(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 695 30 281 T2** 2004.01.29

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 739 345 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **695 30 281.7**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB95/00019**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **95 904 653.3**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 95/018808**
(86) PCT-Anmeldetag: **06.01.1995**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **13.07.1995**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **30.10.1996**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **09.04.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.01.2004**

(51) Int Cl.[7]: **C07D 519/00**
C07D 273/00, A61K 31/395

(30) Unionspriorität:
9400411 **11.01.1994** **GB**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, IE, IT, LI, LU, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
AnorMED Inc., Langley, British Columbia, CA

(74) Vertreter:
Rechts- und Patentanwälte Lorenz Seidler Gossel, 80538 München

(72) Erfinder:
BRIDGER, James, Gary, Bryn Mawr, US;
PADMANABHAN, Sreenivasan, Exton, US;
SKERLJ, Tony, Renato, No. F26, Bryn Mawr, PA 19010, NZ

(54) Bezeichnung: **ZYKLISCHE POLYAMINE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft Verbesserungen an chemischen Verbindungen, und genauer gesagt betrifft sie Verbindungen und pharmazeutische Zusammensetzungen. Insbesondere betrifft sie Zusammensetzungen und Verbindungen, die bei in vitro-Tests an mit humanem T-Zell-Leukämie-Virus (-Iuman Immunodeficiency Virus – HIV) infizierten Zellen eine Aktivität zeigen.

[0002] Die als Erworbenes Immundefekt-Syndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome – AIDS) bekannte und durch das HIV-Virus verursachte Krankheit hat aufgrund der Folgen der Erkrankung für infizierte Personen und der Gefahr der Ausbreitung der Erkrankung auf weitere Teile der Bevölkerung einen enormen Forschungsaufwand nach sich gezogen. Generell besteht, obschon verschiedene chemotherapeutische Behandlungsformen befürwortet und einige Verbindungen sich als potentielle Behandlungsgrundlage hervorgetan haben, nach wie vor Bedarf an wirksamen Alternativen. Insbesondere weisen die meisten Behandlungsformen, wie etwa die als AZT bekannte Verbindung, eine hohe Toxizität für Zellen auf, weshalb es wünschenswert wäre, weniger giftige Verbindungen zu finden. Beim Menschen wurde die Entwicklung einer Resistenz gegenüber AZT als weiteres klinisches Problem identifiziert.

[0003] Wir haben eine Gruppe von Verbindungen gefunden, die bei in vitro-Screenings von mit HIV-1 und/oder HIV-2 provozierten Zellen schützende Eigenschaften zeigen und daher für die Behandlung von AIDS und AIDS-related Complex und anderen viralen und insbesondere retroviralen Infektionen als nützlich indiziert sind. Demgemäß werden mit der vorliegenden Erfindung diese nachstehend definierten Verbindungen bereitgestellt. Mit der Erfindung werden außerdem pharmazeutische Zusammensetzungen bereitgestellt, die diese Verbindung in Kombination oder Assoziation mit pharmazeutisch geeigneten Verdünnungsmitteln oder Arzneimittelträger zur Behandlung von HIV-infizierten Patienten umfassen. Die Erfindung umfasst außerdem ein Verfahren zur Herstellung der nachstehend definierten Verbindungen. Die Verbindungen können angesichts der beobachteten schützenden Eigenschaften zu therapeutischen Zwecken verwendet werden, was die prophylaktische Behandlung von Risiko-Patienten einbezieht. Die Verbindungen können auch bei einer Methode zur Behandlung von HIV-infizierten oder HIV-provozierten humanen Zellen zur Verhütung oder Modulation der Vervielfachung des HIV eingesetzt werden, welche Methode das Verabreichen an diese Zellen einer wirksamen Dosis der Verbindung umfasst.

[0004] Von einem 2,2'-Dimer von Cyclam wurde berichtet, dass er zu 2% als ein Nebenprodukt in der Synthese von Cyclam-(1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecan) isoliert wurde (Barefield et al., J C S Chem Comm (1981), 302). Diese Verbindung wurde als in Wasser unlöslich angegeben. Wir glauben, dass das unlösliche 2,2'-Bicyclam in einem Gemisch von 2R,2'R- und 2S,2'S-Enantiomeren besteht; wir haben einen löslichen Dimer beschrieben, den wir für das meso-2R,2'S-Isomer halten. Über das 6,6'-Bicyclam-Isomer wurde von Fabbrizzi et al., Inorg Chem 25, 2671 (1986) berichtet. Über bestimmte N,N'-verknüpfte bicyclische Verbindungen wurden von Ciampolini et al., Inorg Chem 26, 3527 (1987) berichtet. Für diese Verbindungen wurde keine biologische Aktivität vorgeschlagen.

[0005] In US-Patent Nr. 4.156.683 sind monocyclische und bicyclische Makrozyklus-Verbindungen beschrieben, denen eine biologische Aktivität beim Regulieren der Natrium-, Kalium- und Calciummengen bei Säugern nachgesagt wird. Außerdem wird auch einer spezifischen Gruppe von N-alkylierten monocyclischen Verbindungen eine Aktivität gegen A_2-Influenza-Viren in einem modifizierten Hermann-Test an Hühner-Fibroblastengewebe nachgesagt. Eben Falls wird behauptet, dass es sich bei den bevorzugten Verbindungen, die Komplexe von größerer Stabilität bilden, um solche mit drei Brückenketten zwischen Brückenkopf-Stickstoffatomen handelt, es also verschmolzene bicyclische Verbindungen sind.

[0006] In unserem US-Patent Nr. 5.021.409 und WO 53/12096 sind verknüpfte cyclische Verbindungen als in in-vitro-Tests wirksam gegen HIV-1 und HIV-2 beschrieben. Wir haben nun entdeckt, dass bestimmte verknüpfte cyclische Verbindungen interessante physikalisch-chemische Eigenschaften zeigen, die darauf hinweisen, dass sie eine potentielle orale Aktivität gegen HIV aufweisen.

[0007] Mit der vorliegenden Erfindung werden als aktive Verbindungen verknüpfte cyclische Polyamin-Verbindungen der allgemeinen Formel I bereitgestellt:

V-R-A-R'-W (I)

worin jedes von V und W unabhängig ein bicyclisches oder tricyclisches verschmolzenes Ringsystem ist, das lediglich Kohlenstoff und Stickstoffatome im Ring enthält und 10 bis 20 Ringglieder und 3 bis 6 Amin-Stickstoffe aufweist, die durch 2 oder mehr Kohlenstoffatome voneinander beabstandet sind, und wobei ein verschmolzener Ring im bicyclischen System, und jeder von zwei verschmolzenen Ringen im tricyclischen System, unabhängig Phenylen oder Pyridinylen ist, und welches System wahlweise durch Halogen, Nitro, Carboxyl, Carboxamido, Sulfonsäure, Phosphat, Oxo, Hydroxy, Alkoxy, Thio oder Alkylthio substituiert sein kann,

A 1,3- oder 1,4-Phenylen ist, und
jedes von R und R' Methylen ist, das den Abstand zwischen den cyclischen Polyaminen und der Komponente A besetzt.

[0008] Die Erfindung umfasst auch die Säureadditionssalze und Metallkomplexe der Verbindungen der Formel I.

[0009] In der obigen Formel sind die cyclischen Polyamin-Komponenten V und W bicyclische oder tricyclische Polyamin-Systeme, die am Kohlenstoff- oder Stickstoffatom substituiert oder unsubstituiert sein können, geeignerweise durch Halogen, Nitro, Carboxyl, Carboxamido, Sulfonsäure, Phosphat, Oxo, Hydroxy, Alkoxy, Thio oder Alkylthio, d. h. durch Gruppen, die die Aktivität oder Toxizität der Verbindungen nicht nachteilig beeinflussen, doch die Basizität der Amine vermindern können.

[0010] V und W können identisch oder nicht-identisch sein, obschon sie bequemerweise identisch sind.

[0011] Die aromatische oder heteroaromatische Komponente A in der allgemeinen Formel I bindet an V und W über die Verknüpfungsgruppen R und R'. Komponente A kann 1,3- oder 1,4-Phenylen sein.

[0012] Die Erfindung umfasst auch, was als "Prodrug" bezeichnet werden kann, d. h. die geschützten Formen der verknüpften cyclischen Verbindungen, die die Verbindung nach Verabreichung an einen Patienten freisetzen. Zum Beispiel kann die Verbindung eine Schutzgruppe tragen, die durch Hydrolyse in Körperflüssigkeiten, z. B. im Blutstrom, abgespalten wird und so die Wirkverbindung freisetzt, oder in den Körperflüssigkeiten oxidiert oder reduziert wird und so die Verbindung, zum Beispiel Pyridin-N-oxide, freisetzt. Eine Erörterung der Prodrugs ist zu finden bei "Smith and Williams, Introduction to the Principles of Drug Design", N. J. Smith, Wright, 2. Auflage, London 1988.

[0013] Mit der Erfindung wird auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I bereitgestellt, welches Verfahren den nukleophilen Angriff durch cyclische Polyamine V' und W', die jeweils einen einzelnen ungeschützten Ringamin-Stickstoff, wobei alle anderen Ringamin-Stickstoffe geschützt sind, an einer Verbindung der Formel III aufweisen

X-R-A-R'-X (III)

worin R, R' und A wie oben definiert sind, und
jedes X ein aktiver Substituent ist, welcher durch die ungeschützten Stickstoffe der Polyamine V' und W' verdrängt werden kann und vorzugsweise gewählt ist aus Br, Cl, I, Methansulfonat, 4-Tolylsulfonat und Trifluormethansulfonat,
und das anschließende Entschützen der Ringamin-Stickstoffe umfasst.

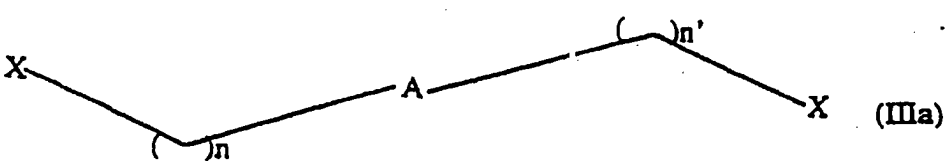
[0014] Es liegt durchaus im Bereich der Fähigkeiten und Kenntnisse eines Fachmanns der Synthesechemie, die Amin-Stickstoffe der cyclischen Polyamine zu schützen, wobei die Anwendung einer Substitution durch Methansulfonyl und/oder 4-Tolsulphonyl und/oder Diethylphosphoryl bevorzugt ist. Die Verbindungen der Formel III sind bekannt oder können mittels allgemein bekannter Methoden synthetisiert werden.

[0015] Die Reaktion wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel vorgenommen, wie etwa Acetonitril oder Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder Dioxan, und in Gegenwart einer Base, wie etwa Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat. Die Reaktion läuft allgemein bei Raumtemperatur bis erhöhter Temperatur ohne weiteres ab und ergibt ein verknüpftes Molekül mit geschützten Amin-Stickstoffatomen. Allgemein wird ein Gemisch von Produkten erhalten, wobei wir festgestellt haben, dass die Chromatographie auf Kieselgel eine besonders bequeme Auftrennmethode darstellt.

[0016] Der Schritt der Schutzentfernung wird geeigneterweise durch Refluxieren des geschützten Moleküls in einem Gemisch aus wässrigem HBr und Essigsäure oder konzentrierter Schwefelsäure oder, im Falle von Diethylphosphoryl, in Gegenwart von Chlorwasserstoff(gas) in Essigsäure vorgenommen.

[0017] Bequemerweise sind V und W identisch, so dass die Verbindung der Formel II mit zwei Äquivalenten des geschützten Polyamins umgesetzt wird.

[0018] In dem Falle, in dem V und W nicht identisch sind, ist eine Modifikation des oben beschriebenen Verfahrens unter Verwendung einer Verbindung der Formel IIIa als einem Reaktionspartner geeignet.



(IIIa)

[0019] X ist ein Halogen, vorzugsweise Chlor, Brom, Iod, Tosyl oder Mesyl, und jedes n, n' 1 ist, so dass Methylen-Brücken im Produkt erhalten werden.

[0020] Das geschützte Polyamin V' wird zunächst mit einem 5- bis 10-fachen Überschuss einer Verbindung

der Formel IIIa umgesetzt, dann dieses Produkt mit einem geschützten Polyamin W' umgesetzt. Beide Schritte werden unter den oben beschriebenen Bedingungen vorgenommen, vorzugsweise unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Acetonitril in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat. Im Anschluss an die chromatographische Reinigung werden die Ringamin-Stickstoffe wie oben beschrieben entschützt.

[0021] Die Reaktion des ersten Schritts wird bequemerweise in einem Lösungsmittel, z. B. Dichlormethan oder Chloroform mit Triethylamin, vorgenommen, und die Reaktion des zweiten Schrittes wird ebenfalls bequemerweise unter den oben beschriebenen Bedingungen vorgenommen, d. h. in einem Lösungsmittel und in Gegenwart einer Base. Vor der Schutzentfernung, die wie oben beschrieben vorgenommen werden kann, ist es erforderlich, die Carbonylgruppe an der Verknüpfungskette unter Verwendung eines Reduktionsmittels wie Boran oder Lithiumaluminiumhydrid in einer allgemein bekannten Weise zu reduzieren. Ein Fachmann der Synthesechemie wird zur Ausführung des Verfahrens der Erfindung in seinen verschiedenen Schritten und möglichen Varianten in der Lage sein.

[0022] Die Verbindungen sind zur Behandlung viraler Infektionen, speziell retroviraler Infektionen und insbesondere von HIV-Infektioren, indiziert, wobei die Verbindungen der Formel I als die Wirkverbindungen für die pharmazeutischen Zusammensetzungen, Verfahren zur Herstellung derselben und oben erwähnten Behandlungsmethoden als Aspekte der Erfindung betrachtet werden. Hierbei sollte verstanden sein, dass meso-Formen, Enantiomere und aufgespaltene optisch aktive Formen der Verbindungen der Formel I vom Rahmen der Erfindung umfasst sind. Auch sind Verbindungen der Formel I in Verdünnung mit ungiftigen oder anderen aktiven Substanzen als vom Rahmen der Erfindung umfasst zu betrachten.

[0023] Säureadditionssalze, z. B. Hydrochloride, und nicht-toxische labile Metallkomplexe der Verbindungen der Formel I zählen ebenfalls zu den Wirkverbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung. Der Begriff "nicht-toxisch" im vorliegenden Zusammenhang muss unter Bezugnahme auf die Prognose für den infizierten Patienten ohne Behandlung betrachtet werden. Kupfer- und Zinkkomplexe sind bevorzugt, obschon auch andere Metalle wie Nickel erwogen werden können, wohingegen weniger labile Metallatome wie Kobalt und Rhodium aufgrund ihrer wahrscheinlich geringeren Selektivität weniger bevorzugt sind.

[0024] Die vorliegende Erfindung wird nun anhand der folgenden Herstellungsbeispiele veranschaulicht werden.

BEISPIEL 1

a) N-Diethoxyphosphoryl-3,3'-iminodipropionitril

[0025] Einer Lösung von 3,3'-Iminodipropionitril (2,0 g 16 mmol) und Triethylamin (2,7 ml) in Dichlormethan (50 ml) wurde unter Rühren und unter Argon eine Lösung von Diethylchlorphosphat (2,8 g, 16 mmol) in Dichlormethan (20 ml) über etwa 30 Minuten hinweg zugetropft und das Gemisch dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, dann getrocknet (Na_2SO_4) und in vacuo eingedampft, was N-Diethoxyphosphoryl-3,3'-iminodipropionitril (2,7 g, 64%) als ein farbloses Öl ergab.

b) N-Diethoxyphosphoryl-3,3'-iminobispropzlamin

[0026] Einer Lösung von N-Diethoxyphosphoryl-3,3'-iminodipropionitril (1,0 g, 4 mmol) in Methanol (50 ml, gesättigt mit Ammoniak) wurde Raney-Nickel (5,0 g, Überschussmenge) zugegeben und das Gemisch bei 45 psi und Raumtemperatur für 48 Stunden hydriert. Der Katalysator wurde herausfiltriert und das Lösungsmittel in vacuo eingedampft, was N-Diethoxyphosphory-3,3'-iminobispropylamin (0,95 g, 92 %) als ein farbloses viskoses Öl ergab.

c) N-Diethoxyphosphoryl-N',N''-bis(p-toluolsulfonyl)-3,3'-iminobispropylamin

[0027] Einer Lösung von N-Diethoxyphosphoryl-3,3'-iminobispropylamin (1,0 g, 4 mmol) und Triethylamin (1,2 ml) in Dichlormethan (50 ml) wurde unter Rühren eine Lösung von p-Toluolsulfonylchlorid (1,6 g, 7 mmol, 2,2 Äq.) in Dichlormethan (25 ml) über etwa 15 Minuten hinweg zugetropft und dies dann bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde mit verdünnter Salzsäure (50 ml), gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat (50 ml) und Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, dann getrocknet (Na_2SO_4) und in vacuo eingedampft, was das Rohprodukt als ein braunes Öl ergab. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie auf Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol (97/8) als Elutionsmittel gereinigt, was N-Diethoxyphosphoryl-N',N''-bis(p-toluolsulfonyl)-3,3'-iminodipropylamin (0,9 g, 43%) als einen weißen Feststoff ergab.

d) 7-Diethoxyphosphoryl-3,11-bis(p-toluolsulfonyl-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien

Allgemeine Verfahrensweise:

[0028] Einer Lösung von N-Diethoxyphosphoryl-N',N''-bis(p-toluolsulfonyl)-3,3'-iminobispropylamin (2,9 g, 5 mmol) in DMF (150 ml), die fein gemahlenes anhydrisches Cäsiumcarbonat (4,1 g, 13 mmol, 2,5 Äq.) enthielt und bei 55 bis 60°C unter Argon gerührt wurde, wurde eine Lösung von 2,6-Bis-(dibrommethyl)pyridin-hydrobromid [M. E. Haeg, B. J. Whitlock und H. W. Whitlock, Jr., J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 692], (1,78 g, 5 mmol, 1,0 Äq.) in DMF (75 ml) über einen Zeitraum von 3 bis 4 Stunden hinweg zugetropft. Nach insgesamt 25 bis 30 Stunden bei 55 bis 60°C wurde das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und unter reduziertem Druck bis zur Trockenheit eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Dichlormethan (150 ml) und Kochsalzlösung (150 ml) aufgeteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit zwei weitere n Portionen Dichlormethan extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden getrocknet (Na_2SO_4) und in vacuo eingedampft, was das Rohprodukt als einen hellbraunen Feststoff ergab. Die Säulenchromatographie auf Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/ Methanol (98/2) als einem Elutionsmittel ergab 7-Diethoxyphosphoryl-3,11-bis(p-toluolsulfonyl)-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien (2,1 g, 60%) als einen weißen Feststoff.

e) 3,11-Bis-(p-toluolsulfonyl)-3,7,11.17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien

Allgemeine Verfahrensweise:

[0029] Einer Lösung von 7-Diethoxyphosphoryl-3,11-bis(p-toluolsulfonyl)-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien (500 mg) in Eisessigsäure (2,5 ml) wurden 30% HBr/Essigsäure (Aldrich, 1,5 ml) zugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur für 2,5 Stunden gerührt. Zur Ausfällung des Produkts wurde Ether (100 ml) zugegeben. Der weiße Feststoff durfte sich am Boden des Kolbens absetzen, woraufhin die Überstandslösung abgeschöpft wurde. Der Feststoff wurde dann durch dreimaliges Dekantieren mit Ether gewaschen und die verbliebenen Etherspuren durch Eindampfen unter reduziertem Druck entfernt. Der Feststoff wurde zwischen Natriumhydroxidlösung (10 ml, 10 N) und Dichlormethan (150 ml) aufgeteilt und die organische Schicht abgetrennt, getrocknet (Na_2SO_4) und in vacuo eingedampft, was 3,11-Bis-(p-toluolsulfonyl)-3,7,11.17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien (290 mg, 74%) als einen weißen Feststoff ergab.

f) 7,7'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)]bis[3,11-bis(p-toluolsulfonyl)-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien]

Allgemeine Verfahrensweise:

[0030] Einer Lösung von 3,11-Bis(p-toluolsulfonyl)-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien (280 mg, 0,52 mmol) und Kaliumcarbonat (108 mg, 0,77 mmol, 1,5 Äq.) in Acetonitril (30 ml) wurde ?,?'-Dibrom-p-xylol (68 mg, 0,26 mmol, 0,5 Äq.) zugegeben und das Gemisch unter Refluxieren bei schnellem Rühren über Nacht erhitzt. Das Reaktionsgemisch durfte sich auf Raumtemperatur abkühlen, wurde dann eingedampft und der Rückstand zwischen Dichlormethan (100 ml) und Kochsalzlösung (50 ml) aufgeteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und die wässrige Schicht mit zwei weiteren Portionen Dichlormethan extrahiert. Die kombinierten organischen. Extrakte wurden getrocknet (Na_2SO_4), unter reduziertem Druck bei zur Trockenheit eingedampft und der Rückstand mittels Säulenchromatographie auf Kieselgel unter Verwendung von Methanol/Dichlormethan (98/2) als Elutionsmittel gereinigt, was 7,7'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)]bis[3,11-bis(p-toluolsulfonyl)-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien] (297 mg, 97%) als einen weißen Feststoff ergab.

Synthese der Verbindung A

7,7'-(1,4-Phenylen-bis(methylen)bis]-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trienhexahydrobromidhexahydrat

[0031] Einer Lösung von 7,7'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)]bis[3,11-bis(p-toluolsulfonyl)-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien (150 mg, 0,13 mmol) in Essigsäure (2,5 ml) wurde Hydrobromsäure (Aldrich, 48% wässrig, 1,5 ml) zugegeben und das Gemisch unter Refluxierer und Rühren 18 Stunden lang erhitzt. Das Gemisch durfte sich abkühlen, woraufhin zum Ausfällen des Produkts Ether (50 ml) zugege-

ben wurde. Der weiße Feststoff durfte sich auf dem Boden des Kolbens absetzen, woraufhin die Überstandslösung abgeschöpft wurde. Der Feststoff wurde dann durch dreimaliges Dekantieren mit Ether gewaschen und die verbliebenen Etherspuren durch Eindampfen unter reduziertem Druck entfernt, was 7,7'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)]bis-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trienhexahydrobromidhexahydrat (60 mg, 39%) als einen weißen Feststoff ergab. ^{1}H NMR (D_2O) ? 2,22 (m 8H), 3,03 (m, 8H), 3,27 (m, 8H), 4,35 (s, 4H), 4,43 (s, 8H), 7,44 (d, 4H, J = 7,5 Hz), 7,49 (s, 4H), 7,85 (t, 2H, J = 7,5 Hz). Massenspektrum (FAB); m/e (relative Intensität); 653 (M + HBr, 13), 651 (M + HBr, 13), 571 (M + 1, 48), 339 (58), 235 (100). $C_{34}H_{68}N_8Br_6O_6$ erfordert: C, 35,07; N, 5,89; N, 9,62; Br, 41,17; festgestellt: C, 35,54; N, 5,53; N, 9,37; Br, 40,04.

BEISPIEL 2

4-Chlor-2,6-bis(hydroxymethyl)pyridin

[0032] Einer gerührten Lösung von Dimethyl-4-chlorpyridin-2,6-dicarboxylat (5 g, 21,83 mmol) (D. G. Markees und G. W. Kidder, J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, 4130) in 200 ml anhydrischem EtOH wurde Natriumborhydrid (3,31 g, 87,33 mmol) zugegeben und das Gemisch unter einer Argon-Atmosphäre über 16 Stunden hinweg sanft refluxiert. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und bis zur Trockenheit konzentriert. Ethylacetat (50 ml) und H_2O (50 ml) wurden dem Rückstand zugegeben und die wässrige Phase mit Ethylacetat (× 3) extrahiert, über $MgSO_4$ getrocknet und in vacuo konzentriert, was einen weißen Feststoff ergab, der mittels ^{1}H NMR als 4-Chlor-2,6-bis(hydroxymethyl)pyridin (2,41 g, 64%) identifiziert wurde.

4-Chlor-2,6-bis(chlormethyl)pyridin

[0033] Einer gerührten Lösung von 4-Chlor-2,6-bis(hydroxymethyl)pyridin (2,41 g, 13,93 mmol) und Triethylamin (7,8 ml, 55,72 mmol) bei 0°C in 100 ml anhydrischem Dichlormethan und 50 ml anhydrischem Chloroform unter einer Argon-Atmosphäre wurde Methansulfonylchlorid (3,2 ml, 41,79 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde bei 0°C für 30 Minuten gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 36 Stunden lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (50 ml) gelöscht, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, getrocknet ($MgSO_4$) und in vacuo konzentriert, was ein rot-oranges Öl ergab. Das restliche Öl wurde durch einen kurzen Pfropfen aus Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan als Elutionsmittel geleitet, was nach der Konzentrierung einen blaßgelben Feststoff ergab, der mittels ^{1}H NMR als 4-Chlor-2,6-bis(chlormethyl)pyridin (1,9 g, 65%) identifiziert wurde.

15-Chlor-7-diethoxyphosphoryl-3,11-bis(p-toluolsulfonyl)-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien

Unter Anwendung der allgemeinen Verfahrens weise aus Beispiel 1d:

[0034] N-Diethoxyphosphoryl-N',N''-bis(p-toluolsulfonyl)-3,3'-iminobispropylamin (1,8 g, 3,13 mmol) und 4-Chlor-2,6-bis(chlormethyl)pyridin (660 mg, 3,13 mmol) ergaben 15-Chlor-7-diethoxyphosphoryl-3,11-bis(p-toluolsulfonyl)-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien (640 mg, 29%) als einen flockigen weißen Feststoff.

15-Chlor-3,11-bis(p-toluolsulfonyl)-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien

Unter Anwendung der allgemeinen Verfahrensweise aus Beispiel 1e:

[0035] 15-Chlor-7-diethoxyphosphoryl-3,11-bis(p-toluolsulfonyl)-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien (641) mg, 0,899 mmol) ergab 15-Chlor-3,11-bis(p-toluolsulfonyl)-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien (440 mg, 85%) als einen weißen Feststof.

7,7'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)]bis[15-chlor-3,11-bis[p-toluolsulfonyl)-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien]

Unter Anwendung der allgemeinen Verfahrensweise aus Beispiel 1f:

[0036] 15-Chlor-3,11-bis(p-toluolsulfonyl)-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien (430 mg, 0,746 mmol) und ?,?'-Dibrom-p-xylol (99 mg, 0,373 mmol) ergaben 7,7'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)]bis[15-chlor-3,11-bis(p-toluolsulfonyl)-3,7,11,17-hexaaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien] (280 mg, 60%) als einen weißen Feststoff.

Synthese der Verbindung B

7,7'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)]bis[15-chlor-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo [13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien]hexahydrobromidmonoacetat

[0037] Eine Lösung von 7,7'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)]bis[15-chlor-3,11-bis(p-toluolsulfonyl)-3,7,11,17-hexaaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien] (270 mg, 0,215 mmol) in konzentriertem H_2SO_4 (3 ml) wurde bei 110°C 2 Stunden lang gerührt. Die dunkelbraune Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und der pH-Wert auf 14 mit 10 N NaOH eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit $CHCl_3$ (20 ml, × 3) extrahiert, die kombinierten organischen Phasen getrocknet ($MgSO_4$) und in vacuo konzentriert, was ein blaßgelbes Öl ergab. Einer gerührten Lösung des Öls in 5 ml anhydrischem EtOH wurde HBr (g) zugeleitet, was ein blaßweißes Präzipitat ergab. Nach 15-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde der Feststoff mittels Filtration abgesammelt. Der lederbraune Feststoff wurde in 5 ml H_2O gelöst, dem Aktivkohle (120 mg) zugegeben und die Lösung 30 Minuten lang erhitzt. Die heiße Lösung wurde durch Kieselgur eluiert und auf etwa 2 ml konzentriert. Eisessigsäure wurde zugegeben, was ein weißes Präzipitat ergab, das durch Filtration abgesammelt, mit Et_2O gewaschen und in vacuo getrocknet wurde, was 7,7'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)]bis(15-chlor-3,11-bis(p-toluolsulfonyl)-3,7,11,17-hexaaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien]hexahydroxybromidmonoacetat (90 mg, 35%) als einen weißen Feststoff ergab. ^{1}H NMR (D_2O) δ 2,10–2,24, (m, 8H), 3,00–3,12 (m, 8H), 3,12–3,24 (m, 8H), 4,21 (s, 4H), 4,40 (s, 8H), 7,39 (s, 4H), 7,53 (s, 4H). ^{13}C NMR (D_2O): 19,46, 43,22, 48,33, 48,75, 58,38, 125,09, 130,6, 132,1, 147,1, 151,6. Massenspektrum (FAB); m/e (relative Intensität:); 721 (M + HBr, 51), 719 (M + HBr, 38), 639 (M + 1, 100), 372 (18). $C_{36}H_{58}N_8O_2Cl_2Br_6$ erfordert C, 36,48; N, 4,93; N, 9,45; Cl, 23,93; Br, 53,94. Festgestellt: C, 36,05; H, 4,97; N, 9,54; Cl, 23,85; Br, 53,75.

BEISPIEL 3 4-Methoxy-2,6-bis(hydroxymethyl)pyridin

[0038] Einer gerührten Lösung von Dimethyl-4-methoxypyridin-2,6-dicarboxylat (5 g, 20,8 mmol) (D. G. Markees und G. W. Kidder, J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, 4130) in 200 ml anhydrischem EtOH wurde Natriumborhydrid (3,17 g, 83,35 mmol) zugegeben und das Gemisch 16 Stunden lang unter einer Argon-Atmosphäre sanft refluxiert. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und bis zur Trockenheit konzentriert. Ethylacetat (100 ml) und H_2O (50 ml) wurden dem Rückstand zugegeben, und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (× 3) extrahiert, über $MgSO_4$ getrocknet und in vacuo konzentriert, was einen weißen Feststoff ergab, der mittels ^{1}H NMR als 4-Methoxy-2,6-bis(hydroxymethyl)pyridin (2,89%, 82%) identifiziert wurde.

4-Methoxy-2,6-bis(chlormethyl)pyridin

[0039] Einer gerührten Lösung von 4-Methoxy-2,6-bis(iydroxymethyl)pyridin (2,89 mg, 17,10 mmol) und Triethylamin (9,6 ml, 68,40 mmol) bei 0°C in 100 ml anhydrischem Dichlormethan und 50 ml Chloroform unter einer Argon-Atmosphäre wurde Methansulfonylchlorid (3,9 ml, 51,30 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde bei 0°C für 30 Minuten gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt and weitere 24 Stunden lang gerührt.

[0040] Weiteres Methansulfonylchlorid (1,5 ml, 19,38 mmol) wurde zugegeben und das Gemisch bei 50°C für 24 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit H_2O (50 ml) gelöscht, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert, über $MgSO_4$ getrocknet und konzentriert, was ein oranges (Öl ergab. Das restliche Öl wurde durch einen kurzen Pfropfen aus Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan als Elutionsmittel geleitet, was nach der Konzentrierung einen blaßgelben Feststoff ergab, der mittels ^{1}H NMR als 4-Methoxy-2,6-bis(chlormethyl)pyridin (2,3 g, 66%) identifiziert wurde.

7-Diethoxyphosphoryl-15-methoxy-3,11-bis(p-toluolsulfonyl)-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien

Unter Anwendung der allgemeinen Verfahrens weise aus Beispiel 1d:

[0041] N-Diethoxyphosphoryl-N',N''-bis(p-toluolsulfonyl)-3,3-iminobispropylamin (1,8 g, 3,13 mmol) und 4-Methoxy-2,6-bis(chlormethyl)pyridlin (650 mg, 3,13 mmol) ergaben 7-Diethoxyphosphoryl-15-methoxy-3,11-bis(p-toluolsulfonyl)-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien (810 mg, 36%) als einen flockigen weißen Feststoff.

15-Methoxy-3,11-bis(p-toluolsulfonyl)-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo [13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien

Unter Anwendung der allgemeinen Verfahrensweise aus Beispiel 1e:

[0042] 7-Diethoxyphosphoryl-15-methoxy-3,11-bis(p-toluolsulfonyl)-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien (800 mg, 1,13 mmol) ergaben 15-Methoxy-3,11-bis(p-toluolsulfonyl)-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien (615 mg, 95%) als einen weilen Feststoff.

7,7'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)]bis[15-methoxy-3,11-(p-toluolsulfonyl)-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien]

Unter Anwendung der allgemeinen Verfahrensweise aus Beispiel 1f:

[0043] 15-Methoxy-3,11-bis(p-toluolsulfonyl)-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien (610 mg, 1,066 mmol) und ?,?'-Dibrom-p-xylol (141 mg, 0,533 mmol) ergaben 7,7'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)]bis[15-methoy-3,11-(p-toluolsulfonyl)-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien] (320 mg, 48%) als einen weißen Feststoff.

Synthese der Verbindung C

7,7'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)]bis[15-methoxy-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien]hexahydrobromiddihydrat

[0044] Eine Lösung von 7,7'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)]bis[15-methoxy-3,11-(p-toluolsulfonyl)-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien] (160 mg, 0,128 mmol) in konzentriertem H_2SO_4 (2,5 ml) wurde bei 105°C 2 Stunden lang gerührt. Die dunkelbraune Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und der pH-Wert mit 10 N NaOH auf 14 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit $CHCl_3$ (20 ml, × 3) extrahiert, die kombinierten organischen Phasen getrocknet ($MgSO_4$) und in vacuo konzentriert, was ein blaßgelbes Öl ergab. Einer gerührten Lösung des Öls in 5 ml anhydrischem EtOH wurde HBr (g) zugeleitet, was ein lederbraunes Präzipitat ergab. Nach 15-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde der Feststoff mittels Filtration abgesammelt. Der lederbraune Feststoff wurde in 5 ml H_2O gelöst, dem Aktivkohle (100 mg) zugegeben und die Lösung 30 Minuten lang erhitzt. Die heiße Lösung wurde durch Kieselgur eluiert und auf etwa 2 ml konzentriert. Eisessigsäure wurde zugegeben, was ein weißes Präzipitat ergab, welches durch Filtration abgesammelt, mit Et_2O gewaschen und in vacuo getrocknet wurde, was 7,7'-(1,4-Phenylen-bis(methylen)]-bis[15-methoxy-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien]hexahydrobromiddihydrat (65 mg, 44%) als einen weißen Feststoff ergab. ^{1}H NMR (D_2O) δ 2,14–2,26 (m, 8H), 3,00–3,10 (m, 8H), 3,12– 3,23 (m, 8H), 3,80 (s, 6H), 4,25 (s, 4H), 4,35 (s 8H), 7,01 (s, 4H), 7,43 (s, 4H). ^{13}C NMR (D_2O) ? 19,25, 42,98, 48,21, 49,12, 55,99, 58,26, 110,80, 130,46, 132,16, 151,63, 167,99. Massenspektrum (FAB); m/e (relative Intensität); 713 (M + HBr, 41), 711 (M + HBr, 40), 631 (M + 1, 100), 617 (14), 416 (12), 368 (13). IR (KBr): 1607 cm^{-1} (C=C-OMe). $C_{36}H_{64}N_8O_4Br_6$ erfordert C, 37,52; H, 5,60; N, 9,72; Br, 41,60; Festgestellt: C, 37,64; H, 5,45; N, 9,69; Br, 41,02.

Synthese der Verbindung D

7,7'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)]bis-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-13,16-trien-15-on-ocatahydrobromid

[0045] Einer gerührten Lösung von 7,7'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)]bis[15-methoxy-3,11-(p-toluolsulfonyl)-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo[13 3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien] (150 mg, 0,12 mmol) in Essigsäure (6 ml) wurde 48% Hydrobromsäure (4 ml) zugegeben und die Lösung bei 115°C für 46 Stunden gerührt, was ein weißes Präzipitat ergab. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Et_2O verdünnt, der resultierende weiße Feststoff mittels Filtration abgesammelt, mit Eisessigsäure und Et_2O gewaschen, was 7,7'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)]bis-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,16-trien-15-on-octahydrobromid (95 mg, 64%) als einen weißen Feststoff ergab. ^{1}H NMR (D_2O) δ 2,16–2,29 (m, 8H), 3,06 (t, 8H, J = 7,6 Hz), 3,27 (t, 8H, J = 7,6 Hz), 4,31 (s, 8H), 4,34 (s, 4H), 6,85 (s, 4H), 7,48 (s, 4H). ^{13}C NMR (D_2O) ? 19,1, 42,94, 48,20, 49,03, 58,30, 112,19, 130,29, 132,24, 151,63, 165,71. Massenspektrum (FAB): m/e (relative Intensität); 685 (M + HBr, 5), 683 (M + HBr, 5), 603 (M + 1, 100), 460 (12), 329 (16). IR (KBr) 1629 cm^{-1} (C=O). $C_{34}H_{58}N_8O_2Br_8$ erfordert C, 32,66; H, 4,68; N, 8,96; Br, 51,13; Festgestellt: C, 32,67; H, 4,67; N, 8,90; Br, 51,08.

BEISPIEL 4

a) N-Diethoxyphosphoryldiethanolamin

[0046] Einer Lösung von Diethanolamin (5,0 g, 48 mmol) und Triethylamin (8,0 ml) in Dichlormethan (75 ml) wurde unter Rühren und unter Argon eine Lösung von Diethylchlorphosphat (8,2 g, 48 mmol) in Dichlormethan (25 ml) über etwa 15 Minuten hinweg zugetropft und das Gemisch dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, dann getrocknet (Na_2SO_4) und in vacuo eingedampft, was das Rohprodukt als ein visköses Öl ergab. Das Öl wurde in Ether (100 ml) gelöst und der ausgefällte weiße Feststoff herausfiltriert (Triethylaminhydrochlorid). Die Etherlösung wurde in vacuo eingedampft, was N-Diethoxyphosphoryldiethanolamin (6,2 g, 54%) als ein farbloses Öl ergab.

b) N-Diethoxyphosphorylbis(2-methansulfonyl)diethanolamin

[0047] Einer Lösung von N-Diethoxyphosphoryldiethanolamin (3,0 g, 12 mmol) und Triethylamin (5,2 ml) in Dichlormethan (50 ml), abgekühlt auf 0 bis 5°C, wurde unter Rühren eine Lösung von Methansulfonylchlorid (3,0 g, 26 mmol) in Dichlormethan (25 ml) über etwa 15 Minuten hinweg zugetropft. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, mit gesättigtem wässrigem Ammoniumchlorid (50 ml) und Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, dann getrocknet (Na_2SO_4) und in vacuo eingedampft, was N-Diethoxyphosphorylbis(2-methansulfonyl)diethanolamin (4,0 g, 81%) als ein hellbraunes Öl ergab.

2,6-Bis(Cyanomethyl)pyridin

[0048] Eine gerührte Lösung von 2,6-Bis(brommethyl)pyridinhydrobromid (6,0 g, 17 mmol), Natriumcyanid (5,1 g, 104 mmol) und Cetyltrimethylammoniumbromid (633 mg, 1,7 mmol) in Benzol/Wasser (50 m1/25 ml) wurde unter Refluxieren 4 Stunden lang erhitzt. Das Reaktionsgemisch durfte sich auf Raumtemperatur abkühlen, und die organische Schicht wurde abgetrennt. Die wässrige Schicht wurde mit Benzol (50 ml) und Dichlormethan (75 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden getrocknet (Na_2SO_4) und in vacuo eingedampft, was einen braunen Feststoff ergab, der durch Filtration durch basisches Aluminiumoxid unter Verwendung von Dichlormethan (500 ml) als Elutionsmittel gereinigt wurde, was 2,6-Bis(cyanomethyl)pyridin (2,4 g, 86%) als einen weißen Feststoff ergab.

2,6-Bis(2-aminoethyl)pyridin

[0049] Einer Lösung von 2,6-Bis(cyanomethyl)pyridin (4,3 g, 27 mmol) in Methanol (75 ml, gesättigt mit Ammoniak) wurde Raney-Nickel (10,0 g, Überschussmenge) zugegeben und das Gemisch bei 45 psi und Raumtemperatur für 48 Stunden hydriert. Der Katalysator wurde herausfiltriert und das Lösungsmittel in vacuo eingedampft, was 2,6-Bis(2-aminoethyl)pyridin als ein braunes visköses Öl (3,7 g, 83%) ergab. Dieses wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

2,6-Bis(N,N'-p-toluolsulfonyl-2-aminoethyl)pyridin

[0050] Einer gerührten Lösung von 2,6-Bis(2-aminoethyl)pyridin (3,8 g, 23 mmol) und Triethylamin (7,0 ml) in Dichlormethan (75 ml) wurde unter Rühren eine Lösung von p-Toluolsulfonylchlorid (8,7 g, 49 mmol) in Dichlormethan (25 ml) über etwa 15 Minuten hinweg zugetropft und dann dieses Gemisch bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat (50 ml) und Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, dann getrocknet (Na_2SO_4) und in vacuo eingedampft, was das Rohprodukt als ein blaßgelbes visköses Öl ergab. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie auf Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol (98/2) als dem Elutionsmittel gereinigt, wodurch 2,6-Bis(N,N'-p-toluolsulfonyl-2-aminoethyl)pyridin (8,0 g, 75%) als ein weißer Feststoff erhalten wurde.

7-Diethoxyphosphoryl-4,10-bis(p-toluolsulfnyl)-4,7,10,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien

[0051] Einer gerührten Lösung von 2,6-Bis(N,N'-p-toluolsulfonyl-2-aminoethyl)pyridin (5,7 g, 12 mmol) in DMF (550 ml), die Cäsiumcarbonat (13,7 g, 42 mmol) enthielt und bei 55°C gehalten wurde, wurde eine Lösung von N-Diethoxyphosphoryl-bis(2-methansulfonyl)diethanolamin (4,8 g, 12 mmol) in DMF (55 ml) über einen Zeitraum von 16 bis 18 Stunden hinweg zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde bei 55°C insgesamt 30 Stunden lang gerührt, durfte sich dann auf Raumtemperatur abkühlen und wurde in vacuo eingedampft. Der braune Rückstand wurde zwischen Dichlormethan (700 ml) und Kochsalzlösung (350 ml) aufgeteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, getrocknet (Na_2SO_4) und in vacuo eingedampft, was das Rohprodukt als einen hell-

braunen Feststoff ergab. Die Säulenchromatographie auf Kieselgel unter Verwendung von Ethylacetat/Hexan (70/30) als Elutionsmittel ergab 7-Diethoxyphosphoryl-4,10-bis(p-toluolsulfonyl)-4,7,10,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien (1,83 g, 23%) als einen weißen Feststoff.

4,10-Bis(p-toluolsulfonyl)-4,7,10,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien

Unter Anwendung der allgemeinen Venfahrens weise aus Beispiel 1e:

[0052] 7-Diethoxyphosphoryl-4,10-bis(p-toluolsulfonyl)-4,7,10,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1] heptadeca-1(17),13,15-trien (1,5 g) ergab 4,10-Bis(p-toluolsulfonyl)-4,7,10,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien (1,2 g, 92%) als einen weißen Feststoff.

7,7'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)]bis[4,10-bis(p-toluolsulfonyl)-4,7,10,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien]

Unter Anwendung der allgemeinen Verfahrensweise aus Beispiel 1f:

[0053] 4,10-Bis(p-toluolsulfonyl)-4,7,10,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien (1,1 g, 2 mmol) und α,α'-Dibrom-p-xylol (265 mg, 1 mmol) ergaben 7,7'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)]bis[4,10-bis(p-toluolsulfonyl)-4,7,10,17-tetraaza-bicyclo-[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien] (900 mg, 34%) als einen weißen amorphen Feststoff.

Synthese der Verbindung E 7,7'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)]bis-4,7,10,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trienoctahydrobromidtetrahydrat

[0054] 7,7'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)]bis[4,10-bis(p-toluolsulfonyl)-4,7,10,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien] (120 mg) wurde in konzentrierter Schwefelsäure (2,0 ml) gelöst und bei 100°C 3 Stunden lang schnell gerührt. Das resultierende Gemisch wurde abgekühlt und vorsichtig mit Natriumhydroxidlösung (10 ml, 10 N) basisch gemacht. Die Lösung wurde mit Dichlormethan (2 × 100 ml) extrahiert, getrocknet (Na_2SO_4) und in vacuo eingedampft, was die freie Base als einen weißen Feststoff ergab. Der Feststoff wurde in Essigsäure (5,0 ml) gelöst und HBr/Essigsäure (30%, Aldrich) (0,5 ml) zugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 5 Minuten lang gerührt. Zur Ausfällung des Produkts wurde Ether (50 ml) zugegeben. Der weiße Feststoff durfte sich am Boden des Kolbens absetzen, woraufhin die Überstandslösung abgeschöpft wurde. Der Feststoff wurde durch dreimaliges Dekantieren mit Ether gewaschen und die verbliebenen Etherspuren durch Eindampfen unter reduziertem Druck entfernt, was 7,7'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)]bis-4,7,10,17-tetraaza-bicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trienoctahydrobromidtetrahydrat (88 mg, 72%) als einen weißen Feststoff ergab. ^{1}H NMR (D_2O) δ 2,75 (m, 8H), 3,05–3,65 (m, 28H), 6,88 (s, 4H), 7,15 (d, 4H, J = 7,5 Hz), 7,65 (t, 2H, J = 7,5 Hz). Massenspektrum (FAB); m/e (relative Intensität); 653 (M + HBr, 22), 651 (M + HBr, 22), 571 (M + 1, 31), 339 (21), 235 (100). $C_{34}H_{66}N_8Br_8O_4$/0,5 Essigsäure erfordert: C, 31,84; H, 5,19; N, 8,49; Br, 48,42; Festgestellt: C, 32,04; H, 5,14; N, 8,50; Br, 48,25.

BEISPIEL 5

[0055] N-Diethoxyphosphoryl-bis(3-methansulfonyl)dipropanolamin wurde aus Dipropanolamin (D. B. Denny et al. J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 5073–5077) unter Anwendung der Verfahrensweise a und b aus Beispiel 4 hergestellt.

8-Diethoxyphosphoryl-4,12-bis(p-toluolsulfonyl)-4,8,12,19-tetraaza-bicyclo[15.3.1]nonadeca-1(19),15,17-trien

Allgemeine Verfahrensweise

[0056] sEiner gerührten Lösung von 2,6-Bis(N,N'-p-toluolsulfonyl-2-aminoethyl)pyridin (2,2 g, 5 mmol) in DMF (200 ml), die fein gemahlenes anhydrisches Cäsiumcarbonat (5,2 g, 16 mmol) enthielt und unter Argon bei 55°C gehalten wurde, wurde eine Lösung von N-Diethoxyphosphoryl-bis-(3-methansulfonyl)dioropanolamin (2,2 g, 5 mmol) in DMF (75 ml) über einen Zeitraum von 16 bis 18 Stunden hinweg zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde bei 55°C insgesamt 30 Stunden lang gerührt, durfte sich dann abkühlen und wurde in vacuo eingedampft. Der braune Rückstand wurde in Dichlormethan (250 ml) und Kochsalzlösung (150 ml) aufgeteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und getrocknet (Na_2SO_4), dann in vacuo eingedampft, was das Rohprodukt als einen braunen Feststoff ergab. Die Säulenchromatographie auf Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol (97/3) als dem Elutionsmittel ergab 8-Diethoxyphosphoryl-4;12-bis(p-tolu-

olsulfonyl)-4,8,12,19-tetraaza-bicyclo[15.3.1]nonadeca-1(19),15,17-trien (1,5 g, 48%) als einen weißen Feststoff.

4,12-Bis(p-toluolsulfonyl)-4,8,12,19-tetraaza-bicyclo[15.3.1]nonadeca-1(19),15,17-trien

Unter Anwendung der allgemeinen Verfahrens weise aus Beispiel 1e:

[0057] 8-Diethoxyphosphoryl-4,12-bis(p-toluolsulfonyl)-4,8,12,19-tetraaza-bicyclo [15.3.1]-nonadeca-1(19),15,17-trien (780 mg) ergab 4,12-Bis(p-toluolsulfonyl)-4,8,12,19-tetraaza-bicyclo[15.3.1]nonadeca-1(19),15,17-trien (700 mg, 97%) als einen weißen Feststoff.

8,8'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)]bis[4,12-bis(p-toluolsulfonyl)-4,8,12,19-tetraaza-bicyclo[15.3.1]nonadeca-1(19),15,17-trien]

Unter Anwendung der allgemeinen Verfahrensweise aus Beispiel 1f:

[0058] 4,12-Bis(p-toluolsulfonyl)-4,8,12,19-tetraaza-bicyclo(15.3.1]nonadeca-1(19),15,17-trien (534 mg) und α,α'-Dibrom-p-xylol (124 mg) ergab 8,8'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)]bis[4,12-bis(p-toluolsulfonyl)]-4,8,12,19-tetraaza-bicyclo[15.3.1]-nonadeca-1(19),15,17-trien] (460 mg, 83%) als einen weißen Feststoff.

Synthese der Verbindung F

8,8'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)bis-4,8,12,19-tetraaza-bicyclo[15.3.1]nonadeca-1(19),15,17-trienoctahydrobromidheptahydrat

[0059] Einer Lösung von 8,8'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)]bis[4,12-bis(p-toluolsulfonyl)]-4,8,12,19-tetraaza-bicyclo[15.3.1]nonadeca-1(19),15,17-trien] (150 mg) in Essigsäure (2,5 ml) wurde Hydrobromsäure (Aldrich, 48% wässrig, 1,5 ml) zugegeben und das Gemisch unter Refluxieren und Rühren für 18 Stunden erhitzt. Das Gemisch wurde abgekühlt und zur Ausfällung des Produkts Ether (50 ml) zugegeben. Der weiße Feststoff durfte sich auf den Boden des Kolben absetzen, woraufhin die Überstandslösung abgeschöpft wurde. Der Feststoff wurde dann durch dreimaliges Dekantieren mit Ether gewaschen und die verbliebenen Etherspuren durch Eindampfen unter reduziertem Druck entfernt und über Nacht in vacuo getrocknet, was 8,8'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)]bis-(4,8,12,19-tetraaza-bicyclo[15.3.1] nonadeca-1(19),15,17-trienoctahydrobromidheptahydrat als einen weißen Feststoff (100 mg, 65%) ergab. ^{1}H NMR (D_2O) δ 2,13 (m, 8H), 3,06–3,39 (M, 32H), 4,41 (s, 4H), 7,13 (d, 4H, J = 7,5 Hz), 7,51 (s, 4H), 7,65 t, 2H, J = 7,5 Hz). Massenspektrum (FAB); m/e (relative Intensität); 709 (M + HBr, 33), 707 (M + HBr, 33), 627 (M + 1, 83), 367 (100). $C_{38}H_{80}N_8Br_8O_7$ erfordert: C, 32,59; H, 5,76; N, 8,00; Br, 45,65; Festgestellt: C, 32,44; H, 5,28; N, 7,49; Br, 46,65.

BEISPIEL 6

N-Diethoxyphosphorylbis(2-azido)diethylamin

[0060] N-Diethoxyphosphorylbis(2-methansulfonyl)diethanolamin (siehe Beispiel 4b) (5,4 g, 14 mmol) wurde in DMF (25 ml) gelöst, das Natriumazid (3,3 g, 35 mmol) enthielt und bei 80°C unter Argon für 18 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und in vacuo konzentriert. Der braune Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (200 ml) und Wasser (200 ml) aufgeteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, getrocknet (Na_2SO_4) und unter reduziertem Druck eingedampft, was N-Diethoxyphosphorylbis(2-azido)diethylamin (2,7 g, 68%) als ein farbloses Öl ergab.

N-Diethoxyphosphoryl-2,2'-iminobisethylamin

[0061] Einer Lösung des obigen Diazids (10,4 g, 36 mmol) in Ethylacetat (75 ml) wurde Palladium auf Kohlenstoff (10%, 5,0 g) zugegeben und das Gemisch bei 45 psi und Raumtemperatur für 18 Stunden hydriert. Der Katalysator wurde herausfiltriert und das Lösungsmittel in vacuo eingedampft, was N-Diethoxyphosphoryl-2,2'-iminobisethylamin (6,4 g, 76%) als ein farbloses Öl ergab.

N-Diethoxyphosphoryl-N',N''bis(p-toluolsulfonyl)-2,2'-iminobisethylamin

[0062] Einer Lösung von N-Diethoxyphosphoryl-2,2'-iminobisethylamin (4,7 g, 20 mmol) und Triethylamin (5,8

ml) in Dichlormethan (100 ml) wurde unter Rühren eine Lösung von p-Toluolsulfonylchlorid (7,9 g, 40 mmol) in Dichlormethan (25 ml) über etwa 15 Minuten hinweg zugetropft und dann bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat (50 ml) und Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, dann getrocknet (Na_2SO_4) und in vacuo eingedampft, was N-Diethoxyphosphoryl-N',N''-bis(p-toluolsulfonyl)-2,2'-iminobisethylamin (10,2 g, 95%) als ein farbloses Öl ergab.

6-Diethoxyphosphoryl-3,9-bis(p-toluolsulfonyl)-3,6,9,15-tetraaza-bicyclo [11.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien

Unter Anwendung der allgemeinen Verfahrensweise aus Beispiel 1d:

[0063] N-Diethoxyphosphoryl-N',N''-bis(p-toluolsulfonyl)-2,2'-iminobisethylamin (2,4 g, 4,4 mmol) und 2,6-Bis-(dibrommethyl)pyridinhydrobromid (1,5 g, 4,5 mmol) ergaben 6-Diethoxyphosphoryl-3,9-bis(p-toluolsulfonyl)-3,6,9,15-tetraaza-bicyclo(11.3.1]-pentadeca-1(15),11,13-trien (2,0 g, 68%) als einen weißen Feststoff.

3,9-Bis(p-toluolsulfonyl)-3,6,9,15-tetraaza-bicyclo[11.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien

Unter Anwendung der allgemeinen Verfahrensweise aus Beispiel 1e:

[0064] 6-Diethoxyphosphoryl-3,9-bis(p-toluolsulfonyl)-3,6,9,15-tetraaza-bicyclo[11.3.1]-pentadeca-1(15),11,13-trien (650 mg) ergab 3,9-Bis(p-toluolsulfonyl)-3,6,9,15-tetraaza-bicyclo [11.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien (41,1 mg, 80%) als einen weißen Feststoff.

6,6'-[1,4'-Phenylen-bis(methylen)]bis[3,9-bis(p-toluolsulfonyl)-3,6,9,15-tetraaza-bicyclo[11.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien]

Unter Anwendung der allgemeinen Verfahrensweise aus Beispiel 1f

[0065] 3,9-Bis(p-toluolsulfonyl)-3,6,9,15-tetraaza-bicyclo[11.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien (540 mg, 1,1 mmol) und α,α'-Dibrom-p-xylol (140 mg, 0,53 mmol) ergab 6,6'-[1,4'-Phenylen-bis(methylen)]bis[3,9-bis(p-toluolsulfonyl)-3,6,9,15-tetraaza-bicyclo [11.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien] (400 mg, 67%) als einen weißen Feststoff.

Synthese der Verbindung G

6,6'-[1,4'-Phenylen-bis(methylen)]bis-3,6,9,15-tetraaza-bicyclo[11.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trienhexahydrobromidtrihydrat

[0066] 6,6'-[1,4'-Phenylen-bis(methylen)]bis(3,9-bis(p-toluolsulfonyl)-3,6,9,15-tetraaza-bicyclo[11.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien] (90 mg) wurde in konzentrierter Schwefelsäure (2,0 ml) gelöst und bei 100°C 3 Stunden lang schnell gerührt. Das resultierende Gemisch wurde abgekühlt und mit Natriumhydroxidlösung (10 ml, 10 N) vorsichtig basisch gemacht. Die Lösung wurde mit Dichlormethan (2 × 100 ml) extrahiert, getrocknet (Na_2SO_4) und in vacuo eingedampft, was die freie Base als einen weißen Feststoff ergab. Der Feststoff wurde in Essigsäure (5,0 ml) gelöst und HBr/Essigsäure (30%, Aldrich) (0,5 ml) zugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 5 Minuten lang gerührt. Zur Ausfällung des Produkts wurde Ether (50 ml) zugegeben. Der weiße Feststoff durfte sich auf dem Boden des Kolbens absetzen, woraufhin die Überstandslösung abgeschöpft wurde. Der Feststoff wurde mittels dreimaligem Dekantieren mit Ether gewaschen und die verbliebenen Etherspuren durch Eindampfen unter reduziertem Druck entfernt und über Nacht in vacuo getrocknet, was 6,6'-(1,4-Phenylen-bis(methylen)]bis-3,6,9,15-tetraaza-bicyclo[11.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trienhexahydrobromidtrihydrat (25 mg, 33%) als einen weißen Feststoff ergab. ^1H NMR (D_2O) ? 2,65 (m, 8H), 3,05 (m, 8H), 3,75 (s, 4H), 4,45 (s, 8H), 7,20 (d, 4H, J = 7,5 Hz), 7,26 (s, 4H), 7,85 (t, 2H, J = 7,5 Hz). Massenspektrum (FAB); m/e (relative Intensität:); 595 (M + HBr, 9), 593 (M + HBr, 9), 515 (M + 1, 57), 440 (48), 223 (100). $C_{30}H_{54}N_8Br_6O_3$ erfordert: C, 34,18; H, 5,16; N, 10,62; Br, 45,48: Festgestellt: C, 34,25; H 5,17; N, 10,56; Br, 43,60.

BEISPIEL 7

6,6'-[1,3-Phenylen-bis(methylen)]bis[3,9-bis[p-toluolsulfonyl)-3,6,9,15-tetraaza-bicyclo[11.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien]

Unter Anwendung der allgemeinen Verfahrens weise aus Beispiel 1f:

[0067] 3,9-Bis(p-toluolsulfonyl)-3,6,9,15-tetraaza-bicyclo[11.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien (514, mg, 1 mmol) und α,α'-Dibrom-m-xylol (132 mg, 0,55 mmol) ergaben 6,6'-[1,3-Phenylen-bis(methylen)]bis[3,9-bis(p-toluolsulfonyl)-3,6,9,15-tetraaza-bicyclo-[11.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien] (531 mg, 94%) als einen weißen Feststoff.

Synthese der Verbindung H

6,6'-[1,3-Phenylen-bis(methylen)]bis-3,6,9,15-tetraaza-bicyclo[11.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trienhexahydrobromidtrihydrat

[0068] 6,6'-[1,3-Phenylen-bis(methylen)]bis[3,9-bis(p-toluolsulfonyl)-3,6,9,15-tetraaza-bicyclo[11.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien] (100 mg) wurde mit konzentrierter Schwefelsäure unter Anwendung der in Beispiel 6 (Synthese von G) beschriebenen Verfahrensweise entschützt, was 1,1'-[1,3-Phenylen-bis(methylen)]bis-3,6,9,15-tetraaza-bicyclo[11.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trienhexahydrobromidtrihydrat (42 mg, 45%) als einen weißen Feststoff ergab. ^{1}H NMR (D_2O) ? 2,66 (m, 8H), 3,11 (m, 8H), 3,76 (s, 4H), 4,45 (s, 8H), 7,26–7,29 (m, 8H), 7,78 (t, 2H, J = 7,5 Hz): Massenspektrum (FAB); m/e (relative Intensität); 595 (M + HBr, 9), 593 (M + HBr, 9), 515 (M + 1), 100); $C_{30}H_{54}N_8Br_6O_3$ erfordert: C, 34,18; H, 5,16; N, 10,63; Festgestellt: C, 34,43; H, 5,28; N, 10,15.

BEISPIEL 8

8-Diethoxyphosphoryl-4,12-bis(p-toluolsulfonyl)-1-oxa-4,8,12-triazatetradecan

[0069] Einer gerührten Lösung von N-Diethoxyphosphoryl-N',N''-bis(p-toluolsulfonyl)-3,3'-iminobispropylamin (2,9 g, 5 mmol) in DMF (150 ml), die Cäsiumcarbonat (4,1 g, 13 mmol, 2,5 Äq.) enthielt und unter Argon bei 55°C gehalten wurde, wurde eine Lösung von 2-Bromethyleter (Aldrich, 1,16 g, 5 mmol) in DMF (75 ml) über einen Zeitraum von 16 bis 20 Stunden hinweg zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde bei 55°C insgesamt 30 Stunden lang gerührt, durfte sich dann auf Raumtemperatur abkühlen und wurde unter reduziertem Druck bis zur Trockenheit eingedampft. Der braune Rückstand wurde in Dichlormethan (150 ml) und Kochsalzlösung (150 ml) verteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, dann getrocknet (Na_2SO_4) und in vacuo eingedampft, was das Rohprodukt als ein gelbes Öl ergab. Die Säulenchromatographie unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol (97/3) als dem Elutionsmittel ergab 8-Diethoxyphosphoryl-4,12-bis(p-toluolsulfonyl)-1-oxa-4,8,12-triazatetradecan (1,1 g, 79%) als ein farbloses Öl.

4,12-Bis(p-toluolsulfonyl)-1-oxa-4,8,12-triazatetradecan

Unter Anwendung der allgemeinen Verfahrensweise aus Beispiel 1e:

[0070] 8-Diethoxyphosphoryl-4,12-bis(p-toluolsulfonyl)-1-oxa-4,8,12-triazatetradecan (750 mg) ergab 4,12-bis(p-toluolsulfonyl)-1-oxa-4,8,12-triazatetradecan (410 mg, 69%) als einen weißen Feststoff.

8,8'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)]bis[4,12-bis-(p-toluolsulfonyl)-1-oxa-4,8,12-triazatetradecan]

Unter Anwendung der allgemeinen Verfahrensweise aus Beispiel 1f:

[0071] 4,12-Bis(p-toluolsulfonyl)-1-oxa-4,8,12-triazatetradecan (403 mg, 0,79 mmol) und α,α'-Dibrom-p-xylol (105 mg, 0,40 mmol) ergaben 8,8'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)]-bis[4,12-bis-(p-toluolsulfonyl)-1-oxa-4,8,12-triazatetradecan] (393 mg, 89%) als einen weißen Feststoff.

Synthese der Verbindung J

8,8'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)]bis-1-oxa-4,8,12-triazatetradecanhexahydrobromidtrihydrat

[0072] Einer Lösung von 8,8'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)]bis[4,12-bis(p-toluolsulfonyn-1-oxa-4,8,12-triazatetradecan] (250 mg) in Essigsäure (2,5 ml) wurde Hydrobromsäure (Aldrich, 48% wässrig, 1,5 ml) zugegeben und das Gemisch unter Refluxieren und Rühren für 18 Stunden erhitzt. Das Gemisch durfte sich abkühlen, woraufhin zur Ausfällung des Produkts Ether (50 ml) zugegeben wurde. Der weiße Feststoff durfte sich am Boden des Kolbens absetzen, woraufhin die Überstandslösung abgeschöpft wurde. Der Feststoff wurde dann mittels dreimaligem Dekantieren mit Ether gewaschen und die verbliebenen Etherspuren durch Eindampfen unter reduziertem Druck entfernt und über Nacht in vacuo getrocknet, was 8,8'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)]-bis-1-oxa-4,8,12-triazatetradecanhexahydrobromidtrihydrat als einen weißen Feststoff (221 mg, 62%) ergab. ^{1}H NMR (D_2O) δ 2,05 (m, 8H), 3,15–3,35 (m, 24H), 3,75 (m, 8H), 4,25 (s, 4H), 7,55 (s, 4H). Massenspektrum (FAB); m/e (relative Intensität); 587 (M + HBr, 49), 585 (M + HBr, 49), 506 (M + 1, 100), 307 (41). $C_{28}H_{64}N_6Br_6O_5$ erfordert: C, 32,20; H, 6,18; N, 8,05; Br, 45,91. Festgestellt: C, 31,73; H, 5,86; N, 7,42; Br. 46,59.
[0073] Die allgemeinen Reaktionsschemata sind in den Blättern 1 bis 6 im Anhang veranschaulicht.
[0074] Die Verbindungen der Erfindung wurden in einem Screening-Test mittels der MTT-Methode getestet (J. Virol. Methods 120: 309–321 [1988]). Die MT-4-Zellen (2,5 × 10^4/Well) wurden mit HIV-1 (HTLV-IIIB) oder HIV-2 (LAV-2 ROD) bei einer Konzentration von 100 $CCID_{50}$ provoziert und in Gegenwart verschiedener Konzentrationen der Testverbindungen inkubiert, die sofort nach der Provokation mit dem Virus zugegeben wurden. Nach 5-tägiger Kultur bei 37°C in einem CO_2-Inkubator wurde die Anzahl der lebensfähigen Zellen mittels der MTT-(Tetrazolium)-Methode ausgewertet. Die antivirale Aktivität und Zytotoxizität der Verbindungen sind in der nachstehenden Tabelle als IC_{50} (µg/ml) bzw. CC_{50} (µg/ml) angegeben. Der potentielle therapeutische Nutzen wurde durch Errechnen eines Selektivitäts-Index (SI) entsprechend dem Verhältnis von CC_{50} zu IC_{50} ausgewertet. Die Ergebnisse für die Verbindungen der Erfindung sind nachstehend in Tabelle 1 gezeigt.
[0075] Verbindung K ist 1,1'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)]bis-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecanoctahydrobromiddihydrat (siehe WO 93/12096).

Tabelle 1

	HIV-I (III_B)			HIV-2 (ROD)		
CMPD	IC_{50} µg/ml	CC_{50} µg/ml	SI	IC_{50} µg/ml	CC_{50} µg/ml	SI
A	0,719	>250	348	3,51	>250	71
B	0,89	12,52	14	-	-	-
C	3,57	229	64	9,74	>250	26
D	>218	>218	<1	>250	>250	<1
E	0,0014	>250	$1,76x10^3$	0,001	>250	$2,47x10^5$
F	0,59	199	336	1,68	171	102
G	0,62	6,0	10	0,15	4,71	31
H	0,104	32,11	309	0,0027	30,70	$1,12x10^4$
I	4,62	>250	>54	2,15	>250	>116
K	0,0068	>250	$3,37x10^4$	0,009	>250	$2,79x10^4$

[0076] Die Verbindungen wurden außerdem zur Bestimmung ihrer Verteilungskoeffizienten zwischen Octanol und Wasser in standardmäßigen Tests bei verschiedenen pH-Werten untersucht. Ein Verteilungskoeffizient größer als der Einheit bei pH 7–9 wird allgemein als ein guter Indikator dafür erachtet, dass die Verbindung durch den oberen Gastrointestinaltrakt bei oraler Dosierung absorbiert werden wird. Bestimmte Verbindungen der Erfindung zeigen eine sehr signifikante Aktivität gegen HIV in Kombination mit guten Verteilungskoeffizienten, und sind daher für die orale Verabreichung indiziert.

Verbindung	Octanol/Puffer-Verteilungskoeffizienten		
	pH 7	pH 8	pH 9
A		0,109	5,17
B	0,1	3,87	29,14
C		0,11	0,87
D		0,025	0,23
E	0,004	0,036	3,012
I	0,003	0,012	0,739
K	0,0016	0,005	0,16

[0077] Die Verbindungen der Formel I können in Form der freien Base oder in Form eines pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalzes oder Metallkomplexes verabreicht werden. Solche Salze und Komplexe können in herkömmlicher Weise hergestellt werden, wie in den Beispielen beschrieben, und zeigen dieselbe Größenordnung an Aktivität wie die freien Basen. Die die Verbindungen der Formel I enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzungen können in herkömmlicher Weise hergestellt werden, d. h. als Wirkstoff in Verbindung mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger oder Verdünnungsmittel. Einheiten-Dosierungsformen enthalten zum Beispiel etwa 0,5 mg bis etwa 100 mg einer Verbindung der Formel I in Form der freien Base oder eines pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalzes. Pharmazeutische Zusammensetzungen für die orale Verabreichung sind wohlbekannt und können gemäß allgemein bekannter Prinzipien formuliert werden. Solche Zusammensetzungen können in fester Form als Tabletten, Kapseln oder Dragees oder in flüssiger Form als Sirup oder Suspension bereitgestellt werden.

Patentansprüche

1. Verknüpfte cyclische Polyamin-Verbindungen der allgemeinen Formel 1,

V-R-A-R'-W (I)

worin jedes von V und W unabhängig ein b cyclisches oder tricyclisches verschmolzenes Ringsystem ist, das lediglich Kohlenstoff- und Stickstoffatome im Ring enthält und 10 bis 20 Ringglieder und 3 bis 6 Amin-Stickstoffe aufweist, die durch 2 oder mehr Kohlenstoffatome voneinander beabstandet sind, und wobei ein verschmolzener Ring im bicyclischen System, und jeder von zwei verschmolzenen Ringen im tricyclischen System unabhängig Phenylen oder Pyridinylen ist, und welches System wahlweise substituiert sein kann durch Halogen, Nitro, Carboxyl, Carboxamido, Sulfonsäure, Phosphat, Oxo, Hydroxy, Alkoxy, Thio oder Alkylthio,
A 1,3- oder 1,4-Phenylen ist, und
jedes von R und R' Methylen ist, das den Abstand zwischen den cyclischen Polyaminen und der Komponente A besetzt,
und deren Säureadditionssalze und Metallkomplexe.

2. Verbindung nach Anspruch 1, welche 7,7'-[1,4-Phenylenbis(methylen)]bis-3,7,11,17-tetraazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1, welche 7,7'-[1,4-Phenylenbis(methylen)]bis-[15-chloro-3,7,11,17-tetraazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien] ist.

4. Verbindung nach Anspruch 1, welche 7,7'-[1,4-Phenylenbis(methylen)]bis-[15-methoxy-3,7,11,17-tetraazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien] ist.

5. Verbindung nach Anspruch 1, welche 7,7'-[1,4-Phenylenbis(methylen)]bis-3,7,11,17-tetraazabicyclo[13.3.1]heptadeca-13,16-trien-15-on ist.

6. Verbindung nach Anspruch 1, welche 7,7'-[1,4-Phenylenbis(methylen)]bis-4,7,10,17-tetraazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien ist.

7. Verbindung nach Anspruch 1, welche 8,8'-[1,4-Phenylenbis(methylen)]bis-4,8,12,19-tetraazabicyclo[15.3.1]nonadeca-1(19),15,17-trien ist.

8. Verbindung nach Anspruch 1, welche 6,6'-[1,4-Phenylenbis(methylen)]bis-3,6,9,15-tetraazabicyclo[11.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien ist.

9. Verbindung nach Anspruch 1, welche 6,6'-[1,3-Phenylenbis(methylen)]bis-3,6,9,15-tetraazabicyclo[11.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien ist.

10. Verbindung nach Anspruch 1, welche 17,17'-[1,4-Phenylenbis(methylen)]bis-3,6,14,17,23,24-hexaazatricyclo[17.3.1.$1^{8,12}$]tetracosa-1(23),8,10,12(24),19,21-hexan ist.

11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, welches Verfahren einen nukleophilen Angriff durch cyclische Polyamine V' und W' umfasst, die jeweils einen einzelnen ungeschützten Ringamin-Stickstoff, wobei alle anderen Amin-Stickstoffe geschützt sind, an einer Verbindung aufweisen der Formel III

X-R-A-R'-X (III)

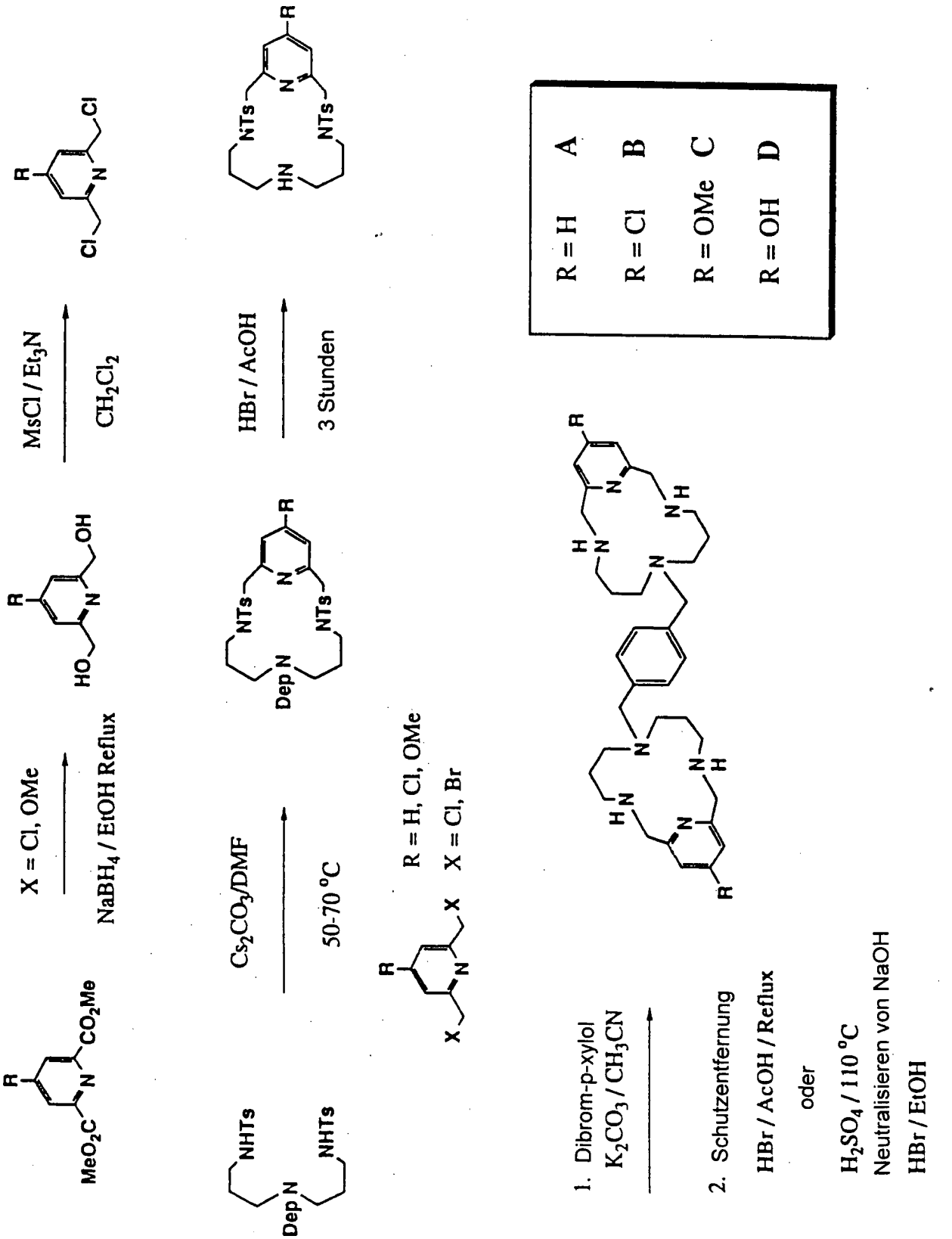
worin R, R' und A wie oben definiert sind, und
jedes X ein aktiver Substituent ist, welcher durch die ungeschützten Stickstoffe der Polyamine V' und W' verdrängt werden kann und vorzugsweise gewählt ist aus Br, Cl, I, Methansulfonat, 4-Tolylsulfonat und Trifluormethansulfonat,
und anschließend Entschützen der Ringamin-Stickstoffe.

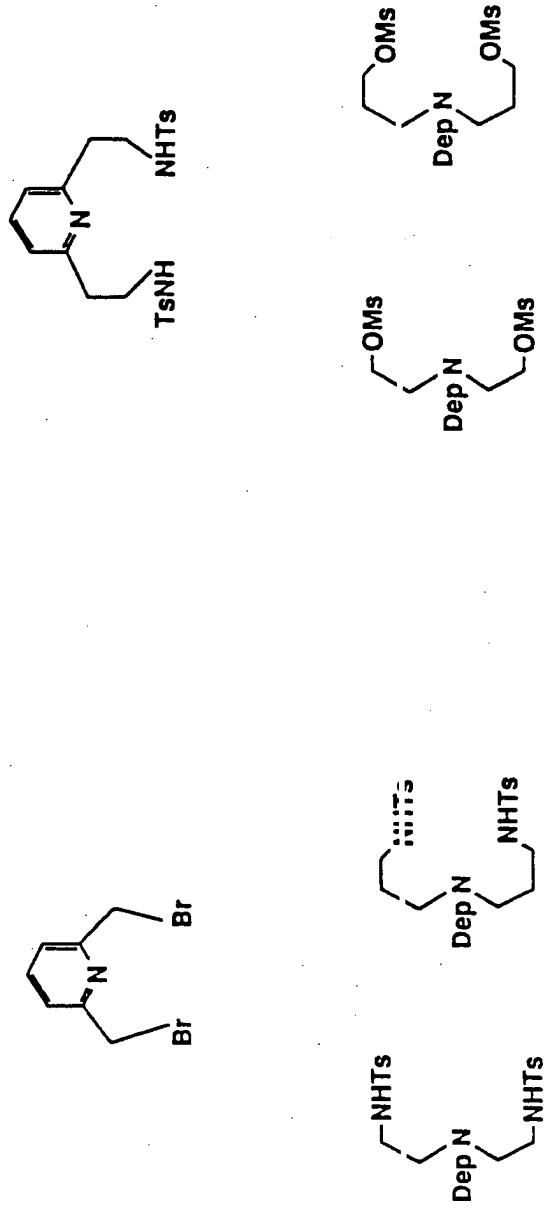
12. Pharmazeutische Zusammensetzung, die gegen HIV wirksam ist, umfassend als einen Wirkstoff eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, in Verbindung oder Mischung mit einem pharmazeutisch geeigneten Verdünnungsmittel oder Träger.

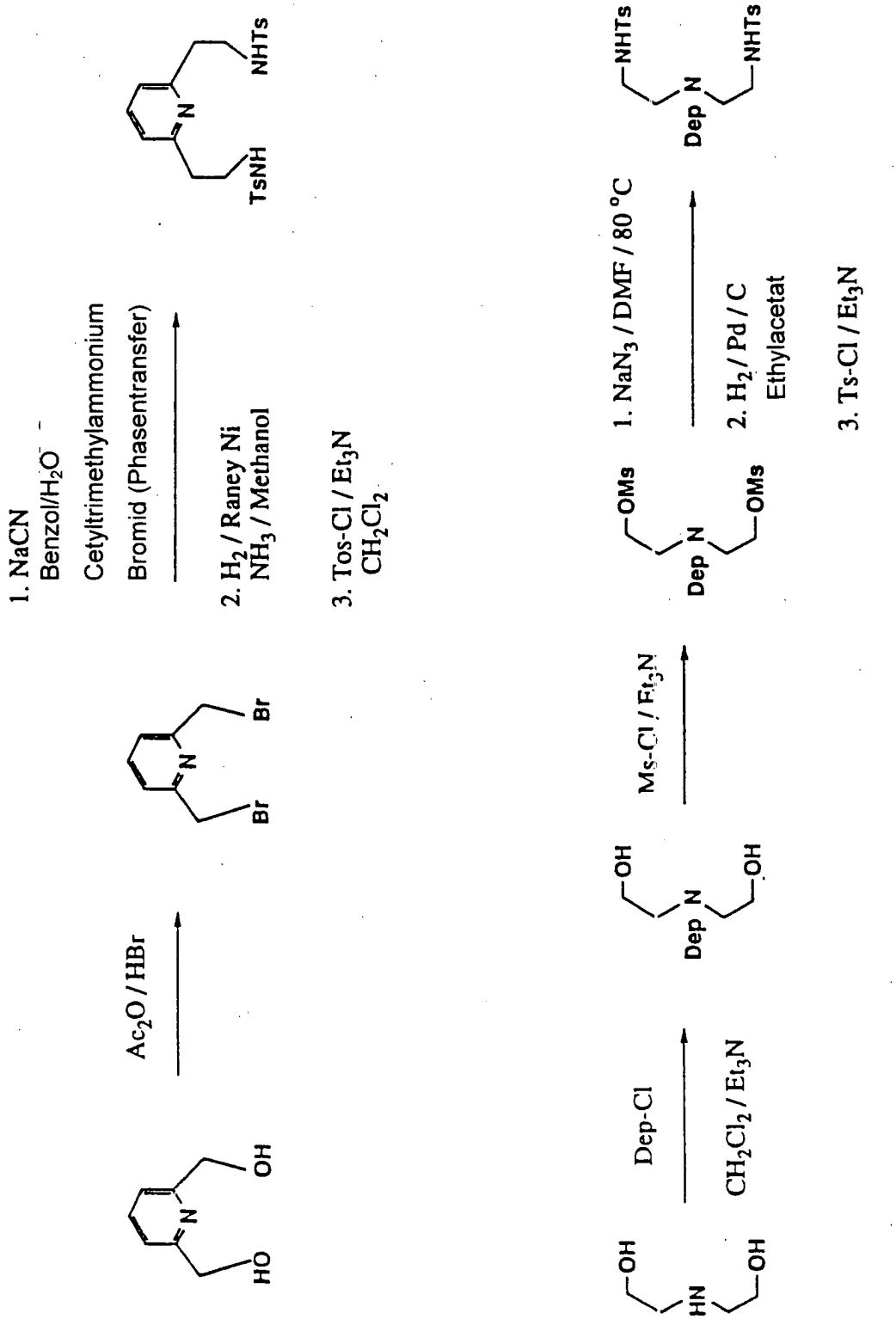
13. Zusammensetzung nach Anspruch 12, in Einheiten-Dosierungsform.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen




NHTs
N
TsNH
OMs
Dep N
OMs
OMs
Dep N
OMs
Br
N
Br
NHTs
Dep N
NHTs
NHTs
Dep N
NHTs


HO
OH
N
Ac2O / HBr
Br
Br
N
1. NaCN
Benzol/H2O
Cetyltrimethylammonium
Bromid (Phasentransfer)
2. H2 / Raney Ni
NH3 / Methanol
3. Tos-Cl / Et3N
CH2Cl2
TsNH
NHTs
N
HN
OH
OH
Dep-Cl
CH2Cl2 / Et3N
Dep N
OH
OH
Ms-Cl / Et3N
Dep N
OMs
OMs
1. NaN3 / DMF / 80 °C
2. H2 / Pd / C
Ethylacetat
3. Ts-Cl / Et3N
Dep N
NHTs
NHTs

OMs
Dep N
OMs
+
TsNH
NHTs
N
Cs_2CO_3 / DMF
55 °C / 30 Stunden
TsNH
NHTs
N
Dep
HBr / AcOH
Raumtemp./ 2,5 Std.
TsNH
NHTs
N
H
1. p-Xyloldibromid
K_2CO_3 / Acetonitril
2. H_2SO_4 / 110 °C / 3 h
Neutralisieren von NaOH
HBr / EtOH
8 HBr 4 H_2O

E

NHTs
Dep N
NHTs
Cs2CO3/DMF
50-70 °C
Br
O
Br
NTs
Dep N
O
NTs
HBr / AcOH
3 Stunden
NTs
HN
O
NTs
NTs
HN
O
1. Dibrom-p-xylol
K2CO3 / CH3CN
2. 48 % HBr (aq)
AcOH / reflux
oder
Na / Hg / Na2HPO4
MeOH / THF / Reflux
6 HBr 3 H2O
J