



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 301 554**

(51) Int. Cl.:

C07D 255/02 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 255/04 (2006.01)

C07D 259/00 (2006.01)

C07D 487/14 (2006.01)

C07D 243/04 (2006.01)

C07D 239/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **01945420 .6**

(86) Fecha de presentación : **13.06.2001**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1289968**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **12.03.2003**

(54) Título: **Compuestos de ureas cílicas y su procedimiento de preparación.**

(30) Prioridad: **13.06.2000 FR 00 07507**

(73) Titular/es: **CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**
3, rue Michel-Ange
75794 Paris Cédex 16, FR
Immupharma (France) S.A.

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2008

(72) Inventor/es: **Rodriguez, Marc;**
Guichard, Gilles;
Plaue, Serge;
Semetey, Vincent;
Schaffner, Arnaud-Pierre y
Briand, Jean-Paul

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2008

(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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 2 301 554 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos de ureas cílicas y su procedimiento de preparación.

5 La presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento de preparación de compuestos de ureas cílicas y nuevos compuestos de ureas cílicas.

La síntesis y las aplicaciones de las ureas sustituidas conocen, desde hace algunos años, un desarrollo importante. En particular, las ureas cílicas están presentes en cierto número de principios activos habitualmente en desarrollo en la industria farmacéutica como inhibidores de la proteasa del VIH, o bien unos inhibidores del factor Xa (fXa). Las ureas cílicas descritas en la bibliografía (WO 93/07128, WO 96/29329, WO 97/08150, WO 98/20009) poseen generalmente unos ciclos de 5, 6, 7 u 8 átomos. Estos ciclos pueden contener a veces un heteroátomo suplementario, tal como un átomo de nitrógeno adyacente a la función urea (Sham *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry, 1996, 39, 392-397). El ciclo urea de las ureas cílicas biológicamente activas descritas en la bibliografía, se usa como una plata-forma de conformación limitada sobre la cual se disponen los grupos farmacóforos que sirven para el reconocimiento mediante la proteasa del VIH. Por lo tanto, es importante disponer de un procedimiento de síntesis suficientemente flexible para permitir fácilmente la introducción de una diversidad molecular a nivel de los grupos farmacóforos así como a nivel de la posición de estos grupos en el ciclo. Las ureas cílicas descritas en la bibliografía se preparan generalmente a partir de las diaminas correspondientes mediante ciclización intramolecular de dichas diaminas con la ayuda de un agente de carbonilación como el carbonildiimidazol. También se ha descrito la alquilación de ureas N,N'-disustituidas por unos bis-halogenuros de alquilo para la preparación de ureas cílicas (WO96/00708 y WO 93/07128).

En el ámbito de investigación que prevé desarrollar nuevos compuestos con actividad inmunomoduladora, el solicitante ha desarrollado anteriormente un procedimiento simple y eficaz que permite la preparación de nuevos derivados activados estables de ácido carbámico, a partir de un derivado de aminoácido N-protegido, que comprende tres etapas:

- 30 a) una etapa de transformación del grupo -COOH del derivado de aminoácido N-protegido (aminoácidos α , β , γ y δ) en grupo -CON₃ para obtener una acil-azida,
- b) una etapa de transformación del grupo -CON₃ de la acil-azida en grupo -NCO para obtener un isocianato,
- c) una etapa de tratamiento del isocianato para obtener dicho derivado estable de ácido carbámico.

35 La expresión "derivado de aminoácido" se debe interpretar en el sentido amplio, tal como lo entiende el experto en la materia, y designa en particular un derivado de péptido, de polipéptido, de proteína, de pseudopéptido o de oligourea.

40 Los derivados de ácido carbámico son unos intermedios estables y cristalinos, que reaccionan con unas aminas para formar unas ureas sustituidas. Los derivados de ácido carbámico permiten asimismo preparar unos péptidos que contienen unos motivos ureas ("Guichard *et al.*, J. Org. Chem. 1999, 64, 8702-8705", y "Guichard *et al.*, Tetrahedron Letter, 2000, 41, 1553-1557").

45 Uno de los aspectos de la invención es proponer un nuevo procedimiento de preparación de compuestos de ureas cílicas.

Otro aspecto de la invención es proponer un nuevo procedimiento de preparación de compuestos de ureas cílicas, que permite obtener fácilmente y en muy pocas etapas una gran diversidad molecular de compuestos de ureas cílicas.

Otro aspecto de la invención es proponer nuevos compuestos de ureas cílicas.

55 En su generalidad, la invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de compuestos de ureas cílicas a partir de al menos un derivado activado de ácido carbámico que contiene una función amina primaria o secundaria no protegida, que comprende una etapa de ciclización mediante la reacción entre la función amina primaria o secundaria y la función ácido carbámico de dicho o dichos derivados de ácido carbámico.

60 Mediante la expresión "derivado activado de ácido carbámico" se designa un derivado de ácido carbámico, en particular un carbamato, que contiene una función amina primaria o secundaria capaz de reaccionar con unas aminas primarias o secundarias en presencia o no de una base en un disolvente orgánico.

65 Por función amina primaria o secundaria "no protegida" se entiende una función amina primaria o secundaria libre, es decir capaz de reaccionar con otro grupo funcional químico, y en particular con una función ácido carbámico. La función amina primaria o secundaria "no protegida" también se podrá denominar en la continuación de la descripción, función amina primaria o secundaria "liberada", "libre" o "desprotegida".

ES 2 301 554 T3

En la continuación de la descripción, se entiende también por “derivado activado de ácido carbámico que contiene una función amina primaria o secundaria no protegida”:

- un derivado de ácido carbámico oligomérico, también denominado a continuación “derivado activado de ácido carbámico homo-oligomérico” o “derivado homo-oligomérico” o “derivado activado de ácido carbámico hetero-oligomérico” o “derivado hetero-oligomérico”, o
- un derivado de ácido carbámico monomérico, que corresponde a un derivado activado de ácido carbámico no homo-oligomérico o a un derivado de ácido carbámico no hetero-oligomérico.

El o los derivados activados de ácido carbámico homo-oligoméricos y/o hetero-oligoméricos se obtienen al final de una o varias reacciones de homo-oligomerizaciones y/o de hetero-oligomerizaciones de al menos un derivado activado de ácido carbámico monomérico. Las reacciones de homo-oligomerización o de hetero-oligomerización también se pueden denominar a continuación “reacciones intermoleculares”.

Mediante la expresión “etapa de ciclización” se debe entender una etapa de ciclización intramolecular o una etapa de ciclización intermolecular.

Una ciclización intramolecular tiene lugar mediante la reacción entre la función amina primaria o secundaria no protegida del derivado activado de ácido carbámico y su función ácido carbámico.

Una ciclización intermolecular tiene lugar mediante la reacción entre:

- la función amina primaria o secundaria no protegida de un derivado activado de ácido carbámico (denominado derivado 1) y la función ácido carbámico de otro derivado activado de ácido carbámico (denominado derivado 2), y
- la función amina primaria o secundaria no protegida de dicho derivado 2 de ácido carbámico y la función ácido carbámico de dicho derivado 1 de ácido carbámico.

Se puede usar un procedimiento de preparación de compuestos de ureas cíclicas que comprende:

- una etapa de obtención de al menos un derivado activado de ácido carbámico que contiene una función amina primaria o secundaria no protegida, a partir de al menos un derivado activado estable de ácido carbámico que contiene una función amina protegida por un grupo protector, mediante la liberación selectiva de dicha función amina protegida de dicho o dichos derivado(s) activado(s) estable(s) de ácido carbámico, mediante la escisión o transformación de dicho grupo protector,
- una etapa de ciclización mediante la reacción entre la función amina primaria o secundaria no protegida de al menos un derivado activado obtenido al final de la etapa de liberación selectiva y la función ácido carbámico del o de los derivados.

Según un modo de realización ventajoso del procedimiento de la invención, la etapa de ciclización es una ciclización intramolecular entre la función amina primaria o secundaria no protegida de un derivado activado obtenido al final de la etapa de liberación selectiva y su función ácido carbámico.

Mediante la expresión “grupo protector” se entiende un grupo que protege la función amina del derivado activado de ácido carbámico, con el fin de impedir en particular que reaccione con otros grupos funcionales químicos, durante la síntesis de dicho derivado.

Mediante la expresión “derivado activado estable de ácido carbámico” se designa un derivado de ácido carbámico aislabl, purificable y almacenable (preferentemente a 4°C) durante un periodo de al menos 3 meses sin degradación notable. La estabilidad se puede medir, por ejemplo, mediante el siguiente ensayo: cromatografía líquida de alto rendimiento (CLHP), cromatografía sobre capa fina (CCF), resonancia magnética nuclear (RMN) o infrarrojo (IR).

Mediante la expresión “liberación selectiva” de la función amina protegida, se debe entender una liberación que permite liberar únicamente la función amina protegida del derivado activado estable de ácido carbámico sin alterar la función ácido carbámico de dicho derivado. En la continuación de la descripción, la etapa de “liberación selectiva” también se puede denominar “desprotección selectiva”.

La etapa de liberación o de desprotección selectiva de la función amina protegida por un grupo protector depende:

- del grupo protector usado para proteger la función amina, y
- del agente reactivo usado durante la desprotección o liberación de la función amina.

La liberación de una función amina mediante la escisión del grupo protector o mediante la transformación del grupo protector se efectúa según los procedimientos habituales descritos en la bibliografía.

ES 2 301 554 T3

Un derivado activado estable de ácido carbámico que contiene una función amina protegida por un grupo protector se puede obtener a partir de un derivado de aminoácido en el que el grupo aminado está protegido, mediante un procedimiento tal como se ha descrito anteriormente, y cuyas tres etapas son las siguientes:

- 5 - transformación del grupo -COOH del derivado de aminoácido N-protector en grupo -CON₃ para obtener una acil-azida,
- transformación del grupo -CON₃ de la acil-azida en grupo -NCO para obtener un isocianato,
- 10 - tratamiento del isocianato -NCO para obtener dicho derivado estable de ácido carbámico.

Según un modo de realización ventajoso del procedimiento de preparación de la invención, la función amina primaria o secundaria no protegida del derivado activado de ácido carbámico se presenta:

- 15 (1) en forma libre y/o,
- (2) en forma protonada, en particular en forma de sal.

A título de ejemplo de un derivado activado de ácido carbámico que contiene una función amina primaria o secundaria en forma protonada, en particular en forma de sal, se puede citar en particular una sal de acetato, una sal de clorhidrato o una sal de trifluoroacetato.

El derivado activado de ácido carbámico que contiene una función amina primaria o secundaria no protegida en forma protonada se puede aislar, mientras que el derivado activado de ácido carbámico que contiene una función amina primaria o secundaria no protegida en forma libre no se puede aislar: en este último caso, la etapa de ciclización tiene lugar inmediatamente después de la obtención de al menos un derivado activado de ácido carbámico que contiene una función amina primaria o secundaria no protegida.

Según un modo de realización ventajoso de la invención, el procedimiento de preparación de los compuestos de ureas cíclicas comprende, durante o al final de la etapa de liberación selectiva, una etapa de homo-oligomerización y/o de hetero-oligomerización:

- 35 - entre la función amina primaria o secundaria no protegida de una molécula del derivado activado de ácido carbámico y la función ácido carbámico de otra molécula de dicho derivado activado de ácido carbámico y/o,
- entre la función amina primaria o secundaria no protegida de una molécula del derivado activado de ácido carbámico y la función ácido carbámico de una molécula de otro derivado activado de ácido carbámico, para obtener al menos un derivado homo-oligomérico y/o hetero-oligomérico de ácido carbámico que contiene 40 una función amina primaria o secundaria no protegida.

Así, según un modo de realización ventajoso, el procedimiento de preparación de la invención comprende, durante o al final de la etapa de liberación selectiva:

- 45 - una etapa de homo-oligomerización entre la función amina primaria o secundaria no protegida de una molécula del derivado activado de ácido carbámico y la función ácido carbámico de otra molécula de dicho derivado activado de ácido carbámico, para obtener al menos un derivado homo-oligomérico de ácido carbámico que contiene una función amina primaria o secundaria no protegida, o
- 50 - al menos una etapa de homo-oligomerización entre la función amina primaria o secundaria no protegida de una molécula de un derivado activado de ácido carbámico y la función ácido carbámico de otra molécula de dicho derivado activado de ácido carbámico, y al menos una etapa de hetero-oligomerización entre la función amina primaria o secundaria no protegida de una molécula de un derivado activado de ácido carbámico y la función ácido carbámico de una molécula de otro derivado activado de ácido carbámico, para obtener al menos un derivado homo-oligomérico y al menos un derivado hetero-oligomérico de ácido carbámico que contiene una función amina primaria o secundaria no protegida.

Así, los precursores acíclicos bifuncionales obtenidos durante o al final de la liberación selectiva de la función amina protegida, es decir los derivados activados monoméricos de ácido carbámico que contienen una función amina primaria o secundaria en forma libre o protonada, pueden sufrir, antes de la etapa de ciclización intramolecular, unas reacciones intermoleculares de homo- y/o de hetero-oligomerización a fin de formar unos precursores acíclicos bifuncionales homo-oligoméricos y/o hetero-oligoméricos. Los derivados acíclicos de ácido carbámico homo-oligoméricos y/o hetero-oligoméricos así obtenidos sufren después, al igual que los derivados acíclicos de ácido carbámico no homo- y/o no hetero-oligoméricos, una ciclización (o macrociclización) intramolecular mediante la reacción de su 65 función amina primaria o secundaria no protegida con su función ácido carbámico, a fin de obtener unas ureas cíclicas homo-oligoméricas y/o hetero-oligoméricas.

ES 2 301 554 T3

Sin embargo, para que las reacciones intermoleculares de homo-oligomerización y/o de hetero-oligomerización, y las reacciones de ciclizaciones intramoleculares puedan tener lugar, la función amina primaria o secundaria liberada del derivado activado de ácido carbámico debe estar en forma libre y no en forma protonada. En efecto, sólo la función amina primaria o secundaria en forma libre puede reaccionar mediante reacción intermolecular de homo- o de hetero-oligomerización, o mediante ciclización intramolecular.

Así, cuando el derivado activado de ácido carbámico, obtenido al final de la etapa de liberación selectiva, contiene una función amina primaria o secundaria, no protegida en forma libre, las reacciones de homo- y/o de hetero-oligomerización, y de ciclización intramolecular pueden tener lugar inmediatamente después de la formación del derivado activado de ácido carbámico que contiene una función amina primaria o secundaria no protegida en forma libre, puesto que dicha función amina en forma libre puede reaccionar con el grupo ácido carbámico activado.

Cuando el derivado activado de ácido carbámico, obtenido al final de la etapa de liberación selectiva, contiene una función amina primaria o secundaria no protegida en forma protonada, se necesitará neutralizar previamente dicha forma protonada de la amina en forma libre a fin de que puedan tener lugar las reacciones intermoleculares de homo-oligomerización y/o de hetero-oligomerización, y las reacciones de ciclizaciones intramoleculares.

Según un modo de realización ventajoso del procedimiento de preparación de los compuestos de ureas cíclicas, cuando el derivado activado de ácido carbámico contiene una función amina primaria o secundaria en forma protonada, la etapa de homo-oligomerización y/o de hetero-oligomerización se efectúa neutralizando la función amina primaria o secundaria en forma protonada en función amina primaria o secundaria en forma libre, para obtener al menos un derivado homo-oligomérico y/o hetero-oligomérico que contiene una función amina primaria o secundaria no protegida en forma libre.

Según otro modo de realización ventajoso del procedimiento de preparación de los compuestos de ureas cíclicas, cuando el derivado activado de ácido carbámico contiene una función amina primaria o secundaria en forma protonada, la etapa de ciclización se efectúa neutralizando la función amina primaria o secundaria en forma protonada en función amina primaria o secundaria en forma libre.

La neutralización de dicha función amina protonada en forma libre se efectúa en particular con la ayuda de una base seleccionada de entre el grupo constituido por la diisopropiletilamina, la trietilamina, la lutidina, la piridina, la 2,4,6-colidina, la N-metilmorfolina, la 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina, o sus mezclas.

Por otra parte, a fin de efectuar la etapa de ciclización intramolecular de los derivados activados de ácido carbámico oligoméricos o monoméricos que contienen una función amina primaria o secundaria, se podrá usar en particular un disolvente seleccionado de entre el grupo constituido por el acetonitrilo (MeCN), el tolueno, la piridina, la N,N-dimetilformamida (DMF), el tetrahidrofurano (THF), el cloroformo, el diclorometano, la N-metilpirrolidona (NMP), el dimetilsulfóxido (DMSO), el acetato de etilo, el metanol, el etanol, o sus mezclas.

El disolvente usado para efectuar la etapa de ciclización se denomina en la continuación de la descripción “disolvente de reacción” o “disolvente de ciclización”.

Así, la etapa de ciclización intramolecular de derivados activados de ácido carbámico que contienen una función amina primaria o secundaria no protegida en forma protonada se efectúa en presencia:

- de una base a fin de neutralizar la forma protonada de la amina en forma libre, y
- del disolvente de reacción para la ciclización intramolecular,

mientras que la etapa de ciclización intramolecular de derivados activados de ácido carbámico que contienen una función amina primaria o secundaria no protegida en forma libre se efectúa directamente con la ayuda de un disolvente de reacción para la ciclización intramolecular.

Según un modo de realización ventajoso del procedimiento de la invención, la etapa de ciclización intramolecular del derivado activado de ácido carbámico que contiene una función amina primaria o secundaria no protegida se efectúa a una temperatura de aproximadamente -40°C a aproximadamente 40°C, en particular de aproximadamente -20°C a aproximadamente 40°C, y preferentemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 20°C.

Según otro modo de realización ventajoso del procedimiento de la invención, la concentración de un derivado activado de ácido carbámico que contiene una función amina primaria o secundaria no protegida en forma libre, en una disolución que contiene un disolvente de reacción para la ciclización intramolecular, es de aproximadamente 10^{-6} M a aproximadamente 10 M, en particular de aproximadamente 10^{-5} M a aproximadamente 1 M, y preferentemente de aproximadamente 10^{-4} a aproximadamente 1 M.

Según otro modo de realización ventajoso del procedimiento de la invención, la concentración de un derivado activado de ácido carbámico que contiene una función amina primaria o secundaria no protegida en forma protonada, en una disolución que contiene un disolvente de reacción para la ciclización intramolecular y una base, es de aproximadamente 10^{-6} M a aproximadamente 10 M, en particular de aproximadamente 10^{-5} M a aproximadamente 1 M, y preferentemente de aproximadamente 10^{-4} M a aproximadamente 1 M.

ES 2 301 554 T3

La concentración de la base en el disolvente de reacción para la ciclización intramolecular es de aproximadamente 10^{-6} M a aproximadamente 10 M, en particular de aproximadamente 10^{-5} M a aproximadamente 1 M, y preferentemente de aproximadamente 10^{-4} M a aproximadamente 1 M.

5 Según un modo de realización ventajoso del procedimiento de preparación de los compuestos de ureas cíclicas, el derivado activado de ácido carbámico que contiene una función amina protegida se sintetiza sobre un soporte sólido, y está enlazado químicamente a dicho soporte sólido o bien (a) mediante su función amina, o bien (b) mediante su función ácido carbámico, o bien (c) mediante cualquier otro grupo funcional presente en dicho derivado activado de ácido carbámico.

10 Mediante la expresión “soporte sólido” se debe entender la matriz sobre la cual se efectúa la reacción química. Se trata en general de un polímero sólido insoluble que permite la filtración o la centrifugación, y por lo tanto la separación de los agentes reactivos y del producto formado sobre la resina. A título de ejemplo de soporte sólido, se podrán citar las resinas poliestirénicas, la poliacrilamida, el polietilenglicol, la celulosa, el vidrio, la sílice.

15 15 Según un modo de realización ventajoso del procedimiento de preparación de la invención, cuando el derivado activado de ácido carbámico que contiene una función amina protegida está enlazado químicamente a un soporte sólido:

20 - mediante su función amina, la etapa de liberación selectiva conlleva la escisión de la función amina de dicho derivado con relación al soporte,

- mediante su función ácido carbámico, la etapa de ciclización conlleva la escisión de la función ácido carbámico de dicho derivado con relación al soporte,

25 - mediante un grupo funcional distinto de la función amina o ácido carbámico tal como una función hidroxilo, una función amida o una función carboxilo, la escisión de dicho grupo funcional con relación al soporte puede tener lugar durante o al final de cualquiera de las etapas de liberación selectiva o de ciclización.

30 30 Según otro modo de realización ventajoso del procedimiento de preparación de la invención, la función amina del derivado activado de ácido carbámico está protegida en forma de un grupo:

- carbamato (ROCON-) en el que R es un grupo terc-butilo, 9-fluorenilmethilo, bencilo, alilo, terc-butildimethylsílico, etilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsílico)etilo,

35 - amina terciaria de fórmula $\text{R}'\text{N}^<$ cuando la función amina a proteger es una amina secundaria, o de fórmula $\text{R}'\text{R}''\text{N}-$ cuando la función amina a proteger es una amina primaria, representando R' y R'' cada uno un grupo protector seleccionado de entre el grupo constituido por el bencilo, el 4-metoxibencilo, el 2,4-dimetoxibencilo, el difenilmetilo, el para-metoxifenilo, el 3,4-dimetoxibencilo o el 9-fenil-9-fluorenilo,

40 - amida,

- nitro,

45 - azida,

- tritilo,

- orto- (o para)-nitrofenilsulfonilo,

50 - tosilo,

- ftalimida, o

55 - ciano.

La liberación de la función amina mediante la escisión del grupo protector se efectúa según los procedimientos habituales descritos en la bibliografía. A este respecto, se puede citar la obra titulada “Protecting groups” de P.J. Kocienski (edición Thieme), que proporciona una lista exhaustiva de los grupos protectores de las funciones aminas y de sus modos de desprotección.

A título de ejemplo, se puede citar en particular:

65 - la desprotección del grupo terc-butoxicarbonilo (ROCO- con R = grupo terc-butilo) (también denominado grupo Boc) en condición ácida (ácido trifluoroacético o disolución de ácido clorhídrico en disolvente orgánico a 3-4 M) que conduce a la obtención de la amina correspondiente en forma de sal de trifluoroacetato o de clorhidrato,

ES 2 301 554 T3

- la desprotección del grupo benciloxicarbonilo (ROCO_2 con R = grupo bencilo) (también denominado grupo Z) o de las aminas terciarias (de fórmula $\text{R}'\text{N}^<$ o $\text{R}'\text{R}''\text{N}^-$) que contiene uno o dos grupos bencilo, mediante hidrogenación catalítica en presencia de Pd/C , con adición o no de un ácido para protonar o no la amina primaria o secundaria liberada.

5 La liberación de la función amina mediante la transformación de un grupo químico que sirve de forma oculta de la amina tal como un grupo nitró, ciano, amida o azida, se describe en particular en los ejemplos siguientes. Sin embargo, estos ejemplos no son limitativos porque existe un gran número de procedimientos que permiten realizar las transformaciones descritas a continuación. ("Textbook of Practical Organic Chemistry" de Vogel, (5^a edición), 1989).

10 La liberación de la función amina se puede efectuar mediante la reducción de los grupos nitró o ciano en amina, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica en presencia de Pd/C y PtO_2 respectivamente.

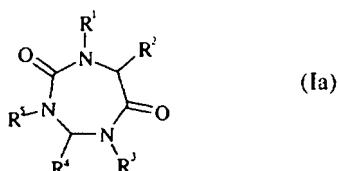
15 La transformación de un grupo amida en grupo amina se puede efectuar mediante la reorganización de Hoffman, por ejemplo mediante el tratamiento de la amida con yodobencil bis-trifluoroacetato en una mezcla agua/acetonitrilo.

La reducción de un grupo azida en grupo amina se puede efectuar mediante diferentes procedimientos, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica o mediante tratamiento con hidruro de litio aluminio.

20 La invención tiene asimismo por objeto unos compuestos de ureas cíclicas que comprenden un ciclo que tiene al menos 7 átomos, en particular de 7 a 50 átomos, y preferentemente de 7 a 20 átomos, ciclo que comprende al menos una función amida y al menos una función urea, estando cada función amida o urea separada de la función adyacente amida o urea más cercana por al menos un átomo de carbono, y en particular por 1 a 4 átomos de carbono.

25 La invención tiene en particular por objeto unos compuestos de ureas cíclicas que comprenden un ciclo que tiene al menos 7 átomos, en particular de 7 a 20 átomos, y preferentemente de 7 a 10 átomos, ciclo que comprende una función amida y una función urea separadas entre sí por al menos un átomo de carbono, y en particular por 1 a 4 átomos de carbono.

30 Con este fin, la invención se refiere a unos compuestos de ureas cíclicas de fórmula (Ia):



en la que los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 pueden representar cada uno e independientemente unos de otros:

- 45 a) un hidrógeno,
- b) un halógeno,
- c) la cadena lateral protegida o no de un aminoácido seleccionado de entre los aminoácidos naturales o no naturales,
- 50 d) un grupo alquilo (C1-C20), lineal o ramificado, no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes, entre los cuales: $-\text{COOR}_a$, $-\text{CONHR}_a$, $-\text{OR}_a$, $-\text{NHR}_a$, $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}_a$, $-\text{NHCOOR}_a$, un grupo arilo o heteroarilo, incluyendo la estructura $\text{R}''\text{CO}-$, comprendiendo el grupo R'' de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo nitrilo, guanidino o nitró,
- 55 e) un grupo arilo cuya estructura del ciclo contiene de 5 a 20 átomos de carbono, sustituido o no por los sustituyentes mencionados anteriormente, así como por los grupos ciano o amidina,
- f) un grupo alquenilo o alquinilo (C1-C6),
- 60 g) un grupo sulfonilo (R_cSO_2),
- h) un grupo acilo (R_cCO),
- i) un grupo OR_b ,
- j) un grupo NH_2 ,

ES 2 301 554 T3

k) -COOR_b ,

l) -CONHR_b ,

5 m) $\text{-CH}_2\text{CONH}_2$

representando R_a y R_b independientemente uno del otro un hidrógeno, un grupo alilo, bencilo, t-butilo, fluorenilmetilo, benciloximetilo, terc-butildimetsililo, 2-etoxietilo, metoximetilo, 2-metoxietoximetilo, tetrahidropiran-2-ilo, trimetilsililo, trietilsililo, 2-(trimetilsilil)etilo, trililo, 2,2,2-tricloroetilo, tosilo, orto- (o para)-nitro-fenilsulfonilo, 10 alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, o un grupo arilo cuya estructura del ciclo contiene de 5 a 20 átomos de carbono,

representando R_c un grupo alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, o un grupo arilo cuya estructura del ciclo contiene de 5 a 20 átomos de carbono, o un grupo heteroarilo, arilalquilo o heteroararylalquilo,

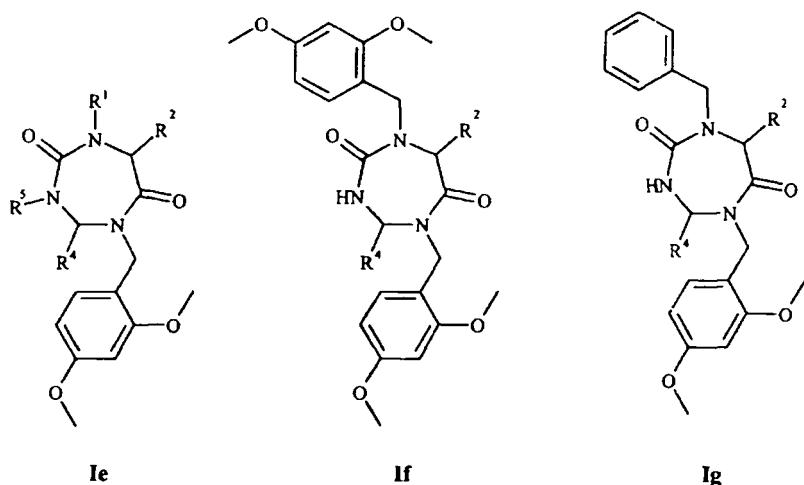
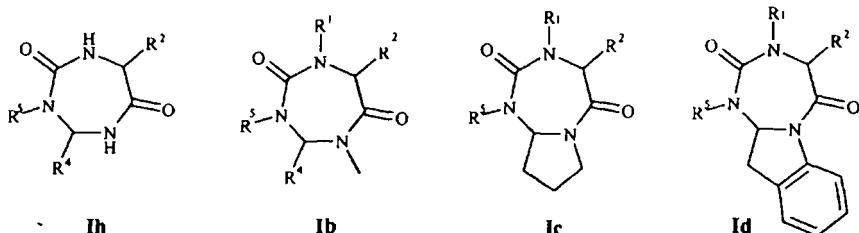
15 pudiendo asimismo los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 formar las ciclizaciones intramoleculares siguientes:

1/ ciclización entre R^1 y R^2 y/o,

20 2/ ciclización entre R^3 y R^4 ,

pudiendo ser dichos compuestos de ureas cíclicas, cuando uno o varios carbonos asimétricos están presentes en la fórmula (Ia), de manera independiente, o bien de configuración R (rectus) o bien de configuración S (sinister).

25 Un grupo ventajoso de compuestos de ureas cíclicas que responde a la fórmula general (Ia) está constituido por los compuestos de ureas cíclicas que responden más particularmente a las fórmulas (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih):



60 en las que los grupos R^1 , R^2 , R^4 y R^5 tienen los significados indicados anteriormente,

pudiendo los grupos R^1 y R^2 formar asimismo una ciclización intramolecular,

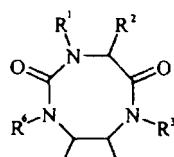
65 pudiendo ser dichos compuestos de ureas cíclicas, cuando uno o varios carbonos asimétricos están presentes en las fórmulas (Ib) a (Ih), de manera independiente, o bien de configuración R (rectus) o bien de configuración S (sinister).

En los compuestos representados anteriormente y a continuación, el enlace “-” representa un grupo metilo, y podría ser representado asimismo de la siguiente manera: “ -CH_3 ”.

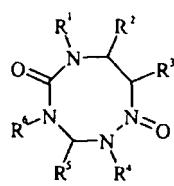
ES 2 301 554 T3

La invención se refiere asimismo a los compuestos de ureas cíclicas de fórmulas (IIa), (IIb), (IIc), (IId):

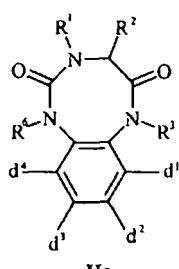
5



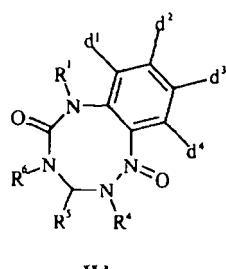
10



15



20



25

en las que los grupos R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados indicados anteriormente en relación con los grupos R¹ a R⁵,

30 pudiendo los grupos R¹, R², R³, R⁴, R⁵ asimismo formar las ciclizaciones intramoleculares siguientes:

1/ ciclización entre R¹ y R², o

35 2/ ciclización entre R² y R³, y/o

3/ ciclización entre R⁴ y R⁵, o

4/ ciclización entre R⁵ y R⁶,

40 pudiendo representar los grupos d¹, d², d³ y d⁴ cada uno e independientemente unos de otros un grupo: nitrógeno, alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, y en particular un metilo, alcoxi que comprende de 1 a 7 átomos de carbono, y en particular un metoxi, ariloxi que comprende de 5 a 10 átomos de carbono, y en particular un benciloxi, halógeno tal como un fluoro, bromo, cloro o yodo, CN, guanidino, NHR_a, NHCOOR_a, COOR_a, OR_a,

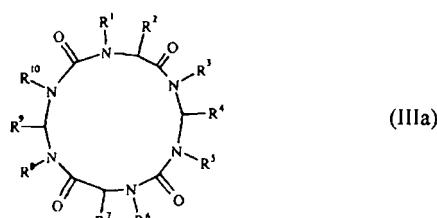
45 teniendo R_a los significados indicados anteriormente,

pudiendo ser dichos compuestos de ureas cíclicas, cuando uno o varios carbonos asimétricos están presentes en las fórmulas (IIa) a (IId), de manera independiente, o bien de configuración R (rectus) o bien de configuración S (sinister).

50 La invención se refiere asimismo a los compuestos de ureas cíclicas que comprenden un ciclo que tiene al menos 14 átomos, en particular de 14 a 30, preferentemente de 14 a 20, comprendiendo dicho ciclo dos funciones amida y dos funciones urea, estando cada función amida o urea separada de la función adyacente amida o urea más cercana por al menos un átomo de carbono, y en particular por 1 a 4 átomos de carbono.

55 A este respecto, la invención se refiere a los compuestos de ureas cíclicas de fórmula (IIIa):

60



(IIIa)

65

en la que los grupos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen los significados mencionados anteriormente en relación con los grupos R¹ a R⁵,

ES 2 301 554 T3

pudiendo asimismo los grupos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ formar las ciclizaciones intramoleculares siguientes:

5 1/ ciclización entre R¹ y R², y/o

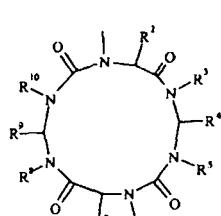
10 2/ ciclización entre R³ y R⁴, y/o

15 3/ ciclización entre R⁶ y R⁷, y/o

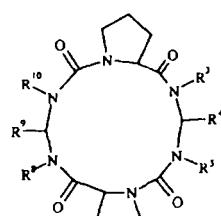
20 4/ ciclización entre R⁸ y R⁹,

pudiendo ser dichos compuestos de ureas cíclicas, cuando uno o varios carbonos asimétricos están presentes en la fórmula (IIIa), de manera independiente, o bien de configuración R (rectus) o bien de configuración S (sinister).

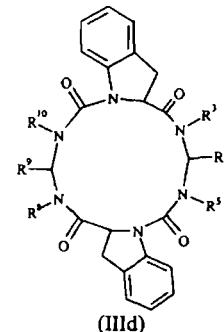
15 Un grupo ventajoso de compuestos de ureas cíclicas que responde a la fórmula general (IIIa) está constituido por los compuestos de ureas cíclicas que responden más particularmente a las fórmulas (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf) y (IIIg):



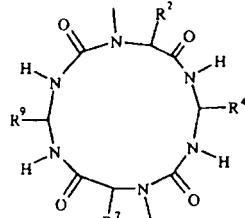
(IIIb)



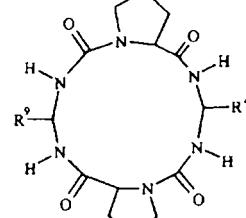
(IIIc)



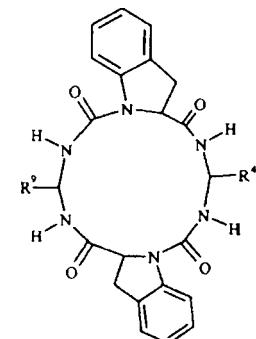
(IIId)



(IIIe)



(IIIf)



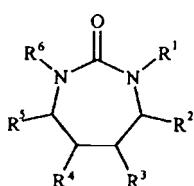
(IIIg)

en las que los grupos R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen los significados mencionados anteriormente en relación con los grupos R¹ a R⁵,

50 pudiendo asimismo los grupos R³, R⁴, R⁷, R⁸ y R⁹ formar las ciclizaciones intramoleculares tal como se han definido anteriormente en relación con los grupos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ de los compuestos de fórmula general (IIIa),

55 pudiendo ser dichos compuestos de ureas cíclicas, cuando uno o varios carbonos asimétricos están presentes en las fórmulas (IIIb) a (IIIg), de manera independiente, o bien de configuración R (rectus) o bien de configuración S (sinister).

60 Entre los compuestos de ureas cíclicas, se pueden citar los que comprenden un ciclo que tiene 7 átomos y que comprenden una función urea, de fórmula (IVa):



(IVa)

ES 2 301 554 T3

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados mencionados anteriormente en relación con los grupos R^1 a R^5 ,

con la condición de que si $R^3 = R^4 = OH$ entonces R^2 debe ser diferente de R^5 ,

5 pudiendo asimismo los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 formar las ciclizaciones intramoleculares siguientes:

10 1/ ciclización entre R^1 y R^2 , y/o

15 2/ ciclización entre R^2 y R^3 , y/o

3/ ciclización entre R^3 y R^4 , y/o

15 4/ ciclización entre R^4 y R^5 ,

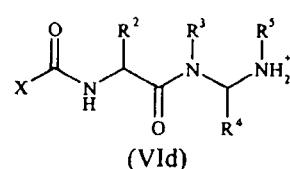
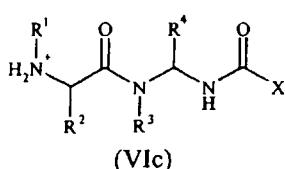
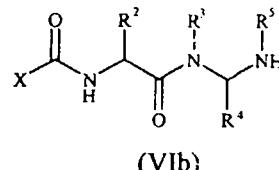
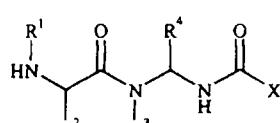
pudiendo ser dichos compuestos de ureas cíclicas, cuando uno o varios carbonos asimétricos están presentes en la fórmula (IVa), de manera independiente, o bien de configuración R (rectus) o bien de configuración S (sinister).

20 La presente invención se refiere asimismo a un procedimiento de preparación de compuestos de ureas cíclicas tal como se han definido anteriormente, a partir de al menos un derivado activado de ácido carbámico que contiene una función amina primaria o secundaria no protegida, que comprende:

- 25 - una etapa de obtención de al menos un derivado activado de ácido carbámico que contiene una función amina primaria o secundaria no protegida, a partir de al menos un derivado activado estable de ácido carbámico que contiene una función amina protegida por un grupo protector, mediante la liberación selectiva de dicha función amina protegida de dicho o de dichos derivado(s) activado(s) estable(s) de ácido carbámico, mediante la escisión o transformación de dicho grupo protector,
- 30 - una etapa de ciclización por reacción entre la función amina primaria o secundaria no protegida de al menos un derivado activado obtenido al final de la etapa de liberación selectiva y la función ácido carbámico del o de sus derivados,

estando dicho procedimiento caracterizado porque el derivado activado de ácido carbámico que contiene una función amina primaria o secundaria no protegida responde respectivamente:

- 35 - o bien a una de las fórmulas (VIa), (VIb), (VIc) o (VID) siguientes (para obtener los compuestos de fórmula (Ia) a (Ih) tal como se han definido anteriormente):



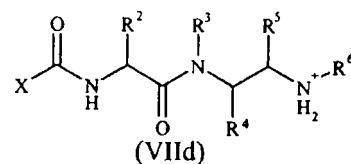
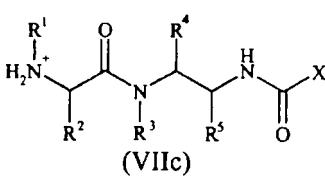
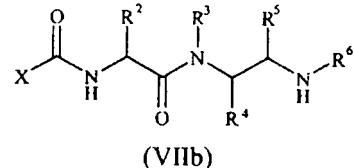
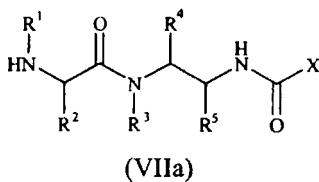
en las que

60 el grupo X representa un grupo que confiere al derivado una estructura de derivado activado de ácido carbámico, procediendo dicho grupo X de un compuesto seleccionado en particular de entre los fenoles, eventualmente sustituidos por al menos un grupo nitro o al menos un halógeno, o los derivados de hidroxilamina, o los derivados de alcoholes bencílicos injertados sobre un soporte sólido, y más particularmente seleccionado de entre los siguientes compuestos: N-hidroxisuccinimida, fenol, pentafluorofenol, pentaclorofenol, p-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol, 2,4,5-triclorofenol, 2,4-dicloro-6-nitrofenol, hidroxi-1,2,3-benzotriazol, 1-oxo-2-hidroxidihidrobenzotriazina (HODhbt), 7-aza-1-hidroxibenzotriazol (HOAt), 4-aza-1-hidroxibenzotriazol (4-HOAt), imidazol, tetrazol, resina WANG,

ES 2 301 554 T3

los grupos R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados mencionados anteriormente en relación con los grupos R¹ a R⁵,

- o bien a una de las fórmulas (VIIa), (VIIb), (VIIc) o (VIIId) siguientes (para obtener los compuestos de fórmula (IIa) tal como se han definido anteriormente):

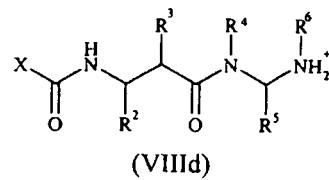
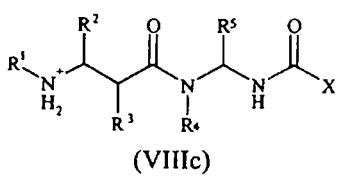
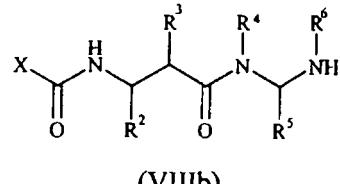
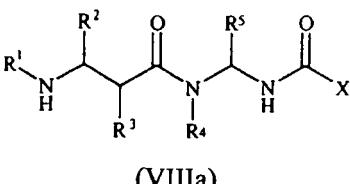


en las que

X es tal como se ha definido anteriormente

los grupos R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados mencionados anteriormente en relación con los grupos R¹ a R⁵,

- o bien a una de las fórmulas (VIIIa), (VIIIb), (VIIIC) o (VIIId) siguientes (para obtener los compuestos de fórmulas (IIb) tal como se han definido anteriormente):



en las que

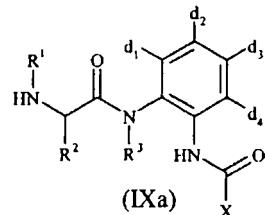
X es tal como se ha definido anteriormente,

los grupos R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados mencionados anteriormente en relación con los grupos R¹ a R⁵,

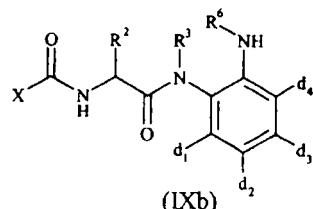
ES 2 301 554 T3

- o bien a una de las fórmulas (IXa), (IXb), (IXc) o (IXd) siguientes (para obtener los compuestos de fórmula (IIc) tal como se han definido anteriormente):

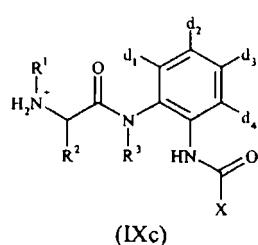
5



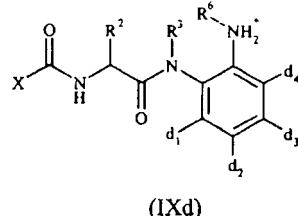
10



15



20



25

en las que

X es tal como se ha definido anteriormente,

30

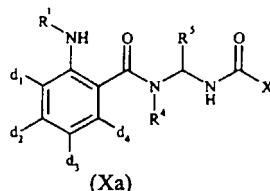
los grupos R¹, R², R³ y R⁶ tienen los significados mencionados anteriormente en relación con los grupos R¹ a R⁵,

los grupos d¹, d², d³ y d⁴ tienen los significados mencionados anteriormente,

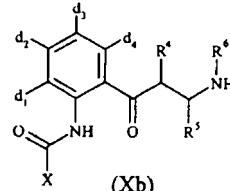
35

- o bien a una de las fórmulas (Xa), (Xb), (Xc) o (Xd) siguientes (para obtener los compuestos de fórmulas (IId) tal como se han definido anteriormente):

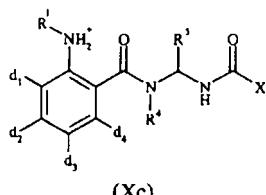
40



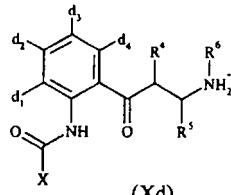
45



50



55



60

en las que

X es tal como se ha definido anteriormente,

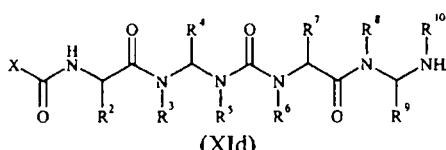
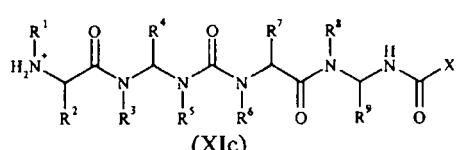
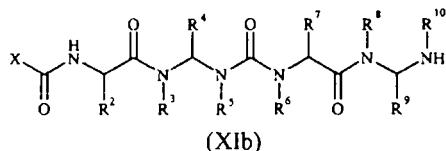
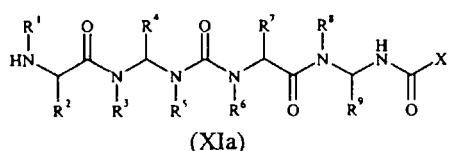
65

los grupos R¹, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados mencionados anteriormente en relación con los grupos R¹ a R⁵,

los grupos d¹, d², d³ y d⁴ tienen los significados mencionados anteriormente,

ES 2 301 554 T3

- o bien a una de las fórmulas (XIa), (XIb), (XIc), (XIId) siguientes (para obtener los compuestos de fórmulas (IIIa) a (IIIg) tal como se han definido anteriormente):

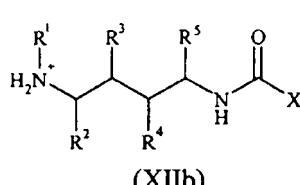
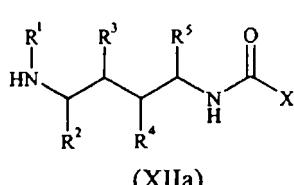


en las que

X es tal como se ha definido anteriormente.

los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} tienen los significados mencionados anteriormente en relación con los grupos R^1 a R^5 .

Los compuestos de fórmula (IVa) se pueden obtener según el procedimiento de preparación tal como se ha definido anteriormente, a partir de al menos un derivado activado de ácido carbámico que contiene una función amina primaria



en las que

X es tal como se ha definido anteriormente.

los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados mencionados anteriormente en relación con los grupos R^1 a R^5 .

5 Según un modo de realización ventajoso de la presente invención, los derivados activados de ácido carbámico que contienen una función amina primaria o secundaria no protegida de fórmulas: (VIa), (VIb), (VIc), (VID), (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIIId), (IXa), (IXb), (IXc), (IXd), (Xa), (Xb), (Xc), (Xd), (XIa), (XIb), (XIc), (XIId), (XIIa), (XIIb), se obtienen mediante la liberación selectiva de la función amina protegida de los derivados activados estables de ácido carbámico correspondientes en las condiciones descritas a continuación.

A continuación se proporcionan unos ejemplos de grupos protectores y de disolventes de desprotección usados para obtener respectivamente los compuestos (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIIId), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (IXa), (IXb), (IXc), (IXd), (Xa), (Xb), (Xc), (Xd), (XIa), (XIb), (XIc), (XIId), (XIIa), (XIIb).

⁵ La función amina de los derivados activados estables de ácido carbámico será ventajosamente protegida mediante unos grupos oxicarbonilos (tales como los grupos terc-butoxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (Z)) o unos grupos bencilos, o se ocultará en forma de un grupo nitrógeno, ciano o azida. Se usarán ventajosamente dos modos de desprotección según el procedimiento de la invención.

¹⁰ El grupo Boc se desprotegerá mediante hidrólisis ácida (por ejemplo con la ayuda de ácido trifluoroacético (TFA), o de una mezcla TFA/diclorometano, o de una disolución de ácido clorhídrico (HCl) en un disolvente orgánico (dioxano, éter, etc.)), a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 40°C, a fin de obtener los derivados de ácido carbámico que contienen una función amina primaria o secundaria protonada, en forma de trifluoroacetato o de clorhidrato.

La hidrogenación se usará para la escisión de los grupos Z y bencilos, y para la reducción de los grupos nitrógeno, ciano o azida. La hidrogenación se podrá efectuar con unos catalizadores de tipo PtO_x-Pd/C en unos disolventes.

ES 2 301 554 T3

como el etanol, el metanol, la dimetilformamida (DMF), el acetato de etilo, el tetrahidrofurano (THF), el cloroformo o una mezcla de dichos disolventes, a una temperatura de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 40°C, y a una presión de aproximadamente 1 bar hasta aproximadamente 100 bares. En ausencia de ácido añadido durante la hidrogenación (HCl o ácido acético), la desprotección conduce exclusivamente a los derivados de ácido carbámico que 5 contienen una función amina primaria o secundaria en forma libre. La adición de un equivalente de HCl o de ácido acético permite obtener los derivados de ácido carbámico que contienen una función amina primaria o secundaria protonada, en forma de acetato o de clorhidrato.

La ciclización de los derivados activados de ácido carbámico que contienen una función amina primaria o secundaria no protegida en forma protonada de fórmulas:

- (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIIId),
- (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId),
- (IXa), (IXb), (IXc), (IXd),
- (Xa), (Xb), (Xc), (Xd),
- (XIa), (XIb), (XIc), (XIId),
- (XIIa), (XIIb),

para obtener respectivamente los derivados activados de ácido carbámico que contienen los compuestos de fórmula:

- (Ia) a (Ih),
- (IIa),
- (IIb),
- (IIc),
- (IId),
- (IIIa) a (IIIg),
- (IVa),

se efectúa respectivamente en las condiciones descritas anteriormente.

El derivado de ácido carbámico que contiene una función amina primaria o secundaria en forma protonada, a saber el derivado de fórmula (VIIc), (VIIId), (VIIc), (VIIId), (VIIIc), (VIIId), (IXc), (IXd), (Xc), (Xd), (XIc), (XIId) o (XIIb):

- se solubiliza en el disolvente de ciclización en particular seleccionado de entre el grupo constituido por el acetonitrilo (MeCN), el tolueno, la piridina, la N,N-dimetilformamida (DMF), el tetrahidrofurano (THF), el cloroformo, el diclorometano, la N-metilpirrolidona (NMP), el dimetilsulfóxido (DMSO), el acetato de etilo, el metanol, el etanol, o sus mezclas, y después
- se añade gota a gota a una disolución que contiene una base, en particular seleccionada de entre el grupo constituido por la diisopropiletilamina, la trietilamina, la lutidina, la piridina, la 2,4,6-colidina, la N-metilmorfolina, la 2,6-di-terc-4-metilpiridina, o sus mezclas, y el disolvente de reacción tal como se ha definido anteriormente,

a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 20°C, y en particular de aproximadamente 0°C a 20°C.

La concentración del derivado de ácido carbámico que contiene una función amina primaria o secundaria en forma protonada en el disolvente de ciclización es de aproximadamente 10^{-4} M a aproximadamente 1 M, y en particular de aproximadamente 10^{-3} M a aproximadamente 1 M.

La concentración de la base en el disolvente de ciclización es de aproximadamente 10^{-6} M a aproximadamente 10 M, en particular de aproximadamente 10^{-5} a aproximadamente 1 M, preferentemente de aproximadamente 10^{-4} M a aproximadamente 1 M.

ES 2 301 554 T3

Las condiciones de ciclización del derivado de ácido carbámico que contiene una función amina primaria o secundaria en forma libre, a saber el derivado de fórmula (VIa), (VIb), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (IXa), (IXb), (Xa), (Xb), (XIa), (XIb) o (XIIa), difieren únicamente de las enunciadas anteriormente en lo referente a los derivados de ácido carbámico que contienen una función amina primaria o secundaria en forma protonada, porque no es necesario operar en presencia de una base.

Según otro modo de realización ventajoso, la invención se refiere a un procedimiento de preparación tal como se ha definido anteriormente, de compuestos de ureas cíclicas de fórmula (IIIa) a (IIIg) tal como se han definido anteriormente, caracterizado porque dichos compuestos (IIIa) a (IIIg) se obtienen al final de una reacción de homo-oligomerización o de hetero-oligomerización, a partir de al menos un derivado activado de ácido carbámico que contiene una función amina primaria o secundaria, que responde a una al menos de las fórmulas (VIa), (VIb), (VIc) o (VID) tal como se han definido anteriormente.

La reacción de homo-oligomerización o de hetero-oligomerización de los derivados activados de ácido carbámico que contienen una función amina primaria o secundaria de fórmula (VIa), (VIb), (VIc) o (VID), así como la ciclización de los homo- o hetero-oligómeros así obtenidos en compuestos de ureas cíclicas de fórmula (IIIa) a (IIIg), está favorecida por unos derivados de ácido carbámico de fórmula (VIa), (VIb), (VIc) o (VID), en las que el enlace -CO-NR³ adopta mayoritariamente una conformación trans.

La reacción de homo-oligomerización o de hetero-oligomerización se efectúa ventajosamente a unas concentraciones bajas de los derivados activados de ácido carbámico de fórmula (VIa), (VIb), (VIc) o (VID) en el disolvente de ciclización, a saber unas concentraciones de aproximadamente 10⁻³ M a aproximadamente 10⁻⁵ M, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 20°C.

Según un modo de realización ventajoso, el procedimiento de preparación de la invención está caracterizado porque comprende:

- una etapa de ciclización de los derivados activados de ácido carbámico que contienen una función amina primaria o secundaria no protegida,
 - 30 conduciendo a unos compuestos de ureas cíclicas que comprenden en su ciclo una función urea de fórmula -NH-CO-N< o -NH-CO-NH-,
- una etapa de alquilación del hidrógeno del o de los grupos -NH- comprendidos en la función urea del compuesto de urea cíclica obtenida al final de la etapa de ciclización anterior.

La etapa de alquilación del hidrógeno del o de los grupos -NH- comprendido en la función urea del compuesto de urea cíclica obtenida al final de la etapa de ciclización consiste en hacer reaccionar un agente alquilante sobre la o las funciones NH de la urea cíclica en presencia de una base adaptada.

A título de ejemplo de un agente alquilante, se podrá citar en particular un derivado halogenado, siendo el grupo halógeno generalmente un cloro, un bromo o un yodo.

A título de ejemplo de una base, se podrá citar en particular la seleccionada de entre el grupo constituido por:

- 45 - un hidruro de metal, tal como un hidruro de sodio (NaH),
- un alcoholato de metal, tal como el metanolato de sodio o el t-butanolato de potasio,
- 50 - la bis(trimetilsilil)amida de sodio, de litio o de potasio,
- el fluoruro de potasio sobre alúmina(KF/Al₂O₃),

en unos disolventes no próticos tales como el tetrahidrofurano (THF), la N,N-dimetilformamida (DMF), la N-metilpirrolidona, el dimetoxietano (DME), o en unas condiciones de transferencia de fase con el carbonato de potasio (K₂CO₃), el carbonato de sodio (Na₂CO₃) o la potasa (KOH).

Según un modo de realización ventajoso, el procedimiento de preparación de los compuestos de ureas cíclicas de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Ie), (If), (Ig) y (Ih) tal como se han descrito anteriormente, está caracterizado más particularmente porque comprende:

- una etapa de ciclización:
 - 65 - de los derivados activados de ácido carbámico que contienen una función amina primaria o secundaria no protegida de fórmula (VIa) o (VIc), o
 - de los derivados activados de ácido carbámico que contienen una función amina primaria o secundaria no protegida de fórmula (VIb) o (VID),

ES 2 301 554 T3

conduciendo respectivamente a:

- unos compuestos de ureas cílicas que comprenden en su ciclo una función urea de fórmula -NH-CO-NR¹-, o
- unos compuestos de ureas cílicas que comprenden en su ciclo una función urea de fórmula -R⁵N-CO-NH-,

● una etapa de alquilación respectivamente:

- del hidrógeno de la función urea de fórmula -NH-CO-NR¹- obtenida al final de la etapa de ciclización con la ayuda de un agente alquilante que comprende el grupo R⁵, o
- del hidrógeno de la función urea de fórmula -R⁵N-CO-NH-, obtenida al final de la etapa de ciclización con la ayuda de un agente alquilante que comprende el grupo R¹,

a fin de obtener los compuestos de ureas cílicas de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) y (Ih) que comprenden en su ciclo la función urea -(R⁵N-CO-NR¹)-, siendo los grupos R¹ y R⁵ tal como se han descrito anteriormente.

Según un modo de realización ventajoso, el procedimiento de preparación de los compuestos de ureas cílicas de fórmula (IIa) está caracterizado más particularmente porque comprende:

● una etapa de ciclización:

- de los derivados activados de ácido carbámico que contienen una función amina primaria o secundaria no protegida de fórmula (VIIa) o (VIIc), o
- de los derivados activados de ácido carbámico que contienen una función amina primaria o secundaria no protegida de fórmula (VIIb) o (VIId),

conduciendo respectivamente a:

- unos compuestos de ureas cílicas que comprenden en su ciclo una función urea de fórmula -NH-CO-NR¹-, o
- unos compuestos de ureas cílicas que comprenden en su ciclo una función urea de fórmula -R⁶N-CO-NH-,

● una etapa de alquilación respectivamente:

- del hidrógeno de la función urea de fórmula -NH-CO-NR¹- obtenida al final de la etapa de ciclización con la ayuda de un agente alquilante que comprende el grupo R⁶, o
- del hidrógeno de la función urea de fórmula -R⁶N-CO-NH-, obtenida al final de la etapa de ciclización con la ayuda de un agente alquilante que comprende el grupo R¹,

a fin de obtener los compuestos de ureas cílicas de fórmula (IIa) que comprenden en su ciclo la función urea -(R⁶N-CO-NR¹)-, siendo los grupos R¹ y R⁶ tal como se han descrito anteriormente.

Según un modo de realización ventajoso, el procedimiento de preparación de los compuestos de ureas cílicas de fórmula (IIb) está caracterizado más particularmente porque comprende:

● una etapa de ciclización:

- de los derivados activados de ácido carbámico que contienen una función amina primaria o secundaria no protegida de fórmula (VIIa) o (VIIc), o
- de los derivados activados de ácido carbámico que contienen una función amina primaria o secundaria no protegida de fórmula (VIIb) o (VIId),

conduciendo respectivamente a:

- unos compuestos de ureas cílicas que comprenden en su ciclo una función urea de fórmula -NH-CO-NR¹-, o
- unos compuestos de ureas cílicas que comprenden en su ciclo una función urea de fórmula -R⁶N-CO-NH-,

ES 2 301 554 T3

- una etapa de alquilación respectivamente:
 - del hidrógeno de la función urea de fórmula $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^1-$ obtenida al final de la etapa de ciclización con la ayuda de un agente alquilante que comprende el grupo R^6 , o
 - del hidrógeno de la función urea de fórmula $-\text{R}^6\text{N}-\text{CO}-\text{NH}-$, obtenida al final de la etapa de ciclización con la ayuda de un agente alquilante que comprende el grupo R^1 ,

5 a fin de obtener los compuestos de ureas cíclicas de fórmula (IIb) que comprenden en su ciclo la función urea
10 $-(\text{R}^6\text{N}-\text{CO}-\text{NR}^1)-$.

Según un modo de realización ventajoso, el procedimiento de preparación de los compuestos de ureas cíclicas de fórmula (IIc) está caracterizado más particularmente porque comprende:

- 15 ● una etapa de ciclización:
 - de los derivados activados de ácido carbámico que contienen una función amina primaria o secundaria no protegida de fórmula (IXa) o (IXc), o
 - de los derivados activados de ácido carbámico que contienen una función amina primaria o secundaria no protegida de fórmula (IXb) o (IXd),

20 conduciendo respectivamente a:

- unos compuestos de ureas cíclicas que comprenden en su ciclo una función urea de fórmula $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^1-$, o
- unos compuestos de ureas cíclicas que comprenden en su ciclo una función urea de fórmula $-\text{R}^6\text{N}-\text{CO}-\text{NH}-$,

- 25 ● una etapa de alquilación respectivamente:
 - del hidrógeno de la función urea de fórmula $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^1-$ obtenida al final de la etapa de ciclización con la ayuda de un agente alquilante que comprende el grupo R^6 , o
 - del hidrógeno de la función urea de fórmula $-\text{R}^6\text{N}-\text{CO}-\text{NH}-$, obtenida al final de la etapa de ciclización con la ayuda de un agente alquilante que comprende el grupo R^1 ,

30 a fin de obtener los compuestos de ureas cíclicas de fórmula (IIc) que comprenden en su ciclo la función urea
35 $-(\text{R}^6\text{N}-\text{CO}-\text{NR}^1)-$.

40 Según un modo de realización ventajoso, el procedimiento de preparación de los compuestos de ureas cíclicas de fórmula (IId) está caracterizado más particularmente porque comprende:

- 45 ● una etapa de ciclización:
 - de los derivados activados de ácido carbámico que contienen una función amina primaria o secundaria no protegida de fórmula (Xa) o (Xc), o
 - de los derivados activados de ácido carbámico que contienen una función amina primaria o secundaria no protegida de fórmula (Xb) o (Xd),

50 conduciendo respectivamente a:

- unos compuestos de ureas cíclicas que comprenden en su ciclo una función urea de fórmula $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^1-$, o
- unos compuestos de ureas cíclicas que comprenden en su ciclo una función urea de fórmula $-\text{R}^6\text{N}-\text{CO}-\text{NH}-$,

- 55 ● una etapa de alquilación respectivamente:
 - del hidrógeno de la función urea de fórmula $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^1-$ obtenida al final de la etapa de ciclización con la ayuda de un agente alquilante que comprende el grupo R^6 , o
 - del hidrógeno de la función urea de fórmula $-\text{R}^6\text{N}-\text{CO}-\text{NH}-$, obtenida al final de la etapa de ciclización con la ayuda de un agente alquilante que comprende el grupo R^1 ,

60 a fin de obtener los compuestos de ureas cíclicas de fórmula (IId) que comprenden en su ciclo la función urea
65 $-(\text{R}^6\text{N}-\text{CO}-\text{NR}^1)-$.

ES 2 301 554 T3

Según un modo de realización ventajoso, el procedimiento de preparación de los compuestos de ureas cíclicas de fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIC), (IIId), (IIIe), (IIIf) y (IIIf), está caracterizado más particularmente porque comprende:

- una etapa de ciclización:

- de los derivados activados de ácido carbámico que contienen una función amina primaria o secundaria no protegida de fórmula (XIa) o (XIc), o
- de los derivados activados de ácido carbámico que contienen una función amina primaria o secundaria no protegida de fórmula (XIb) o (XIId),

conduciendo respectivamente a:

- unos compuestos de ureas cíclicas que comprenden en su ciclo una función urea de fórmula -NH-CO-NR¹-, o
- unos compuestos de ureas cíclicas que comprenden en su ciclo una función urea de fórmula -R¹⁰N-CO-NH-,

- una etapa de alquilación respectivamente:

- del hidrógeno de la función urea de fórmula -NH-CO-NR¹- obtenida al final de la etapa de ciclización con la ayuda de un agente alquilante que comprende el grupo R¹⁰, o
- del hidrógeno de la función urea de fórmula -R¹⁰N-CO-NH-, obtenida al final de la etapa de ciclización con la ayuda de un agente alquilante que comprende el grupo R¹,

a fin de obtener los compuestos de ureas cíclicas de fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIC), (IIId), (IIIe), (IIIf) y (IIIf), que comprenden en su ciclo la función urea -(R¹⁰N-CO-NR¹)-, siendo los grupos R¹ a R¹⁰ tal como se han descrito anteriormente.

El procedimiento de preparación de los compuestos de ureas cíclicas de fórmula (IVa) está caracterizado más particularmente porque comprende:

- una etapa de ciclización de los derivados activados de ácido carbámico que contienen una función amina primaria o secundaria no protegida de fórmula (XIIa) o (XIIb),

conduciendo a unos compuestos de ureas cíclicas que comprenden en su ciclo una función urea de fórmula -NH-CO-NR¹-,

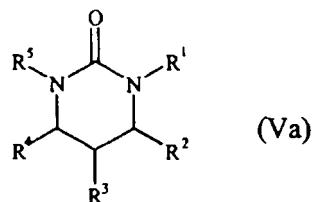
- una etapa de alquilación del hidrógeno de la función urea de fórmula -NH-CO-NR¹- obtenida al final de la etapa de ciclización con la ayuda de un agente alquilante que comprende el grupo R⁶,

a fin de obtener los compuestos de ureas cíclicas de fórmula (IVa) que comprenden en su ciclo la función urea -(R⁶N-CO-NR¹)-

La etapa de alquilación del procedimiento de preparación de los compuestos de ureas cíclicas tal como se han descrito anteriormente, se podrá efectuar en particular en las condiciones particulares descritas a continuación. Se añade gota a gota una disolución de un compuesto de urea cíclica (10 mmoles) en THF (10 ml) a una suspensión de NaH (1-1,2 equivalentes si se debe alquilar un NH, 2-2,4 equivalentes si se deben alquilar dos NH) en THF (con Argón y a 0°C). El medio de reacción se agita a 0°C durante 60 minutos, y después se añade el agente alquilante (1-1,5 equivalentes si se debe alquilar un NH, 2-3 equivalentes si se deben alquilar dos NH) disuelto en THF a 0°C. La reacción se deja actuar durante 12 horas y después se diluye el medio de reacción con acetato de etilo y con una disolución de NH₄Cl saturada. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de KHSO₄ 1N, H₂O, una disolución de NaHCO₃ saturada, H₂O. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se concentra mediante evaporación rotativa.

El procedimiento de preparación tal como se ha definido anteriormente se puede utilizar para obtener unos compuestos de ureas cíclicas que comprenden un ciclo de 6 átomos y que comprenden una función urea, de fórmula (Va):

ES 2 301 554 T3



10 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 pueden representar cada uno e independientemente unos de otros:

- 15 a) un hidrógeno,
- 20 b) un halógeno,
- c) la cadena lateral protegida o no de un aminoácido seleccionado de entre los aminoácidos naturales o no naturales,
- d) un grupo alquilo (C1-C20), lineal o ramificado, no sustituido o sustituido por uno o varios sustituyentes entre los cuales: $-\text{COOR}_a$, $-\text{CONHR}_a$, $-\text{OR}_a$, $-\text{NHR}_a$, $-\text{NH(CO)R}_a$, un grupo arilo o heteroarilo, cuya estructura cíclica contiene de 5 a 20 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo R''' $\text{CO}-$, comprendiendo el grupo R''' de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo nitrilo, guanidino o nitro,
- 25 e) un grupo arilo cuya estructura del ciclo contiene de 5 a 20 átomos de carbono, sustituido o no por los sustituyentes mencionados anteriormente, así como por los grupos ciano o amidina,
- f) un grupo alquenilo o alquinilo (C1-C6),
- 30 g) un grupo sulfonilo (R_cSO_2),
- h) un grupo acilo (R_cCO),
- i) un grupo OR_b ,
- 35 j) un grupo NH_2 ,
- k) $-\text{COOR}_b$,
- 40 l) $-\text{CONHR}_b$,
- m) $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$,

representando R_a y R_b independientemente uno del otro un hidrógeno, un grupo alilo, bencilo, t-butilo, fluorenilmetilo, benciloximetilo, terc-butildimetsililo, 2-etoxietilo, metoximetilo, 2-metoxietoximetilo, tetrahidropiran-2-ilo, trimetilsililo, trietilsililo, 2-(trimetilsilil)etilo, tritilo, 2,2,2-tricloroetilo, tosilo, orto-(o para)-nitro-fenilsulfonilo, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, o un grupo arilo cuya estructura del ciclo contiene de 5 a 20 átomos de carbono,

50 representando R_c un grupo alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, o un grupo arilo cuya estructura del ciclo contiene de 5 a 20 átomos de carbono, o un grupo heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo,

pudiendo los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 formar las ciclizaciones intramoleculares siguientes:

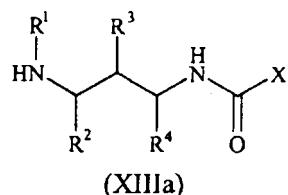
- 55 1/ ciclización entre R^1 y R^2 , y/o,
- 2/ ciclización entre R^3 y R^4 ,

60 pudiendo ser dichos compuestos de ureas cílicas, cuando uno o varios carbonos asimétricos están presentes en la fórmula (Va), de manera independiente, o bien de configuración R (rectus) o bien de configuración S (sinister),

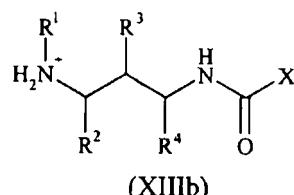
ES 2 301 554 T3

a partir de un derivado activado de ácido carbámico que contiene una función amina primaria o secundaria que responde a una de las fórmulas (XIIIa) o (XIIIb) siguientes:

5



10



15 en las que

el grupo X representa un grupo que confiere al derivado una estructura de derivado activado de ácido carbámico, procediendo dicho grupo X de un compuesto seleccionado en particular de entre los fenoles, eventualmente sustituidos por al menos un grupo nitróxido o al menos un halógeno, o los derivados de hidroxilamina, o los derivados de alcoholes bencílicos injertados sobre un soporte sólido, y más particularmente seleccionado de entre los siguientes compuestos: N-hidroxisuccinimida, fenol, pentafluorofenol, pentaclorofenol, p-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol, 2,4,5-triclorofenol, 2,4-dicloro-6-nitrofenol, hidroxi-1,2,3-benzotriazol, 1-oxo-2-hidroxidihidrobenzotriazina (HODhbt), 7-aza-1-hidroxi-benzotriazol (HOAt), 4-aza-1-hidroxibenzotriazol (4-HOAt), imidazol, tetrazol, resina WANG, y

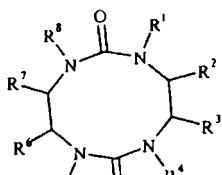
25 los grupos R¹, R², R³ y R⁴ son tal como se han definido anteriormente.

El procedimiento de preparación tal como se ha definido anteriormente, se puede usar para obtener unos compuestos de ureas cíclicas que comprenden un ciclo que tiene al menos 8 átomos, ciclo que comprende al menos dos funciones ureas separadas entre sí por al menos un átomo de carbono y en particular por 1 a 4 átomos de carbono.

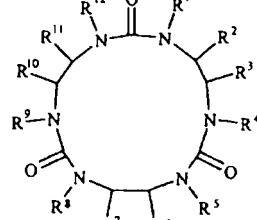
30

A este respecto, el procedimiento de preparación tal como se ha definido anteriormente se puede usar para obtener unos compuestos de ureas cíclicas que comprenden un ciclo que tiene al menos 8 átomos y que comprenden al menos dos funciones ureas separadas entre sí por 2 átomos de carbono, que responden a las fórmulas (XIV), (XV) y (XVIa):

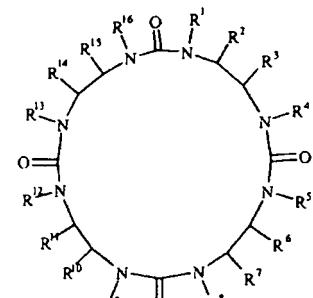
35



40



45



50

en las que los grupos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ tienen los significados mencionados anteriormente en relación con los grupos R¹ a R⁵,

55 pudiendo los grupos R¹, R², R⁵, R⁶, R⁹, R¹⁰, R¹³ y R¹⁴ formar asimismo las ciclizaciones intramoleculares siguientes:

1/ ciclización entre R¹ y R², y/o

60 2/ ciclización entre R⁵ y R⁶, y/o

3/ ciclización entre R⁹ y R¹⁰, y/o

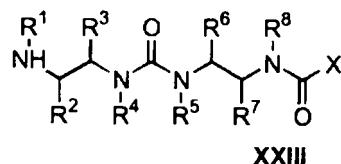
4/ ciclización entre R¹³ y R¹⁴,

65

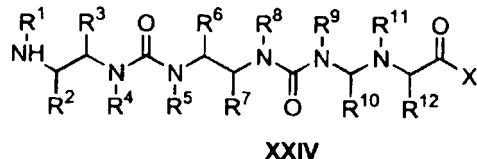
ES 2 301 554 T3

a partir respectivamente de los derivados activados de ácido carbámico que contienen una función amina primaria o secundaria, y que responden a las fórmulas (XXIII), (XXIV) y (XXV) siguientes:

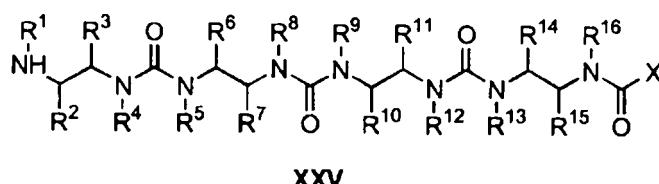
5



10



15



20

25

en las que

30

los grupos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son tal como se han definido anteriormente,

35

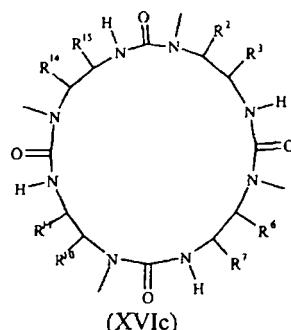
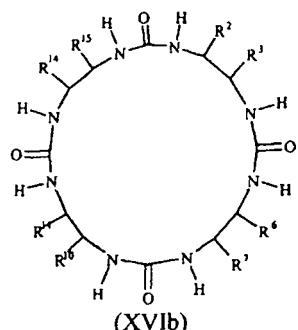
el grupo X es tal como se ha definido anteriormente,

35

pudiendo asimismo dichos derivados de ácido carbámico estar en forma protonada.

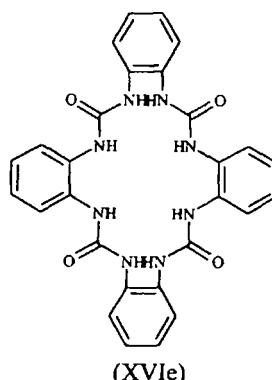
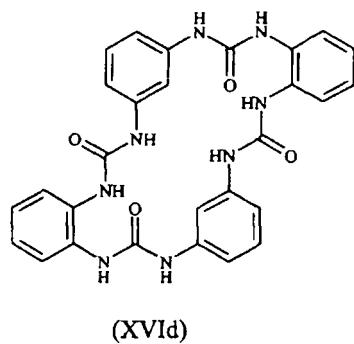
El procedimiento de preparación tal como se ha definido anteriormente se puede usar para obtener unos compuestos de ureas cíclicas que comprenden al menos cuatro funciones urea, de fórmulas (XVIb), (XVIc), (vid) y (XVIe):

40



45

50



55

60

65

ES 2 301 554 T3

en las que

los grupos R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^6 , R^{10} , R^{11} , R^{14} y R^{15} tienen los significados mencionados anteriormente en relación con los grupos R^1 a R^5 .

5

El procedimiento de preparación tal como se ha definido anteriormente se puede usar para obtener unos compuestos de fórmula (XVIIb), en la que:

- 10 - los sustituyentes R^2 , R^6 , R^{10} y R^{14} se seleccionan de entre:

- un átomo de hidrógeno,

- una cadena alquilo C1-C6, lineal o ramificada, sustituida o no por:

- i) una función amina protegida o no,

- ii) una función ácido protegida o no,

- iii) una función alcohol protegida o no,

- iv) un grupo arilo o heteroarilo,

- la cadena lateral protegida o no de un aminoácido seleccionado de entre los aminoácidos naturales o no naturales

- 25 - los sustituyentes R^3 , R^7 , R^{11} y R^{15} representan un átomo de hidrógeno,

a partir de derivados activados de ácido carbámico de fórmula (XXV), tal como se ha mencionado anteriormente, en la que:

- 30 i) los sustituyentes R^2 , R^6 y R^{14} tienen la misma definición que anteriormente, y los sustituyentes R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{15} y R^{16} representan un átomo de hidrógeno, o

- 35 - los sustituyentes R^3 , R^7 , R^{11} y R^{15} tienen los significados mencionados anteriormente para R^2 , R^6 , R^{10} y R^{14} , y los sustituyentes R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{14} y R^{16} representan un átomo de hidrógeno, y

- ii) el grupo R^{13} es un grupo arilalquilo o heteroarylalquilo, que puede estar enlazado a un soporte sólido,

40 y que permite la formación, antes de la etapa final de desprotección, de un intermedio de síntesis que tiene la fórmula (XVIa) tal como se ha mencionado anteriormente, en la que los diferentes sustituyentes R^1 a R^{16} tienen los mismos significados que los mencionados anteriormente para el compuesto de fórmula (XXV).

45 El procedimiento de preparación tal como se ha definido anteriormente se puede usar para obtener unos compuestos de fórmula (XV), en la que:

- 50 - los sustituyentes R^2 , R^6 y R^{10} se seleccionan de entre:

- un átomo de hidrógeno,

- una cadena alquilo C1-C7, lineal o ramificada, sustituida o no por:

- i) una función amina protegida o no,

- ii) una función ácido protegida o no,

- iii) una función alcohol protegida o no,

- iv) un grupo arilo o heteroarilo,

- 55 • la cadena lateral protegida o no de un aminoácido seleccionado de entre los aminoácidos naturales o no naturales

- 60 - los sustituyentes R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} y R^{12} representan un átomo de hidrógeno,

65 a partir de derivados activados de ácido carbámico de fórmula (XXIV), tal como se ha mencionado anteriormente, en la que:

ES 2 301 554 T3

i) los sustituyentes R², R⁶ y R¹⁰ tienen los significados mencionados anteriormente, y los sustituyentes R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R¹¹ y R¹² representan un átomo de hidrógeno, o

5 - los sustituyentes R³, R⁷ y R¹¹ tienen los significados mencionados anteriormente para R², R⁶ y R¹⁰, y los sustituyentes R¹, R², R⁴, R⁵, R⁸, R¹⁰ y R¹² representan un átomo de hidrógeno, y

ii) el grupo R⁹ es un grupo arilalquilo o heteroarilalquilo, que puede estar enlazado a un soporte sólido,

10 y que permite la formación, antes de la etapa final de desprotección, de un intermedio de síntesis que tiene la fórmula (XV), tal como se ha mencionado anteriormente, en la que los diferentes sustituyentes R¹ a R¹² tienen los mismos significados que los mencionados anteriormente para el compuesto de fórmula (XXIV).

15 Entre los compuestos de ureas cíclicas, se pueden citar unos compuestos de fórmula (XV) o (XVIa) tal como se han mencionado anteriormente, en las que los sustituyentes R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ representan:

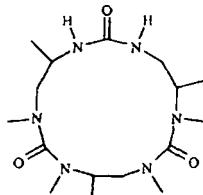
- o bien un átomo de hidrógeno,

20 - o bien la cadena lateral protegida o no de un aminoácido seleccionado de entre los aminoácidos naturales o no naturales,

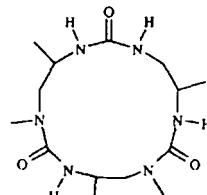
y en particular en las que:

- 25 • R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ representan un átomo de hidrógeno, y
- R², R⁶, R¹⁰ y R¹⁴ representan un grupo seleccionado de entre los grupos metilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, bencilo, acetato de alquilo e hidroxibencilo (ortho, meta o para),

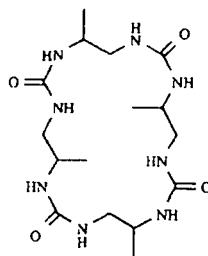
30 con la condición de que los compuestos de fórmula (XV) o (XVIa) sean diferentes de los compuestos siguientes de fórmulas (VIII bis/1), (VIII bis/2), (VIII bis/3) y (VIII bis/4)



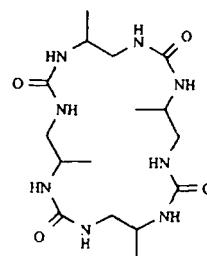
(VIII bis/1)



(VIII bis/2)



(VIII bis/3)



(VIII bis/4)

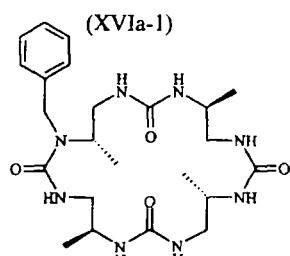
60

65

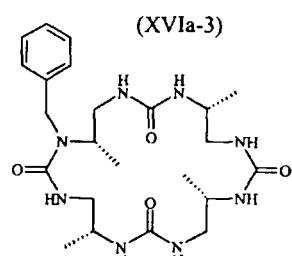
ES 2 301 554 T3

Se pueden citar asimismo unos compuestos tal como se han definido anteriormente, que responden a las siguientes fórmulas:

5

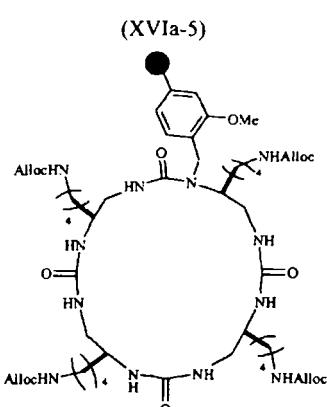


10

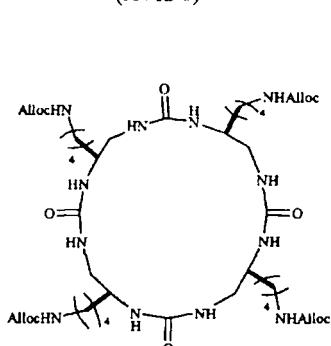


15

20



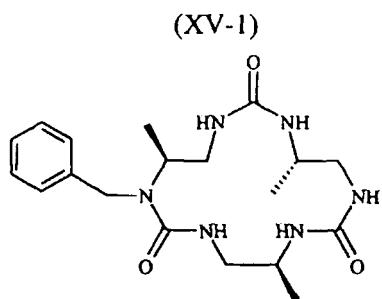
25



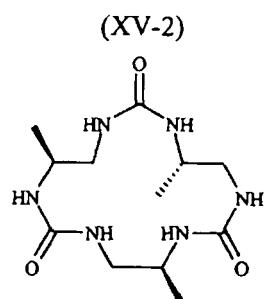
30

35

40

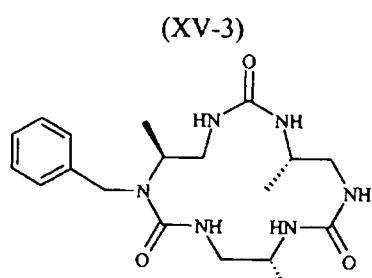


45



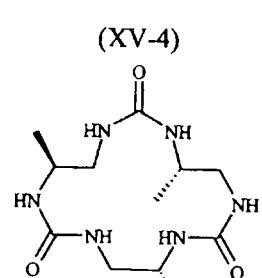
50

55



60

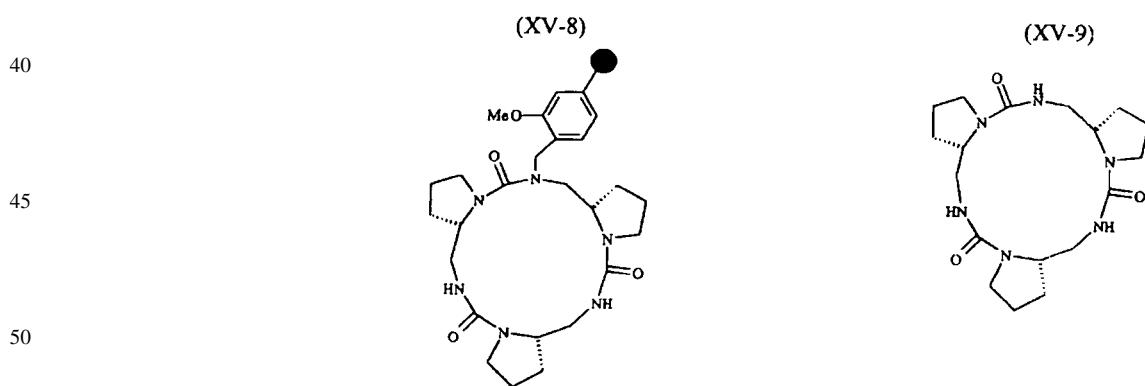
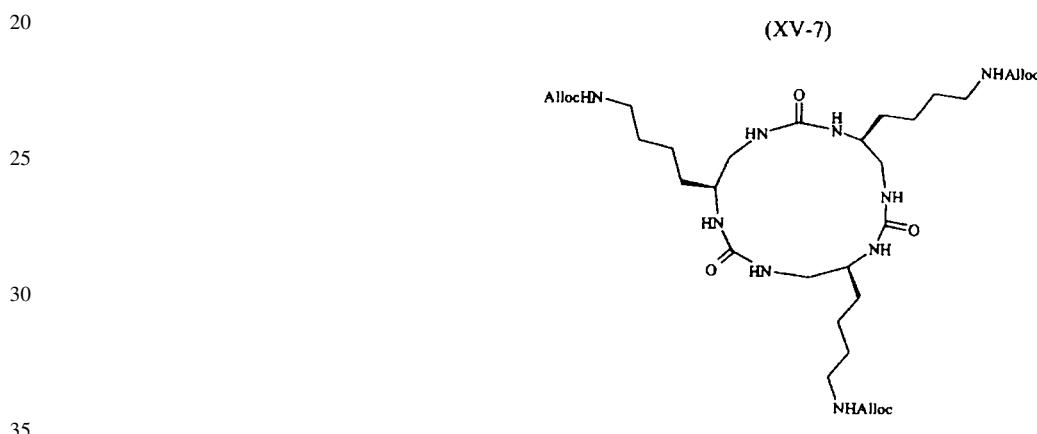
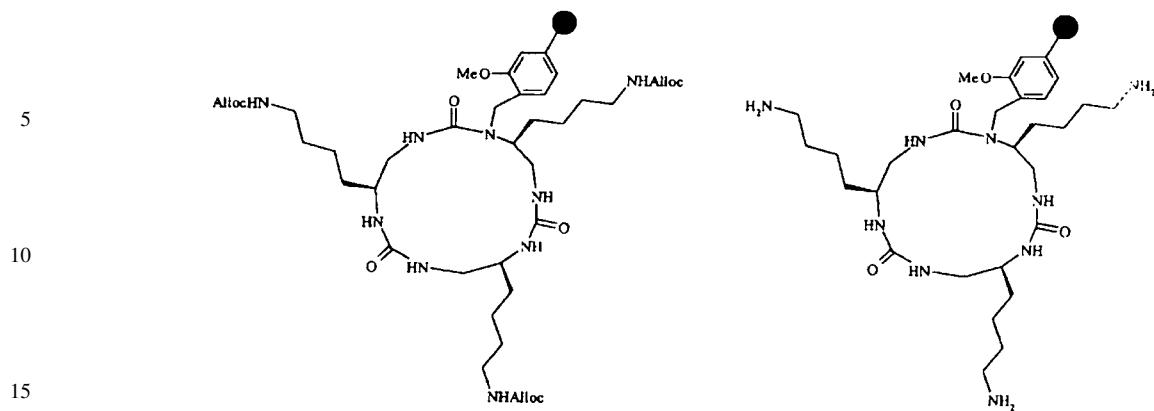
(XV-5)



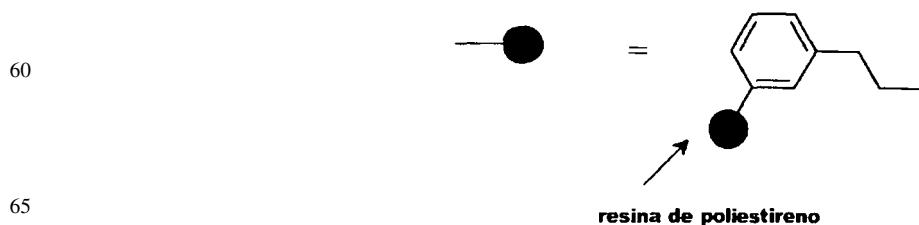
(XV-6)

65

ES 2301 554 T3



en las que Alloc representa un grupo aliloxicarbonilo, y



ES 2 301 554 T3

Según un modo de realización ventajoso, el procedimiento de preparación de la presente invención permite en particular obtener nuevos compuestos de ureas cíclicas que habrían sido difícilmente obtenidos mediante los procedimientos de preparación de la técnica anterior que necesitan generalmente la preparación de diaminas. El procedimiento de preparación de la presente invención permite la ciclización de derivados de ácido carbámico obtenidos a partir de derivados de aminoácidos N-protegidos (ácidos α , β , γ y δ), y permite por lo tanto obtener fácilmente y en muy pocas etapas una gran diversidad molecular sobre las cadenas laterales usadas. El procedimiento de la invención se aplica asimismo a la ciclización de derivados de ácido carbámico obtenidos en sólo tres etapas, a saber:

- 10 a) una etapa de transformación del grupo -COOH del derivado de aminoácido N-protegido (ácidos α , β , γ y δ), en grupo -CON₃ para obtener una acil-azida,
- b) una etapa de transformación del grupo -CON₃ de la acil-azida en grupo -NCO para obtener un isocianato,
- c) una etapa de tratamiento del isocianato para obtener dicho derivado estable de ácido carbámico,

15 y esto a partir de moléculas muy simples, como los dipéptidos N-protegidos, para dar unas moléculas de ureas cíclicas extremadamente funcionalizadas y asimétricas.

20 Se recuerda que la expresión “derivado de aminoácido” se debe interpretar en el sentido amplio, tal como lo entiende el experto en la materia, y designa en particular un derivado de péptido, de polipéptido, de proteína, de pseudopéptido o de oligourea.

Descripción de las figuras

25 Las Figuras 1A y 1B representan la estructura bidimensional del compuesto de fórmula (Ij). La Figura 1A corresponde a la vista por encima del ciclo urea.

La Figura 1B corresponde a la vista a lo largo del eje formado por los carbonos C^a, anotados C(1) y C(4).

30 En aras de la claridad, los átomos han sido enumerados. Las tablas siguientes indican ciertas distancias interatómicas (en Å) y ciertos valores angulares.

Longitudes de ciertos enlaces en el compuesto de fórmula (Ij)

Enlace	Longitud (Å)
N(1) - C(3)	1,32
N(2) - C(12)	1,32
C(12) - N(3)	1,38

Valores de ciertos ángulos en el compuesto de fórmula (Ij)

Ángulo	Valor (Å)
C(3) - N(1) - C(1)	120
N(1) - C(3) - C(4)	119
C(12) - N(2) - C(4)	132
N(2) - C(12) - N(3)	119
C(12) - N(3) - C(1)	126

55 Valores de ciertos ángulos de torsión en el compuesto de fórmula (Ij)

Ángulo	Valor (Å)
N(3) - C(12) - N(2) - C(4)	0,47
C(81) - N(3) - C(12) - N(2)	-3,43
C(4) - C(3) - N(1) - C(1)	-1,07

65 Los ejemplos siguientes ilustran la invención. No la limitan de ninguna manera.

Ejemplo 1

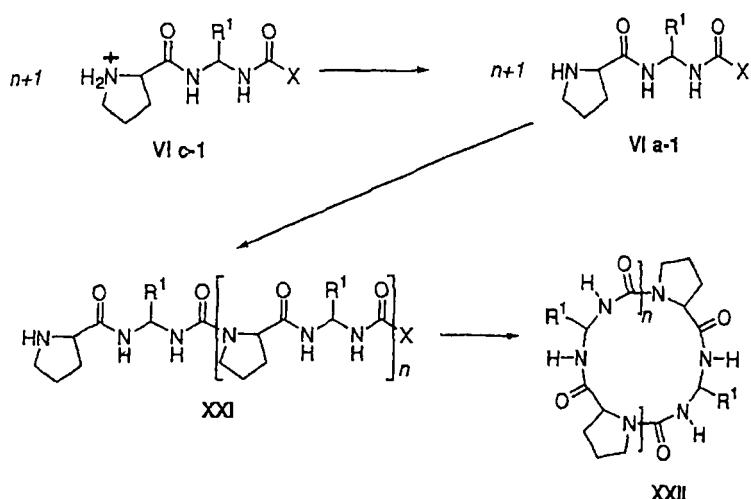
Reacciones intermoleculares e intramoleculares que pueden tener lugar durante la preparación de los compuestos de ureas cíclicas

5 El proceso de macrociclización a partir de precursores acíclicos bifuncionales (derivados activados de ácido carbámico que contienen una función amina primaria o secundaria) homo-oligoméricos y/o hetero-oligoméricos, puede conducir a la obtención de compuestos de ureas cíclicas homo-oligoméricas y/o hetero-oligoméricas, cuya distribución en tamaño depende de la dilución del medio de reacción y de la molaridad efectiva de los diferentes precursores
10 lineales. Es la competición que existe entre los procesos de reacciones intermoleculares e intramoleculares, lo que conduce a la obtención de una mezcla de reacción que puede ser más o menos compleja.

15 1) *Uso de un derivado activado estable de ácido carbámico*

Cuando el derivado activado de ácido carbámico que contiene una función amina primaria o secundaria en forma protonada (precursor) se pone a reaccionar en presencia de una base, es posible obtener unas ureas cíclicas homo-oligoméricas de tamaños variables, y en proporciones variables.

20 El esquema 1 siguiente representa los compuestos de ureas cíclicas homo-oligoméricas obtenidos al final de reacciones intermoleculares e intramoleculares.



40 En este esquema, las funciones aminas secundarias de los derivados activados de ácido carbámico (precursores acíclicos bifuncionales) se representan en forma protonada (*VIc-1*) y en forma libre (*VIA-1*).

45 Cuando el compuesto de partida es el precursor acíclico bifuncional (*VIA-1*) (derivado activado de ácido carbámico que contiene una función amina secundaria en forma libre) obtenido al final de la etapa de liberación, la reacción intermolecular de homo-oligomerización puede tener lugar directamente después de dicha etapa de liberación, sin la adición de una base.

50 Cuando el compuesto de partida es el precursor acíclico bifuncional (*VIc-1*) (derivado activado de ácido carbámico que contiene una función amina secundaria en forma protonada) la reacción intermolecular de homo-oligomerización tiene lugar en presencia de una base, a fin de neutralizar la función amina secundaria protonada en función amina secundaria en forma libre (*VIA-1*). Se obtiene, al final de la reacción intermolecular de homo-oligomerización, un precursor acíclico bifuncional homo-oligomérico que contiene una función amina secundaria en forma libre (*XXI*), que sufre una ciclización intramolecular para formar una urea cíclica homo-oligomérica (*XXII*).

55 Así, en el caso en el que el precursor es la molécula (*VIc-1*) o (*VIA-1*), o el homo-oligómero (*XXI*), la espectrometría de masa del medio de reacción permite detectar unas ureas cíclicas (*XXII*) de tamaños variables, que van desde el monómero hasta el octámero, y que están representadas con la ayuda del número entero *n* (*n* = número entero comprendido entre 0 y 7). Cuando *n* es igual a 0, no existe ninguna formación de homo-oligómero, y la etapa b) de ciclización intramolecular tiene lugar inmediatamente después de la formación del compuesto (*VIA-1*).

60 Generalmente, para esta familia de precursores, entre las ureas cíclicas presentes en el medio de reacción, el dímero cíclico (*n* = 1) es el producto mayoritario.

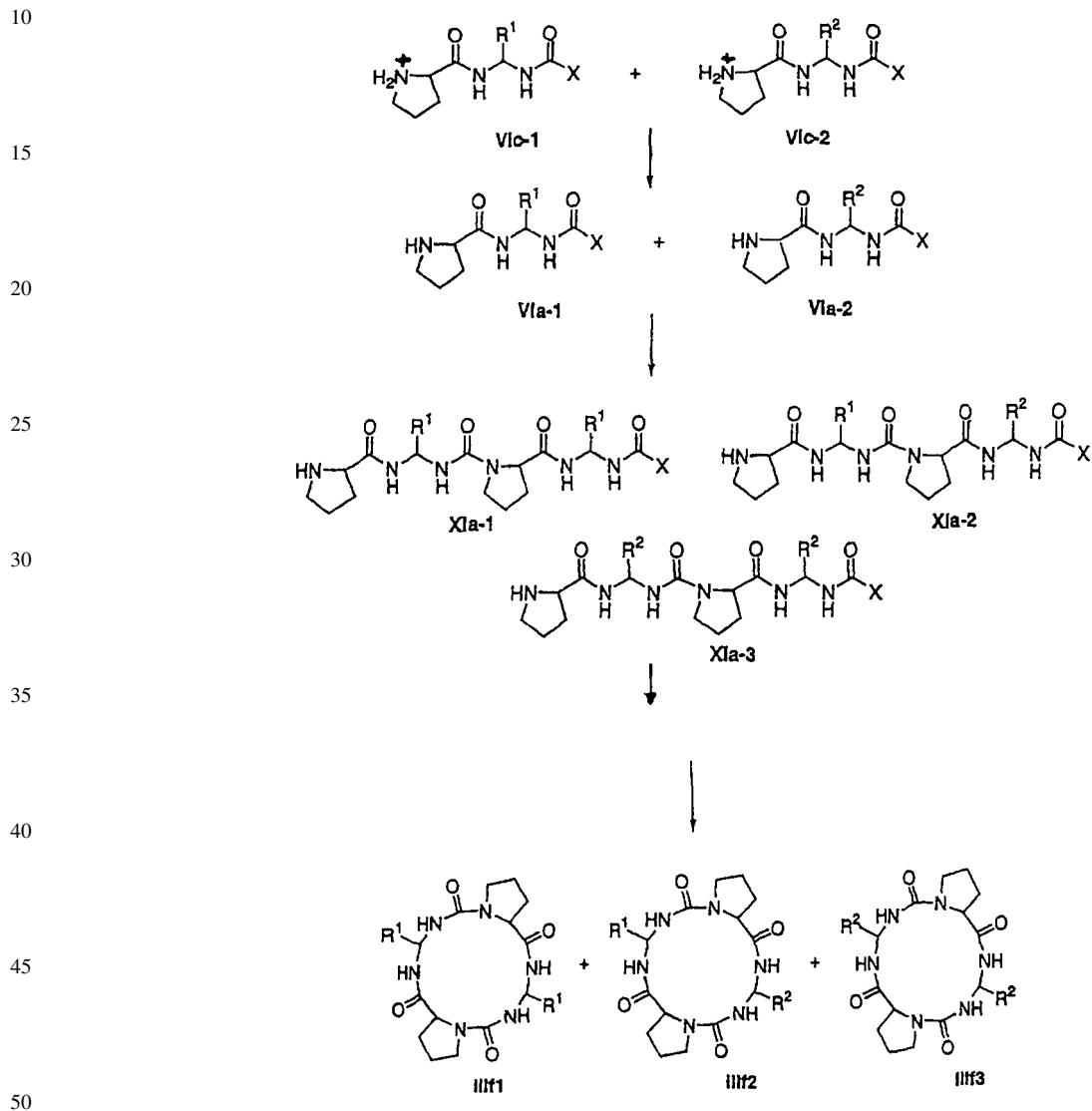
Por lo tanto, es posible a partir de un único precursor (derivado activado estable de ácido carbámico que contiene una función amina primaria o secundaria en forma libre o en forma protonada) obtener una mezcla de ureas cíclicas homo-oligoméricas que presentan unos ciclos de diferentes tamaños. Las ureas cíclicas así obtenidas se pueden caracterizar mediante espectrometría de masa y se pueden purificar mediante cromatografía.

2) Uso de dos derivados activados estables de ácido carbámico

Asimismo, es posible, partiendo de una mezcla de varios precursores de la misma familia, obtener una distribución estadística, para los diferentes tamaños de ciclo, de ureas cíclicas hetero-oligoméricas y homo-oligoméricas.

5

El esquema 2 siguiente representa unos compuestos de ureas cíclicas homodiméricas (XIIf1) y (XIIf3) y heterodiméricas (XIIf2) obtenidos al final de reacciones intermoleculares e intramoleculares.



Las funciones aminas secundarias de los precursores acíclicos bifuncionales se representan en forma protonada (VIc-1) y (VIc-2) y en forma libre (VIIa-1) y (VIIa-2).

55

Los dos precursores acíclicos bifuncionales (VIc-1) y (VIc-2) (derivados activados de ácido carbámico que contienen una función amina secundaria en forma protonada) sufren cada uno, en presencia de una base, una homodimerización para formar respectivamente dos precursores acíclicos bifuncionales homodiméricos (XIa-1) y (XIa-3) que contienen una función amina secundaria en forma libre, así como una hetero-dimerización para formar un precursor bifuncional dimérico (XIa-2) que contiene una función amina secundaria en forma libre.

60

Dichos derivados homo-diméricos (XIa-1), (XIa-3) y heterodimérico (XIa-2) así obtenidos sufren una ciclización intramolecular para formar respectivamente unas ureas cíclicas homodiméricas (XIIf1) y (XIIf3) y una urea cíclica heterodimérica (XIIf2).

65

Así, si la reacción se realiza sobre una mezcla de dos precursores (VIc-1), (VIc-2) o (VIIa-1), (VIIa-2), se debe formar estadísticamente, en el caso de dímeros cíclicos, un heterodímero (XIIf2) y dos homodímeros (XIIf1) y (XIIf3).

ES 2 301 554 T3

Ejemplo 3

Escisión del derivado activado de ácido carbámico que contiene una función amina protegida con relación al soporte sólido

5

El esquema 3 siguiente representa la escisión, con relación a un soporte sólido (una resina), de un derivado activado de ácido carbámico de fórmula:

10



en la que

X representa un grupo que confiere a dicho derivado una función de ácido carbámico activado.

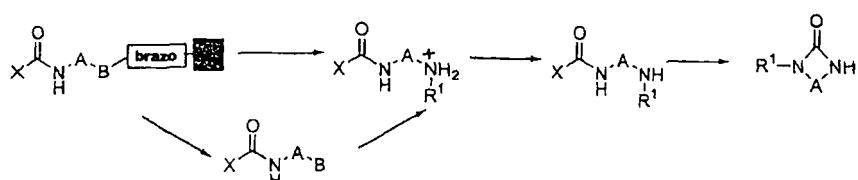
15

B representa la función amina protegida

A representa la parte de la molécula que separa la función ácido carbámico activado y la función amina protegida.

20

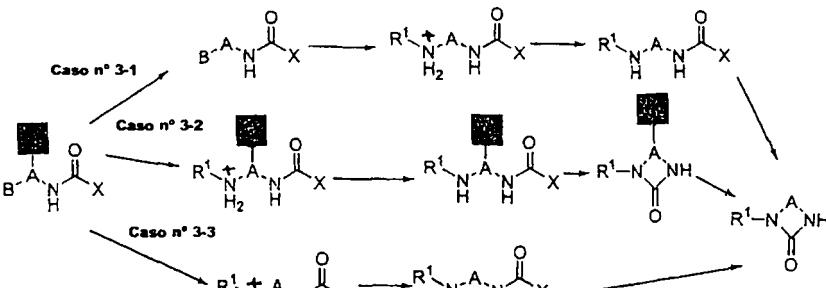
■ representa el soporte sólido (resina)



35



40



58

El derivado activado de ácido carbámico está enlazado químicamente a la resina o bien (1) mediante su función amina (sirviendo la resina y el brazo de la resina de grupo protector) [caso nº 1], o bien (2) mediante su función ácido carbámico activado [caso nº 2], o bien (3) mediante otro grupo funcional presente en dicho derivado activado de ácido carbámico [caso nº 3].

En función del modo de enlace del derivado activado de ácido carbámico a la resina, la escisión se puede realizar o bien antes de la etapa de ciclización intramolecular (la etapa de ciclización se realizará por lo tanto en disolución después de la escisión) [caso nº 1, caso nº 2, caso nº 3-1 y caso nº 3-3] o bien después de la etapa de ciclización (que tendrá lugar entonces sobre el soporte sólido) [caso nº 3-2].

ES 2 301 554 T3

Ejemplo 4

Procedimiento de preparación de compuestos de ureas cíclicas a partir de derivados de ácido carbámico N-Boc protegidos (XVII) y (XIX)

5 La selectividad de la desprotección de la función amina depende del tipo de grupo protector usado para la amina y del grupo ácido carbámico activado. Dicho ejemplo de ortogonalidad (es decir la liberación selectiva de la función amina a fin de no alterar la función ácido carbámico del derivado activado de ácido carbámico) se muestra a continuación mediante la desprotección selectiva del grupo Boc (ter-butoxicarbonilo) que no altera la integridad del carbamato de O-succinimidilo (XVII) y (XIX). En efecto, el carbamato de O-succinimidilo no se degrada en presencia de ácido trifluoroacético o de ácido clorhídrico en disolvente orgánico: la etapa de liberación de la función amina (a través de la desprotección del grupo Boc) es, por lo tanto, completamente selectiva.

10

Este ejemplo no es de ninguna manera limitativo. Se pueden imaginar otros tipos de ortogonalidad como el uso del 15 grupo benciloxicarbonilo con el carbamato de O-succinimidilo.

1) Etapa de liberación o de desprotección de la función amina protegida de los derivados activados estables de ácido carbámico (XVII) y (XIX) que conduce respectivamente a los derivados de ácido carbámico que contienen una función amina primaria o secundaria en forma protonada (XVIIIa) y (VIc-3), o en forma libre (XVIIIb) o (VIa-3).

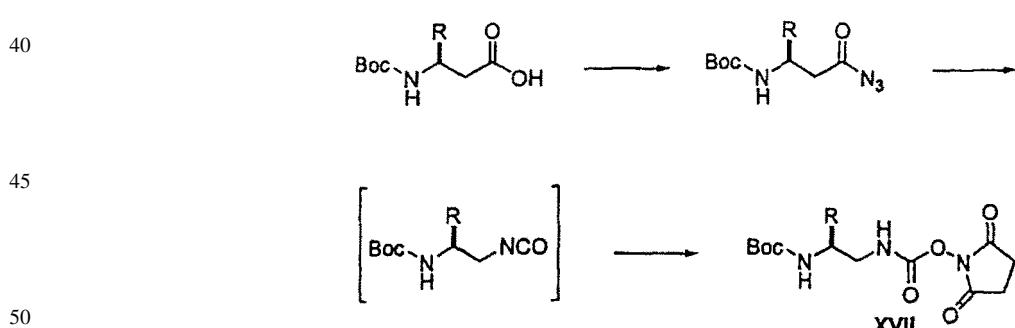
20 Unos estudios han permitido demostrar que el carbamato de N-hidroxisuccinimida era estable en medio ácido (tratamiento con el ácido trifluoroacético (TFA) por ejemplo). Los derivados de ácido carbámico de N-hidroxisuccinimida (XVII) y (XIX) representados en el esquema 4 siguiente han sido sintetizados como se ha descrito anteriormente, es decir mediante:

- 25
- una etapa de transformación del grupo -COOH del derivado de aminoácido N-protector correspondiente en grupo -CON₃ para obtener una acil-azida,

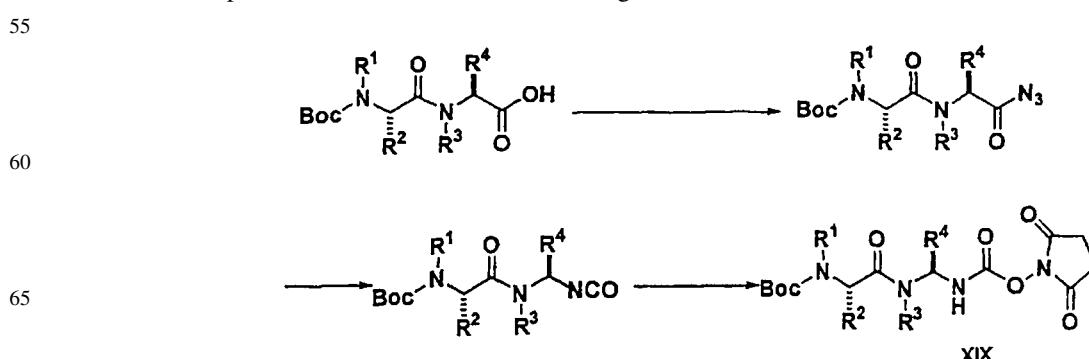
30

 - una etapa de transformación del grupo -CON₃ de la acil-azida correspondiente en grupo -NCO para obtener un isocianato,
 - una etapa de tratamiento del isocianato correspondiente para obtener el derivado de ácido carbámico de N-hidroxisuccinimida de fórmula (XVII) o (XIX).

35 Los esquemas de síntesis de los derivados activados de ácido carbámico de N-hidroxisuccinimida (XVII) y (XIX) se representan respectivamente a continuación:



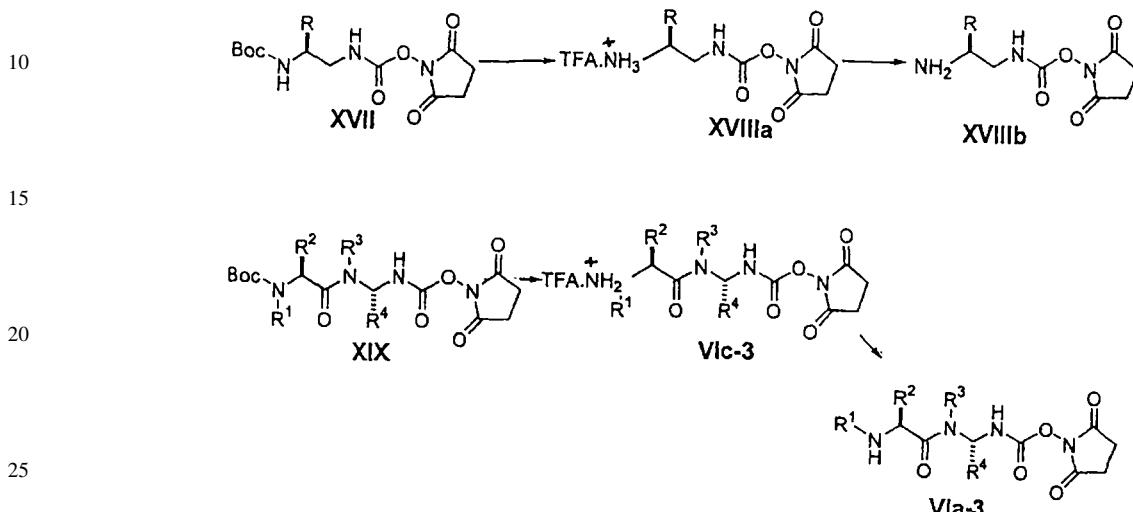
Las condiciones experimentales de las diferentes etapas de obtención del derivado de ácido carbámico (XVII) se describen en la publicación de Guichard *et al.* "J. Org. Chem., 1999, 8702-8705".



ES 2 301 554 T3

Las condiciones experimentales de las diferentes etapas de obtención del derivado de ácido carbámico (XIX) son idénticas a las descritas para el compuesto (XVII).

El esquema 4 siguiente representa la desprotección selectiva mediante el ácido trifluoroacético (TFA) del grupo Boc de los derivados de ácido carbámico (XVII) y (XIX) de succinimidilo N-protector.



El tratamiento de los carbamatos (XVII) y (XIX) N-Boc protegidos mediante TFA permite obtener los compuestos intermedios (XVIIIa) y (Vlc-3) (sales de trifluoroacetato que se pueden aislar), o (XVIIIb) y (VIa-3) (no aislables) que representan unos precursores interesantes para la síntesis de ureas cíclicas.

Los derivados de ácido carbámico N-Boc protegidos (XVII) y (XIX) se disuelven cada uno en una disolución de ácido trifluoroacético (CF_3COOH o TFA) (disolvente de desprotección) que contiene cloruro de metileno (CH_2Cl_2) (50/50 v/v por ejemplo), o en una disolución de TFA puro. Después de 30 minutos, el TFA se evapora o se coevapora en presencia de éter (Et_2O) o de hexano. En un cierto número de casos, la adición de éter o de hexano conduce a un precipitado que se filtra y se seca al vacío. De otra manera, el aceite residual después de la evaporación del TFA se seca a vacío.

2) Etapa de ciclización intramolecular de los compuestos precursores (XVIIIb) y (VIa-3)

Las sales de TFA (XVIIIa) y (Vlc-3) previamente aisladas se disuelven o se suspenden cada una en un volumen de disolvente (por ejemplo acetonitrilo (MeCN)) (disolvente de ciclización) para alcanzar una dilución comprendida entre aproximadamente 0,0001 M y aproximadamente 0,1 M. Se añade una base terciaria (al menos un equivalente para neutralizar la sal de la amina formada durante la etapa de desprotección) por ejemplo la diisopropiletilamina, la N-metilmorfolina, la trietilamina (Et_3N), la lutidina o la colidina (pura o diluida en un disolvente orgánico tal como MeCN) (o bien gota a gota, o bien directamente) a la disolución de la sal de trifluoroacetato durante un periodo de tiempo que puede alcanzar 24 horas.

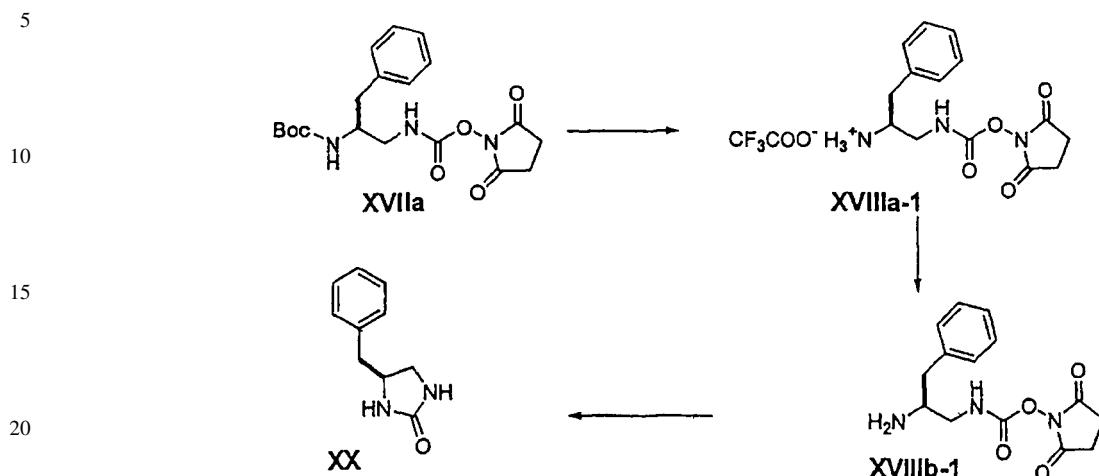
Los compuestos (XVIIIb) y (VIa-3) así obtenidos reaccionan intramolecularmente para conducir a los compuestos de ureas cíclicas correspondientes que poseen unos tamaños de ciclos diferentes.

La reacción se monitoriza mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Cuando la reacción ya no evoluciona, el disolvente se evapora y el residuo se purifica o bien mediante HPLC en fase inversa, o bien mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, o bien mediante recristalización en un disolvente apropiado para dar el o los compuestos de ureas cíclicas esperados.

Los esquemas 5 a 11 siguientes representan respectivamente:

- la etapa de liberación de la función amina protegida de un derivado activado estable de ácido carbámico que responde a la fórmula general (XVII) o (XIX), y
- la etapa de ciclización intramolecular a partir del derivado de ácido carbámico así obtenido que contiene una función amina en forma libre.

Esquema 5

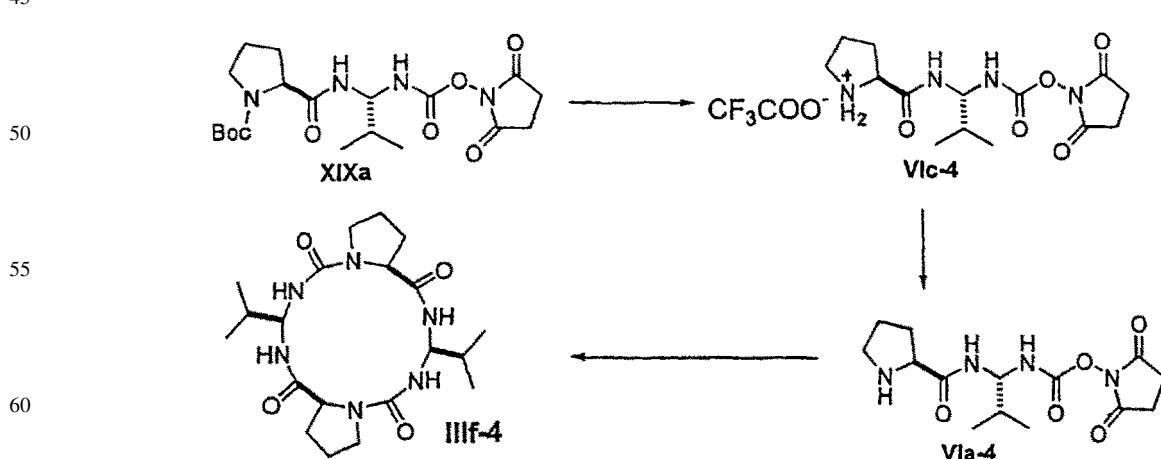
Preparación del compuesto de urea cíclica (XX)

- 1) El compuesto (XVIIa) (323 mg, 0,8 mmoles) se disuelve en 10 ml de una mezcla TFA/CH₂Cl₂ (50/50 v/v), y la disolución se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, el disolvente se concentra y la sal de TFA (XVIIIa-1) se precipita mediante adición de hexano. El precipitado se filtra y se seca con bomba de paletas durante 12 horas para dar un sólido blanco (XVIIIa-1) (300 mg, 93%).
- 2) El compuesto (XVIIIa-1) (300 mg, 0,72 mmoles) se disuelve en MeCN (10 ml), y se añade una disolución de diisopropiletilamina (130 μ l, 0,73 mmoles). La mezcla de reacción se agita durante 60 minutos. Se evapora MeCN y el residuo se vuelve a disolver con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl para dar el compuesto (XX) (110 mg, 87%).

En el caso del derivado de ácido carbámico (XVIIa) (derivado de ácido β -aminado), el compuesto cíclico (XX) obtenido después de la desprotección del grupo Boc y de la ciclización intramolecular, comprende un ciclo de 5 átomos. Este compuesto se ha descrito anteriormente en la bibliografía.

Este ejemplo se ha dado a fin de demostrar que el procedimiento de preparación de la presente invención permite obtener unos compuestos de ureas cíclicas ya descritos en la bibliografía.

Esquema 6

Preparación del compuesto de urea cíclica (IIIIf-4)

- 1) El compuesto (XIXa) (500 mg, 1,17 mmoles) se disuelve en 10 ml de una mezcla TFA/CH₂Cl₂ (50/50 v/v), y la disolución se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, el disolvente se concentra y la sal de TFA (VIc-4) se precipita mediante adición de éter. El precipitado se filtra y se seca con bomba de paletas durante 12 horas para dar un sólido blanco (VIc-4) (450 mg, 87%).

ES 2 301 554 T3

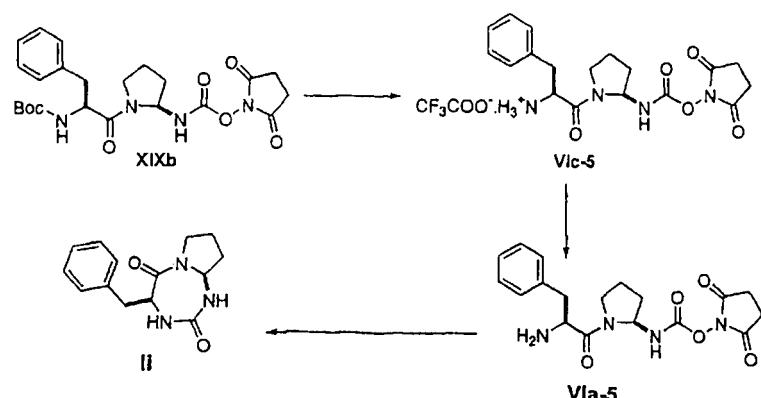
- 2) El compuesto (Vlc-4) (430 mg, 0,97 mmoles) se disuelve en 80 ml de MeCN, y la disolución se añade gota a gota a una disolución de diisopropiletilamina (421 μ l, 2,4 mmoles) en MeCN (500 ml) durante 1 hora. La mezcla de reacción se agita durante 5 h. Se evapora el MeCN y se recoge el residuo en CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lava con KHSO_4 1N, se seca sobre MgSO_4 , y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de fase inversa sobre columna C18 para dar el compuesto (IIIIf-4) (140 mg, 70%).

En el caso del derivado de ácido carbámico (XIXa), derivado de dipéptido para el cual el enlace amida no está en configuración cis, se obtiene principalmente un dímero cíclico (IIIIf-4) de 14 átomos con un rendimiento de 70% (esquema 6).

El compuesto (IIIIf-4) es nuevo.

Esquema 7

Preparación del compuesto (Ii)

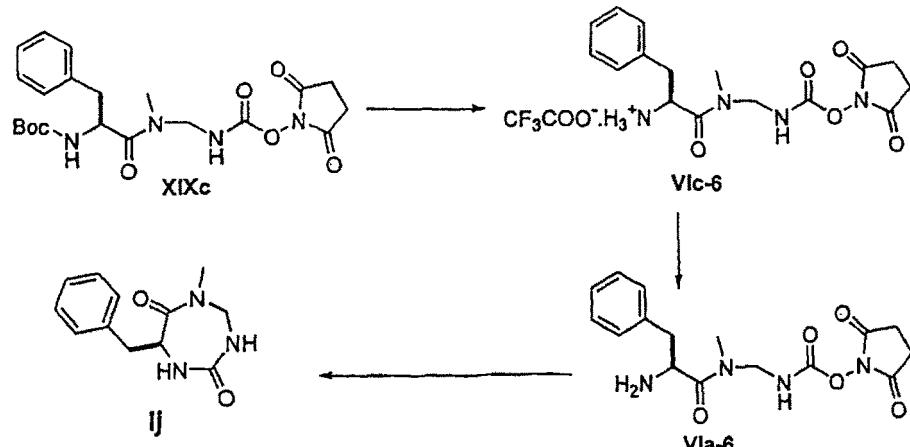


En el caso del derivado de ácido carbámico (XIXb), para el cual el enlace amida puede adoptar una configuración cis, se obtiene el monómero correspondiente cíclico (Ii) de 7 átomos con un rendimiento superior al 70% (esquema 7).

El compuesto (Ii) es nuevo.

Esquema 8

Preparación del compuesto (Ij)

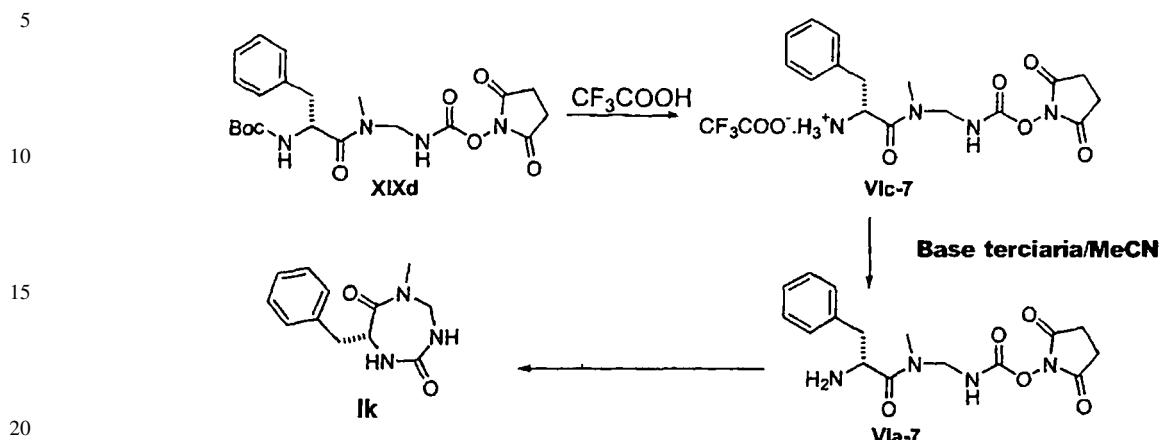


- 60) 1) El compuesto (XIXc) (3g, 6,91 mmoles) se disuelve en 20 ml de una mezcla TFA/ CH_2Cl_2 (50/50 v/v), y la disolución se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Despues, el disolvente se concentra y la sal de TFA (Vlc-6) se seca con bomba de paletas durante 12 horas para dar una espuma sólida (Vlc-6) (3,23 g, 100%).
- 65) 2) El compuesto (Vlc-6) (400 mg, 0,89 mmoles) se disuelve en MeCN (30 ml), y la disolución se añade gota a gota a una disolución de diisopropiletilamina (353 μ l, 2,0 mmoles) en MeCN (40 ml) a -20°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas. Se evapora MeCN y el residuo se recristaliza en una mezcla CH_2Cl_2 /diisopropiléter para dar (Ij) (135 mg, 70%).

ES 2 301 554 T3

Esquema 9

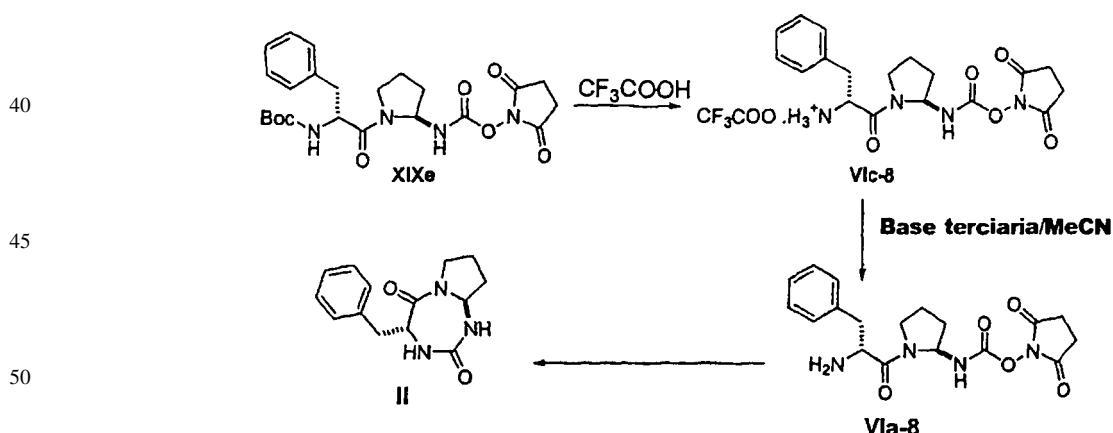
Preparación del compuesto (Ik)



- 1) El compuesto (**XIXd**) (2,02 g, 4,49 mmoles) se disuelve en ácido trifluoroacético ($v = 10 \text{ ml}$) durante 30 minutos. El precipitado que se forma mediante la adición de dietiléter se recoge sobre sinterizado, se lava con éter y se seca con bomba de paletas durante 12 horas para dar un sólido blanco (**VIc-7**): 1,98 g, 95%.
- 2) El compuesto (**VIc-7**) (1,94 g, 4,17 mmoles) se disuelve en MeCN (90 ml), y la disolución se añade gota a gota a una disolución de diisopropiletilamina (1,78 ml, 10,42 mmoles) en MeCN (50 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. Se evapora MeCN y el residuo se recristaliza en una mezcla CH_2Cl_2 /diisopropiléter para dar (**Ik**) (586 mg, 60%).

Esquema 10

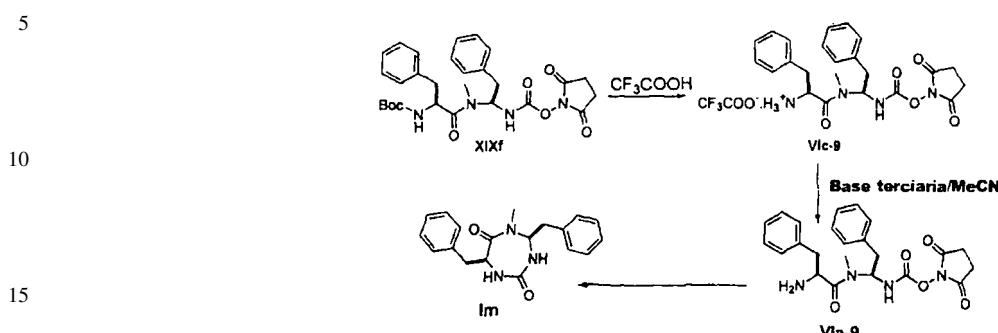
Preparación del compuesto (II)



- 1) El compuesto (**XIXe**) (1,21 g, 2,55 mmoles) se disuelve en ácido trifluoroacético ($v = 10 \text{ ml}$) durante 30 minutos. El precipitado que se forma mediante la adición de dietiléter se recoge sobre sinterizado, se lava con éter y se seca con bomba de paletas durante 12 horas para dar un sólido blanco (**VIc-8**): (816 mg, 65%).
- 2) El compuesto (**VIc-8**) (200 mg, 0,41 mmoles) se disuelve en MeCN (20 ml), y la disolución se añade gota a gota a una disolución de diisopropiletilamina (0,21 ml, 1,23 mmoles) en MeCN (100 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. Se evapora MeCN, y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa para dar (**II**) después de la liofilización (70 mg, 66%).

Esquema 11

Preparación del compuesto (Im)



- 1) El compuesto (XIXf) (1,05 g, 1,95 mmoles) se disuelve en ácido trifluoroacético ($v = 10$ ml) durante 30 minutos. El precipitado que se forma mediante la adición de dietiléter se recoge sobre sinterizado, se lava con éter y se seca con bomba de paletas durante 12 horas para dar un sólido blanco (VIC-9) (1,045 mg, 97%).
 - 2) El compuesto (VIC-9) (200 mg, 0,36 mmoles) se disuelve en MeCN (20 ml), y la disolución se añade gota a gota a una disolución de diisopropiletilamina (0,19 ml, 1,08 mmoles) en MeCN (100 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. Se evapora MeCN y se añade CH_2Cl_2 (1,5 ml). El derivado de urea cíclica se purifica entonces mediante tratamiento con una resina “scavenger” (Tris-(2-aminoethyl)-amina de poliestireno) para dar (Im): (116 mg, 99%).

TABLA 1

Compuestos de ureas cíclicas (XX), (III^f-4), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) y (Im) obtenidos respectivamente a partir de los derivados activados estables de ácido carbámico (XVIIa), (XIXa), (XIXb), (XIXc), (XIXd), (XIXe) y (XIXf)

Carbamatos (XVII) o (XIX)	Ureas cílicas	Rendimiento (%) ^a	HPLC <i>t</i> _R (min.) ^b	MALDI-MS
(XVIIa)	(XX)	90	11,2 ^c	177,2 [M+H] ⁺
(XIXa)	(III ^f -4)	70	10,00 ^d	367,4 [M+H] ⁺
(XIXb)	(ii)	70	10,03 ^d	260,3 [M+H] ⁺
(XIXc)	(ij)	70	9,39 ^d	234,5 [M+H] ⁺
(XIXd)	(Ik)	60	9,22 ^d	234,3 [M+H] ⁺
(XIXe)	(II)	66	9,55 ^d	260,4 [M+H] ⁺
(XIXf)	(Im)	99	7,88 ^d	324,2 [M+H] ⁺

Los datos físico-químicos de los compuestos (IIIf-4), (Ij), (Ij) y (Ik) se dan a continuación.

(III-4): Rendimiento 70%, sólido blanco; HPLC t_r 10,0 min. (gradiente lineal, 0-100% B, 20 min.) - RMN ^1H ([D₆]DMSO, 200 MHz): δ = 0,86 (d, J = 6,8 Hz, 6H, Me), 0,86 (d, J = 6,7 Hz, 6H, Me), 1,59-1,70 (m, 2H, CH(Me)₂), 1,76-2,11 (m, 1H, CHCH₂CH₂), 3,14-3,26 (m, 1H, CH₂N), 3,49-3,60 (m, 1H, CH₂N), 4,80 (m, 1H, NHCHNH), 5,58 (d, J = 8,9 Hz, NCONH), 6,48 (d, J = 6,5 Hz, CH₂CONH).

(ii): Rendimiento 70%, sólido blanco; HPLC t_r 10,0 min. (gradiente lineal, 0-100% B, 20 min.) - RMN ^1H ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 200 MHz): δ = 1,89-2,29 (m, 4H, CHCH_2CH_2), 2,78 (dd, J = 8,7, 14,5 Hz, 1H, CH_2Ph), 3,37 (dd, J = 5,4, 14,4 Hz, 1H, CH_2Ph), 3,45-3,55 (m, 1H, CH_2N), 3,75-3,86 (m, 1H, CH_2N), 4,59 (hept., J = 2,7, 5,6, 8,5), 4,84 (s, 1H, NH), 5,46 (br s, J = 3,3 Hz, 1H, $\text{NCH}(\text{NH})$), 6,4 (s, 1H, NH), 7,20-7,35 (m, 5 arom., H).

ES 2 301 554 T3

(Ij): Rendimiento 80%, sólido blanco; HPLC t_r 9,39 min. (gradiente lineal, 0-100% B, 20 min.) - RMN ^1H ($[\text{D}_6]$ DMSO, 400 MHz): δ = 6,18 (s, H, NHPhe, 1H), 5,17 (d, ^2CH -*gem*-Sar, 1H), 4,77 (m, ^2CH Phe, 1H), 4,10 (dd, ^2CH -*gem*-Sar, 1H).

5 (Ik): Rendimiento 90%, sólido blanco; HPLC t_r 9,22 min. (gradiente lineal, 0-100% B, 20 min.) - RMN ^1H ($[\text{D}_6]$ DMSO, 400 MHz): δ = 6,18 (s, H, NHPhe, 1H), 5,17 (d, ^2CH -*gem*-Sar, 1H), 4,77 (m, ^2CH Phe, 1H), 4,10 (dd, ^2CH -*gem*-Sar, 1H).

Ejemplo 5

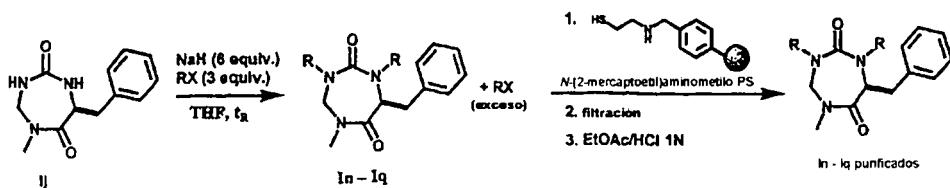
10 *Preparación de compuestos de ureas cíclicas mediante mono- o di-alquilación de los compuestos de ureas cíclicas (Ij)*

1) Preparación de los compuestos (In), (Io), (Ip) y (Iq) mediante dialquilación de (Ij)

15 *Procedimiento general:* a una disolución de (Ij) (1 equivalente) en THF destilado se añade NaH (5 equivalentes) y después el electrófilo (RX, 3 equivalentes). La mezcla de reacción se deja bajo agitación durante 3 a 48 horas. La reacción se monitoriza mediante RP-HPLC sobre columna C18. Al final de la reacción, se añade acetato de etilo, y la fase orgánica se lava con NH_4Cl . A fin de eliminar el exceso de electrófilo si éste no es volátil, y si no se desea realizar una purificación sobre sílice, se puede usar una resina “scavenger”, como la resina (mercaptoetil)aminoethylpoliestireno por ejemplo. En este caso, se añade la resina “scavenger” (aproximadamente 10 equivalentes) al medio de reacción, y se deja la mezcla bajo agitación durante 48 horas. Al final de este tratamiento, la resina se elimina mediante filtración, y la fase orgánica se lava con NH_4Cl , se seca y se concentra para dar el producto deseado purificado tal como se muestra en el esquema 12.

25

Esquema 12



35

Para los compuestos (In), (Io), (Ip) y (Iq), el grupo R representa respectivamente; un grupo metilo (Me), un grupo $-\text{CH}_2\text{COOtBu}$, un grupo Bn ($-\text{CH}_2\Phi$) y un grupo BnOBn.

40

TABLA 2

Producto	RX	Resina “scavenger”	Pureza (%)	Rendimiento (%)	HPLC t_R (min.) ^a
In	MeI	no	95	99	10,66 ^b
Io	$\text{BrCH}_2\text{COOtBu}$	sí	94	95	15,82 ^b
Ip	BnBr	sí	94	90	16,30 ^b
Iq	BnOBnBr + NaI	sí	86	96	16,44 ^c

^a gradiente de A (0,1% de TFA en H_2O) y B (MeCN que contiene 0,08% de TFA).

^b 0-100% B, 20 minutos.

^c 30-100% B, 20 minutos.

55

2) Preparación de los compuestos (Ir), (Is) y (It) mediante monoalquilación de (Ij)

Procedimiento general: a una disolución de (Ij) (1 equivalente) en un disolvente anhidro (THF, MeCN o CH_2Cl_2) destilado se añade fluoruro de potasio sobre alúmina (40 p/p) (10 equivalentes) seguido del electrófilo (RX, entre 1 y 20 equivalentes). La mezcla de reacción se deja bajo agitación durante 20-72 horas. La reacción se monitoriza mediante RP-HPLC sobre columna C18. Al final de la reacción, se elimina el fluoruro de potasio sobre alúmina mediante filtración. A fin de eliminar el exceso de electrófilo si éste no es volátil, y si no se desea realizar una purificación sobre sílice, se puede usar una resina “scavenger”, como la resina (mercaptoetil)aminoethylpoliestireno por ejemplo. En este caso, se añade la resina “scavenger” (aproximadamente 10 equivalentes) al medio de reacción y se deja la mezcla bajo agitación durante 48 horas. Al final de este tratamiento, la resina se elimina mediante filtración, y la fase orgánica se concentra para dar el producto deseado purificado tal como se muestra en el esquema 13 y en la tabla 3. Es posible en las mejores condiciones (aproximadamente 1 equivalente de RX, tiempo de reacción de 48 horas, véase la tabla 3) obtener una selectividad de producto mono-alquilado con relación al producto di-alquilado del orden de 93:7.

Esquema 13

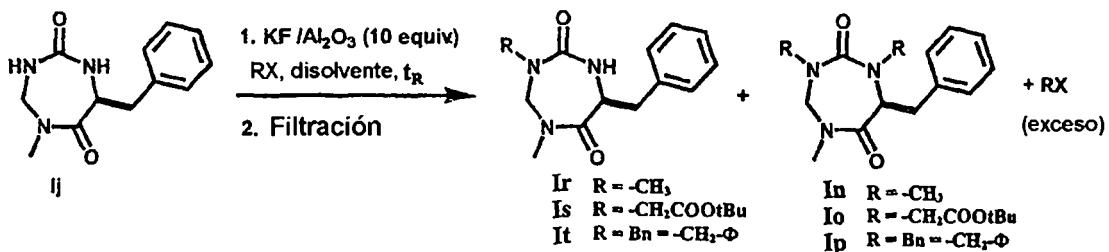


TABLA 3

RX	Eq.	Disolvente	Tiempo (horas)	Mono-: Di-alquilado	Pureza global (mono + di)	HPLC t_R (mono/di) (min.) ^d
MeI	1,05	THF	48 horas	93:7	70c	10,08/10,65
MeI	20	MeCN	72 horas	10:90	92	
BrCH ₂ COOtBu	1,0	THF	48	93:7	87a,d	12,73/15,79
BrCH ₂ COOtBu	1,5	THF	48	93:7	93a	
BrCH ₂ COOtBu	10	MeCN	20	89:11	67a	
BnBr	2	DMF	20	Reacción difícil	-	13,18/16,17
BnBr	2	THF	72	72,28	96a	
BnBr	1,05	THF	48	87,13	87a	
BnBr	1,05	MeCN	72	83,17	87a	
BnBr	1	CH ₂ Cl ₂	48	94,6	74a,b	

^a después del tratamiento con la resina N-(2-mercaptopropionil)aminometilpoliestireno.
^b 6% de producto de partida Ij está presente.
^c 20% de producto de partida Ij está presente.
^d 10% de producto de partida Ij está presente.
^e gradiente de A (0,1% de TFA en H₂O y B (MeCN que contiene 0,08% de TFA). 0-100% B, 20 minutos.

Ejemplo 6

Propiedades estructurales de los compuestos de ureas cílicas (I)

Los compuestos de ureas cílicas (I) tienen una estructura extremadamente fuerte, bien definida sobre la base de la difracción de los rayos X o bien de la RMN. El conocimiento de esta estructura es extremadamente útil para el uso de la plataforma heterocíclica basada en los compuestos (I) para la concepción y el descubrimiento de nuevos compuestos de interés farmacológico. La estructura de (Ij) (véanse las Figuras 1A y 1B) se ha obtenido mediante difracción de los rayos X y es representativa de la estructura de los compuestos (I). Esta estructura es acorde con la obtenida para el mismo compuesto mediante RMN bidimensional y mediante modelización. El ciclo 1,3,5-triazepin-2,6-diona tiene una conformación altamente replegada. Los planos de los dos grupos amida y urea se encuentran a lo largo de una línea que reúne el carbono en alfa del residuo gem-Sarcosina ($-\text{N}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$) y el carbono alfa de la fenilalanina con un ángulo diedro de 120°. A título de comparación, en el caso de las dicetopiperazinas más replegadas, el ángulo diedro definido por los planos amida es del orden de 140-160°. Por otra parte, los átomos de hidrógeno en posiciones axiales sobre el carbono en alfa del residuo gem-Sarcosina y el carbono alfa de la fenilalanina son extremadamente cercanos en el espacio: están separados sólo por 2,03 ángstrom. A título de comparación, la distancia entre los protones situados sobre los carbonos en alfa en las dicetopiperazinas replegadas es del orden de 2,7-2,8 ángstrom.

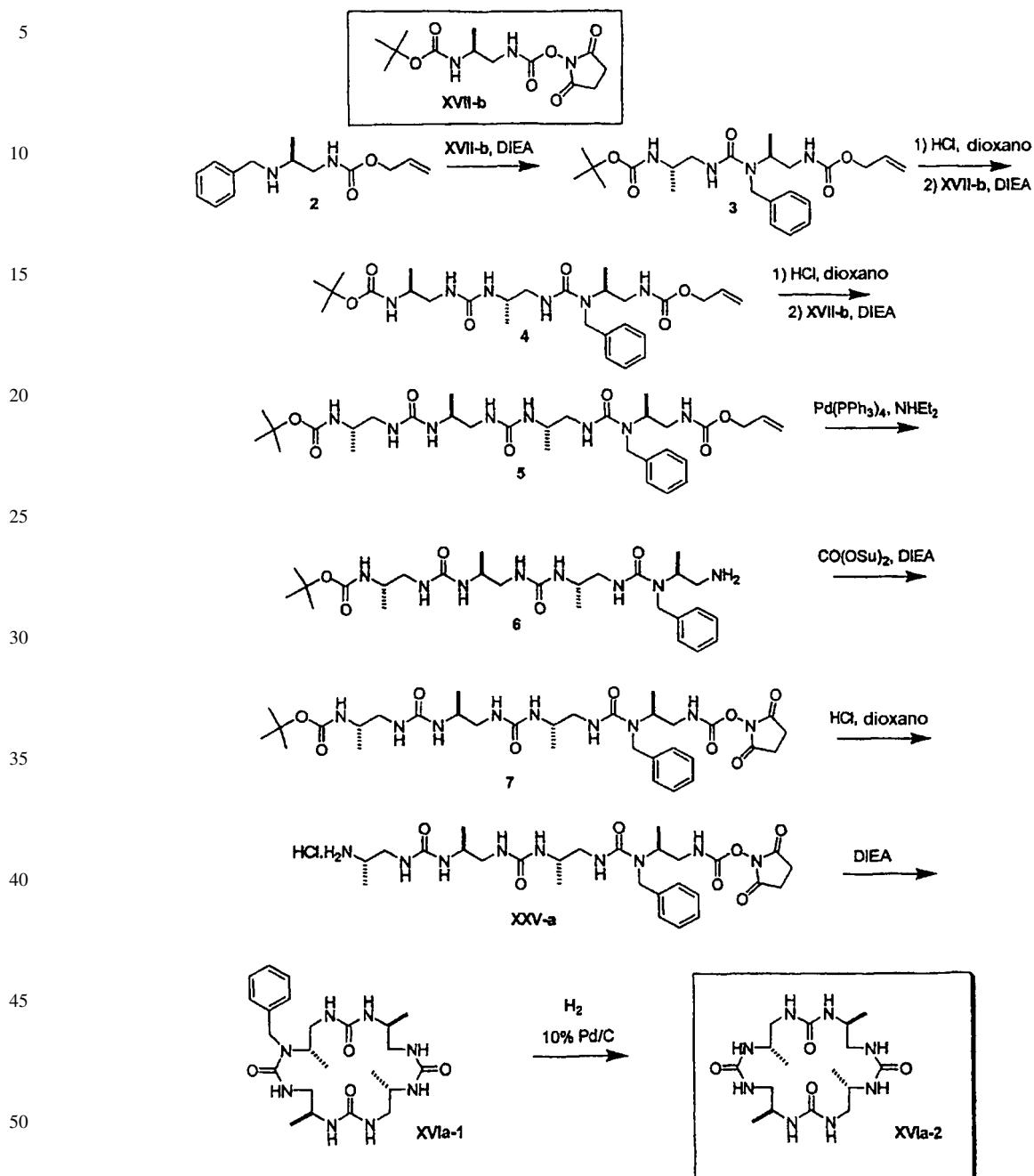
Ejemplo 7

Preparación de compuestos (XV) y (XVIa) según los esquemas 14 a 20

La secuencia de reacción que conduce a la obtención del compuesto (XVIa-2) se representa en el esquema 14 y el procedimiento detallado se da a continuación.

ES 2 301 554 T3

Esquema 14



55 A una disolución del compuesto 2 (véase la fórmula anterior, en el esquema 14) (930 mg; $3,74 \cdot 10^{-3}$ moles) en acetonitrilo (5 ml), se añade la DIEA (1,27 ml; $7,48 \cdot 10^{-3}$ moles) y después el compuesto (XVII-b) (1,18 g; $3,74 \cdot 10^{-3}$ moles). La reacción se monitoriza mediante CCF. Al cabo de 30 minutos, se evapora el acetonitrilo y se recoge el residuo en acetato de etilo, se lava a continuación mediante unas disoluciones 1N KHSO₄, NaHCO₃ saturada, y por último NaCl saturada. La fase orgánica así obtenida se seca (Na_2SO_4) y se evapora. El residuo se cromatografía sobre sílice con un sistema AcOEt/Hexano 50/50, a fin de obtener el compuesto 3. Rendimiento 74% (1,26 g). Aceite translúcido. HPLC t_R 14,89 min. (gradiente lineal, 20-80 B, 20 min.).

60 El compuesto 3 (650 mg, $1,45 \cdot 10^{-3}$ moles) se desprotege mediante la adición de ácido trifluoroacético (3 ml) bajo agitación. Éste se elimina mediante coevaporaciones sucesivas con la ayuda de hexano hasta obtener un residuo que se seca. El producto así obtenido se solubiliza en acetonitrilo (5 ml). Se añade la DIEA (246 μl ; $1,45 \cdot 10^{-3}$ moles), y después el compuesto (XVII-b) (457 mg; $1,45 \cdot 10^{-3}$ moles). La reacción se monitoriza mediante CCF. Al cabo de 30 minutos, se evapora el acetonitrilo y el residuo se recoge en acetato de etilo, se lava a continuación mediante

ES 2 301 554 T3

unas disoluciones 1N KHSO₄, NaHCO₃ saturada, y por último NaCl saturada. La fase orgánica así obtenida se seca (Na₂SO₄) y se evapora, a fin de obtener el compuesto 4. Rendimiento 87% (700 mg). HPLC *t*_R 13,72 min. (gradiente lineal, 20-80 B, 20 min.); MS (MALDI-TOF) m/z 548,46 [M+H]⁺, 571,31 [M+Na]⁺, 587,81 [M+K]⁺.

5 El compuesto 4 (640 mg; 1,17.10⁻³ moles) se desprotege mediante la adición de ácido trifluoroacético (3 ml) bajo agitación. Éste se elimina mediante coevaporaciones sucesivas con la ayuda de hexano hasta obtener un residuo que se seca. El producto así obtenido se solubiliza en acetonitrilo (5 ml). Se añade la DIEA (199 μ l; 1,17.10⁻³ moles) y después el compuesto (XVII-b) (368 mg; 1,17.10⁻³ moles). La reacción se monitoriza mediante CCF. Al cabo de 30 minutos, se evapora el acetonitrilo y se recoge el residuo en acetato de etilo, se lava a continuación mediante 10 unas disoluciones 1N KHSO₄, NaHCO₃ saturada, y por último NaCl saturada. La fase orgánica así obtenida se seca (Na₂SO₄) y se evapora, a fin de obtener el compuesto 5. Rendimiento 70% (530 mg). HPLC *t*_R 13,62 min (gradiente lineal, 20-80 B, 20 min.); MS (MALDI-TOF) m/z 671,17 [M+Na]⁺, 687,68 [M+K]⁺.

15 A una disolución del compuesto 5 (460 mg; 7,09.10⁻⁴ moles) en diclorometano (5 ml), se añade 1% molar Pd (PPh₃)₄ (8,2 mg; 7,09.10⁻⁶ moles) seguido de NHEt₂ (600 μ l; 4,25.10⁻³ moles). La reacción se monitoriza mediante CCF. Al cabo de 30 minutos, se evapora el diclorometano. El residuo se recoge en agua (50 ml) al 1% de ácido acético, y se lava con AcOEt dos veces, y después se liofiliza, a fin de obtener el compuesto 6. Rendimiento cuantitativo (446 mg). HPLC *t*_R 7,40 min. (gradiente lineal, 20-100 B, 20 min.); MS (MALDI-TOF) m/z 565,68 [M+H]⁺, 587,38 [M+Na]⁺.

20 Se prepara una disolución del compuesto 6 (75,5 mg; 1,34.10⁻³ moles) en acetonitrilo (400 μ l). Paralelamente, se prepara una disolución de carbonato de succinimidilo (69 mg; 2,68.10⁻³ moles) en 2,69 ml de acetonitrilo. Se añaden 8 veces 50 ml de la disolución de carbonato de succinimidilo en la disolución de 6, seguido de la adición de 25 aproximadamente 6 μ l de DIEA. Después de la última adición, la mezcla se deja bajo agitación durante una hora, y después se evapora. Se obtiene entonces el compuesto 7. HPLC *t*_R 11,32 min. (gradiente lineal, 20-80 B, 20 min.); MS (MALDI-TOF) m/z 729,03 [M+Na]⁺, 745,31 [M+K]⁺.

30 En un primer tiempo, se desprotege el compuesto 7 con la ayuda de HCl en dioxano para dar (XXV-a). La mezcla se coevapora varias veces y se seca el residuo. Despues, a una disolución de DIEA (442 μ l; 2,68.10⁻³ moles) en 100 ml de acetonitrilo se añade gota a gota durante una hora una disolución del producto (XXV-a) obtenido previamente en 10 ml de acetonitrilo. La mezcla se evapora y se purifica mediante HPLC preparativa (gradiente lineal 0-80) para dar (XVIa-1). HPLC *t*_R 7,56 min. (gradiente lineal, 20-80 B, 20 min.); MS (MALDI-TOF) m/z 491,02 [M+H]⁺, 513,46 [M+Na]⁺, 529,66 [M+K]⁺.

35 A una disolución de (XVIa-1) (42 mg, 8,57.10⁻³ moles) en etanol (10 ml), se añade paladio sobre carbono. Despues de dos horas de reacción bajo una atmósfera de H₂, se filtra sobre Celite® y se evapora. El agregado se recoge en 1 ml de TFA hasta la solubilización parcial, y después se añaden aproximadamente 20 ml de agua. Se centrifuga el conjunto y se liofiliza el sobrenadante. Se obtiene entonces el compuesto (XVIa-2). Rendimiento 73% (25 mg). Polvo blanco. 40 HPLC *t*_R 9,34 min. (gradiente lineal, 0-100 B, 20 min.); MS (MALDI-TOF) m/z 401,19 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃ + TFA, 333 K) δ 1,22 (d, 12H), 3,07 (br s, 4H), 3,39 (br d, 4H), 3,91 (br s, 4H).

45 De la misma manera, se sintetizan los compuestos (XV-1) y (XV-2), (XVIa-3) y (XVIa-4), (XVIa-5) y (XVIa-6), (XV-3) y (XV-4), (XV-5), (XV-6) y (XV-7), (XV-8) y (XV-9) como se indica respectivamente en los esquemas 15 a 20.

50 (Esquema pasa a página siguiente)

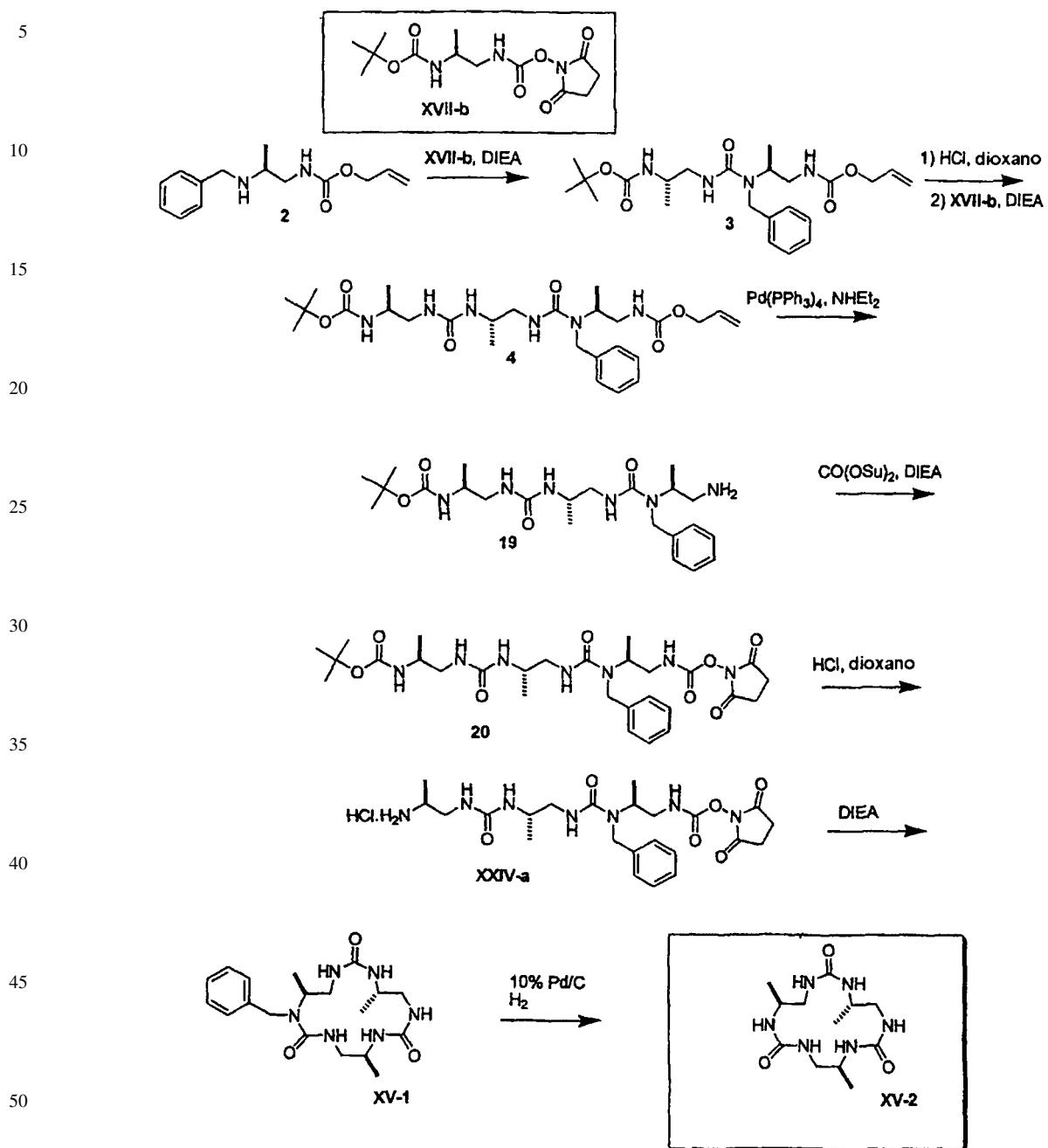
55

60

65

ES 2 301 554 T3

Esquema 15



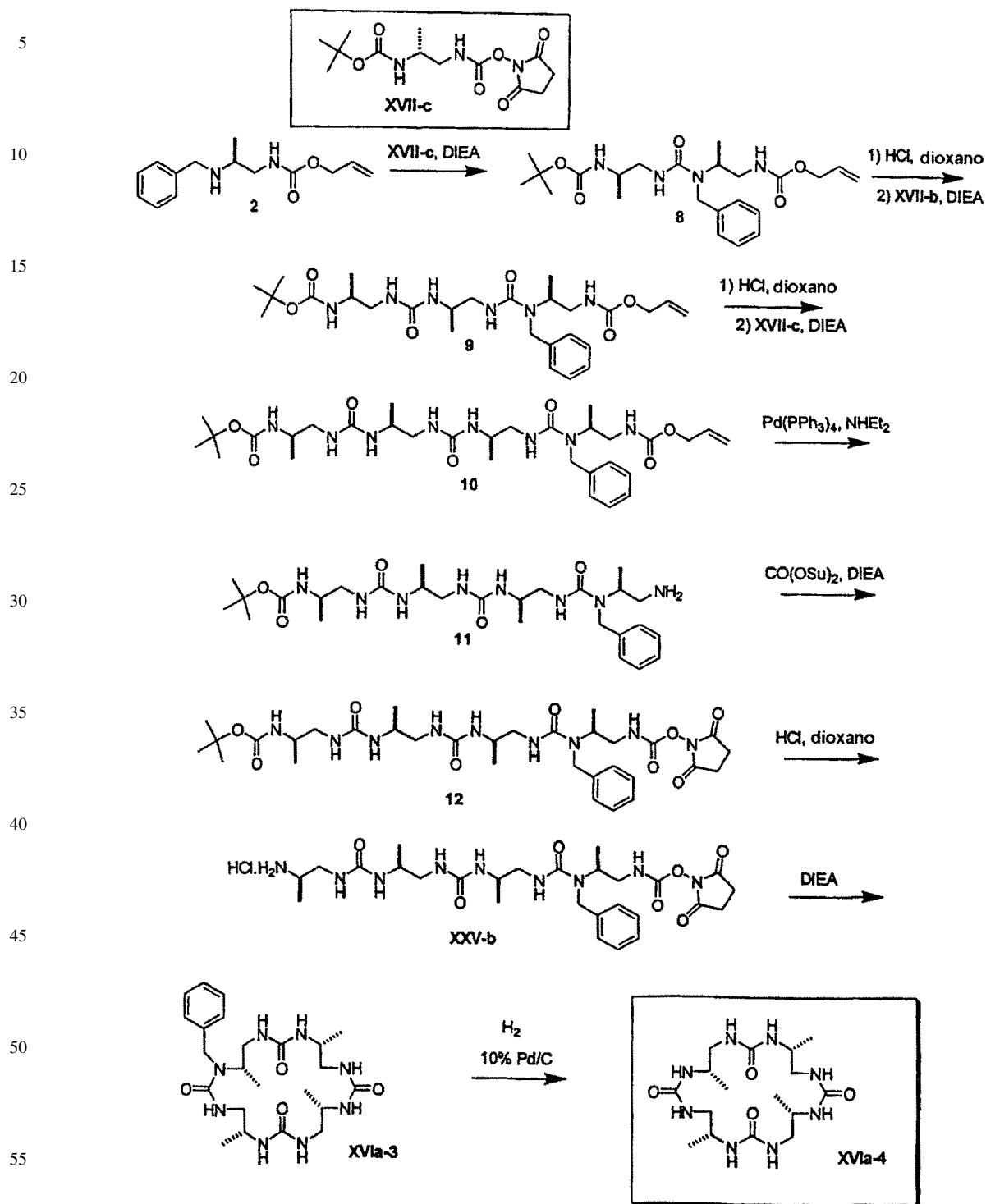
55

60

65

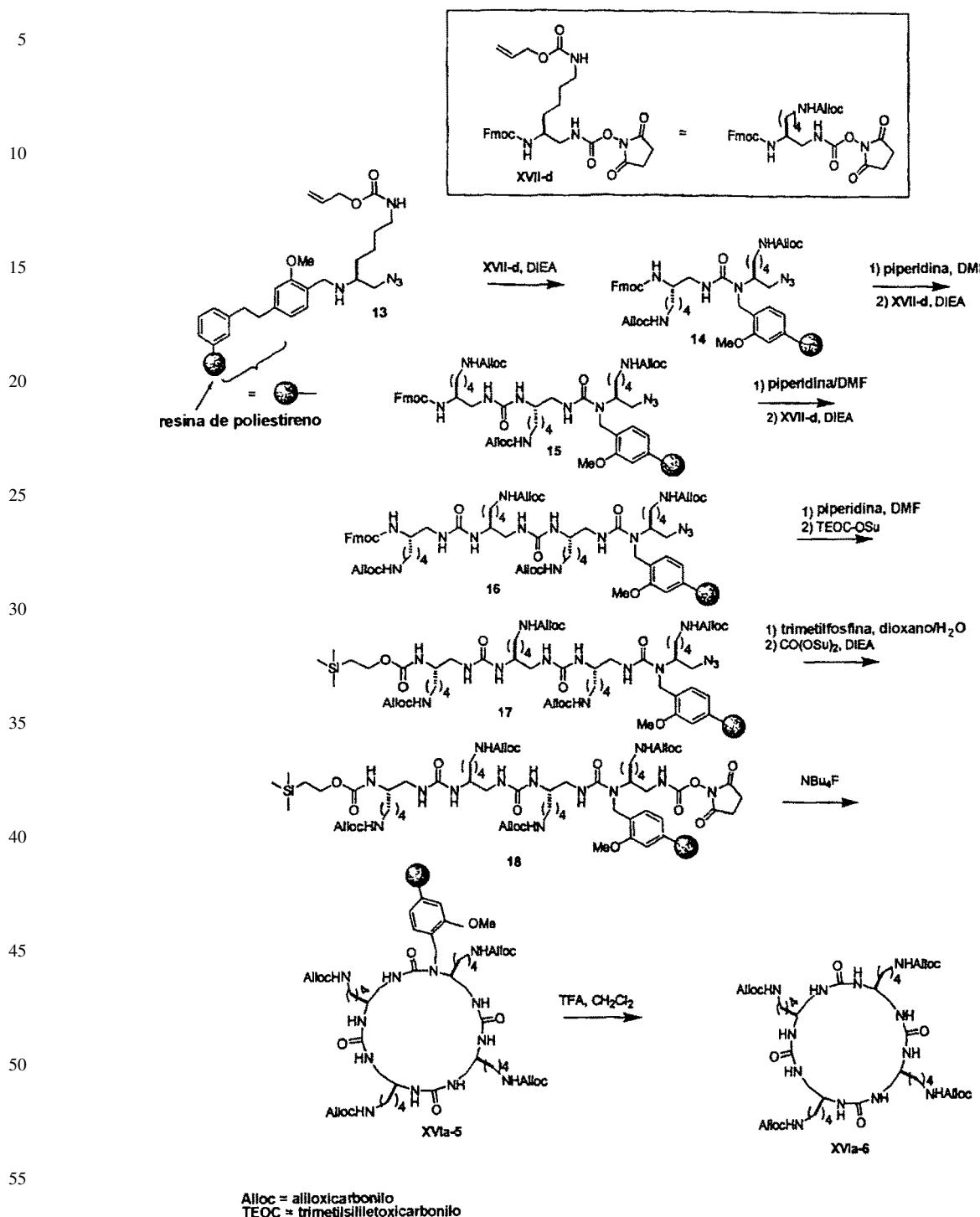
ES 2 301 554 T3

Esquema 16



ES 2 301 554 T3

Esquema 17

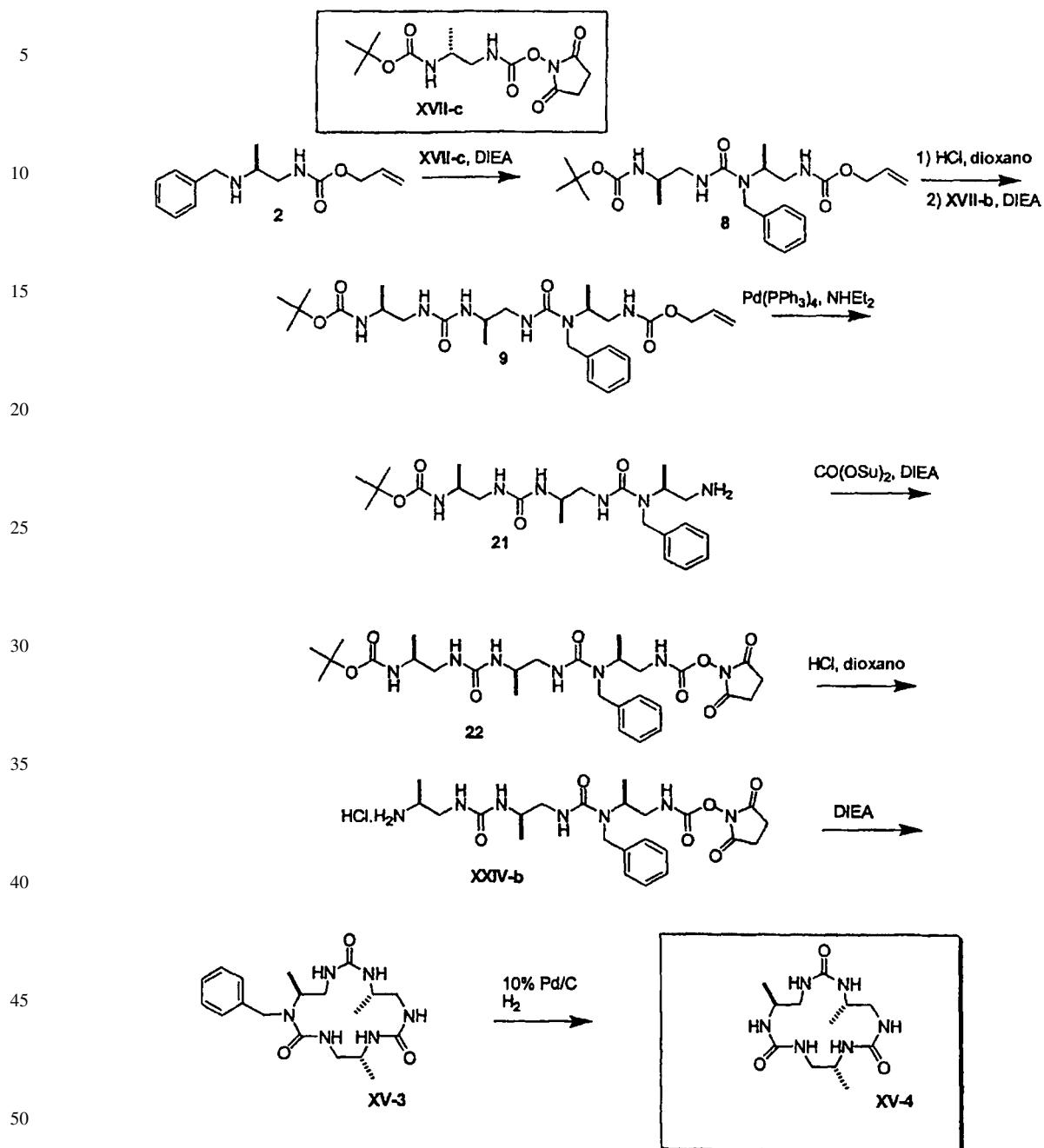


60

65

ES 2 301 554 T3

Esquema 18



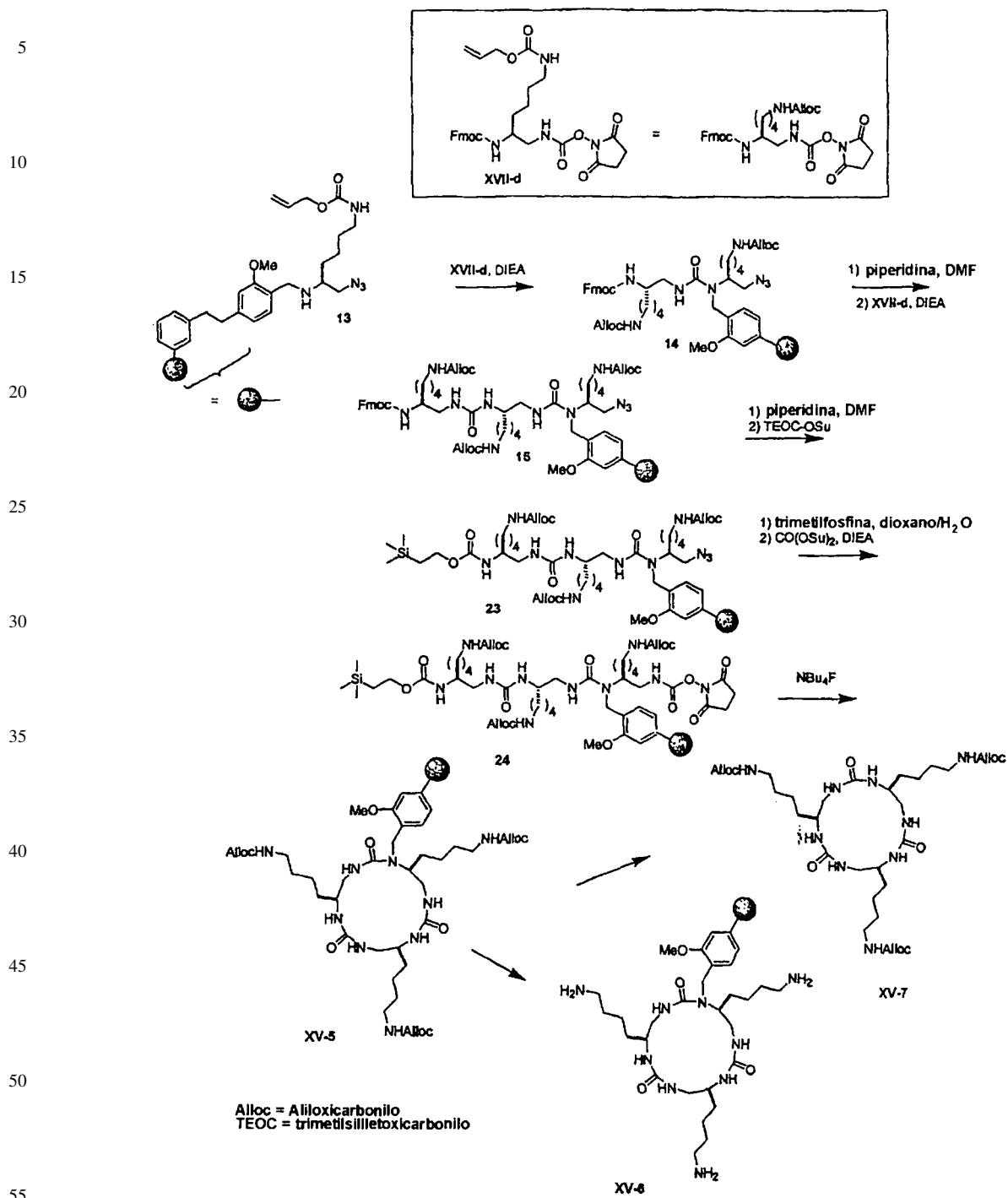
55

60

65

ES 2 301 554 T3

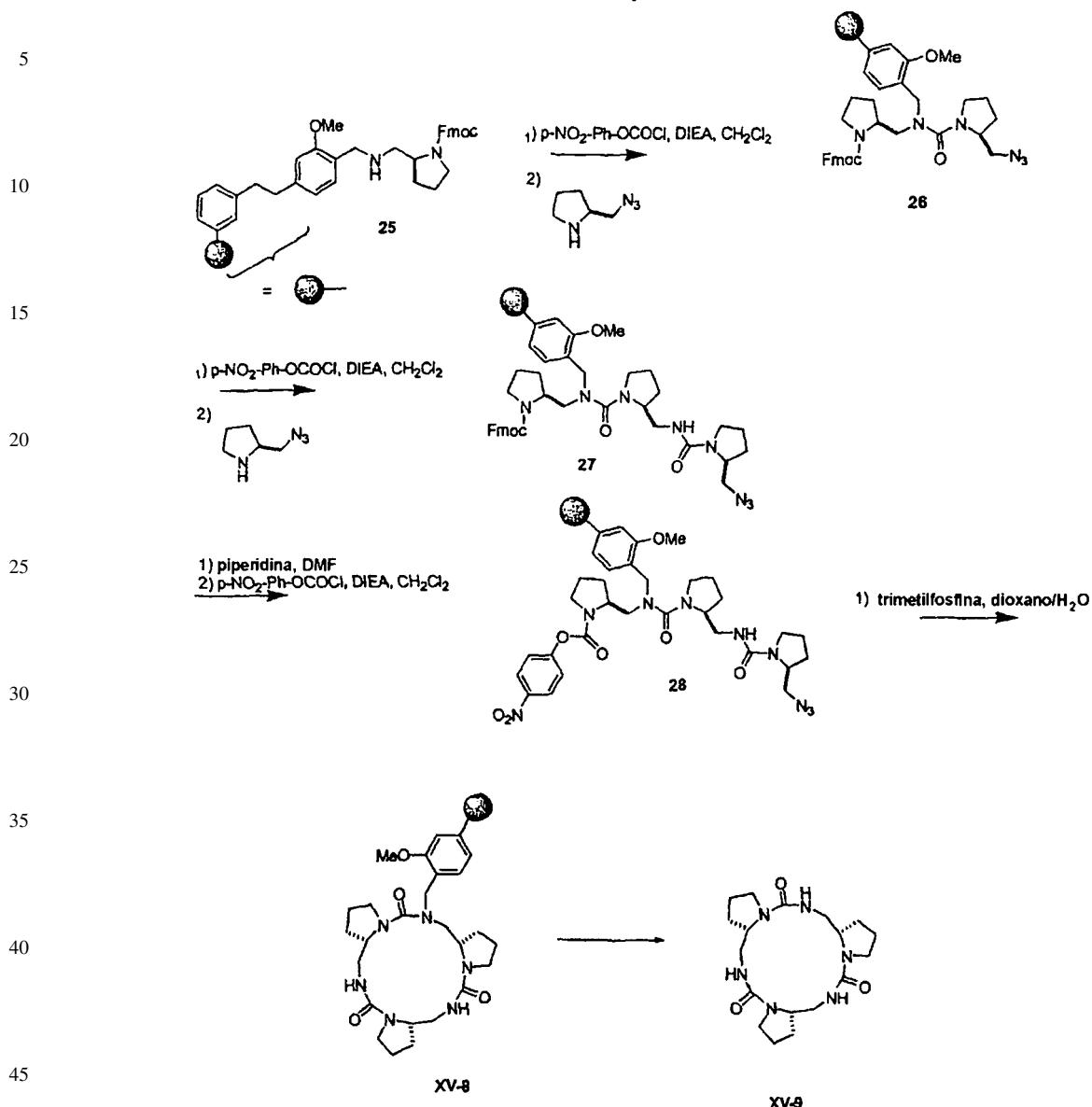
Esquema 19



60

65

Esquema 20



65

Ejemplo 8

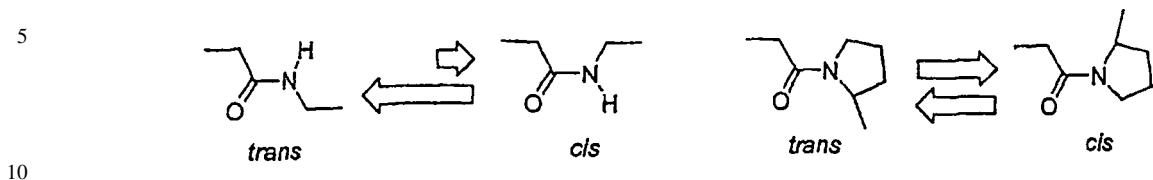
Reacciones de ciclizaciones intramoleculares

1. Importancia de la geometría del enlace amida peptídico en los derivados de ácido carbámico de fórmula (VIc)

Los experimentos de ciclización efectuados en el ámbito de la presente invención a partir de derivados de ácido carbámico de tipo (VIc) (con X = succinimida) indican que la geometría del enlace amida -CO-NR³- (enlace peptídico) desempeña un papel importante en la naturaleza de los productos obtenidos, y más precisamente en el tamaño de los ciclos obtenidos. El enlace peptídico se caracteriza por su geometría que se ha podido establecer a partir de datos cristalográficos y RMN. El enlace peptídico -CO-NR³- puede estar o bien en configuración *trans*, o bien en configuración *cis* (véase el esquema 21). Generalmente, el equilibrio está altamente desplazado hacia la forma *trans*. En presencia de prolina o en caso de N-sustitución, la forma *cis* puede volverse tan importante como la forma *trans*.

ES 2 301 554 T3

Esquema 21



Los compuestos (VIc) para los cuales R³ no es un hidrógeno, por ejemplo aquéllos para los cuales R³ es un metilo (véase el compuesto (VIc-6) del esquema 8) o aquéllos para los cuales R³ forma con R⁴ un ciclo de prolina de 5 átomos (véase el compuesto (VIc-5) del esquema 7), ciclizan preferentemente sin ninguna reacción intermolecular antes de la ciclización, para dar únicamente el ciclo de 7 átomos (monómero cíclico) correspondiente de tipo (Ia). Esto se debe seguramente a la preferencia *cis* del enlace amida en este tipo de compuesto. En efecto, en estos ciclos tan restrictivos, el enlace amida es de geometría *cis*, y esta geometría debe ser mayoritaria a fin de permitir la formación del ciclo de 7 átomos.

La ciclización de los compuestos (VIc) para los cuales R³ es un hidrógeno, no conduce a la obtención del monómero cíclico. Esto se explica mediante la preferencia *trans* del enlace amida -CO-NR³- en este tipo de precursores. La ciclización interviene después de una o varias reacciones de enlace intermolecular, lo que conduce a la obtención de oligómeros cíclicos de tamaño variable. Así la ciclización del compuesto (XIXa) (esquema 6) conduce preferentemente a la obtención del dímero cíclico (IIIf-4) (70%). Sin embargo, el estudio mediante espectrometría de masa del producto bruto de reacción permite identificar los macrociclos de tamaño más grande (trímero, tetrámero, pentámero) según una distribución gaussiana.

30 2. Condiciones preferidas de ciclización en el caso de los derivados carbamato de succinimidilo de tipo (VIc)

La importancia de un cierto número de parámetros (orden de adición de los agentes reactivos, dilución, temperatura), se ha podido evaluar durante la ciclización de los derivados (XIXa), (XIXb) y (XIXc) (véanse los esquemas 6, 7 y 8).

35

• Orden de adición de los agentes reactivos

En general, el derivado de ácido carbámico que contiene una función amina no protegida ((VIc-4), (VIc-5) o (VIc-6)) solubilizado en el disolvente de reacción (disolvente usado para efectuar la ciclización) (MeCN por ejemplo) se añade gota a gota a una disolución que contiene una base y el disolvente de reacción (MeCN por ejemplo).

Asimismo, es posible invertir este orden añadiendo gota a gota la disolución que contiene una base y el disolvente de reacción a la disolución que contiene el derivado a ciclizar ((VIc-4), (VIc-5) o (VIc-6)) y el disolvente de reacción.

45

Se obtiene así una mezcla de reacción que contiene respectivamente los compuestos de ureas cíclicas (IIIf-4), (Ii) y (Ij).

50

• Condiciones de dilución

En lo referente a la dilución, la concentración del derivado de ácido carbámico que contiene una función amina no protegida ((VIc4), (VIc5) o (VIc-6)) en el disolvente de reacción (disolvente usado para la ciclización) no tiene ninguna influencia sobre la ciclización de los derivados (XIXb) y (XIXc). En estos ejemplos, las concentraciones usadas varían aproximadamente de 1 M a aproximadamente 10⁻³ M.

55

Por el contrario, en el caso de la ciclización del compuesto (XIXa), la dilución tiene un efecto sobre la naturaleza de los compuestos cíclicos obtenidos. Cuando la reacción se efectúa en una disolución diluida (que contiene un derivado de ácido carbámico que contiene una función amina no protegida (VIc4), (VIc5) o (VIc-6) en el disolvente de reacción) cuya concentración varía aproximadamente de 10⁻⁵ M a 10⁻³ M, el producto mayoritario obtenido es el dímero cíclico (IIIff-4) (70%). El trímero cíclico representa menos de 15%, y el tetrámero cíclico menos de 5%. Por el contrario, cuando la reacción se efectúa a una concentración más elevada (superior a 10⁻³ M), las reacciones intermoleculares están claramente favorecidas, y se obtienen unos ciclos de tamaño más grande (hasta el pentámero cíclico) en unas proporciones más elevadas, en detrimento del dímero cíclico.

65

ES 2 301 554 T3

• *Condiciones de temperatura*

La temperatura únicamente tiene una baja incidencia sobre la ciclización de los productos (XIXb) y (XIXc). Así, la reacción de ciclización de los derivados (XIXb) y (XIXc) conduce respectivamente a los derivados (Ii) y (Ij) a unos 5 rendimientos similares, independientemente de que la reacción tenga lugar a 20°C, 0°C o -10°C.

Por el contrario, el rendimiento de la ciclización del compuesto (XIXa), que conduce al compuesto (IIIf-4), parece más sensible a la temperatura, obteniéndose el mejor rendimiento cuando la reacción se efectúa entre 0°C y 20°C. Para unas temperaturas superiores a 40°C, la reacción conduce a un aumento notable de la formación de los ciclos de 10 tamaño superior (aumento de la reacción de oligomerización) mientras que a una temperatura de -20°C, la reactividad de (XIXa) es muy débil y no conduce a la obtención del compuesto (IIIf-4)

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

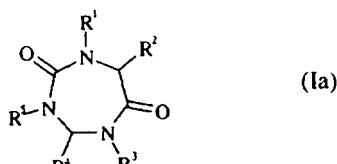
ES 2 301 554 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Compuestos de ureas cíclicas que comprenden un ciclo que tiene de 7 a 20 átomos, ciclo que comprende al menos una función amida y al menos una función urea, estando cada función amida o urea separada de la función adyacente más cercana amida o urea por al menos un átomo de carbono, y en particular por 1 a 4 átomos de carbono.

10 2. Compuestos de ureas cíclicas según la reivindicación 1, que comprenden un ciclo que tiene al menos 7 átomos, en particular de 7 a 20 átomos, y preferentemente de 7 a 10 átomos, ciclo que comprende una función amida y una función urea separadas entre sí por al menos un átomo de carbono, y en particular por 1 a 4 átomos de carbono.

15 3. Compuestos de ureas cíclicas según una de las reivindicaciones 1 ó 2, de fórmula (Ia):



en la que los grupos R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ pueden representar cada uno e independientemente unos de otros:

- a) un hidrógeno,
- b) un halógeno,
- c) la cadena lateral protegida o no de un aminoácido seleccionado de entre los aminoácidos naturales o no naturales,
- d) un grupo alquilo (C1-C20), lineal o ramificado, no sustituido o sustituido por uno o varios sustituyentes, entre los cuales: -COOR_a, -CONHR_a, -OR_a, -NHR_a, -NH(CO)R_a, -NHCOOR_a, un grupo arilo o heteroarilo, cuya estructura cíclica contiene de 5 a 20 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo R''CO-, comprendiendo el grupo R'' de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo nitrilo, guanidino o nitrógeno,
- e) un grupo arilo cuya estructura del ciclo contiene de 5 a 20 átomos de carbono, sustituido o no por los sustituyentes mencionados anteriormente, así como por los grupos ciano o amidina,
- f) un grupo alquenilo o alquinilo (C1-C6),
- g) un grupo sulfonilo (R_cSO₂),
- h) un grupo acilo (R_cCO),
- i) un grupo OR_b,
- j) un grupo NH₂,
- k) -COOR_b,
- l) -CONHR_b,
- m) -CH₂CONH₂

55 representando R_a y R_b independientemente uno del otro un hidrógeno, un grupo alilo, bencilo, t-butilo, fluorenilmetilo, benciloximetilo, terc-butildimetsilsilo, 2-etoxietilo, metoximetilo, 2-metoxietoximetilo, tetrahidropiran-2-ilo, trimetilsilsilo, trietilsilsilo, 2-(trimetilsilsilo)etilo, tritilo, 2,2,2-tricloroetilo, tosilo, orto- (o para)-nitrofenilsulfonilo, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, o un grupo arilo cuya estructura del ciclo contiene de 5 a 20 átomos de carbono,

60 representando R_c un grupo alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, o un grupo arilo cuya estructura del ciclo contiene de 5 a 20 átomos de carbono, o un grupo heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo,

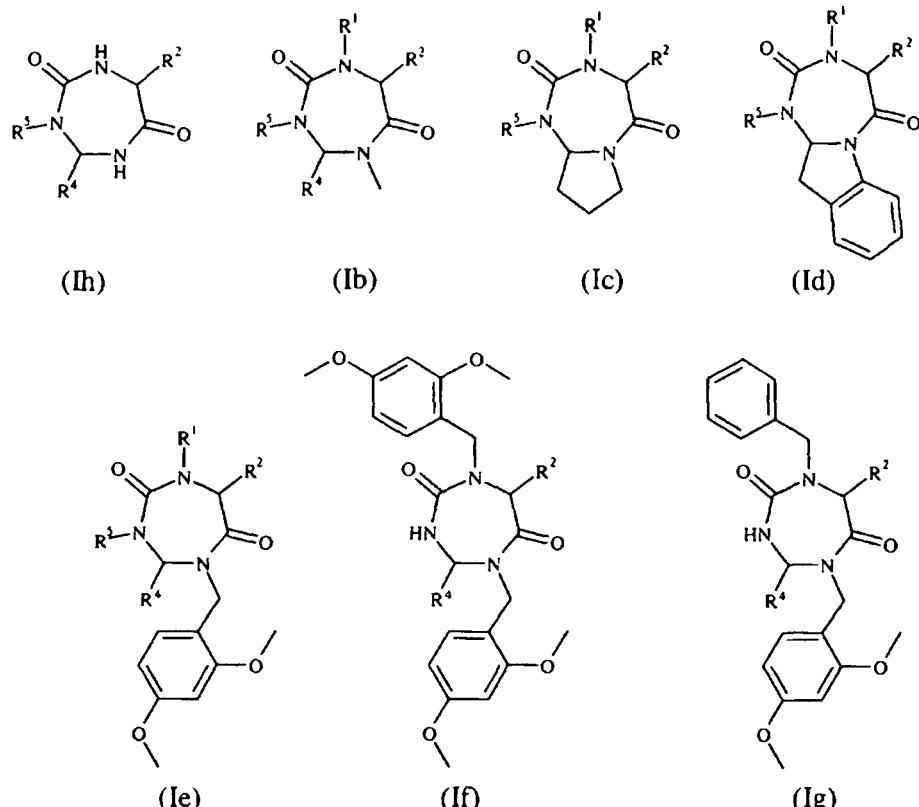
pudiendo asimismo los grupos R¹, R², R³ y R⁴ formar las ciclizaciones intramoleculares siguientes:

- 65 1/ ciclización entre R¹ y R², y/o
- 2/ ciclización entre R³ y R⁴,

ES 2 301 554 T3

pudiendo ser dichos compuestos de ureas cíclicas, cuando uno o varios carbonos asimétricos están presentes en la fórmula (Ia), de manera independiente, o bien de configuración R (rectus) o bien de configuración S (sinister).

4. Compuestos de ureas cíclicas según una de las reivindicaciones 1 a 3, que responden a las fórmulas (Ib), (Ic),
 5 (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih):

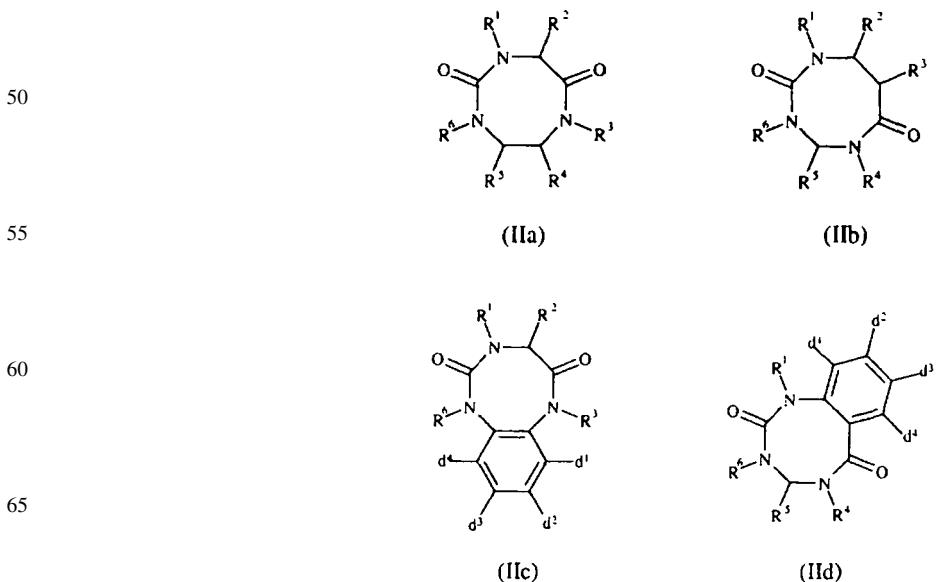


en las que los grupos R¹, R², R⁴ y R⁵ tienen los significados indicados en la reivindicación 3,

40 pudiendo los grupos R¹ y R² formar asimismo una ciclización intramolecular,

pudiendo ser dichos compuestos de ureas cíclicas, cuando uno o varios carbonos asimétricos están presentes en las fórmulas (Ib) a (Ih), de manera independiente, o bien de configuración R (rectus) o bien de configuración S (sinister).

45 5. Compuestos de ureas cíclicas según una de las reivindicaciones 1 ó 2, de fórmulas (IIa), (IIb), (IIc), (IId):



ES 2 301 554 T3

en las que los grupos R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados indicados en la reivindicación 3 en relación con los grupos R¹ a R⁵,

pudiendo los grupos R¹, R², R³, R⁴, R⁵ formar asimismo las ciclizaciones intramoleculares siguientes:

- 5 1/ ciclización entre R¹ y R², o
 2/ ciclización entre R² y R³, y/o
10 3/ ciclización entre R⁴ y R⁵, o
 4/ ciclización entre R⁵ y R⁶,

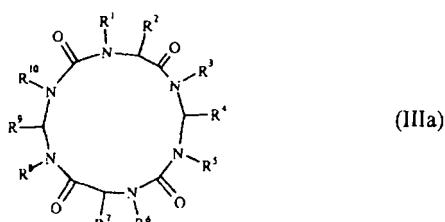
15 pudiendo representar los grupos d¹, d², d³ y d⁴ cada uno e independientemente unos de otros un grupo: nitró, alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, y en particular un metilo, alcoxi que comprende de 1 a 7 átomos de carbono, y en particular un metoxi, ariloxi que comprende de 5 a 10 átomos de carbono, y en particular un benciloxi, halógeno tal como fluoro, bromo, cloro o yodo, CN, guanidino, NHR_a, NHCOOR_a, COOR_a, OR_a,

20 teniendo R_a los significados mencionados en la reivindicación 3,

25 pudiendo ser dichos compuestos de ureas cílicas, cuando uno o varios carbonos asimétricos están presentes en las fórmulas (IIa) a (IId), de manera independiente, o bien de configuración R (rectus) o bien de configuración S (sinister).

25 6. Compuestos de ureas cílicas según la reivindicación 1, que comprenden un ciclo que tiene de 14 a 20 átomos, comprendiendo dicho ciclo dos funciones amida y dos funciones urea, estando cada función amida o urea separada de la función adyacente amida o urea más cercana por al menos un átomo de carbono, y en particular por 1 a 4 átomos de carbono.

30 7. Compuestos de ureas cílicas según una de las reivindicaciones 1 ó 6, de fórmula (IIIa):



en la que los grupos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen los significados mencionados en la reivindicación 3 en relación con los grupos R¹ a R⁵,

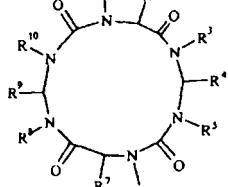
45 pudiendo los grupos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ formar asimismo las ciclizaciones intramoleculares siguientes:

- 50 1/ ciclización entre R¹ y R², y/o
 2/ ciclización entre R³ y R⁴, y/o
 3/ ciclización entre R⁶ y R⁷, y/o
55 4/ ciclización entre R⁸ y R⁹,

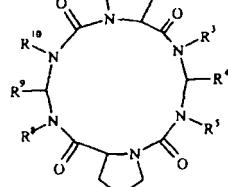
pudiendo ser dichos compuestos de ureas cílicas, cuando uno o varios carbonos asimétricos están presentes en la fórmula (IIIa), de manera independiente, o bien de configuración R (rectus) o bien de configuración S (sinister).

60 8. Compuestos de ureas cílicas según una de las reivindicaciones 1, 6 ó 7, que responden a las fórmulas (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIff) y (IIIg):

5

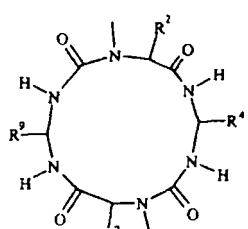


10

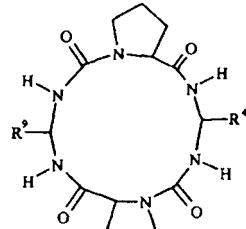


15

20



25



30

en las que los grupos R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen los significados mencionados en la reivindicación 3 en relación con los grupos R¹ a R⁵,

35 pudiendo los grupos R³, R⁴, R⁷, R⁸ y R⁹ formar asimismo las ciclizaciones intramoleculares tal como se han definido en la reivindicación 7,

40 pudiendo ser dichos compuestos de ureas cíclicas, cuando uno o varios carbonos asimétricos están presentes en las fórmulas (IIIb) a (IIIg), de manera independiente, o bien de configuración R (rectus) o bien de configuración S (sinister).

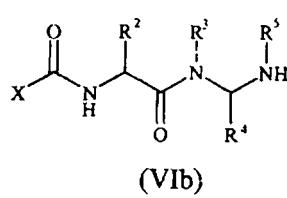
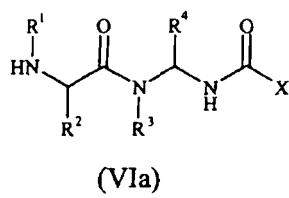
45 9. Procedimiento de preparación de compuestos de ureas cíclicas tal como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, a partir de al menos un derivado activado de ácido carbámico que contiene una función amina primaria o secundaria no protegida, que comprende:

- 50 - una etapa de obtención de al menos un derivado activado de ácido carbámico que contiene una función amina primaria o secundaria no protegida, a partir de al menos un derivado activado estable de ácido carbámico que contiene una función amina protegida por un grupo protector, mediante la liberación selectiva de dicha función amina protegida de dicho o de dichos derivado(s) activado(s) estable(s) de ácido carbámico, mediante la escisión o la transformación de dicho grupo protector,
- 55 - una etapa de ciclización por reacción entre la función amina primaria o secundaria no protegida de al menos un derivado activado obtenido al final de la etapa de liberación selectiva y la función ácido carbámico del o de los derivados,

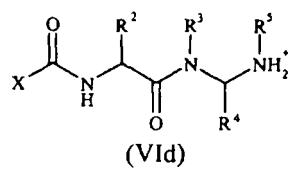
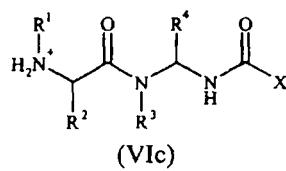
55 **caracterizado** porque el derivado activado de ácido carbámico que contiene una función amina primaria o secundaria no protegida responde respectivamente:

- 60 - o bien a una de las fórmulas (VIa), (VIb), (VIc) o (VID) siguientes (para obtener los compuestos de fórmula (Ia) a (Ih) tal como se han definido en las reivindicaciones 3 y 4):

65



5



10

en las que

15

el grupo X representa un grupo que confiere al derivado una estructura de derivado activado de ácido carbámico, procediendo dicho grupo X de un compuesto seleccionado en particular de entre los fenoles, eventualmente sustituidos por al menos un grupo nitro o al menos un halógeno, o los derivados de hidroxilamina, o los derivados de alcoholes bencílicos injertados sobre un soporte sólido, y más particularmente seleccionado de entre los siguientes compuestos: N-hidroxisuccinimida, fenol, pentafluorofenol, pentaclorofenol, p-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol, 2,4,5-triclorofenol, 2,4-dicloro-6-nitrofenol, hidroxi-1,2,3-benzotriazol, 1-oxo-2-hidroxidihidrobenzotriazina (HODht), 7-aza-1-hidroxibenzotriazol (HOAt), 4-aza-1-hidroxibenzotriazol (4-HOAt), imidazol, tetrazol, resina WANG, y

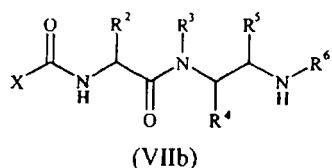
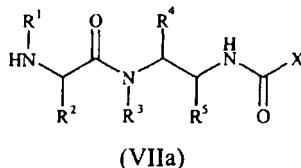
20

los grupos R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados mencionados en la reivindicación 3 en relación con los grupos R¹ a R⁵,

25

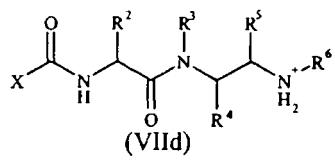
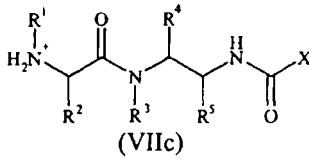
- o bien a una de las fórmulas (VIIa), (VIIb), (VIIc) o (VIIId) siguientes (para obtener los compuestos de fórmula (IIa) tal como se han definido en la reivindicación 5):

30



35

40



45

en las que

X es tal como se ha definido anteriormente

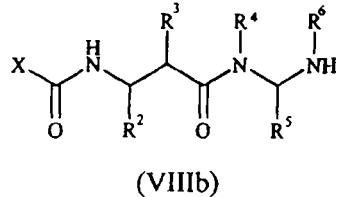
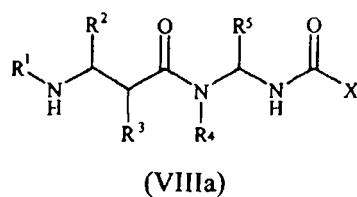
50

los grupos R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados mencionados en la reivindicación 3 en relación con los grupos R¹ a R⁵,

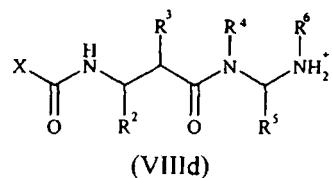
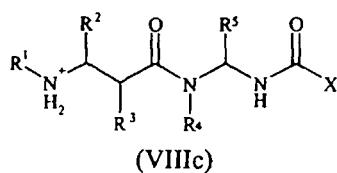
55

- o bien a una de las fórmulas (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc) o (VIIId) siguientes (para obtener los compuestos de fórmulas (IIb) tal como se han definido en la reivindicación 5):

60



65

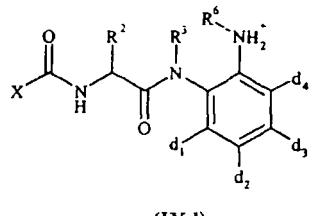
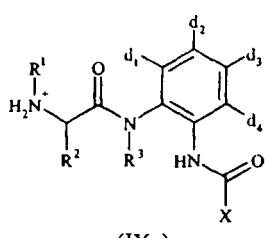
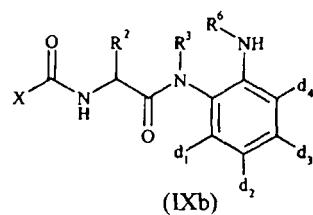
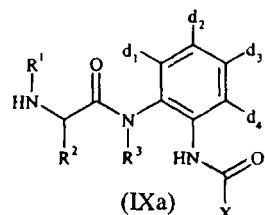


10 en las que

X es tal como se ha definido anteriormente,

los grupos R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados mencionados en la reivindicación 3 en relación con los grupos R¹ a R⁵,

- o bien a una de las fórmulas (IXa), (IXb), (IXc) o (IXd) siguientes (para obtener los compuestos de fórmula (IIc) tal como se han definido en la reivindicación 5):



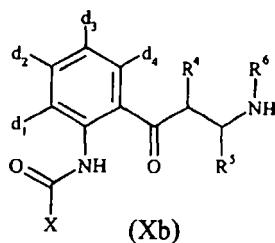
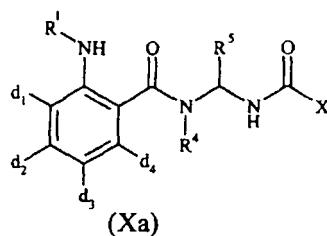
40 en las que

X es tal como se ha definido anteriormente,

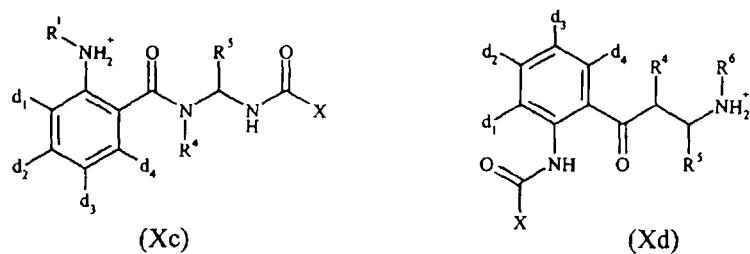
los grupos R¹, R², R³ y R⁶ tienen los significados mencionados en la reivindicación 3 en relación con los grupos R¹ a R⁵,

los grupos d¹, d², d³ y d⁴ tienen los significados mencionados en la reivindicación 5,

- o bien a una de las fórmulas (Xa), (Xb), (Xc) o (Xd) siguientes (para obtener los compuestos de fórmulas (IId) tal como se han definido en la reivindicación 5):



ES 2 301 554 T3



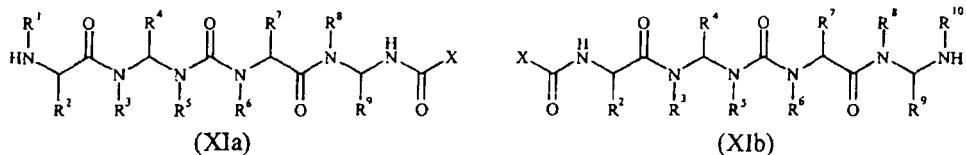
en las que

X es tal como se ha definido anteriormente,

los grupos R^1 , R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados mencionados en la reivindicación 3 en relación con los grupos R^1 a R^5 ,

los grupos d¹, d², d³ y d⁴ tienen los significados mencionados en la reivindicación 5,

- o bien a una de las fórmulas (XIa), (XIb), (XIc), (XIId) siguientes (para obtener los compuestos de fórmulas (IIIa) a (IIIg) tal como se han definido en las reivindicaciones 7 y 8):



en las que

X es tal como se ha definido anteriormente.

los grupos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen los significados mencionados en la reivindicación 3 en relación con los grupos R¹ a R⁵.

10. Procedimiento de preparación según la reivindicación 9, en el que la función amina primaria o secundaria no protegida del derivado activado de ácido carbámico se presenta;

- (1) en forma libre, y/o
 - (2) en forma protonada, en particular en forma de sal.

11. Procedimiento de preparación según una de las reivindicaciones 9 ó 10, en el que el derivado activado de ácido carbámico, cuya función amina primaria o secundaria no protegida se presenta en forma protonada, es aislable.

12. Procedimiento de preparación según una de las reivindicaciones 9 a 11, que comprende, durante o al final de la etapa de liberación selectiva, una etapa de homo-oligomerización y/o de hetero-oligomerización entre:

- la función amina primaria o secundaria no protegida de una molécula del derivado activado de ácido carbámico y la función ácido carbámico de otra molécula de dicho derivado activado de ácido carbámico, y/o
 - entre la función amina primaria o secundaria no protegida de una molécula del derivado activado de ácido carbámico y la función ácido carbámico de una molécula de otro derivado activado de ácido carbámico, para obtener al menos un derivado homo-oligomérico y/o hetero-oligomérico de ácido carbámico que contiene una función amina primaria o secundaria no protegida.

ES 2 301 554 T3

13. Procedimiento de preparación según la reivindicación 12, que comprende, durante o al final de la etapa de liberación selectiva, una etapa de homo-oligomerización entre la función amina primaria o secundaria no protegida, de una molécula del derivado activado de ácido carbámico y la función ácido carbámico de otra molécula de dicho derivado activado de ácido carbámico, para obtener al menos un derivado homo-oligomérico de ácido carbámico que contiene una función amina primaria o secundaria no protegida.

14. Procedimiento de preparación según la reivindicación 12, que comprende, durante o al final de la etapa de liberación selectiva, al menos una etapa de homo-oligomerización entre la función amina primaria o secundaria no protegida de una molécula de un derivado activado de ácido carbámico y la función ácido carbámico de otra molécula de dicho derivado activado de ácido carbámico, y al menos una etapa de hetero-oligomerización entre la función amina primaria o secundaria no protegida de una molécula de un derivado activado de ácido carbámico y la función ácido carbámico de una molécula de otro derivado activado de ácido carbámico, para obtener al menos un derivado homo-oligomérico y al menos un derivado hetero-oligomérico de ácido carbámico que contiene una función amina primaria o secundaria no protegida.

15. Procedimiento de preparación según una de las reivindicaciones 9 a 14, en el que, cuando el derivado activado de ácido carbámico contiene una función amina primaria o secundaria en forma protonada, la etapa de homo-oligomerización y/o de hetero-oligomerización se efectúa neutralizando la función amina primaria o secundaria en forma protonada en función amina primaria o secundaria en forma libre, para obtener al menos un derivado homo-oligomérico y/o hetero-oligomérico que contienen una función amina primaria o secundaria no protegida en forma libre.

20. Procedimiento de preparación según una de las reivindicaciones 9 a 15, en el que, cuando el derivado activado de ácido carbámico contiene una función amina primaria o secundaria en forma protonada, la etapa de ciclización se efectúa neutralizando la función amina primaria o secundaria en forma protonada en función amina primaria o secundaria en forma libre.

25. Procedimiento de preparación según una de las reivindicaciones 9 a 16, en el que el derivado activado de ácido carbámico que contiene una función amina protegida se sintetiza sobre un soporte sólido, y se enlaza químicamente a dicho soporte sólido o bien (a) mediante su función amina, o bien (b) mediante su función ácido carbámico, o bien (c) mediante cualquier otro grupo funcional presente en dicho derivado activado de ácido carbámico.

18. Procedimiento de preparación según la reivindicación 17, en el que:

30. - cuando el derivado activado de ácido carbámico que contiene una función amina protegida está enlazado químicamente a un soporte sólido mediante su función amina, la etapa de liberación selectiva conlleva la escisión de la función amina de dicho derivado con relación al soporte,

40. - cuando el derivado activado de ácido carbámico que contiene una función amina protegida está enlazado químicamente a un soporte sólido mediante su función ácido carbámico, la etapa de ciclización conlleva la escisión de la función ácido carbámico de dicho derivado con relación al soporte,

45. - cuando el derivado activado de ácido carbámico que contiene una función amina protegida está enlazado químicamente a un soporte sólido mediante un grupo funcional distinto de la función amina o ácido carbámico, la escisión de dicho grupo funcional con relación al soporte puede tener lugar durante o al final de cualquiera de las etapas de liberación selectiva o de ciclización.

50. 19. Procedimiento de preparación según una de las reivindicaciones 9 a 18, en el que la función amina del derivado activado de ácido carbámico está protegida en forma de un grupo:

- carbamato (ROCON-) en el que R es un grupo terc-butilo, 9-fluorenilmetilo, bencilo, alilo, terc-butil-dimethylsilo, etilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo,

55. - amina terciaria de fórmula R'N< cuando la función amina a proteger es una amina secundaria, o de fórmula R'R"N- cuando la función amina a proteger es una amina primaria, representando R' y R" cada uno un grupo protector seleccionado de entre el grupo constituido por el bencilo, el 4-metoxibencilo, el 2,4-dimetoxibencilo, el difenilmelilo, el para-metoxifenilo, el 3,4-dimetoxibencilo o el 9-fenil-9-fluorenilo,

60. - amida,

- nitro,

- azida,

65. - tritilo,

- orto-(o para)-nitrofenilsulfonilo,

ES 2 301 554 T3

- tosilo,
- ftalimida, o
- 5 - ciano.

10 20. Procedimiento de preparación según una de las reivindicaciones 9 a 19, de compuestos de ureas cílicas de fórmula (IIIa) a (IIIg) tal como se han definido en las reivindicaciones 7 y 8, **caracterizado** porque dichos compuestos (IIIa) a (IIIg) se obtienen al final de una reacción de homo-oligomerización o de hetero-oligomerización, a partir de al menos un derivado activado de ácido carbámico que contiene una función amina primaria o secundaria, que responden al menos a una de las fórmulas (VIa), (VIb), (IVc) o (VID) tal como se han definido en la reivindicación 9.

21. Procedimiento de preparación según la reivindicación 19 ó 20, **caracterizado** porque comprende:

- 15 • una etapa de ciclización de los derivados activados de ácido carbámico que contienen una función amina primaria o secundaria no protegida,
- conduciendo a unos compuestos de ureas cílicas que comprenden en su ciclo una función urea de fórmula -NH-CO-N< o -NH-CO-NH-,
- 20 • una etapa de alquilación del hidrógeno del o de los grupos -NH- comprendidos en la función urea del compuesto de urea cílica del compuesto de urea cílica obtenido en la etapa de ciclización anterior.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIGURA 1A

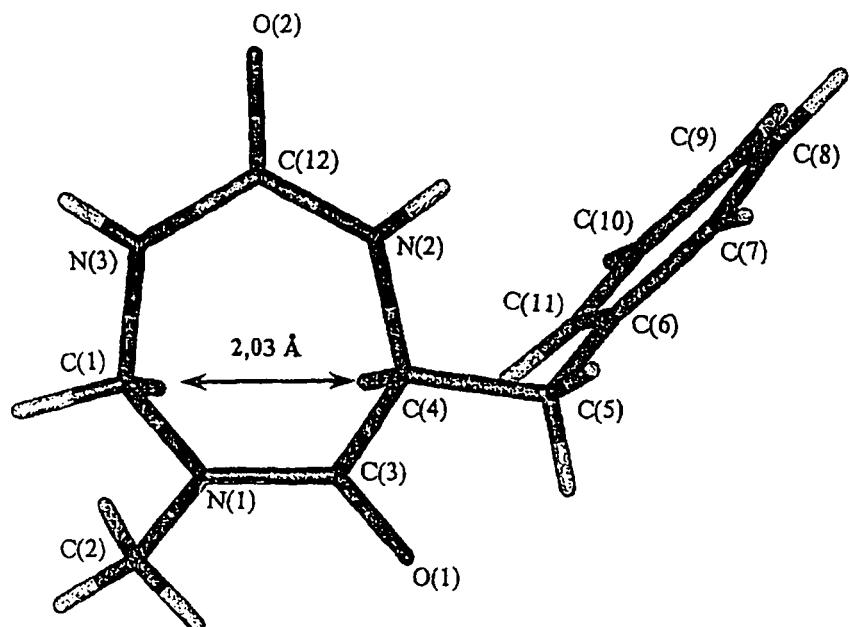


FIGURA 1B

