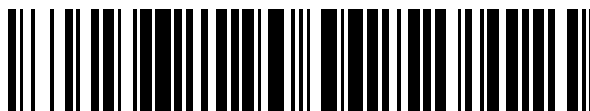


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 934**

51 Int. Cl.:
C07D 241/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05792739 .4**
96 Fecha de presentación: **19.08.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1786784**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.05.2007**

54 Título: **CATÁLISIS DE LA SÍNTESIS DE DICETOPIPERAZINA.**

30 Prioridad:
20.08.2004 US 603340 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.08.2012

73 Titular/es:
**MANNKIND CORPORATION
28903 NORTH AVENUE PAINE
VALENCIA, CA 91355, US**

72 Inventor/es:
**STEVENSON, John, J. y
MOYE-SHERMAN, Destardi**

74 Agente/Representante:
Urizar Anasagasti, José Antonio

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 385 934 T3

DESCRIPCIÓN

CAMPO DE LA INVENCION

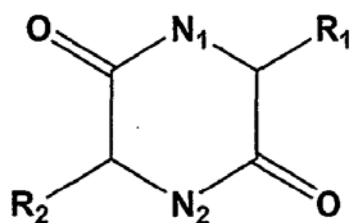
[0001] Esta invención está generalmente en el campo de la síntesis química. Más particularmente se relaciona con la síntesis mejorada de las 2,5-dicetopiperazina bis -3, 6 - [4-aminobutil] N-protegidas.

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La administración de medicamentos ha sido un problema persistente en el campo de la farmacéutica, en particular cuando un fármaco es inestable y / o mal absorbido en el locus en el cuerpo al que se administra. Dicha clase de medicamentos incluye 2,5 dicetopiperazinas que

10



Formula 1

15

[0003] Estas 2,5-dicetopiperazinas han demostrado ser útiles en la administración de fármacos, especialmente los que lleven grupos R ácidos (véase, por ejemplo la patente de EE.UU. N ° 5,352,461 titulado " Sistemas auto-acoplables de administración del fármaco dicetopiperazina "; 5,503,852 titulado "Método para hacer sistemas auto-acoplables de administración del fármaco dicetopiperazina", 6,071,497 titulado "micropartículas para la administración al pulmón comprendiendo dicetopiperazina;" y el 6.331.318 titulado "Sistema de administración de dicetopiperazina carbono-sustituido", cada uno de los cuales se incorpora al presente por referencia en su totalidad por todo lo que enseña sobre dicetopiperazinas y la administración del fármaco mediada por dicetopiperazina). Las dicetopiperazinas se pueden formar en las

partículas que incorporan un fármaco o partículas a las que un medicamento puede ser adsorbido. La combinación de un medicamento y una dicetopiperazina puede impartir una mejora a la estabilidad del medicamento. Las partículas pueden ser administradas por distintas vías de administración. Como polvos secos estas partículas pueden ser administradas a áreas específicas del sistema respiratorio, dependiendo del tamaño de partícula. Las partículas se

pueden hacer suficientemente pequeñas para su incorporación en dosis en forma de suspensión por vía intravenosa. También es posible la administración oral usada en suspensión, o como partículas comprimidas en pastillas o contenidas en una cápsula. Estas

30

dicetopiperazinas también pueden facilitar la absorción del medicamento asociado.

[0004] Un paso convencional en la síntesis de 2,5-dicetopiperazina incluye la preparación de 2,5-dicetopiperazina bis -3, 6 - [4-aminobutil] N-protégida por condensación térmica de la lisina.

Los procesos convencionales de fabricación comercial utilizan (N-benciloxicarbonil)-lisina

- 5 (Cbz-L-lisina) para producir 2,5-dicetopiperazina bis-3, 6 - [(N-benciloxicarbonil)-4-aminobutil] (DKP1). Este proceso implica calentar Cbz-L-lisina en m-cresol de 18 a 22 horas a 160° C-170°C, y proporciona DKP1 con un rendimiento promedio de 47,5% después de la recristalización a partir de ácido acético glacial.

- 10 [0005] Por lo tanto, el objeto de la presente invención es proporcionar mejores métodos de síntesis para dicetopiperazinas.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0006] La presente invención proporciona métodos para la síntesis de dicetopiperazinas utilizando catalizadores de tal manera que se obtienen tiempos de reacción más rápidos y
15 rendimientos mayores con respecto a método (s) de etapa(s) convencional (es). Utilizar el catalizador de la presente invención, pentóxido fosfórico, en una reacción de ciclocondensación, facilita la síntesis de dicetopiperazinas de mayor rendimiento y una mayor pureza en tiempos de reacción más cortos sobre los método (s) de etapa(s) convencionales(es).

- 20 [0007] La presente invención proporciona un método para la síntesis de 2,5-dicetopiperazina bis -3, 6 - [4-aminobutil] N-protégida que comprende el paso de calentar una solución de lisina protegida ε -amino en presencia de un catalizador seleccionado del grupo consistente en ácido sulfúrico (H₂SO₄), ácido fosfórico (H₃PO₄) y pentóxido de fósforo (P₂O₅).

- 25 [0008] Una realización de la presente invención proporciona un método para la síntesis de 2,5-dicetopiperazina bis -3, 6 - [4-aminobutil] N-protégida donde la lisina ε-amino protegida es (N-benciloxicarbonil)-lisina (Cbz-L-lisina) y el producto es el 2,5-dicetopiperazina bis-3, 6 - [(N-benciloxicarbonil)-4-aminobutil] (DKP1).

- [0009] Otra forma de realización de la presente invención proporciona un método para la síntesis de 2,5-dicetopiperazina bis -3, 6 - [4-aminobutil] N-protégida en donde la solución se
30 calienta a una temperatura nominal de unos 160° C hasta 170° C. Esta temperatura deseada se alcanza preferiblemente en aproximadamente 4 a 6 horas.

- [0010] En otra realización de la presente invención se facilita un método para la síntesis de 2,5-dicetopiperazina bis -3, 6 - [4-aminobutil] N-protégida que comprende el paso de calentamiento de una solución de lisina ε-amino protegida en presencia de un catalizador con lo que la
35 síntesis se completa sustancialmente en aproximadamente 10 horas para llegar a la temperatura objetivo. Más preferiblemente, la síntesis se completa en aproximadamente 8 horas, 6 horas, 4 horas, 3 horas, o 2 horas de alcanzar la temperatura objetivo. Más

preferiblemente, la síntesis estará completa en alrededor de 1,5 horas de llegar a la temperatura objetivo.

[0011] Otra forma de realización de la presente invención proporciona un método para la síntesis de 2,5-dicetopiperazina bis -3, 6 - [4-aminobutil] N-protegida que comprende la etapa de calentamiento de una solución de lisina ϵ -amino protegida, tales como (N-benziloxycarbonil) - lisina (Cbz-L-lisina), en presencia de un catalizador, como el pentóxido de fósforo, en donde la síntesis tiene un rendimiento de más del 50%.

[0012] Otra realización de la presente invención proporciona un método para la síntesis de 2,5-dicetopiperazina bis -3, 6 - [4-aminobutil] N-protegida n presencia del catalizador de pentóxido de fósforo, la concentración de fósforo pentóxido es cerca de 5% a 10%.

[0013] Estos y otros objetos, ventajas y características de la invención serán plenamente comprendidos y apreciados en función de la especificación escrita.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0014] La figura. 1 representa en síntesis un diagrama de flujo de 2,5-diceto-3 ,6-di (4-fumarilaminobutil) piperazina (fumaril dicetopiperazina, FDKP) de acuerdo a un aspecto de la presente invención.

[0015]La figura. 2 representa en síntesis un diagrama de flujo de 2,5-dicetopiperazina bis-3, 6 - [(N-benciloxycarbonil)-4-aminobutil] (DKP1) de acuerdo con un aspecto de la invención.

[0016] La figura. 3 representa la conversión de (N-benciloxycarbonil)-lisina) Cbz-L-lisina para DKP1 utilizando los métodos de catálisis de ácido sulfúrico de acuerdo a un aspecto de la presente invención.

[0017] La figura. 4 representa la conversión de Cbz-L-lisina para DKP1 utilizando los métodos de catálisis de ácido fosfórico de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

[0018]LLa figura. 5 representa la conversión de Cbz-L-lisina para DKP1 utilizando los métodos de catálisis de pentóxido fosforoso de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

[0019] La figura. 6 muestra una comparación de los tres catalizadores de acuerdo a un aspecto de la presente invención.

[0020] La figura. 7 representa la secuencia de la reacción de la ciclodimerización P2O5-catalizada de acuerdo a un aspecto de la presente invención.

[0021] La figura. 8 representa el rendimiento global de DKP1 en función del tiempo utilizando el catalizador de pentóxido de fósforo en la presente invención (reacción a escala 5 litros).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0022] La presente invención proporciona métodos para la síntesis de dicetopiperazinas utilizando catalizadores de manera que se obtienen tiempos más rápidos de reacción y mayores rendimiento con respecto a método (s) de etapa(s) convencionales(es). Utilizando el

catalizador de la invención, anhídrido fosfórico, en una reacción ciclocondensación, prevé la síntesis de dicetopiperazinas de mayor rendimiento y una mayor pureza en los tiempos de reacción más cortos que en los paso(s) o método(s) convencionales.

[0023] La síntesis convencional de dicetopiperazinas útil en la administración de fármacos,

tales como 2,5-diceto-3,6-di (4-fumarilaminobutil) piperazina (fumaril dicetopiperazina, FDKP), comienza comúnmente en la ciclocondensación térmica de lisina α amino protegida, por ejemplo (N-benciloxicarbonil)-lisina (Cbz-L-lisina) (ver Fig. 1 y 2). La reacción no catalizada es larga, 18 a 33 horas, con rendimientos por debajo del 50% y en algunos casos tan poco como 25%. Estas largas reacciones y rendimientos relativamente bajos conducen a rendimientos del reactor indeseablemente bajos en aplicaciones industriales.

[0024] Se observa que otros han usado pentóxido de fósforo (P2O5) como catalizador y ácido polifosfórico como disolvente para preparar dicetopiperazinas. Para ejemplos, véase J. Am. Pharm. Assoc. de 1957, 46:391-3, Galinsky et al. en donde los autores describen el uso de ácido polifosfórico con P2O5 para la preparación de la glicina, alanina, leucina, isoleucina y dicetopiperazinas fenilalaninas; véase también ARKIVOC 2001 (II) p. 122-134, Kappe et al. en donde se describe la síntesis de Biginelli dihiropirimidonas utilizando P2O5 (como el éster polifosfato) como reactivo de ciclocondensación / deshidratación. Además véase J. Org. Chem., 1961, 26:2534-6, Erlanger, "pentóxido de fósforo como reactivo en síntesis de péptidos" descritos en el mismo es de P2O5 (con hidrógeno fosfito butanol dietílico) usado como reactivo para hacer un dipéptido lineal de fragmentos protegidos de aminoácidos. Sin embargo, se descubrió sorprendentemente por los actuales inventores que las condiciones de reacción y los disolventes descritos en las referencias arriba citadas dieron lugar a la degradación del material de partida (N-benciloxicarbonil) - lisina y por lo tanto son incompatibles con las enseñanzas de la invención. Por lo tanto, se buscó un catalizador que podría acelerar la reacción y generar mayores rendimientos.

[0025] Una realización de la presente invención incluye la incorporación de un catalizador en la reacción antes mencionada para aumentar la velocidad de la reacción y para generar un mayor porcentaje de rendimiento de la presente invención. Los tres siguientes reactivos fueron evaluados por su utilidad como catalizadores de esta reacción de ciclocondensación deshidratante: ácido sulfúrico (H2SO4), ácido fosfórico (H3PO4) y pentóxido de fósforo (P2O5) con m-cresol como disolvente. El término "sustancialmente completa" como se usa aquí en lo que respecta a la síntesis de la presente invención se refiere a por lo menos cerca del 80% del material de partida que se consume dentro del plazo prescrito. Las reacciones se llevaron a cabo con cada uno de los catalizadores potenciales. El consumo de Cbz-L-lisina y la aparición de 2,5-dicetopiperazina bis-3,6 - [(N-benciloxicarbonil)-4-aminobutil] (DKP1) fue monitorizada por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en momentos de tiempo a lo largo de esta reacción. En momentos seleccionados DKP1 fue aislado y su rendimiento calculado.

[0026] La presencia de ácido sulfúrico como catalizador resultó en un rendimiento de alrededor

del 35%, lo que está dentro del rango de la reacción no catalizada. Sin embargo, este rendimiento del 35% se logró en sólo 4 horas (véase la Figura 3) en comparación con el los tiempos de reacción no catalizada convencional de cerca de 18 horas hasta cerca de 33 horas para alcanzar un porcentaje similar de rendimiento de reacción.

5 [0027] La reacción catalizada por ácido fosfórico fue sustancialmente completa, ya que habían consumido al menos un 80% de la Cbz-L-lisina por cerca de tres horas. El DKP1 se mantuvo estable al ser evaluado dentro de las 4 horas de reacción con un rendimiento de alrededor del 55% (véase la figura. 4).

10 [0028] La reacción catalizada por el pentóxido de fósforo había consumido cerca del 90% de la Cbz-L-lisina en 1 hora y consumido casi todo el Cbz-L-lisina en alrededor de 1,5 horas. En este punto, el rendimiento se determinó en aproximadamente el 60% (véase la figura. 5). Así, los tres catalizadores aumentaron significativamente la velocidad de reacción; y el ácido fosfórico y el pentóxido de fósforo también incrementaron el porcentaje de rendimiento (véase la figura. 6 y Tabla 1.

15 **Tabla 1. Síntesis de comparación de DKP1 catalizado vs, no catalizado**

Catalizador	Temperatura °	Tiempo (horas)	% Rendimiento DKP1
Nada	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

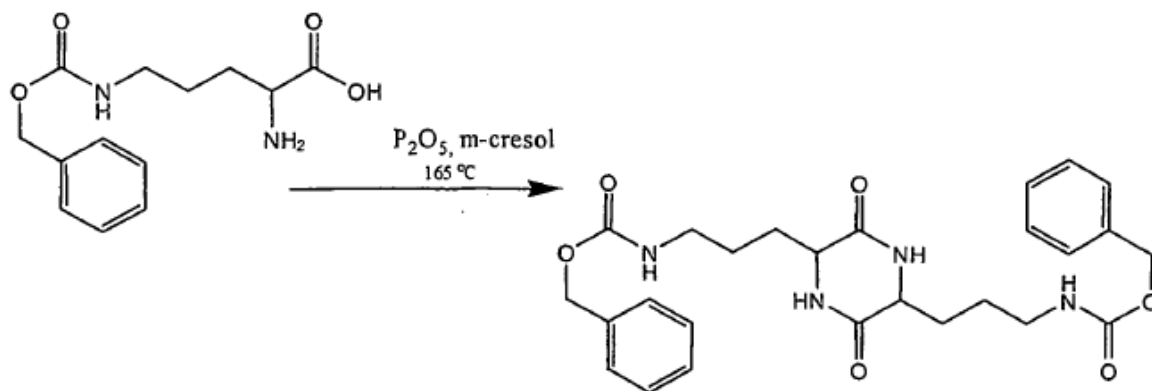
[0029] Los disolventes adecuados para su uso en las reacciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, m-cresol, etilenglicol, propilenglicol, tolueno, xilenos y equivalentes conocidos por los expertos en la materia. Además, como es evidente para las personas expertas en la materia, los disolventes tienen diferentes temperaturas de ebullición y polaridad y por lo tanto las temperaturas y tiempos de reacción pueden variar entre distintos disolventes.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

25 Síntesis catalizada por pentóxido de fósforo de 2,5-dicetopiperazina 3,6-bis [4 - (N-benciloxycarbonil) aminopropil] - (DKP1) I

[0030]



[0

031] Un matraz de 4 cuellos 1-L, de fondo redondo equipado con un agitador mecánico, lectura/controlador de termopar de temperatura, entrada de gas nitrógeno y un aparato de destilación de corto recorrido se cargaron con 100g de Cbz-ornitina, 7,5 g de pentóxido de fósforo y 300 mL de m-cresol. Se inició la purga del agitador y del nitrógeno. La mezcla se calentó a $165^\circ C \pm 5^\circ C$. Después de la formación de una solución completa (aproximadamente 30-60 minutos), la mezcla se mantuvo a $165^\circ C$ durante 60 minutos. Se retiró el manto de calentamiento y la solución se enfrió hasta $50^\circ C$. En un vaso de 2000 ml se preparó una solución de enfriamiento consistente en una mezcla de 80:20 de metanol: agua (1000 ml). La solución tibia de la reacción se vertió en la solución de metanol en agitación (MeOH) y la suspensión resultante se agitó durante 30 minutos. La suspensión se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado de porosidad media y la torta de filtro lavada secuencialmente con 250 mL de MeOH, 250 ml de agua desionizada, y 2 x 250 mL de MeOH. El producto aislado fue secado durante la noche en una estufa al vacío ($50^\circ C$, 30 pulgadas de mercurio). El producto en crudo se recrystalizó con ácido acético y se secó en un horno de vacío para dar 58,5 g (63%) de la diketopiperazina deseada.

Análisis Elemental: Calculado C 32.89 H 6.50 N 11.28

Obtenido C 62.15 H 6.64 N 11.09

1H NMR Análisis: (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 (CH_2); δ 1.60-1.70, 4H (CH_2); δ 1.46-1.57, 4H (CH_2)

Ejemplo 2

Síntesis catalizada de DKP1 II por pentóxido fosfórico.

[0032] Un matraz de fondo redondo de 1-L equipado con un agitador mecánico, aparato de destilación de corto recorrido, un lector/controlador de termopar de temperatura, y una entrada de nitrógeno fue cargado con Cbz-L-lisina (100 g), m-cresol (200 g) y pentóxido de fósforo

(7,5g). La mezcla de reacción se agitó, y se calentó a una temperatura objetivo de 165 ° C, y se mantuvo durante 1,5 horas. Ver FIG. 7.

[0033] Después de finalizado el período de calentamiento, la solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente (22-25 ° C) y se autoextinguió con una solución de agua

5 desionizada (100 ml) y MeOH (400 mL). La suspensión resultante se agitó durante 30-60 minutos y luego se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado de porosidad media. La filtración se lavó secuencialmente con 250 mL de MeOH, 2 x 250 mL de agua desionizada, y 2 x 250 mL de MeOH.

[0034] La torta húmeda se secó en una estufa al vacío a 50 ° C. El material recuperado fue

10 analizado por HPLC y recristalizado a partir de ácido acético glacial (3 ml por gramo de producto bruto) de acuerdo con el siguiente procedimiento. El crudo seco DKP1 se calentó en ácido acético a reflujo en un matraz Erlenmeyer provisto de un termómetro y un condensador de reflujo con cabeza de nitrógeno y salida conectada a un lavador cáustico. Después de 5 a 15 minutos (para asegurarse de que la disolución completa tenía lugar), el calor se retira y la mezcla se enfrió a una temperatura inferior a 100 ° C. Se añadió agua desionizada (1 ml / gramo de producto bruto) al matraz y la suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente agitándola durante un período de 6-18 horas. El sólido precipitado fue filtrado del embudo de vidrio sinterizado de porosidad media y lavado con agua desionizada (3 x 100 ml) y acetona (3 x 100 ml). La torta húmeda recristalizada se secó a 50 ° C en un horno de vacío.

20 Ejemplo 3

Optimización de la síntesis de DKP1 catalizada por pentóxido fosfórico.

[0035] Se evaluó el acoplamiento deshidratante y ciclación de Cbz-L-lisina para formar DKP1 en función del tiempo de calentamiento de la reacción y la carga de P₂O₅. Las reacciones se

25 llevaron a cabo utilizando un 5%, 7.5% o 10% de P₂O₅ (p / p sobre la base de Cbz-L-lisina) con diferentes tiempos de calentamiento (Tabla 2). Los datos indicaron que el rendimiento y la pureza se maximizaron con 7.5% de P₂O₅.

[0036] Se diseñaron posteriores experimentos para identificar las condiciones óptimas para la conversión catalizada por pentóxido fosfórico al 7,5% de Cbz-L-lisina a DKP1. Además, estas reacciones fueron monitorizadas respecto a la desaparición de Cbz-L-lisina. La figura. 5

30 muestra los datos obtenidos de un estudio en el cual la mezcla de la reacción Cbz-L-lisina/cresol/P₂O₅ (7,5%) fue monitorizada respecto a la formación de DKP1 durante 3 horas.

Durante este tiempo la temperatura de reacción se mantuvo a 165 ° C ± 5 ° C. Se quitaron alícuotas (3 ml) en momentos determinados a lo largo de la reacción, se autoextinguieron con agua desionizada / metanol, y el producto se aisló por filtración. El análisis HPLC de estas

35 muestras sugirió que el rendimiento de DKP1 alcanzó un máximo después de su calentamiento de 1 a 3 horas (Tabla 2). Después de 4 horas a 165 ° C ± 5 ° C, se observó un descenso en el rendimiento del 8.7% en DKP1.

[0037] Una vez identificado 1-3 horas como el tiempo de reacción óptima, se condujeron varias reacciones (100 escala g) para medir el rendimiento de DKP1 aislado en estos periodos de tiempo. La figura 8 muestra que el rendimiento aislado máximo de DKP1 (60,9%) se obtuvo después de 1,5 horas. El análisis por HPLC mostró que este material era > 99,5% DKP1. Esta

5 reacción se repitió con resultados comparables, es decir, DKP1 (100,0% de la superficie) se aisló con un rendimiento del 60,3%. La reacción se llevó a cabo también mediante rampas de calentamiento de 4 horas y 6 horas para simular los tiempos de calentamiento de gran volumen. Estas reacciones dieron rendimientos de 59,6% y 63,1%, respectivamente (Tabla 2).

10 **Tabla 2.** Resumen de los estudios pentóxido de fósforo.

CBZ Lys (g)	% de P ₂ O ₅	Período de tiempo (horas)	Temp. ° C	Rendimiento total (%)	Pureza (% de superficie)
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
* 4 rampa de calor horas ** 6 horas en pista de calor					

[0038] Las condiciones óptimas (7,5% de P₂O₅ 165° C, 1,5 horas) se demostraron luego dos veces en la escala 5-L. Una vez más fueron empleadas rampas de 4 horas y 6 horas para simular el perfil de calentamiento utilizado en volúmenes de producción. Ambas reacciones

15 reproducen el resultado obtenido en la escala de 1-L. Las reacciones tienen un rendimiento global del 58,9% y el 58,4% de pureza comparable con el proceso actual (99,8%).

[0039] A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan las cantidades de ingredientes, tales como peso molecular, condiciones de reacción, etc., usadas en la especificación y las reivindicaciones han de entenderse como modificadas en todos los casos

por el término "aproximadamente". En consecuencia, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en las siguientes especificaciones y reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades a ser obtenidas por la presente invención. Por lo menos, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debería ser interpretado al menos tomando en cuenta el número de dígitos importantes y por la aplicación de técnicas ordinarias de redondeo. A pesar de que el valor numérico, rangos y parámetros que establecen el amplio alcance de la invención son aproximaciones, los valores numéricos establecidos en los ejemplos específicos se indican como lo más precisos posibles. Cualquier valor numérico, sin embargo, inherentemente contiene algunos errores que resultan necesariamente de la desviación estándar que se encuentra en sus mediciones de las pruebas respectivas.

[0040] Los términos "uno" y "el" y referencias similares utilizadas en el contexto de describir la invención (sobre todo en el contexto de las reivindicaciones siguientes) deben interpretarse como cubriendo el singular y el plural, salvo que se indique en el mismo o claramente en contradicción con el contexto. Recitación de rangos de valores aquí no es más que la intención de servir como un método abreviado de referirse individualmente a cada valor separado dentro del rango. A menos que se indique lo contrario aquí, cada valor individual se incorpora en el pliego de condiciones como si fuera recitado por separado en este documento. Todos los métodos descritos en este documento se puede realizar en cualquier orden conveniente a menos que se indique lo contrario en este documento o de otra manera clara contradicción por el contexto. El uso de cualquier y todos los ejemplos, o el lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tales como") en el presente documento tiene por objeto sólo iluminar mejor la invención y no suponen una limitación en el alcance de la invención que de otro modo se reivindica.

Ninguna lengua en el pliego de condiciones debe ser interpretada como una indicación de cualquier elemento esencial para la práctica de la invención.

[0041] Las agrupaciones de elementos alternativos o encarnaciones de la invención divulgada en este documento no deben interpretarse como limitaciones. Cada elemento del grupo puede ser mencionado y reivindicado individualmente o en combinación con otros elementos del grupo u otros elementos allí encontrados. Se prevé que uno o más elementos de un grupo pueden incluirse o eliminarse por razones de conveniencia y / o de patentabilidad. Cuando tal inclusión o eliminación se produce, la especificación adjunta se considerará que contiene el grupo modificado cumpliendo así con la descripción escrita de todos y cada uno de los grupos Markush utilizados en las reivindicaciones adjuntas.

[0042] Las principales realizaciones de la presente invención se describen en este documento, incluyendo el mejor modo conocido de los inventores para llevar a cabo la invención. Por supuesto, las variaciones en las modalidades preferidas llegarán a ser evidentes a los expertos en la materia de la lectura de la descripción anterior. Los inventores esperan que los artesanos

cualificados para emplear tales variaciones sean los adecuados, y los inventores tratan que la invención pueda ser practicada de otra manera que la descrita específicamente en este documento. Por consiguiente, esta invención incluye todas las modificaciones y los equivalentes de la materia recitado en las reivindicaciones que se adjuntan según lo permita la legislación aplicable. Por otra parte, cualquier combinación de los elementos descritos antes en todas las posibles variaciones del mismo es abarcada por la invención salvo indicación en contrario en este documento o de otra manera claramente contradicho por el contexto.

[0043] Por otra parte, las referencias se han hecho a las patentes y publicaciones impresas, a lo largo de esta especificación. Cada una de las referencias anteriormente citadas y las publicaciones impresas están aquí de forma individual incorporada por referencia en su totalidad.

[0044] Para terminar, se debe entender que las realizaciones de la invención divulgada en este documento son ilustrativas de la principios de la presente invención. Otras modificaciones que pueden ser empleadas están dentro del alcance de la invención. Así, a modo de ejemplo, pero no de limitación, las configuraciones alternativas de la presente invención pueden ser utilizadas de acuerdo con las enseñanzas aquí referidas. En consecuencia, la presente invención no se limita a ello precisamente según mostrado y descrito.

Reivindicaciones

1. Un método para la síntesis de 2,5-dicetopiperazina bis-3, 6 - [4-aminobutil] N-prottegida que comprende la etapa de calentar una solución de lisina ϵ -amino protegida en presencia de un catalizador seleccionado del grupo que consiste en ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y pentóxido de fósforo y un disolvente seleccionado del grupo que consiste en m-cresol, glicol de etileno, tolueno y xilenos.
2. El método de la reivindicación 1 donde dicha lisina ϵ -amino protegida es (N-benciloxycarbonil)-lisina (Cbz-L-lisina).
3. El método de la reivindicación 1 en donde el catalizador es ácido sulfúrico.
4. El método de la reivindicación 1 en donde el catalizador es ácido fosfórico.
5. El método de la reivindicación 1 en donde el catalizador es pentóxido de fósforo.
6. El método de la reivindicación 5 en donde la concentración de pentóxido de fósforo es del 5% al 10%.
7. El método de la reivindicación 6 en donde la concentración de pentóxido de fósforo es de 7,5%.
8. El método de la reivindicación 1 en donde la solución se calienta a una temperatura objetivo de 160 ° C a 170 ° C.
9. El método de la reivindicación 8 en donde la temperatura deseada se alcanza en 4-6 horas.
10. El método de la reivindicación 8 en donde la síntesis se mantiene a una temperatura objetivo durante un máximo de 10 horas.
11. El método de la reivindicación 8 en donde la síntesis se mantiene a una temperatura objetivo durante un máximo de 8 horas.
12. El método de la reivindicación 8 en donde la síntesis se mantiene a una temperatura objetivo durante un máximo de 4 horas.
13. El método de la reivindicación 8 en donde la síntesis se mantiene a una temperatura objetivo durante un máximo de 3 horas.
14. El método de la reivindicación 8 en donde la síntesis se mantiene a una temperatura objetivo durante un máximo de 1,5 horas.
15. El método de las reivindicaciones 4 y 5 en donde dicha síntesis tiene un rendimiento de más del 50%. FIG 1

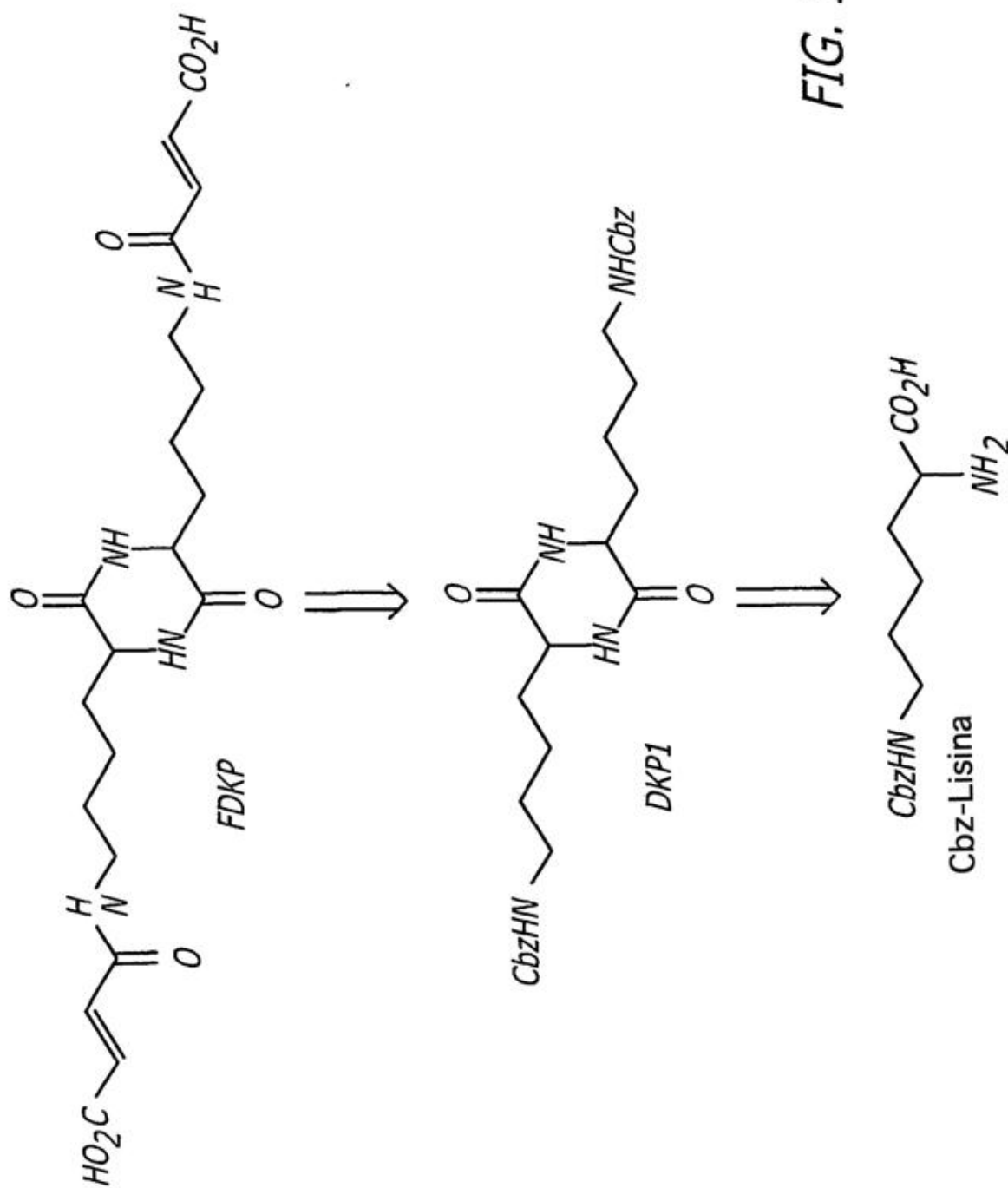
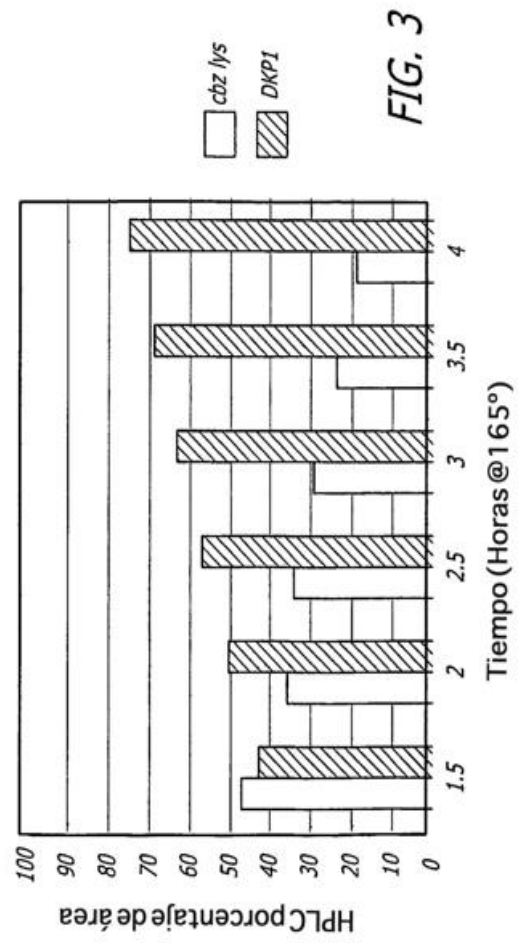
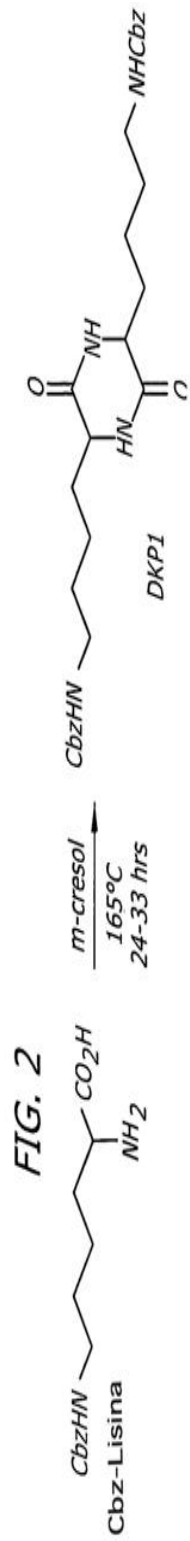


FIG. 1



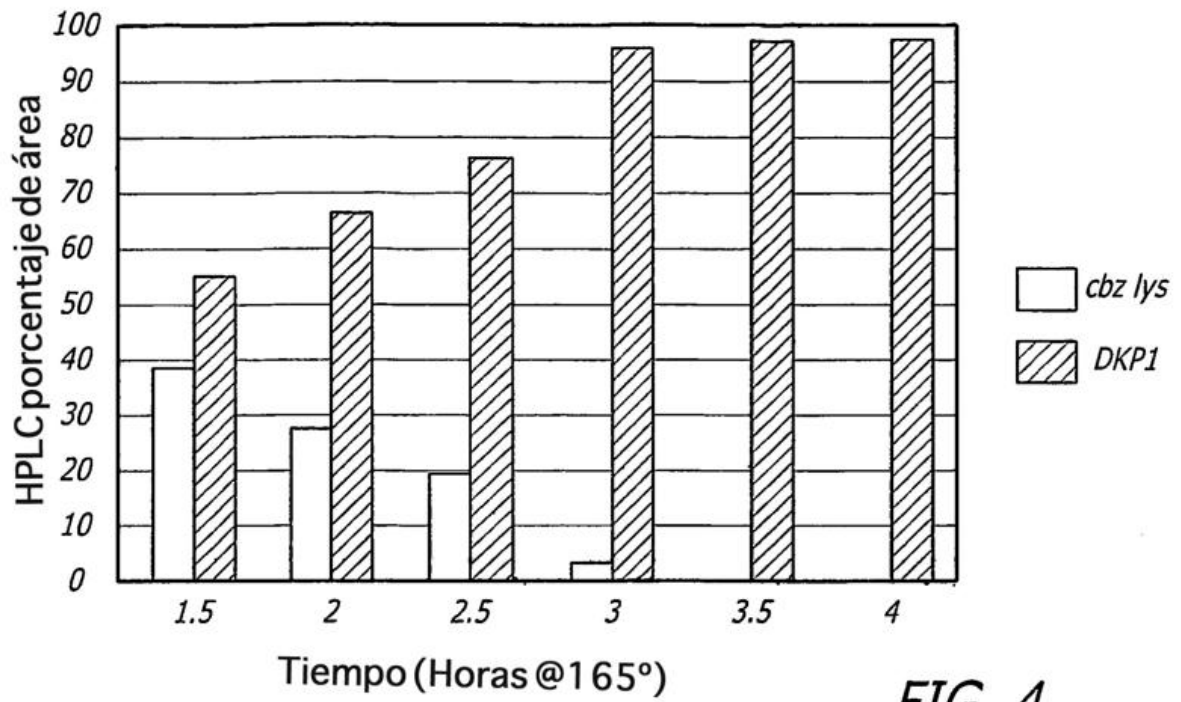


FIG. 4

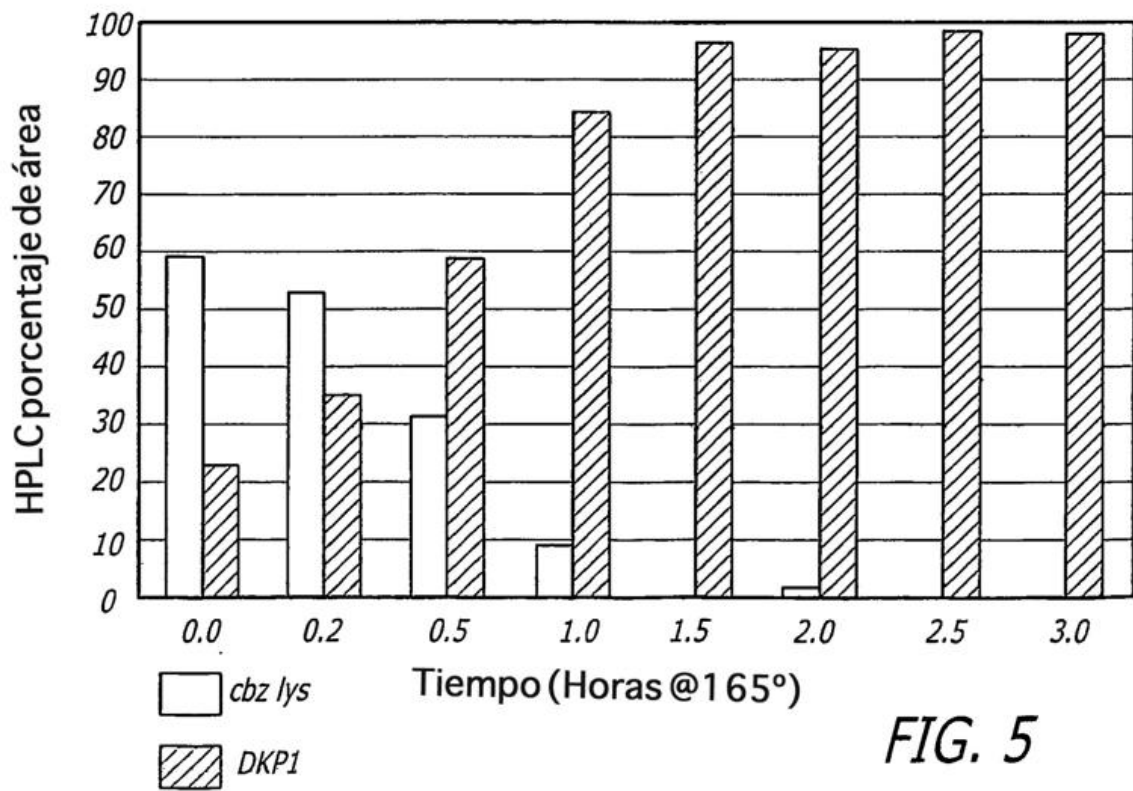


FIG. 5

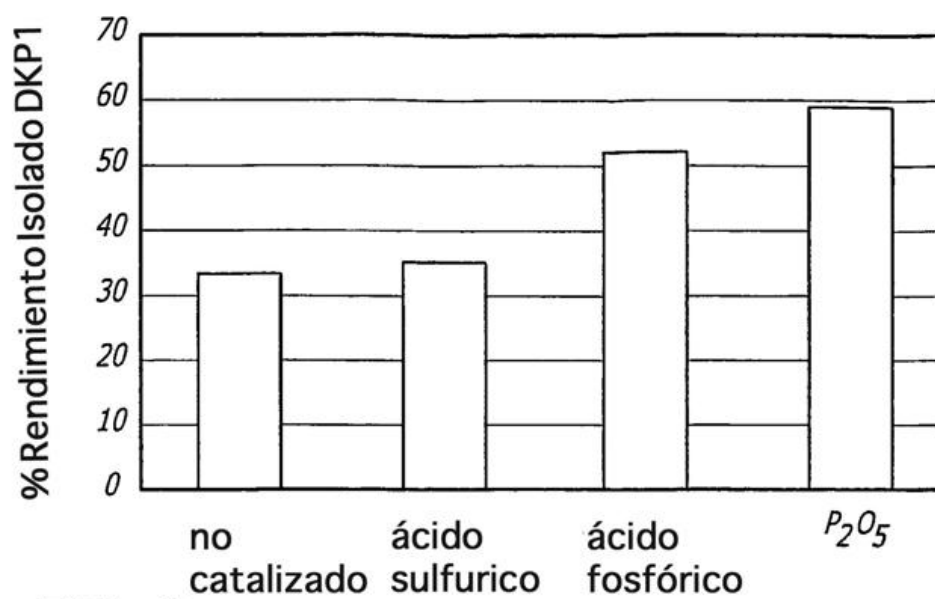


FIG. 6

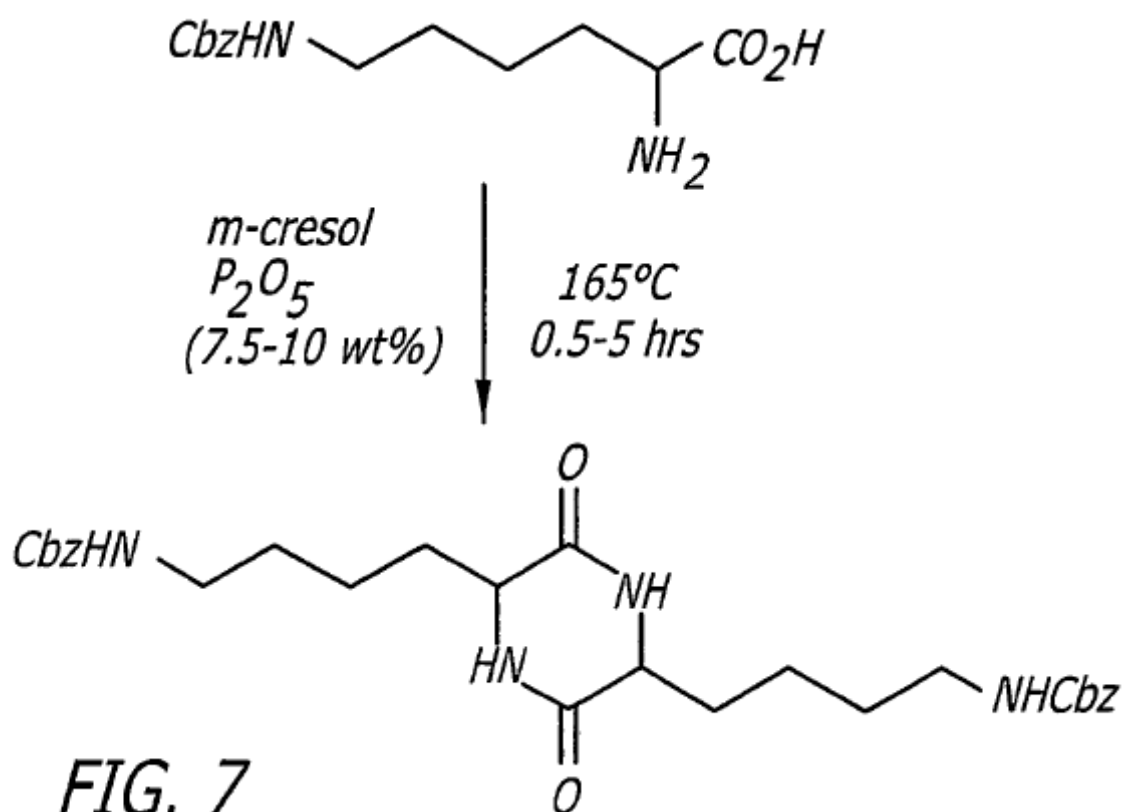
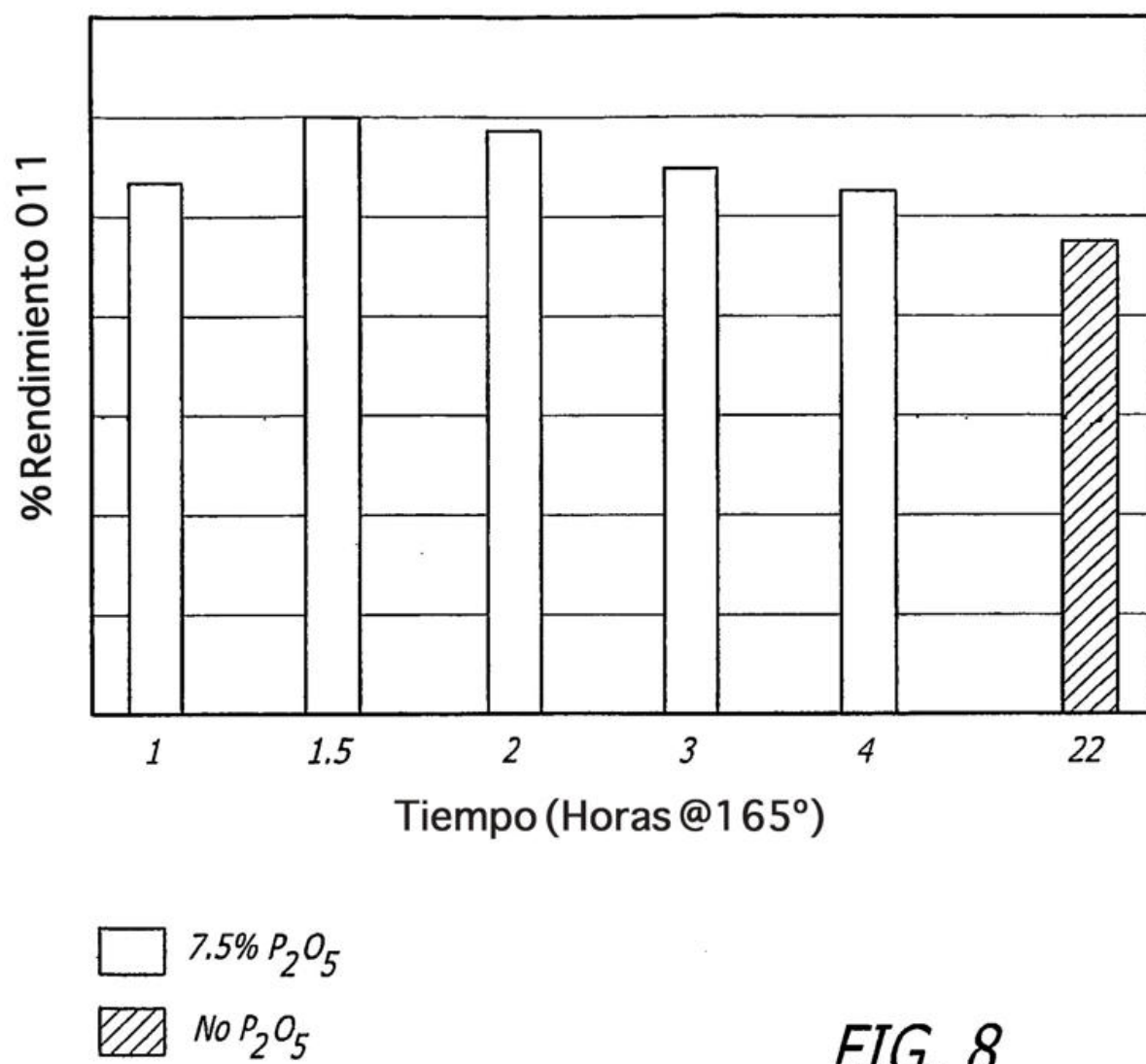


FIG. 7

*FIG. 8*

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCION

Este listado de referencias citadas por el solicitante tiene como único fin la conveniencia del lector. No forma parte del documento de la Patente Europea. Aunque se ha puesto gran
5 cuidado en la compilación de las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP rechaza cualquier responsabilidad en este sentido.

Documentos de patente citados en la descripción

- US 5352461 A **[0003]**
- US 5503852 A **[0003]**
- US 6071497 A **[0003]**
- US 6331318 B **[0003]**

10 **Literatura no relacionada con patentes citada en la descripción**

- **Galinsky.** J. Am. Pharm. Assoc, 1957, vol. 46, 391-3[0024]
- **Kappe.** ARKIVOC, 2001, 122-134 [0024]
- **Erlanger.** Pentóxido de fósforo como un reactivo en síntesis péptido J. Org. Chem., 1961, vol. 26, 2534-6 [0024]