



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0027937
(43) 공개일자 2014년03월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 241/08 (2006.01) *B01J 31/02* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2013-7023801
- (22) 출원일자(국제) 2012년02월07일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2013년09월09일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2012/024160
- (87) 국제공개번호 WO 2012/109256
국제공개일자 2012년08월16일
- (30) 우선권주장
61/441,525 2011년02월10일 미국(US)

- (71) 출원인
맨카인드 코퍼레이션
미합중국 캘리포니아 91355 발렌시아 28903 노스
애비뉴 패인
- (72) 발명자
프리먼 존 제이.
미국 코네티컷주 06812 뉴 페어필드 탑스톤 로드
6
스탬퍼 애드리엔
미국 코네티컷주 06770 노가택 코번트리 레인 7
헤이트만 멜리사
미국 뉴욕주 12533 호프웰 정션 이스트 혹 크로스
로드 8
- (74) 대리인
장훈

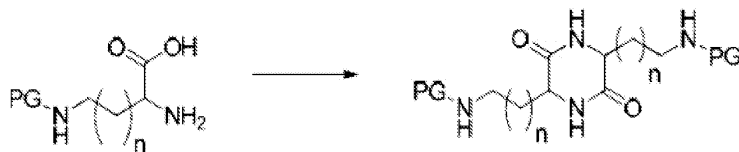
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **N-보호된 비스-3, 6 - (4 -아미노알킬) - 2, 5, 디케토피페라진의 생성**

(57) 요약

개시된 양태들은 아미노산으로부터 디케토피페라진을 합성하는 개선된 방법들을 상세하게 기술한다. 특히, N-보호된 아미노산으로부터 N-보호된 3,6-(아미노알킬)-2,5-디케토피페라진의 환축합 및 정제를 위한 개선된 방법이 기술된다. 개시된 양태들은 유기 용매 중의 축매 존재하의 아미노산 혼합물을 가열함을 포함하는 3,6-비스-[N-보호된 아미노알킬]-2,5-디케토피페라진의 합성 방법을 기술한다. 상기 축매는 그 중에서도 황산, 인산, p-톨루엔설폰산, 1-프로필포스폰산 사이클릭 무수물, 트리부틸 포스페이트, 페닐 포스폰산 및 오산화인을 포함하는 그룹으로부터 선택된다. 상기 용매는 그 중에서도 디메틸아세트아미드, N-메틸-2-피롤리돈, 디글라임, 에틸 글라임, 프로글라임, 에틸디글라임, m-크레졸, p-크레졸, o-크레졸, 자일렌, 에틸렌 글리콜 및 페놀을 포함하는 그룹으로부터 선택된다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

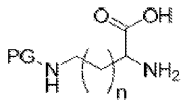
3,6-비스-[N-보호된 아미노알킬]-2,5-디케토피페라진의 합성 방법으로서,

상기 합성 방법은 유기 용매 중의 촉매의 존재하의 화학식 I의 아미노산 혼합물을 가열함을 포함하고, 여기서,

상기 촉매는 황산, 인산, p-톨루엔설폰산, 1-프로필포스폰산 사이클릭 무수물, 트리부틸 포스페이트, 페닐 포스폰산 및 오산화인으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

상기 용매는 디메틸아세트아미드, N-메틸-2-피롤리돈, 디글라임, 에틸 글라임, 프로글라임, 에틸디글라임, m-크레졸, p-크레졸, o-크레졸, 자일렌, 에틸렌 글리콜 및 페놀로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 3,6-비스-[N-보호된 아미노알킬]-2,5-디케토피페라진의 합성 방법.

화학식 I



청구항 2

제1항에 있어서, n이 바람직하게는 1 내지 7인, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, n이 3인, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, n이 2인, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, PG가 아미드 형성 보호 그룹인, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 보호 그룹이 트리플루오로아세틸인, 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, PG가 카바메이트 형성 보호 그룹인, 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 보호 그룹이 Cbz인, 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 용매가 실질적으로 물 혼화성인, 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 용매가 N-메틸-2-피롤리돈인, 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 아미노산이 ε-트리플루오로아세틸-L-리신인, 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 아미노산이 ϵ -Cbz-L-리신인, 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 아미노산이 γ -트리플루오로아세틸-오르니틴인, 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 아미노산이 γ -Cbz-오르니틴인, 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 촉매가 오산화인인, 방법.

청구항 16

제16항에 있어서, 상기 오산화인의 농도가 상기 아미노산 농도의 10% 내지 약 50%인, 방법.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 혼합물을 물로 켄칭시키는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 18

3,6-비스-[N-보호된 아미노부틸]-2,5-디케토피페라진의 합성 방법으로서,

상기 합성 방법은 유기 용매 중의 촉매의 존재하의 N-보호된 리신의 혼합물을 0.25 내지 5시간 동안 110°C 내지 175°C로 가열함을 포함하고, 여기서,

상기 촉매는 황산, 인산 및 오산화인으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 촉매의 농도는 상기 리신 농도의 약 5% 내지 약 50%이며,

상기 용매는 디메틸아세트아미드, N-메틸-2-피롤리돈, 디글라임, 에틸 글라임, 프로글라임, 에틸디글라임, m-크레졸, p-크레졸, o-크레졸, 자일렌, 에틸렌 글리콜 및 페놀로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 3,6-비스-[N-보호된 아미노부틸]-2,5-디케토피페라진의 합성 방법.

청구항 19

N-메틸-2-피롤리돈 중의 오산화인 존재하의 ϵ -트리플루오로아세틸-L-리신의 혼합물(여기서, 오산화인의 농도는 리신 농도의 약 10% 내지 약 40%이다)을 0.25 내지 5시간 동안 150 내지 175°C로 가열하고;

상기 혼합물을 제2 용매로 켄칭시킴을 포함하는, 3,6-비스-4-(N-트리플루오로아세틸)아미노부틸-2,5-디케토피페라진의 합성 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 리신에 대한 오산화인의 농도가 20% 내지 35%이며, 상기 혼합물이 물로 켄칭되는, 방법.

명세서

기술분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2011년 2월 10일자로 출원된 미국 가출원 제61/441,525호의 이익을 주장하며, 이에 의해 이의 내용은, 전체가 인용되는 것처럼, 인용에 의해 본원 명세서에 포함된다.

[0003] 본 발명은 활성제 및 특히 생물학적 활성제를 전달하기 위한 조성물에 관한 것이다. 개시된 양태들은 화학 합성 분야에 관한 것이며, 더욱 특히 3,6-이치환된-2,5-디케토피페라진의 제조 및 정제를 위한 개선된 합성 방법

에 관한 것이다.

배경 기술

- [0004] 약물 전달은 활성제를 환자에게 투여함에 있어서의 지속적인 과제이다. 활성제를 전달하기 위한 통상의 수단은 종종, 생물학적, 화학적 및 물리적 장애(barrier)에 의해 크게 제한된다. 통상적으로, 이러한 장애들은 전달이 일어나는 환경, 전달을 위한 표적의 환경 또는 표적 그 자체에 의해 부과된다.
- [0005] 생물학적 활성제는 특히 상기와 같은 장애에 취약하다. 예를 들면, 약리학적 제제 및 치료제를 사람에게 전달함에 있어서, 장애는 신체에 의해 부과된다. 물리적 장애의 예는 표적에 도달하기 전에 관통해야만 하는 피부 및 여러 기관 막이다. 화학적 장애에는 pH 변화, 지질 이중층 및 분해 효소가 포함되지만, 이것으로 한정되지 않는다.
- [0006] 이러한 장애는 경구 전달 시스템의 설계에서 특히 중요하다. 위장(GI: gastrointestinal)관에서의 pH의 변화, 강력한 소화 효소 및 활성제 불투과성 위장관 막과 같은 생물학적, 화학적 및 물리적 장애가 없다면 많은 생물학적 활성제를 경구 전달하는 것이 동물에게 투여하기 위해 선택되는 경로일 수 있다. 통상적으로 경구 투여에 사용할 수 없는 여러 제제 가운데 생물학적 활성 펩티드, 예를 들면, 칼시토닌 및 인슐린: 헤파린이 포함되지만 이것으로 한정되지 않는 폴리사카라이드 및 특히 뮤코폴리사카라이드; 헤파리노이드; 항생제; 및 기타 유기 물질이 있다. 이러한 제제는 산 가수분해, 효소 등에 의해 위장관에서 빠르게 효과가 없어지거나 또는 파괴된다.
- [0007] 그러나, 약물 전달 시스템의 광범위한 범위의 사용(broad spectrum use)은 (1) 상기 시스템이 독성량의 애쥬반트(adjutant) 또는 억제제를 필요로 하거나; (2) 적합한 저분자량의 활성제를 사용할 수 없거나; (3) 상기 시스템이 불량한 안정성 및 부적절한 저장 수명을 나타내거나; (4) 상기 시스템을 제조하기 어렵거나; (5) 상기 시스템이 활성제를 보호할 수 없거나; (6) 상기 시스템이 활성제를 불리하게 변경시키거나; 또는 (7) 상기 시스템이 활성제의 흡수를 허용하거나 촉진할 수 없기 때문에 종종 제한된다.
- [0008] 당해 기술 분야에서는 용이하게 제조되고 광범위한 범위의 활성제들을 전달할 수 있는 간단하고 저렴한 전달 시스템을 여전히 필요로 한다. 부형제로서 그 가능성을 보이는 전달 시스템 중 한 부류는 디케토피페라진(DKP)이다. 특히, 3,6-이치환된-2,5-디케토피페라진이 생물학적 활성제를 폐의 내막을 가로질러 효과적으로 전달하는 것으로 밝혀졌다.
- [0009] 통상의 디케토피페라진 합성은 두 개의 아미노산 분자 또는 디펩티드의 환축합(cyclocondensation)을 통해 진행된다. 디케토피페라진의 합성을 위한 하나의 예시적인 공정은 아미노산(예를 들면, Cbz-L-리신)을 m-크레졸 중에서 17 내지 22시간 동안 160 내지 170°C에서 가열하고, 아세트산으로부터 디케토피페라진을 약 48%의 수율로 재결정화하는 것을 수반한다.
- [0010] 미국 특허 제7,709,639호(Stevenson 등)는 비스-Cbz-N-보호된 디케토피페라진의 합성 방법을 상세히 기재하고 있으며, 이에 의해 이의 기재 내용은, 전체가 인용되는 것처럼, 인용에 의해 본원 명세서에 포함된다.
- [0011] 다른 이들은 증류에 의해 물을 제거하는 동안에 적절한 용매 속에서 가열시켜 분리된 디펩티드로부터 디케토피페라진을 형성시켰다. 이러한 방법에 의해 원하는 디케토피페라진이 제공되지만, 이러한 방법은 준최적 수율을 제공하며, 연장된 정제 시간을 필요로 할 수 있다. 따라서, 보호 그룹을 보존하고 최소 정제를 필요로 하면서 N-보호된 디케토피페라진을 우수한 수율로 제공하는, 이치환된 2,5-디케토피페라진의 개선된 합성 방법이 필요하다.

발명의 내용

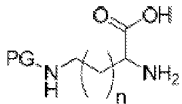
- [0012] 선행 기술의 상기와 기타 충족되지 않은 요구들은 하기에 더욱 상세하게 설명되는 바와 같은 화합물 및 방법에 의해 충족된다. N-치환된 3,6-아미노알킬-2,5-디케토피페라진의 약제학적 부형제로서의 용도는 상당한 가능성을 보여주었다. 상술된 바와 같이, 이러한 화합물들은 종종 아미노산의 환축합을 통해 합성된다. 만일 아미노산이 이의 측쇄 상에 유리 질소를 갖는다면(예를 들면, 리신 또는 오르니틴에서와 같이), 환화 반응 전에 상기 질소를 차단시키는 것이 종종 필요하다. 환화 후의 이질적인 합성 공정들에 대한 잠재성 때문에, 다양한 보호 그룹과의 양립성이 바람직하다. 따라서, 다수의 다양한 N-보호 그룹을 수용할 수 있으며 N-보호된 디케토피페

라진을 우수한 수율로 생성시킬 수 있는 합성 방법이 요구된다.

[0013] 몇몇 유용한 보호 그룹에는 트리플루오로아세틸, 아세틸 및 기타 아마이드 형성 보호 그룹; 벤질옥시카보닐(Cbz) 및 t-부톡시카보닐(BOC)을 포함하는 카바메이트 보호 그룹이 포함된다.

[0014] 하나의 양태에서, 3,6-비스-4-(N-트리플루오로아세틸)아미노부틸-2,5-디케토피페라진은, 인산, 황산 및 오산화인을 포함하는 그룹으로부터 선택된 촉매의 존재하에 N-메틸-2-피롤리돈(NMP)과 같은 물 혼화성 용매 중의 ε-트리플루오로아세틸-L-리신을 약 150 내지 175°C로 가열시킴으로써 형성된다. 물로 켄칭시키고 생성된 고체를 여과시킴으로써 디케토피페라진을 분리한다.

[0015] [화학식 1]



[0016] [0017] 개시되는 양태들은 유기 용매 중의 촉매 존재하의 화학식 1의 아미노산 혼합물을 가열시키는 단계를 포함하는 3,6-비스-[N-보호된 아미노알킬]-2,5-디케토피페라진의 합성 방법을 기술하며, 여기서, 상기 촉매는 그 중에서도 황산, 인산, p-톨루엔설폰산, 1-프로필포스폰산 사이클릭 무수물, 트리부틸 포스페이트, 페닐 포스폰산 및 오산화인을 포함하는 그룹으로부터 선택되고; 상기 용매는 그 중에서도 디메틸아세트아미드, N-메틸-2-피롤리돈, 디글라임, 에틸 글라임, 프로글라임, 에틸디글라임, m-크레졸, p-크레졸, o-크레졸, 자일렌, 에틸렌 글리콜 및 페놀을 포함하는 그룹으로부터 선택된다.

[0018] 개시되는 양태는 또한, n이 1 내지 7인 방법, n이 3인 방법, n이 2인 방법, PG가 아마이드 형성 보호 그룹인 방법, 보호 그룹이 트리플루오로아세틸인 방법, PG가 카바메이트 형성 보호 그룹인 방법, 보호 그룹이 Cbz인 방법, 용매가 실질적으로 물 혼화성인 방법, 용매가 N-메틸-2-피롤리돈인 방법, 아미노산이 ε-트리플루오로아세틸-L-리신인 방법, 아미노산이 ε-Cbz-L-리신인 방법, 아미노산이 γ-트리플루오로아세틸-오르니틴인 방법, 아미노산이 γ-Cbz-오르니틴인 방법, 촉매가 오산화인인 방법, 오산화인의 농도가 아미노산 농도의 10% 내지 약 50%인 방법 및 혼합물을 물로 켄칭시키는 단계를 추가로 포함하는 양태들을 기술한다.

[0019] 개시되는 양태는 유기 용매 중의 촉매의 존재하의 N-보호된 리신의 혼합물을 0.25 내지 5시간 동안 110°C 내지 175°C로 가열함을 포함하는 3,6-비스-[N-보호된 아미노부틸]-2,5-디케토피페라진을 합성하는 방법을 기술하며; 여기서, 상기 촉매는 황산, 인산 및 오산화인을 포함하는 그룹으로부터 선택되고, 촉매의 농도는 상기 리신 농도의 약 5% 내지 약 50%이며; 상기 용매는 디메틸아세트아미드, N-메틸-2-피롤리돈, 디글라임, 에틸 글라임, 프로글라임, 에틸디글라임, m-크레졸, p-크레졸, o-크레졸, 자일렌, 에틸렌 글리콜 및 페놀을 포함하는 그룹으로부터 선택된다.

[0020] 개시되는 양태는 N-메틸-2-피롤리돈 중의 오산화인 존재하의 ε-트리플루오로아세틸-L-리신의 혼합물(여기서, 오산화인의 농도는 리신 농도의 약 10% 내지 약 40%이다)을 0.25 내지 5시간 동안 150 내지 175°C로 가열하고 상기 혼합물을 제2 용매로 켄칭시킴을 포함하거나, 또는 대안적으로, 리신에 대한 오산화인의 농도가 20% 내지 35%이며 상기 혼합물을 물로 켄칭시키는 3,6-비스-4-(N-트리플루오로아세틸)아미노부틸-2,5-디케토피페라진의 합성 방법을 기술한다.

[0021] 본원에 달리 지시되지 않거나 또는 문맥상 분명하게 모순이 되지 않는 한, 모든 가능한 변형에서 상술된 요소들의 임의 조합도 개시되는 양태에 의해 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0022] 본 발명의 예시적인 양태는 첨부된 도면을 참고로 할 때 더욱 잘 이해될 것이며, 이때 동일 부분은 동일한 참조 번호로 지정된다.

도 1은 N-보호된 아미노산의 디케토피페라진으로의 환축합을 보여주는 반응식이다.

도 2는 ε-트리플루오로아세틸 리신의 환축합을 보여주는 반응식이다.

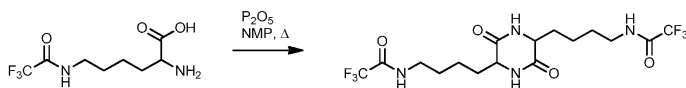
도 3은 γ-Cbz-오르니틴의 환축합을 보여주는 반응식이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0023] 본 발명에서 사용되는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸 또는 옥틸 및 모든 결합 이성체들은 알킬로서 간주되어야 한다. 이것들은 (C1-C8)-알콕시, (C1-C8)-할로알킬, OH, 할로젠, NH₂, NO₂, SH, S-(C1-C8) 알킬로 일치환 또는 다치환될 수 있다. 메틸을 제외한 (C2-C8)-알케닐은 하나 이상의 이중 결합을 갖는 상술된 (C1-C8)-알킬 그룹을 의미하는 것으로 이해된다.
- [0024] α-아미노산의 측쇄 그룹은 기본 아미노산으로서의 글리신의 α-C 원자 상의 변경 가능한 그룹을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 천연 아미노산은 예를 들면, 문헌[참조: Bayer-Walter, Lehrbuch der organischen Chemie, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, 22nd edition, page 822ff]에 예시되어 있다. 바람직한 합성 아미노산 및 보호된 아미노산은 시그마-알드리히 컴퍼니(Sigma-Aldrich Company)로부터 입수가능하다. 측쇄 그룹들은 상기에 언급된 것들로부터 유도될 수 있다.
- [0025] 언급되는 화학 구조들은 개별 키랄 중심들, 축들 또는 표면들의 배열(configuration)을 변경시킴으로써 얻을 수 있는 모든 가능한 입체이성체에 관한 것이며, 다른 말로 하자면 모든 가능한 부분입체이성체뿐만 아니라 모든 광학 이성체(거울상이성체)가 이 그룹에 속한다.
- [0026] 보다 잘 이해하기 위해 도면을 참조하자면, 도 1은 이치환된 디케토피페라진의 합성을 위한 일반적인 반응식을 도시한 것이다. 이 반응식은 제2 아미노산 분자와 환축합되는 N-보호된 아미노산을 도시한 것이다. 이 양태에서, PG는 질소에 대한 보호 그룹을 나타내며, n은 0 내지 7일 수 있다. 상기 반응식으로부터, 측쇄 상의 아민을 사용하여 디케토피페라진을 형성할 때 질소(들)가 환화 반응 전에 차단될 필요가 있거나 또는 수율이 원하지 않는 부수적인 축합에 의해 영향받을 것이라는 것이 분명하다. 환 형성 후에 수행될 화학 반응에 따라, 다양한 보호 그룹이 요구되며, 따라서 많은 그룹들을 수용하는 방법이 바람직하다. 몇몇 유용한 보호 그룹에는 트리플루오로아세틸, 아세틸 및 다른 아마이드 형성 보호 그룹; 벤질옥시카보닐(Cbz) 및 t-부톡시카보닐(BOC)을 포함하는 카바메이트 보호 그룹이 포함된다.
- [0027] DKP를 형성하기 위한 아미노산의 공지된 환축합 방법은 n-부탄올(약 7 내지 8%의 물 혼화성)과 같은 용매를 사용하였지만, NMP와 같은 용매는 물과 더욱 혼화성이어서 간단한 물 켄칭/세척으로 반응 용매를 제거할 수 있으며, 만일 축매가 상당한 수 용해도를 갖는다면 축매도 모두 한꺼번에 제거할 수 있다. 하나의 양태에서, 아미노산 환축합용 축매는 수용성이어서 물 켄칭 및 이후 여과에 의한 제거를 가능하게 한다.
- [0028] 도 2는 PG가 트리플루오로아세틸이고, n이 3인 양태를 도시한 것이다. 따라서, 출발 아미노산은 ε-트리플루오로아세틸 리신이며, 생성물은 3,6-비스-4-(N-트리플루오로아세틸)아미노부틸-2,5-디케토피페라진이다. 3,6-비스-4-(N-트리플루오로아세틸)아미노부틸-2,5-디케토피페라진의 합성 방법에 대한 실시예는 다음과 같다:

[0029] 실시예

[0030] 실시예 1 및 2



[0031]

[0032] 질소 퍼지, 증류 장치, 기계적인 교반기 및 온도 표시를 갖는 온도계를 구비한 1ℓ의 3구 환저 플라스크에 NMP(256ml), TFA-Lys(125g, 0.52mol) 및 P₂O₅(22g, 0.15mol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 160℃로 가열하고, 1.5시간 동안 거기에서 유지시켰다. 이어서, 혼합물을 100℃로 냉각시키고, DI 수(탈이온수)에 부었다. 이어서, 혼합물을 25℃ 아래로 냉각시키고, 여과를 통해 고체를 분리하고, DI 수로 세척하고 50℃의 진공에서 건조시켜 3,6-비스-4-(N-트리플루오로아세틸)아미노부틸-2,5-디케토피페라진(65.28g, 56.4%)을 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.3 (m, 4H), 1.5 (m, 4H), 1.7 (m, 4H), 3.2 (q, 4H), 3.8 (m, 2H), 8.1 (s, 2H), 9.4 (s, 2H).

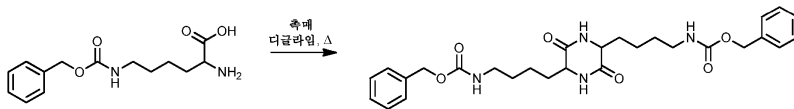
[0033]

[0034] 원소 분석; 계산치 C: 42.86; H: 4.95; N 12.50; F: 25.42. 실측치: C: 42.95; H: 4.91 ; N: 12.53; F: 24.99.

[0035] 100 겔린의 유리-라이닝된 반응기(glass-lined reactor)에 N-메틸-2-피롤리돈(200 l)을 첨가하고, 교반을 시작하였다. 용매에 TFA-리신(100kg, 413mol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 형성된 슬러리에 오산화인(15.2kg, 107mol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 1시간 동안 160℃로 가열했다. 160℃에서 1시간 후에, 혼합물을 100℃로 냉각시키고, 물(500 l)을 첨가하였다. 형성된 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 거기에서 90분 동안 유지시켰다. 형성된 고체를 물(각각 265 l)로 2회 세척하고, 여과에 의해 분리하여 3,6-비스-4-(N-트리플루오로아세틸)아미노부틸-2,5-디케토피페라진을 50% 수율로 수득하였다.

[0036] 이치환된 디케토피페라진의 형성을 위해 다양한 촉매를 조사하였다. 촉매 조사의 결과가 표 1에 기재된다. 이러한 조사에 대한 일반적인 반응식 및 실시예는 다음과 같다:

[0037] 실시예 3



[0038] Cbz-리신(10.0 g), 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(디글라임; 50ml) 및 촉매를 250ml 환저 플라스크에 충전시켰다. 혼합물을 2.5시간 동안 160 내지 165℃로 가열했다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 주위 온도로 밤새 냉각시켰다. 침전된 고체를 여과에 의해 분리하고, 물로 세척하고, 50℃의 진공에서 건조시켰다.

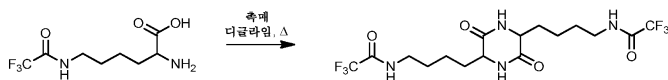
표 1

[0040] 디케토피페라진 합성용 촉매

촉매	양	반응 수율
P ₂ O ₅	0.76g(0.15당량)	55%
P ₂ O ₅	1.76g(0.30당량)	45%
H ₂ SO ₄	1.27ml(0.35당량)	55%
H ₃ PO ₄	0.73ml(0.30당량)	65%
p-톨루엔 설펡산	3.39g(0.50당량)	52%
1-프로필포스폰산 사이클릭 무수물	4.54g(0.20당량)	79%
트리부틸 포스페이트	2.44g(0.30당량)	89%
에틸 포스폰산	1.18g(0.30당량)	0%
페닐 포스폰산	1.13g(0.20당량)	78%

[0041] 황산 및 오산화인(두 개의 농도에서)을 디글라임 중의 3,6-비스-4-(N-트리플루오로아세틸)아미노부틸-2,5-디케토피페라진의 합성에 대해 추가로 조사하였다. 결과가 표 2에 기재된다.

[0042] 실시예 4



[0043] TFA-리신(10.0g), 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(50ml) 및 촉매를 250ml 환저 플라스크에 충전시켰다. 혼합물을 2.5시간 동안 160 내지 165℃로 가열했다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 주위 온도로 냉각시켰다. 침전된 고체를 여과에 의해 분리하고, 물로 세척하고, 50℃의 진공에서 건조시켰다.

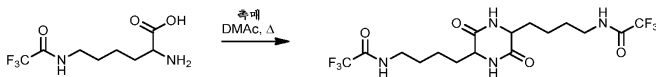
표 2

[0045] TFA-리신 디케토피페라진 합성용 촉매

촉매	양	반응 수율
P ₂ O ₅	0.88g(0.15당량)	41%
P ₂ O ₅	1.76g(0.30당량)	55%
H ₂ SO ₄	0.8ml(0.35당량)	40%

[0046] 황산 및 오산화인(두 개의 농도에서)을 디메틸아세트아미드(DMAc) 중의 3,6-비스-4-(N-트리플루오로아세틸)아미노부틸-2,5-디케토피페라진의 합성에 대해 추가로 조사하였다. 결과가 표 3에 기재된다.

[0047] 실시예 5



[0048]

[0049] TFA-리신(25.0g), 디메틸아세트아미드(125ml) 및 촉매를 250ml 환저 플라스크에 충전시켰다. 혼합물을 2.5시간 동안 160 내지 165℃로 가열했다. 반응 혼합물을 100℃로 냉각시키고, 물에 붓고, 이어서 주위 온도로 냉각시켰다. 침전된 고체를 여과에 의해 분리하고, 물로 세척하고, 50℃의 진공에서 건조시켰다. 결과가 표 3에 기재된다.

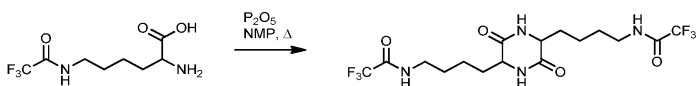
표 3

[0050] TFA-리신 디케토피페라진 합성용 촉매

촉매	양	반응 수율
P ₂ O ₅	2.2g(0.15당량)	35%
P ₂ O ₅	5.13g(0.35당량)	50%
H ₂ SO ₄	4.19g(0.40당량)	16%

[0051] 오산화인의 사용을 N-메틸-2-피롤리돈(NMP) 중의 3,6-비스-4-(N-트리플루오로아세틸)아미노부틸-2,5-디케토피페라진의 합성에 대해 상이한 시간 및 온도에서 조사하였다. 결과가 표 4에 기재된다.

[0052] 실시예 6



[0053]

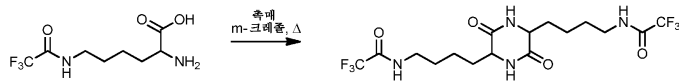
[0054] TFA-리신(50g), N-메틸 피롤리돈(125ml) 및 P₂O₅(8.8g, 0.3당량)를 환저 플라스크에 충전시켰다. 혼합물을 반응 시간 동안 반응 온도로 가열했다. 상기 반응 혼합물을 냉각시키고, 물에 붓고, 이어서 주위 온도로 냉각시켰다. 침전된 고체를 여과에 의해 분리하고, 물로 세척하고, 50℃의 진공에서 건조시켰다.

표 4

[0055] TFA-리신 디케토피페라진 합성을 위한 반응 시간 및 온도

반응 온도(℃)	반응 시간	반응 수율
110	0.25	19%
110	5	54%
170	0.25	59%
170	5	42%

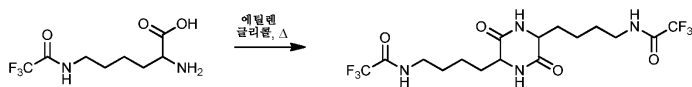
[0056] 실시예 7



[0057]

[0058] TFA-리신(10.0 g), m-크레졸(22ml) 및 P₂O₅를 250ml 환저 플라스크에 충전시켰다. 혼합물을 1시간 동안 160 내지 165℃로 가열했다. 반응 혼합물을 65℃로 냉각시키고, 5% 수성 NaOH 및 메탄올의 용액에 붓고, 이어서 주위 온도로 냉각시켰다. 침전된 고체를 여과에 의해 분리하고, 물로 세척하고, 50℃의 진공에서 건조시켰다. 생성물 수율은 12%이었다.

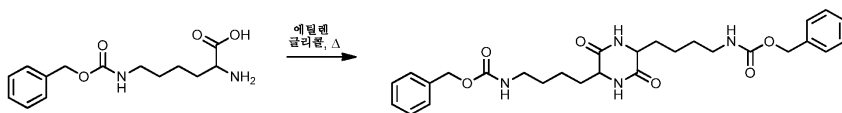
[0059] 실시예 8



[0060]

[0061] TFA-리신(50.0g) 및 에틸렌 글리콜(150ml)을 500ml 환저 플라스크에 충전시켰다. 혼합물을 2시간 동안 160 내지 170℃로 가열했다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 주위 온도로 냉각시켰다. 침전된 고체를 여과에 의해 분리하고, 물로 세척하고, 50℃의 진공에서 건조시켰다. 생성물 수율은 2%이었다.

[0062] 실시예 9

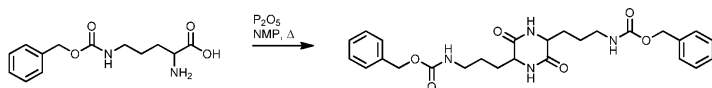


[0063]

[0064] Cbz-리신(100.0 g) 및 에틸렌 글리콜(300ml)을 1000ml 환저 플라스크에 충전시켰다. 혼합물을 6시간 동안 160 내지 170℃로 가열했다. 반응 혼합물을 물 및 메탄올의 혼합물에 붓고, 주위 온도로 냉각시켰다. 침전된 고체를 여과에 의해 분리하고, 물로 세척하고, 50℃의 진공에서 건조시켰다. 생성물 수율은 64%이었다.

[0065] 도 3은 γ-Cbz-오르니틴의 환축합에 대한 일반적인 반응식을 보여준다.

[0066] 실시예 10



[0067]

[0068] Cbz-오르니틴(100g), N-메틸 피롤리돈(194ml) 및 P₂O₅(8g)를 1000ml 환저 플라스크에 충전시켰다. 혼합물을 2 시간 동안 160 내지 165℃로 가열했다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 주위 온도로 냉각시켰다. 침전된 고체를 여과에 의해 분리하고, 메탄올 및 물로 세척하고, 50℃의 진공에서 건조시켰다. 생성물 수율은 51%이었다.

[0069] 달리 지시되지 않는 한, 명세서 및 특허청구범위에서 사용된 성분의 양, 분자량과 같은 특성, 반응 조건 등을 나타내는 모든 수치는 모든 경우에 있어서 용어 "약"에 의해 변동되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 달리 지시되지 않는 한, 명세서 및 첨부된 특허청구범위에 기재된 수치 파라미터는 개시된 양태에 의해 얻고자 하는 원하는 특성에 따라 변할 수 있는 근사치이다. 특허청구범위의 범위에 균등론의 적용을 적어도 제한하는 시도로서가 아니라, 각각의 수치 파라미터는 적어도 보고된 유효 자릿수 면에서 통상의 반올림법을 적용하여 해석되어야 한다. 개시된 양태의 넓은 범위를 기재하는 수치 범위와 파라미터가 근사치임에도 불구하고, 구체적인 실시예에 기재된 수치 값은 가능한 한 정확하게 기록된다. 그러나, 어떤 수치 값도 본질적으로 각각의 시험 측정

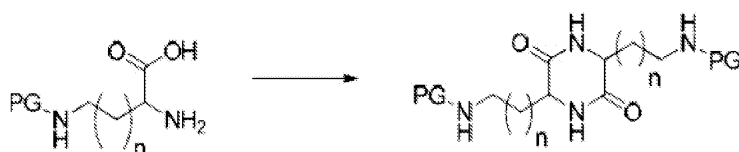
에서 발견되는 표준 편차로부터 필수적으로 발생하는 특정 에러를 함유한다.

- [0070] 본원에서 달리 지시되지 않거나 또는 문맥에 의해 분명하게 모순되지 않는 한, 개시된 양태를 기술하는 문맥에서(특히 하기 특허청구범위의 문맥에서) 사용된 용어 "하나(a 및 an)" 및 "당해(the)" 및 유사한 언급은 단수 및 복수 둘다를 포괄하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0071] 본원에서 수치 범위의 인용은 단지 그 범위 내에 있는 각각의 별도의 값을 개별적으로 언급하는 것에 대한 약칭으로 작용하는 것으로서 의도된다. 본원에서 달리 지시되지 않는 한, 각각의 개별적인 값은 마치 이것이 본원에서 개별적으로 언급되는 것과 같이 명세서에 혼입된다. 본원에서 달리 지시되지 않거나 또는 문맥에 의해 분명하게 모순되지 않는 한, 본원에서 기재된 모든 방법은 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에서 제공되는 임의 및 모든 실시예 또는 예시적 용어(예를 들면, "과 같은(such as)")의 사용은, 단지 개시된 양태를 더욱 명백하게 밝히도록 의도된 것이며, 달리 주장되지 않는 한 개시된 양태의 범위에 대한 제한을 나타내지 않는다. 명세서 내의 어떠한 용어도 개시된 양태 또는 이것의 임의 변형의 실시예 필수적인 어떠한 주장되지 않은 요소를 지시하는 것으로 해석되어서는 안 된다.
- [0072] 본원에 개시된 대안적인 요소들 또는 양태들의 그룹이 제한적인 것으로 해석되어서는 안 된다. 각 그룹의 구성원은 개별적으로 또는 상기 그룹의 다른 구성원 또는 본원에서 개시된 다른 요소와의 조합으로 언급되고 주장될 수 있다. 편의성 및/또는 특허성 때문에 그룹의 하나 이상의 구성원이 그룹에 포함되거나 그룹으로부터 삭제될 수 있다고 생각된다. 임의의 이러한 포함 또는 삭제가 발생할 때, 명세서에는 변형된 그 그룹을 함유하고, 따라서 첨부된 특허청구범위에서 사용된 임의의 그리고 모든 마쿠쉬(Markush) 그룹의 기재 사항을 충족시키는 것으로 간주된다.
- [0073] 본 발명(들)을 수행함에 있어서 본 발명자들에게 공지된 최상의 방식을 포함하는 본 발명의 바람직한 양태가 본원에 기재된다. 물론, 개시된 양태의 변형은 상기의 기재 내용을 읽음으로써 당업자에게 명백해질 것이다. 본 발명자들은 당업자들이 이러한 변형을 적절하게 사용할 것을 예상하며, 본 발명자들은 본 발명(들)이 본원에 구체적으로 기재한 것과는 달리 실시될 것이라고 생각하지 않는다. 따라서, 본 기재내용은 적용되는 법에 의해 허용되는 한 여기에 첨부된 특허청구범위에서 언급된 주제의 모든 변형 및 균등물을 포함한다. 또한, 본원에 달리 지시되지 않거나 또는 문맥에 의해 명확하게 모순되지 않는 한, 이의 가능한 모든 변형 내에서 상술된 요소들의 임의의 조합도 개시된 양태에 의해 포괄된다.
- [0074] 추가로, 본 명세서 전체에 걸쳐 특허들 및 인쇄된 출판물들을 언급하였다. 상기 인용된 참고문헌들 및 인쇄된 출판물들 각각은 이에 의해 이들의 전문이 인용에 의해 본원 명세서에 개별적으로 포함된다.
- [0075] 본 발명의 양태에서 보여주고 기술했지만, 당업자들은 기재된 발명에 영향을 주는 많은 변형 및 수정이 이루어질 수 있으며, 이들은 여전히 청구된 발명의 범위 내에 있다는 것을 알고 있을 것이다. 또한, 상술된 요소들 중 많은 것은 동일 결과를 제공하고 청구된 발명의 취지에 속하는 다른 요소들에 의해 변경 또는 대체될 수 있다. 그러므로, 특허청구범위의 범위에 의해 지시되는 바에 의해서만 본 발명이 제한되도록 의도된다.

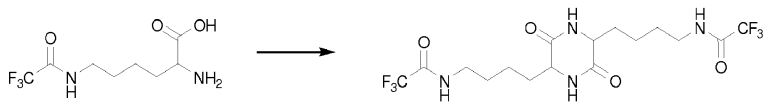
[0076]

도면

도면1



도면2



도면3

