem ser utilizadas de acordo com os ensinamentos daqui. Consequentemente, a presente invenção não está limitada àquela precisamente como mostrado e descrito.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para a síntese de bis-3,6-[4-aminobutil]-2,5-dicetopiperazina *N*-protegida, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a etapa de aquecimento de uma solução de lisina com ϵ -amino protegido na presença de um catalisador selecionado do grupo que consiste em ácido sulfúrico, ácido fosfórico e pentóxido fosforoso e um solvente que consiste em *m*-cresol.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a lisina com ϵ -amino protegido é (*N*-benziloxicarbonil)-lisina (Cbz-L-lisina).

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o catalisador é ácido sulfúrico.

4. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o catalisador é ácido fosfórico.

5. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o catalisador é pentóxido fosforoso.

6. Método, de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a concentração de pentóxido fosforoso é de 5% a 10%.

7. Método, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a concentração de pentóxido fosforoso é de 7,5%.

8. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a solução é aquecida a uma temperatura de reação de 160 °C a 170 °C.

9. Método, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a temperatura de reação é alcançada em 4 a 6 horas.

10. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a síntese está completa dentro de cerca de 10 horas de atingimento de uma temperatura de reação.

11. Método, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a temperatura de reação é de 160 °C a 170 °C.

12. Método, de acordo com a reivindicação 10, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a síntese está completa dentro de 8 horas.

13. Método, de acordo com a reivindicação 10, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a síntese está completa dentro de 4 horas.

14. Método, de acordo com a reivindicação 10, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a síntese está completa dentro de 3 horas.

15. Método, de acordo com a reivindicação 10, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a síntese está completa dentro de 1,5 hora.

16. Método, de acordo com a reivindicação 10, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o referido catalisador é pentóxido fosforoso.

17. Método, de acordo com a reivindicação 16, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a concentração de pentóxido fosforoso é de 5% a 10%.

18. Método, de acordo com a reivindicação 17, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a concentração de pentóxido fosforoso é de 7,5%.

19. Método, de acordo com a reivindicação 10, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a lisina com ϵ -amino protegido é Cbz-L-lisina.

20. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a referida síntese possui um rendimento maior do que 50%.

21. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o catalisador é pentóxido fosforoso.

22. Método, de acordo com a reivindicação 21, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a concentração de pentóxido fosforoso é de 5% a 10%.

23. Método, de acordo com a reivindicação 22, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a concentração de pentóxido fosforoso é de 7,5%.

24. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a lisina com ϵ -amino protegido é Cbz-L-lisina.

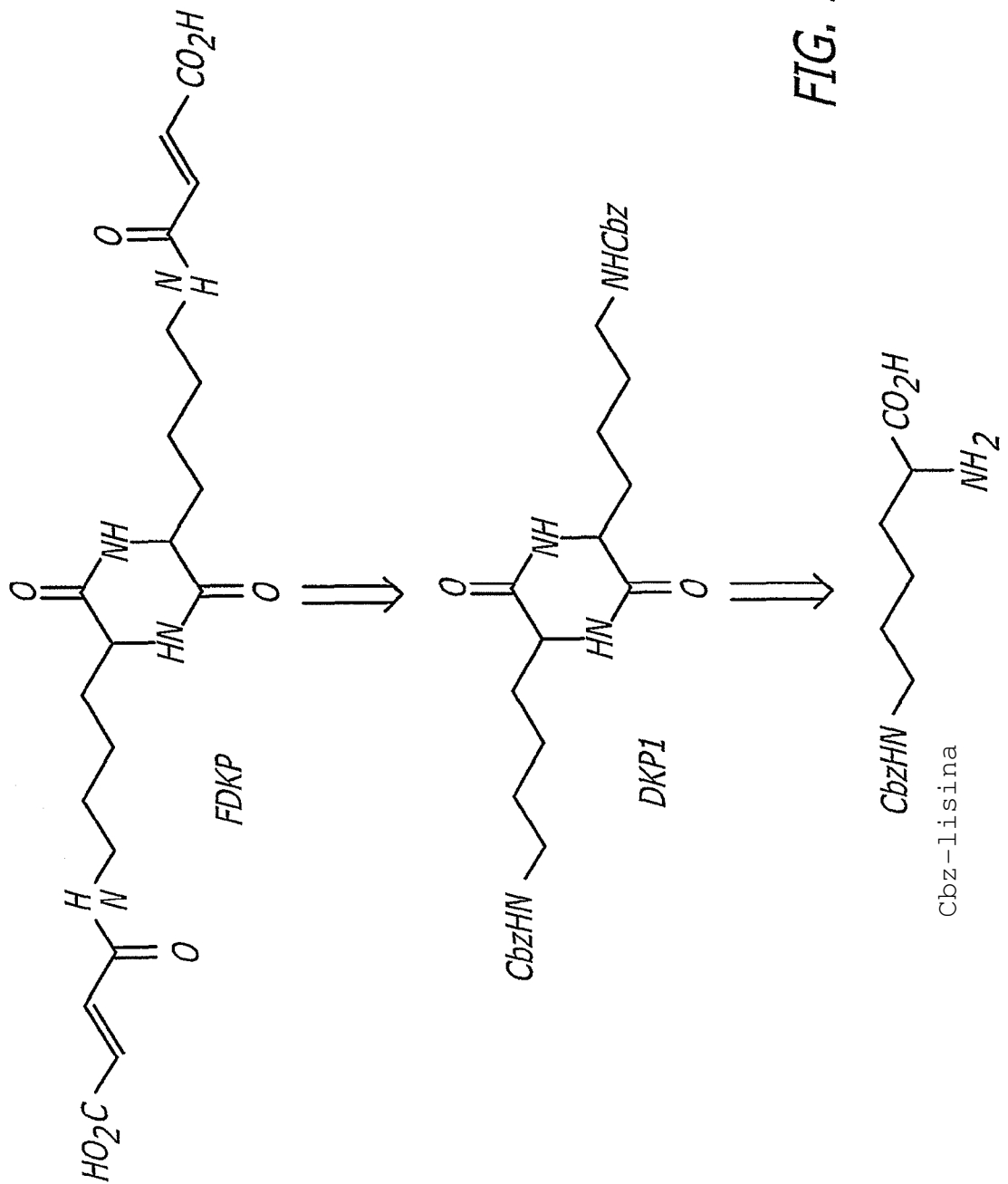
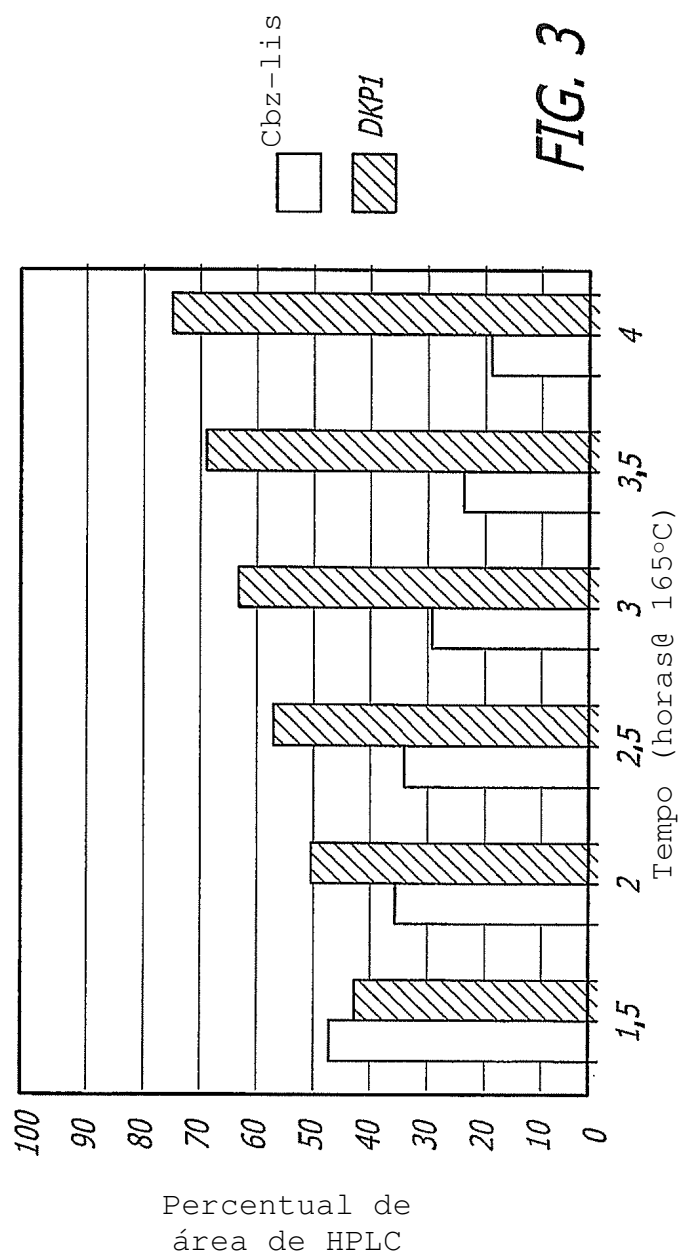
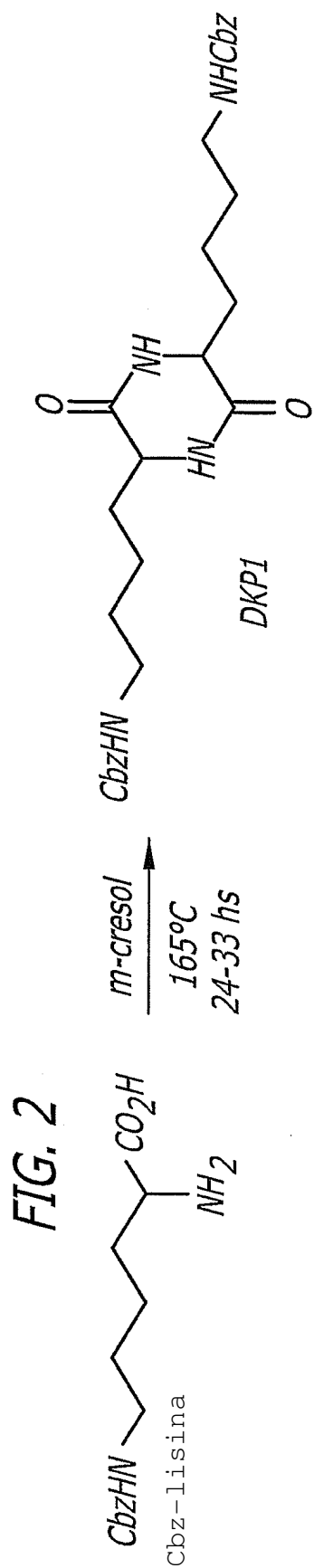


FIG. 1



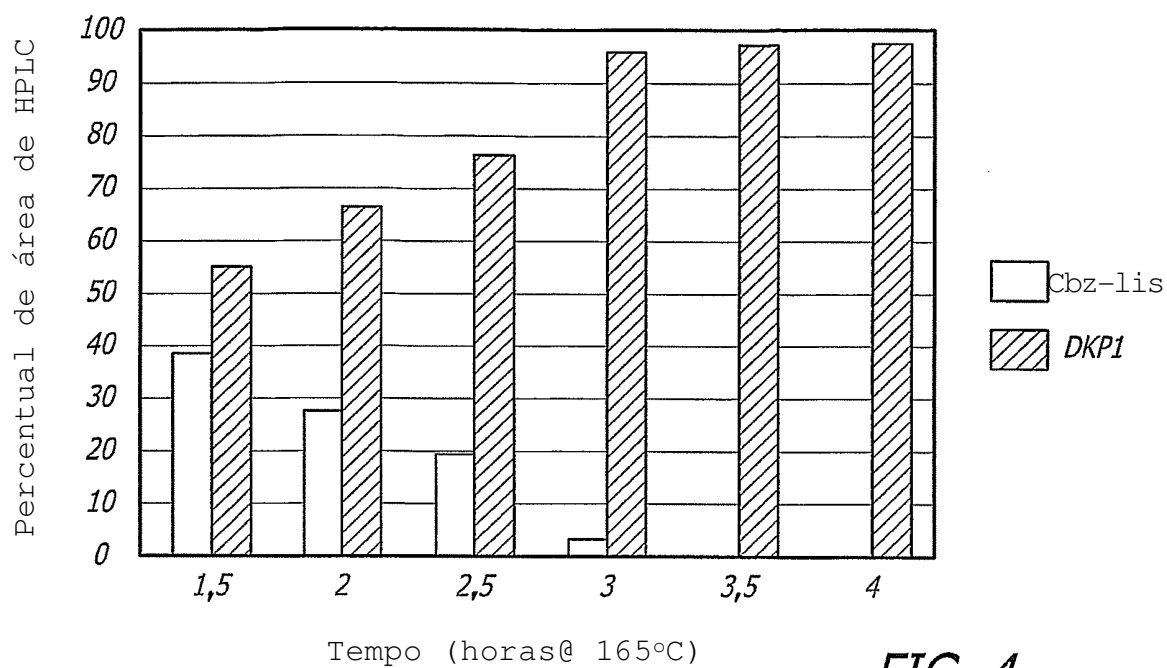


FIG. 4

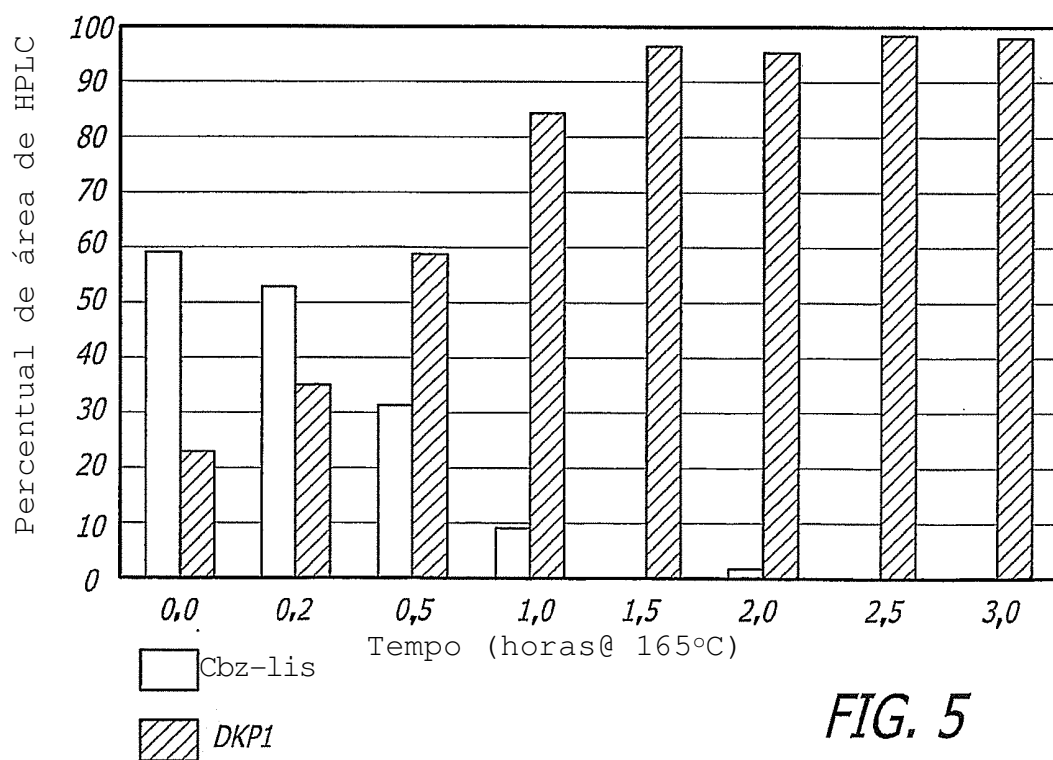


FIG. 5

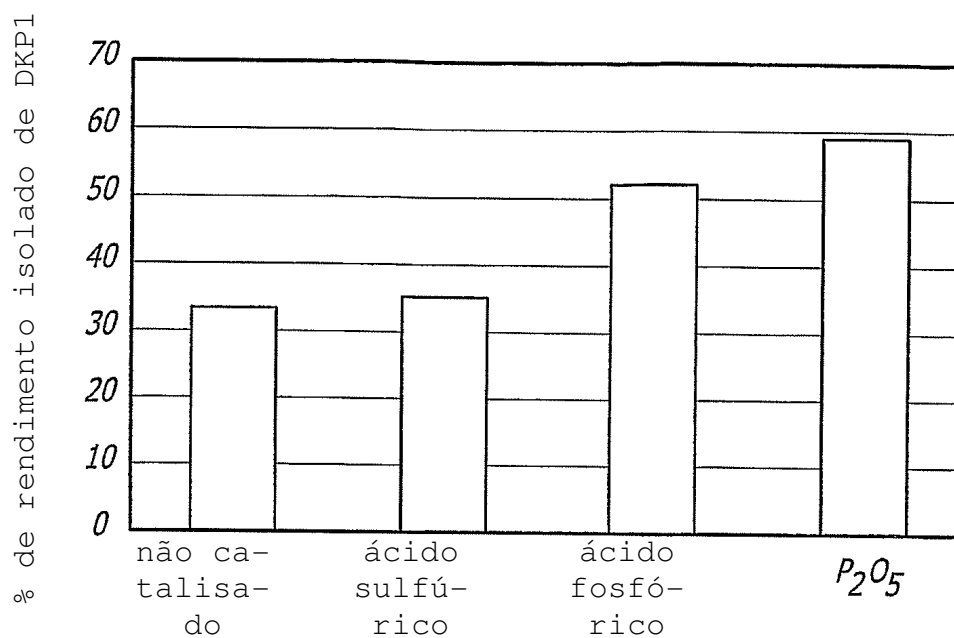


FIG. 6

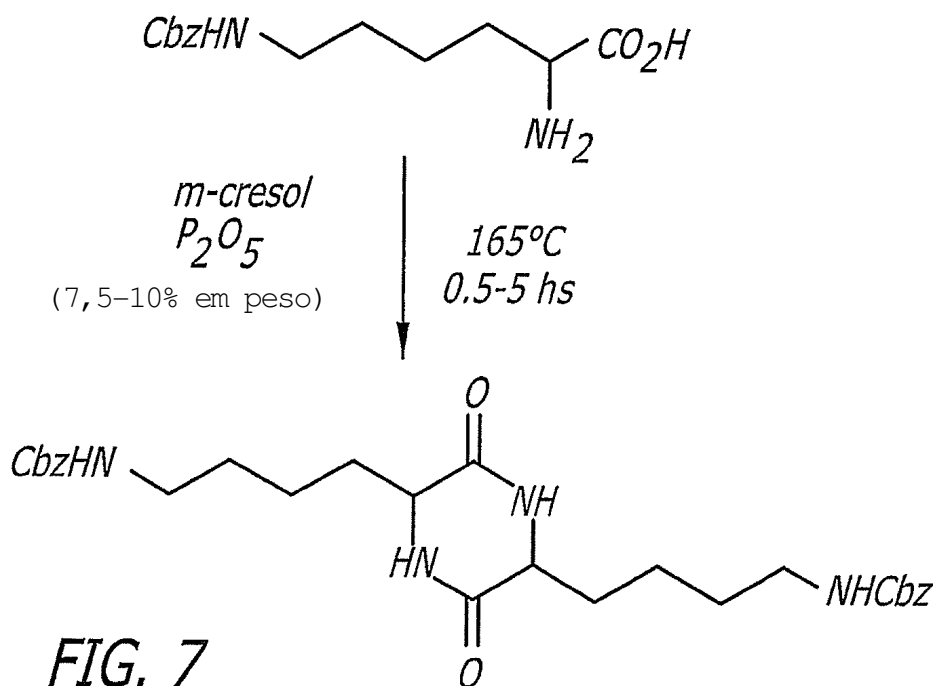
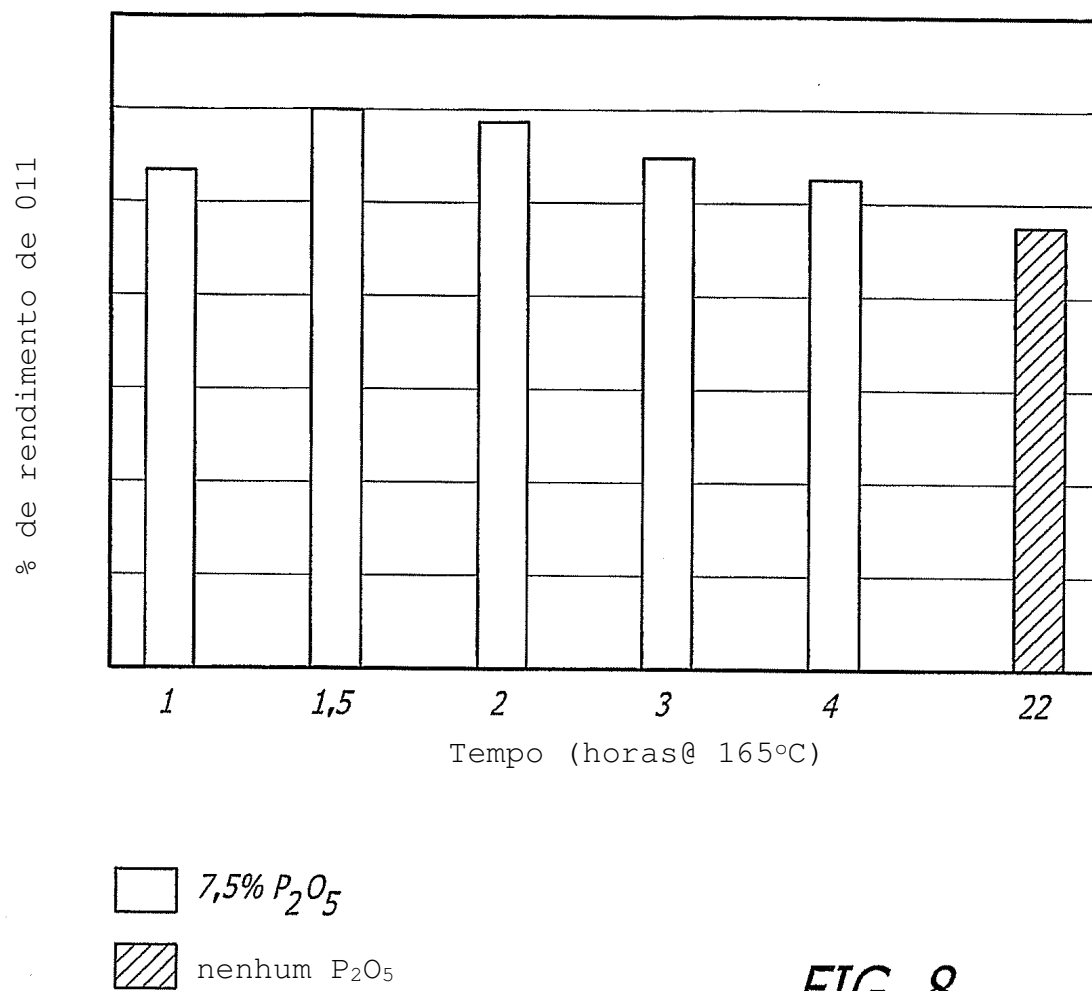


FIG. 7

**FIG. 8**