



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 32 891 T2** 2009.03.19

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 289 968 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 32 891.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/FR01/01837**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 945 420.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/096318**

(86) PCT-Anmeldetag: **13.06.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **20.12.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.03.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **20.02.2008**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **19.03.2009**

(51) Int Cl.⁸: **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)

(30) Unionspriorität:

0007507 13.06.2000 FR

(73) Patentinhaber:

**Centre National de la Recherche Scientifique,
Paris, FR; Immupharma (France) SA, Paris, FR**

(74) Vertreter:

Buschhoff-Hennicke-Althaus, 50672 Köln

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**RODRIGUEZ, Marc, F-67000 Strasbourg, FR;
GUICHARD, Gilles, F-67202 Wolfisheim, FR;
PLAUE, Serge, F-67500 Marienthal, FR; SEMETEV,
Vincent, F-67000 Strasbourg, FR; SCHAFFNER,
Arnaud-Pierre, F-67115 Plobsheim, FR; BRIAND,
Jean-Paul, F-67000 Strasbourg, FR**

(54) Bezeichnung: **ZYKLISCHE HARNSTOFFVERBINDUNGEN UND VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG**

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] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist ein neues Verfahren zur Herstellung von zyklischen Harnstoffverbindungen und neuen zyklischen Harnstoffverbindungen.

[0002] Die Synthese und die Anwendungen substituierter Harnstoffe erfahren seit einigen Jahren einen großen Aufschwung. Insbesondere die zyklischen Harnstoffe sind in einer gewissen Anzahl von aktiven Bestandteilen vorhanden, die derzeit von der pharmazeutischen Industrie entwickelt werden, wie den HIV-Proteaseinhibitoren oder auch den Faktor-Xa-(fXa)-Inhibitoren. Die in der Literatur (WO 93/07128, WO 96/29329, WO 97/08150, WO 98/20009) beschriebenen zyklischen Harnstoffe besitzen im Allgemeinen Zyklen mit 5, 6, 7 oder 8 Atomen. Diese Zyklen können manchmal ein zusätzliches Heteroatom, wie etwa ein Stickstoffatom, anschließend an die Harnstofffunktion enthalten (Sham et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1996, 39, 392–397). Der Harnstoffzyklus der biologisch aktiven zyklischen Harnstoffe, die in der Literatur beschrieben sind, wird als Plattform für die eingeschränkte Konformation verwendet, auf der die pharmakophoren Gruppen angeordnet sind, die zum Erkennen der HIV-Protease dienen. Es ist daher wichtig, über eine Synthesemethode zu verfügen, die ausreichend flexibel ist, um die leichte Einführung einer molekularen Diversität im Bereich der pharmakophoren Gruppen sowie im Bereich der Position dieser Gruppen auf dem Zyklus zu ermöglichen. Die in der Literatur beschriebenen zyklischen Harnstoffe werden im Allgemeinen aus entsprechenden Diaminen durch intramolekulare Zyklisierung der Diamine mit Hilfe eines Carbonylierungsmittels, wie dem Carbonyldiimidazol, hergestellt. Die Alkylierung von Harnstoffen, die mit Alkyldihalogeniden N,N'-disubstituiert wurden, zur Herstellung von zyklischen Harnstoffen wurde ebenfalls beschrieben (WO 96/00708 und WO 93/07128).

[0003] Im Rahmen der Forschung, die darauf gerichtet ist, neue Verbindungen mit immunomodulatorischer Aktivität zu entwickeln, hat das anmeldende Unternehmen bereits eine einfache und effiziente Methode entwickelt, die die Herstellung neuer stabiler aktivierter Carbamidsäurederivate aus einem N-geschützten Aminosäurederivat ermöglicht, die drei Schritte umfasst:

- a) einen Schritt der Transformation der -COOH-Gruppe des N-geschützten Aminosäurederivats (α -, β -, γ - und δ -Aminosäuren) in eine -CON₃-Gruppe, um ein Acylazid zu erhalten,
- b) einen Schritt der Transformation der -CON₃-Gruppe des Acylazids in eine -NCO-Gruppe, um ein Isocyanat zu erhalten,
- c) einen Schritt der Behandlung des Isocyanats, um das oben genannte stabile Carbamidsäurederivat zu erhalten.

[0004] Der Begriff „Carbamidsäurederivat“ ist in weiterem Sinn zu interpretieren, wie ihn der Fachmann versteht, und bezeichnet insbesondere ein Peptid-, Polypeptid-, Protein-, Pseudopeptid- oder Oligoharnstoffderivat.

[0005] Die Carbamidsäurederivate sind stabile und kristalline Zwischenprodukte, die mit Aminen reagieren, um substituierte Harnstoffe zu bilden. Die Carbamidsäurederivate ermöglichen es auch, Peptide herzustellen, die Harnstoffmotive enthalten («Guichard et al., J. Org. Chem. 1999, 64, 8702–8705», und «Guichard et al., Tetrahedron Letter, 2000, 41, 1553–1557»).

[0006] Einer der Aspekte der Erfindung ist es, ein neues Verfahren zur Herstellung von zyklischen Harnstoffverbindungen vorzuschlagen.

[0007] Einer der anderen Aspekte der Erfindung ist es, ein neues Verfahren zur Herstellung von zyklischen Harnstoffverbindungen vorzuschlagen, das es ermöglicht, leicht und in sehr wenigen Schritten eine große molekulare Diversität an zyklischen Harnstoffverbindungen zu erhalten.

[0008] Einer der anderen Aspekte der Erfindung ist es, neue zyklische Harnstoffverbindungen vorzuschlagen.

[0009] Generell ist Aufgabe der Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von zyklischen Harnstoffverbindungen aus mindestens einem aktivierten Carbamidsäurederivat das eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion enthält, das einen Schritt der Zyklisierung durch Reaktion zwischen der primären oder sekundären Aminfunktion und der Carbamidsäurefunktion des oder der Carbamidsäurederivate umfasst.

[0010] Mit „aktiviertem Carbamidsäurederivat“ wird ein Carbamidsäurederivat, insbesondere ein Carbamat, bezeichnet, das eine primäre oder sekundäre Aminfunktion enthält, die in der Lage ist, mit den primären oder sekundären Aminen in Gegenwart oder Abwesenheit einer Base in einem organischen Lösemittel zu reagieren.

[0011] Unter „nicht geschützter“ primärer oder sekundärer Aminfunktion wird eine freie primäre oder sekundäre Aminfunktion verstanden, das heißt, eine, die in der Lage ist, mit einer anderen chemischen Funktionsgruppe, und insbesondere mit einer Carbamidsäurefunktion zu reagieren. Die „nicht geschützte“ primäre oder sekundäre Aminfunktion kann im Folgenden auch als „freigesetzte“, „freie“ oder „entschützte“ primäre oder sekundäre Aminfunktion bezeichnet werden.

[0012] Im Folgenden wird unter „aktiviertem Carbamidsäurederivat, das eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion enthält“ auch verstanden:

- ein oligomeres Carbamidsäurederivat, im Folgenden auch als „aktiviertes homo-oligomeres Carbamidsäurederivat“ oder „homo-oligomeres Derivat“ oder «aktiviertes heterooligomeres Carbamidsäurederivat“ oder „hetero-oligomeres Derivat“ bezeichnet, oder,
- ein monomeres Carbamidsäurederivat, das einem aktivierten nicht homo-oligomeren Carbamidsäurederivat oder einem aktivierten nicht hetero-oligomeren Carbamidsäurederivat entspricht.

[0013] Das oder die aktivierten homo-oligomeren und/oder hetero-oligomeren Carbamidsäurederivate werden am Ende einer oder mehrerer Homo-oligomerisations- und/oder Hetero-Oligomerisationsreaktionen mindestens eines aktivierten monomeren Carbamidsäurederivats erhalten. Die Homo-oligomerisations- und/oder Hetero-Oligomerisationsreaktionen können im Folgenden auch als „intermolekulare Reaktionen“ bezeichnet werden.

[0014] Unter „Schritt der Zyklisierung“ ist ein Schritt der intramolekularen Zyklisierung oder ein Schritt der intermolekularen Zyklisierung zu verstehen.

[0015] Eine intramolekulare Zyklisierung findet durch Reaktion zwischen der nicht geschützten primären oder sekundären Aminfunktion des aktivierten Carbamidsäurederivats und seiner Carbamidsäurefunktion statt.

[0016] Eine intermolekulare Zyklisierung findet statt durch Reaktion zwischen:

- der nicht geschützten primären oder sekundären Aminfunktion eines aktivierten Carbamidsäurederivats (als Derivat 1 bezeichnet) und der Carbamidsäurefunktion eines anderen aktivierten Carbamidsäurederivats (als Derivat 2 bezeichnet), und,
- der nicht geschützten primären oder sekundären Aminfunktion des Derivats 2 der Carbamidsäure und der Carbamidsäurefunktion des Derivats 1 der Carbamidsäurefunktion.

[0017] Es kann ein Verfahren zur Herstellung von zyklischen Harnstoffverbindungen verwendet werden, umfassend:

- einen Schritt zum Erhalten mindestens eines aktivierten Carbamidsäurederivats, das eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion enthält, aus mindestens einem stabilen aktivierten Carbamidsäurederivat, das eine durch eine Schutzgruppe geschützte Aminfunktion enthält, durch selektive Freisetzung der geschützten Aminfunktion des oder der stabilen aktivierten Carbamidsäurederivats (Carbamidsäurederivate), durch Spaltung oder Transformation der Schutzgruppe,
- einen Schritt der Zyklisierung durch Reaktion zwischen der nicht geschützten primären oder sekundären Aminfunktion mindestens eines aktivierten Derivats, das am Ende des Schritts der selektiven Freisetzung erhalten wird, und der Carbamidsäurefunktion des Derivats oder der Derivate.

[0018] Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform des Verfahrens gemäß der Erfindung ist der Schritt der Zyklisierung eine intramolekulare Zyklisierung zwischen der nicht geschützten primären oder sekundären Aminfunktion eines aktivierten Derivats, das am Ende des Schritts der selektiven Freisetzung erhalten wird, und seiner Carbamidsäurefunktion.

[0019] Unter „Schutzgruppe“ wird eine Gruppe verstanden, die die Aminfunktion des aktivierten Carbamidsäurederivats schützt, um sie insbesondere zu daran zu hindern, mit anderen chemischen Funktionsgruppen bei der Synthese des Derivats zu reagieren.

[0020] Mit „stabiles aktiviertes Carbamidsäurederivat“ wird ein isolierbares, aufreinigbares und für einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten ohne nennenswerten Abbau (bevorzugt bei 4°C) lagerbares Carbamidsäurederivat bezeichnet. Die Stabilität kann zum Beispiel mit dem folgenden Test gemessen werden: Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPCL), Dünnschichtchromatographie (DC), kernmagnetische Resonanz (NMR) oder Infrarot (IR).

[0021] Unter „selektiver Freisetzung“ der geschützten Aminfunktion ist eine Freisetzung zu verstehen, die es

ermöglicht, nur die geschützte Aminfunktion des stabilen aktivierten Carbamidsäurederivats freizusetzen, ohne die Carbamidsäurefunktion des Derivats zu verändern. Im Folgenden kann der Schritt der „selektiven Freisetzung“ auch als „selektive Entschützung“ bezeichnet werden.

[0022] Der Schritt der Freisetzung oder der selektiven Entschützung der durch eine Schutzgruppe geschützten Aminfunktion ist abhängig von:

- der Schutzgruppe, die verwendet wurde, um die Aminfunktion zu schützen, und
- dem Reagens, das bei der Entschützung oder Freisetzung der Aminfunktion verwendet wurde.

[0023] Die Freisetzung einer Aminfunktion durch Spaltung der Schutzgruppe oder durch Transformation der Schutzgruppe, wird gemäß den herkömmlichen Methoden durchgeführt, die in der Literatur beschrieben sind.

[0024] Ein stabiles aktiviertes Carbamidsäurederivat, das eine durch eine Schutzgruppe geschützte Aminfunktion enthält, wird aus einem Aminosäurederivat erhalten, worin die Aminogruppe durch ein Verfahren, wie oben beschrieben, geschützt ist, und dessen drei Schritte die folgenden sind:

- Transformation der -COOH-Gruppe des N-geschützten Aminosäurederivats in eine -CON₃-Gruppe, um ein Acylazid zu erhalten,
- Transformation der -CON₃-Gruppe des Acylazids in eine -NCO-Gruppe, um ein Isocyanat zu erhalten,
- Behandlung des -NCO-Isocyanats, um das oben genannte stabile Carbamidsäurederivat zu erhalten.

[0025] Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform des Verfahrens zur Herstellung der Erfindung die nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion des aktivierten Carbamidsäurederivats in:

- (1) freier Form und/oder,
- (2) in protonierter Form, insbesondere in Form von Salz, vorliegt.

[0026] Als Beispiel für ein aktiviertes Carbamidsäurederivat, das eine primäre oder sekundäre Aminfunktion in protonierter Form, insbesondere in Form eines Salzes enthält, kann insbesondere ein Acetatsalz, ein Hydrochloridsalz oder ein Trifluoracetatsalz zitiert werden.

[0027] Das aktivierte Carbamidsäurederivat, das eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion in protonierter Form enthält, kann isoliert werden, während das aktivierte Carbamidsäurederivat, das eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion in freier Form enthält, nicht isoliert werden kann: in letztgenanntem Fall findet der Schritt der Zyklisierung unmittelbar nach dem Erhalten mindestens eines aktivierten Carbamidsäurederivats, das eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion enthält, statt.

[0028] Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung umfasst das Verfahren zur Herstellung von zyklischen Harnstoffverbindungen im Verlauf oder am Ende des Schritts der selektiven Freisetzung einen Schritt der Homo-Oligomerisation und/oder der Hetero-Oligomerisation zwischen:

- der nicht geschützten primären oder sekundären Aminfunktion eines Moleküls des aktivierten Carbamidsäurederivats und der Carbamidsäurefunktion eines anderen Moleküls des aktivierten Carbamidsäurederivats und/oder,
- zwischen der nicht geschützten primären oder sekundären Aminfunktion eines Moleküls des aktivierten Carbamidsäurederivats und der Carbamidsäurefunktion eines Moleküls eines anderen aktivierten Carbamidsäurederivats, um mindestens ein homo-oligomeres und/oder hetero-oligomeres Carbamidsäurederivat zu erhalten, das eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion enthält.

[0029] Somit umfasst das Verfahren zur Herstellung der Erfindung gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform des Verfahrens im Verlauf oder am Ende des Schritts zur selektiven Freisetzung:

- einen Schritt der Homo-Oligomerisation zwischen der nicht geschützten primären oder sekundären Aminfunktion eines Moleküls des aktivierten Carbamidsäurederivats und der Carbamidsäurefunktion eines anderen Moleküls des aktivierten Carbamidsäurederivats, um mindestens ein homo-oligomeres Carbamidsäurederivat zu erhalten, das eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion enthält, oder
- mindestens einen Schritt der Homo-Oligomerisation zwischen der nicht geschützten primären oder sekundären Aminfunktion eines Moleküls eines aktivierten Carbamidsäurederivats und der Carbamidsäurefunktion eines anderen Moleküls des aktivierten Carbamidsäurederivats, und mindestens einen Schritt der Hetero-Oligomerisation zwischen der nicht geschützten primären oder sekundären Aminfunktion eines Moleküls eines aktivierten Carbamidsäurederivats und der Carbamidsäurefunktion eines Moleküls eines anderen aktivierten Carbamidsäurederivats, um mindestens ein homo-oligomeres Derivat und mindestens ein hetero-oligomeres Carbamidsäurederivat, das eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion enthält, zu erhalten.

[0030] Somit können die bifunktionellen azyklischen Vorläufer, die im Verlauf oder am Ende der selektiven Freisetzung der geschützten Aminfunktion erhalten werden, nämlich die monomeren aktivierten Carbamidsäurederivate, die eine primäre oder sekundäre Aminfunktion in freier oder protonierter Form enthalten, vor dem Schritt der intramolekularen Zyklisierung, des intermolekularen Homo- und/oder Hetero-Oligomerisationsreaktionen unterzogen werden, um homo-oligomere und/oder hetero-oligomere bifunktionelle azyklische Vorläufer zu bilden. Die so erhaltenen homo-oligomeren und/oder hetero-oligomeren azyklischen Carbamidsäurederivate werden anschließend, genau wie die nicht homo- und/oder nicht hetero-oligomeren azyklischen Carbamidsäurederivate einer intramolekularen Zyklisierung (oder Makrozyklisierung) unterzogen, durch Reaktion ihrer nicht geschützten primären oder sekundären Aminfunktion mit ihrer Carbamidsäurefunktion, um homo-oligomere und/oder hetero-oligomere zyklischen Harnstoffe zu erhalten.

[0031] Damit jedoch die intermolekularen Homo-Oligomerisations- und/oder Hetero-Oligomerisationsreaktionen und die intramolekularen Zyklisierungsreaktionen stattfinden können, muss die freigesetzte primäre oder sekundäre Aminfunktion des aktivierten Carbamidsäurederivats in freier Form und nicht in protonierter Form vorliegen. Denn nur die primäre oder sekundäre Aminfunktion in freier Form kann durch intermolekulare Homo- oder Hetero-Oligomerisationsreaktion, oder durch intramolekulare Zyklisierung reagieren.

[0032] Somit können, wenn das aktivierte Carbamidsäurederivat, das am Ende des Schritts der selektiven Freisetzung erhalten wird, eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion in freier Form enthält, die Homo- und/oder Hetero-Oligomerisations- und intramolekularen Zyklisierungsreaktionen unmittelbar nach der Bildung des aktivierten Carbamidsäurederivats, das eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion in freier Form enthält, stattfinden, da die Aminfunktion in freier Form mit der aktivierten Carbamidsäuregruppe reagieren kann.

[0033] Wenn das aktivierte Carbamidsäurederivat, das am Ende des Schritts der selektiven Freisetzung erhalten wird, eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion in protonierter Form enthält, wird es notwendig sein, die protonierte Form desamins vorab in eine freie Form zu neutralisieren, damit die intermolekularen Homo-Oligomerisations- und/oder Hetero-Oligomerisationsreaktionen und die intramolekularen Zyklisierungsreaktionen stattfinden können.

[0034] Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform des Verfahrens zur Herstellung der zyklischen Harnstoffverbindungen wird, wenn das aktivierte Carbamidsäurederivat eine primäre oder sekundäre Aminfunktion in protonierter Form enthält, der Schritt der Homo-Oligomerisation und/oder der Hetero-Oligomerisation durchgeführt, indem die primäre oder sekundäre Aminfunktion in protonierter Form zu einer primären oder sekundären Aminfunktion in freier Form neutralisiert wird, um mindestens ein homo-oligomeres und/oder hetero-oligomeres Derivat zu erhalten, das eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion in freier Form enthält.

[0035] Gemäß einer anderen vorteilhaften Ausführungsform des Verfahrens zur Herstellung von zyklischen Harnstoffverbindungen wird, wenn das aktivierte Carbamidsäurederivat eine primäre oder sekundäre Aminfunktion in protonierter Form enthält, der Schritt der Zyklisierung durchgeführt, indem die primäre oder sekundäre Aminfunktion in protonierter Form zu einer primären oder sekundären Aminfunktion in freier Form neutralisiert wird.

[0036] Die Neutralisierung der Aminfunktion von der protonierten Form in eine freie Form wird insbesondere mit Hilfe einer Base durchgeführt, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Diisopropylethylamin, Triethylamin, Lutidin, Pyridin, 2,4,6-Collidin, N-Methylmorpholin, 2,6-Di-tert-butyl-4-methylpyridin oder deren Mischungen.

[0037] Überdies kann, um den Schritt der intramolekularen Zyklisierung der aktivierten oligomeren oder monomeren Carbamidsäurederivate, die eine primäre oder sekundäre Aminfunktion enthalten, durchzuführen, insbesondere ein Lösemittel, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetonitril (MeCN), Toluol, Pyridin, N,N-Dimethylformamid (DMF), Tetrahydrofuran (THF), Chloroform, Dichlormethan, 1a N-Methylpyrrolidon (NMP), Dimethylsulfoxid (DMSO), Ethylacetat, Methanol, Ethanol oder deren Mischungen verwendet werden.

[0038] Das Lösemittel, das verwendet wird, um den Schritt der Zyklisierung durchzuführen, wird im Folgenden als „Reaktionslösemittel“ oder „Zyklisierungslösemittel“ bezeichnet.

[0039] Somit wird der Schritt der intramolekularen Zyklisierung der aktivierten Carbamidsäurederivate, die eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion in protonierter Form enthalten, durchgeführt in Ge-

genwart von:

- einer Base, um die protonierte Form des Amins in eine freie Form zu neutralisieren, und
- des Reaktionslösemittels zur intramolekularen Zyklisierung, während der Schritt der intramolekularen Zyklisierung der aktivierten Carbamidsäurederivate, die eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion in freier Form enthalten, direkt mit Hilfe eines Reaktionslösemittels zur intramolekularen Zyklisierung ausgeführt wird.

[0040] Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform des Verfahrens der Erfindung wird der Schritt der intramolekularen Zyklisierung des aktivierten Carbamidsäurederivats, das eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion enthält, bei einer Temperatur von etwa -40°C bis etwa 40°C , insbesondere von etwa -20°C bis etwa 40°C , und bevorzugt von etwa 0°C bis etwa 20°C durchgeführt.

[0041] Gemäß einer anderen vorteilhaften Ausführungsform des Verfahrens der Erfindung liegt die Konzentration eines aktivierten Carbamidsäurederivats, das eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion in freier Form enthält, in einer Lösung, die ein Reaktionsmittel zur intramolekularen Zyklisierung enthält, bei etwa 10^{-6} M bis etwa 10 M, insbesondere bei etwa 10^{-5} M bis etwa 1 M, und bevorzugt bei etwa 10^{-4} M bis etwa 1 M.

[0042] Gemäß einer anderen vorteilhaften Ausführungsform des Verfahrens der Erfindung liegt die Konzentration eines aktivierten Carbamidsäurederivats, das eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion in protonierter Form enthält, in einer Lösung, die ein Reaktionsmittel zur intramolekularen Zyklisierung und eine Base enthält, bei etwa 10^{-6} M bis etwa 10 M, insbesondere bei etwa 10^{-5} M bis etwa 1 M, und bevorzugt bei etwa 10^{-4} M bis etwa 1 M.

[0043] Die Konzentration der Base in dem Reaktionslösemittel zur intramolekularen Zyklisierung liegt bei etwa 10^{-6} M bis etwa 10 M, insbesondere bei etwa 10^{-5} M bis etwa 1 M, und bevorzugt bei etwa 10^{-4} M bis etwa 1 M.

[0044] Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform des Verfahrens zur Herstellung der zyklischen Harnstoffverbindungen wird das aktivierte Carbamidsäurederivat, das eine geschützte Aminfunktion enthält, auf einem festen Träger synthetisiert und chemisch an den festen Träger gebunden, entweder (a) durch seine Aminfunktion, oder (b) durch seine Carbamidsäurefunktion, oder (c) durch jede andere funktionelle Gruppe, die in dem aktivierten Carbamidsäurederivat vorhanden ist.

[0045] Unter „festem Träger“ ist die Matrix zu verstehen, auf der die chemische Reaktion durchgeführt wird. Es handelt sich im Allgemeinen um ein unlösliches festes Polymer, das die Filtration oder die Zentrifugation und somit die Trennung der Reagenzien und des Produkts, das sich auf dem Harz gebildet hat, ermöglicht. Als Beispiel für einen festen Träger können Polystyrolharze, Polyacrylamid, Polyethylenglycol, Cellulose, Glas, Siliciumdioxid zitiert werden.

[0046] Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform des Verfahrens zur Herstellung der Erfindung, wenn das aktivierte Carbamidsäurederivat, das eine geschützte Aminfunktion enthält, chemisch an einen festen Träger gebunden ist:

- durch seine Aminfunktion, hat der Schritt der selektiven Freisetzung die Spaltung der Aminfunktion des Derivats, bezogen auf den Träger, zur Folge,
- durch seine Carbamidsäurefunktion, hat der Schritt der Zyklisierung die Spaltung der Carbamidsäurefunktion des Derivats, bezogen auf den Träger, zur Folge,
- durch eine funktionelle Gruppe, die weder die Aminfunktion noch die Carbamidsäurefunktion ist, wie etwa eine Hydroxylfunktion, eine Amidfunktion oder eine Carboxylfunktion, kann die Spaltung der funktionellen Gruppe, bezogen auf den Träger, im Verlauf oder am Ende eines der Schritte der selektiven Freisetzung oder der Zyklisierung stattfinden.

[0047] Gemäß einer anderen vorteilhaften Ausführungsform des Verfahrens zur Herstellung der Erfindung ist die Aminfunktion des aktivierten Carbamidsäurederivats geschützt in Form einer:

- Carbamatgruppe (ROCON-), worin R eine tert-Butyl-, 9-Fluorenylmethyl-, Benzyl-, Allyl-, tert-Butyldimethylsilyl-, Ethyl-, 2,2,2-Trichlorethyl-, 2-(Trimethylsilyl)ethylgruppe ist,
- tertiären Amingruppe der Formel $\text{R}'\text{N}<$, wenn die zu schützende Aminfunktion ein sekundäres Amin ist, oder der Formel $\text{R}'\text{R}''\text{N}-$, wenn die zu schützende Aminfunktion ein primäres Amin ist, wobei R' und R'' jeweils für eine Schutzgruppe stehen, die aus der Gruppe, bestehend aus Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 2,4-Dimethoxybenzyl, Diphenylmethyl, para-Methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxybenzyl oder 9-Phenyl-9-fluorenyl,

- Amid-,
- Nitro-,
- Azid-,
- Trityl-,
- ortho-(oder para)-Nitrophenylsulfonyl-,
- Tosyl-,
- Phtalimidgruppe, oder
- Cyano-Gruppe ausgewählt ist.

[0048] Die Freisetzung der Aminfunktion durch Spaltung der Schutzgruppe wird gemäß den herkömmlichen Methoden durchgeführt, die in der Literatur beschrieben sind. Diesbezüglich kann das Wert mit dem Titel „Protecting groups“ von P.J. Kocienski (Edition Thieme) zitiert werden, das eine erschöpfende Liste der Schutzgruppen der Aminfunktionen und Arten zu deren Entschützung darlegt.

[0049] Als Beispiel kann insbesondere zitiert werden:

- die Entschützung der tert-Butoxycarbonylgruppe (ROCO- mit R = tert-Butylgruppe) (auch Boc-Gruppe genannt) unter azider Bedingung (Trifluoressigsäure oder eine Chlorwasserstoffsäurelösung in 3 bis 4 M organischem Lösemittel), die zum Erhalten des entsprechendenamins in Form von Trifluoracetatsalz oder Hydrochloridsalz führt,
- die Entschützung der Benzyloxycarbonylgruppe (ROCO- mit R = Benzylgruppe) (auch Z-Gruppe genannt) oder der tertiären Amine (der Formel R'N< oder R'R"N-), die eine oder zwei Benzylgruppen enthalten, durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Pd/C, mit oder ohne Zugabe einer Säure, um das freigesetzte primäre oder sekundäre Amin zu protonieren oder nicht zu protonieren.

[0050] Die Freisetzung der Aminfunktion durch Transformation einer chemischen Gruppe, die als versteckte Form desamins dient, wie etwa eine Nitro-, Cyano, Amid- oder Azidgruppe, wird insbesondere in den nachfolgenden Beispielen beschrieben. Diese Beispiele sind jedoch nicht beschränkend, da es eine große Anzahl an Methoden gibt, die es ermöglichen, die Transformationen, die nachfolgend beschrieben sind, zu realisieren („Textbook of Practical Organic Chemistry“ von Vogel, (5. Auflage), 1989).

[0051] Die Freisetzung der Aminfunktion kann durch Reduktion der Nitro- oder Cyanogruppen zu Amin, zum Beispiel durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Pd/C bzw. PtO₂, durchgeführt werden.

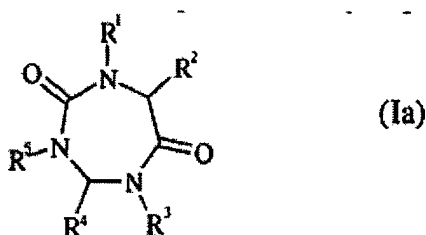
[0052] Die Transformation einer Amidgruppe in eine Amingruppe kann durch Hoffmann-Abbau durchgeführt werden, zum Beispiel durch Behandlung des Amids mit Iodbenzyl-bis-trifluoracetat in einer Wasser/Acetonitril-Mischung.

[0053] Die Reduktion einer Azidgruppe in eine Amingruppe kann durch verschiedene Methoden durchgeführt werden, zum Beispiel durch katalytische Hydrierung oder durch eine Behandlung mit Lithiumaluminiumhydrid.

[0054] Aufgabe der Erfindung sind ebenfalls zyklischen Harnstoffverbindungen, die einen Zyklus umfassen, der mindestens 7 Atome, insbesondere 7 bis 50 Atome, und bevorzugt 7 bis 20 Atome aufweist, wobei der Zyklus mindestens eine Amidfunktion und mindestens eine Harnstofffunktion umfasst, wobei jede Amidfunktion oder Harnstofffunktion von der nächstliegenden benachbarten Amid- oder Harnstofffunktion durch mindestens ein Kohlenstoffatom und insbesondere durch 1 bis 4 Kohlenstoffatome getrennt ist.

[0055] Aufgabe der Erfindung sind insbesondere zyklische Harnstoffverbindungen, die einen Zyklus umfassen, der mindestens 7 Atome, insbesondere 7 bis 20 Atome, und bevorzugt 7 bis 10 Atome aufweist, wobei der Zyklus eine Amidfunktion und eine Harnstofffunktion umfasst, die voneinander durch mindestens ein Kohlenstoffatom, und insbesondere durch 1 bis 4 Kohlenstoffatome getrennt sind.

[0056] Diesbezüglich betrifft die Erfindung zyklische Harnstoffverbindungen der Formel (Ia):



worin die Gruppen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 jeweils und unabhängig voneinander stehen können für:

- einen Wasserstoff,
- ein Halogen,
- die geschützte oder nicht geschützte Seitenkette einer Aminosäure, die aus den natürlichen oder künstlichen Aminosäuren ausgewählt ist,
- eine lineare oder verzweigte C_1 - C_{20} -Alkylgruppe, die nicht substituiert ist oder durch einen oder mehrere Substituenten substituiert ist, darunter: $-\text{COOR}_a$, $-\text{CONHR}_a$, $-\text{OR}_a$, $-\text{NHR}_a$, $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}_a$, $-\text{NHCOOR}_a$, eine Aryl- oder Heteroarylgruppe, deren zyklische Struktur 5 bis 20 Kohlenstoffatome enthält, ein Halogenatom, eine $\text{R}'''\text{CO}$ -Gruppe, wobei die R''' -Gruppe 1 bis 10 Kohlenstoffatome umfasst, eine Nitril-, Guanidin- oder Nitrogruppe,
- eine Arylgruppe, deren Zyklusstruktur 5 bis 20 Kohlenstoffatome enthält, die durch die oben genannten Substituenten sowie durch die Cyano- oder Amidgruppen substituiert oder nicht substituiert ist,
- eine C_1 - C_6 -Alkenyl- oder C_1 - C_6 -Alkynylgruppe,
- eine Sulfonylgruppe (R_cSO_2)
- eine Acylgruppe (R_cCO)
- eine OR_b -Gruppe
- eine NH_2 -Gruppe
- COOR_b
- CONHR_b
- $\text{CH}_2\text{CONH}_2\text{R}_a$

und wobei R_a und R_b unabhängig voneinander für einen Wasserstoff, eine Allyl-, Benzyl-, t-Butyl-, Fluorenylmethyl-, Benzyloxymethyl-, tert-Butyldimethylsilyl-, 2-Ethoxyethyl-, Methoxymethyl-, 2-Methoxyethoxymethyl-, Tetrahydropyran-2-yl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, 2-(Trimethylsilyl)ethyl-, Trityl-, 2,2,2-Trichlorethyl-, Tosyl-, ortho(oder para)-Nitrophenylsulfonylgruppe, eine Alkylgruppe, die 1 bis 20 Kohlenstoffatome aufweist, oder eine Arylgruppe stehen, deren Zyklusstruktur 5 bis 20 Kohlenstoffatome aufweist, wobei R_c für eine Alkylgruppe, die 1 bis 20 Kohlenstoffatome aufweist, oder für eine Arylgruppe, deren Zyklusstruktur 5 bis 20 Kohlenstoffatome enthält, oder für eine Heteroaryl-, Arylalkyl- oder Heteroarylalkylgruppe steht,

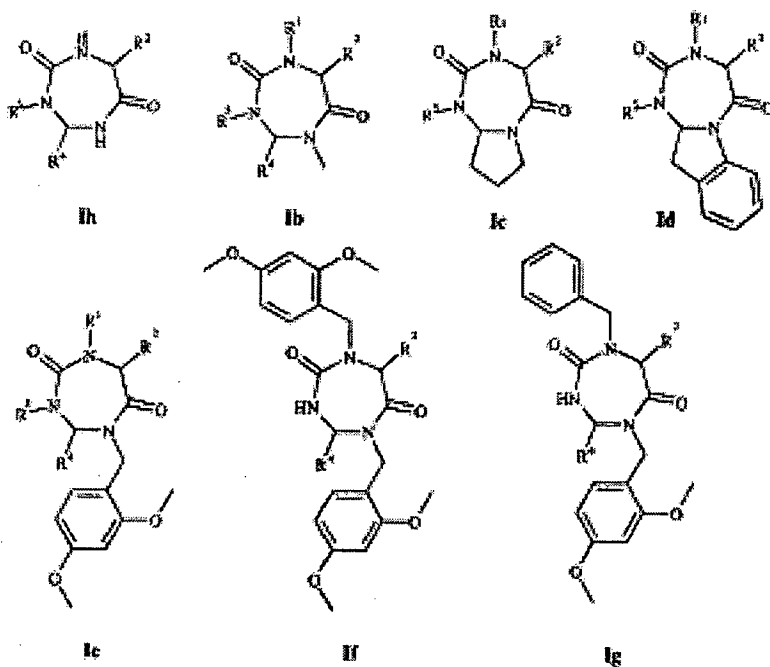
wobei die Gruppen R^1 , R^2 , R^3 und R^4 auch die folgenden intramolekularen Zyklisierungen bilden können:

1/ Zyklisierung zwischen R^1 und R^2 und/oder,

2/ Zyklisierung zwischen R^3 und R^4 ,

wobei die zyklischen Harnstoffverbindungen, wenn ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffe in der Formel (Ia) vorhanden sind, unabhängig entweder in R-Konfiguration (rectus) oder in S-Konfiguration (sinister) vorliegen können.

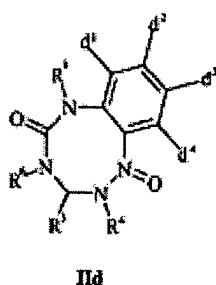
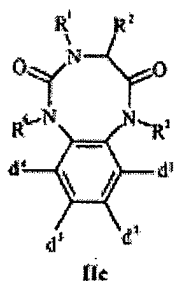
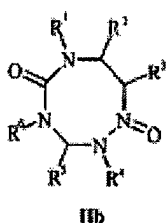
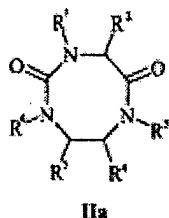
[0057] Eine vorteilhafte Gruppe zyklischer Harnstoffverbindungen, die der allgemeinen Formel (Ia) entsprechen, besteht aus den zyklischen Harnstoffverbindungen, die insbesondere den Formeln (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) entsprechen:



worin die Gruppen R^1 , R^2 , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung aufweisen, die Gruppen R^1 und R^2 auch eine intramolekulare Zyklisierung bilden können, die zyklischen Harnstoffverbindungen, wenn ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffe in den Formeln (Ib) bis (Ih) vorhanden sind, unabhängig entweder in R-Konfiguration (rectus) oder in S-Konfiguration (sinister) vorliegen können.

[0058] In den oben und nachfolgend dargestellten Verbindungen entspricht die Bindung «-» einer Methylgruppe, und kann auch auf folgende Weise dargestellt werden: «-CH³».

[0059] Die Erfindung betrifft ebenfalls zyklische Harnstoffverbindungen der Formeln (IIa), (IIb), (IIc), (IIId):



worin die Gruppen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die oben bezüglich der Gruppen R^1 bis R^5 angegebenen Bedeutungen aufweisen,

die Gruppen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 R^5 auch die folgenden intramolekularen Zyklisierungen bilden können:

- 1/ Zyklisierung zwischen R^1 und R^2 oder,
- 2/ Zyklisierung zwischen R^2 und R^3 und/oder,
- 3/ Zyklisierung zwischen R^4 und R^5 oder,
- 4/ Zyklisierung zwischen R^5 und R^6 ,

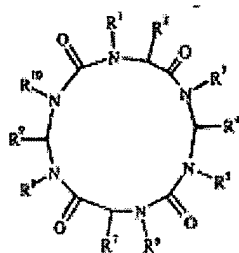
die Gruppen d^1 , d^2 , d^3 und d^4 jeweils unabhängig voneinander für eine: Nitro-, Alkylgruppe, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome umfasst, und insbesondere eine Methyl-, Alkoxygruppe, die 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfasst, und insbesondere eine Methoxy-, Aryloxygruppe, die 5 bis 10 Kohlenstoffatome umfasst, und insbesondere eine Benzyloxy-, Halogengruppe, wie etwa eine Fluor-, Brom-, Chlor- oder Jod-, CN-, Guanidin-, NHR_a -, $NHCOOR_a$ -, $COOR_a$ -, OR_a -Gruppe stehen,

wobei R_a die Bedeutungen aufweist, die oben angegeben sind,

die zyklischen Harnstoffverbindungen, wenn ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffe in den Formeln (IIa) bis (IIId) vorhanden sind, unabhängig entweder in R-Konfiguration (rectus) oder in S-Konfiguration (sinister) vorliegen können.

[0060] Die Erfindung betrifft sind ebenfalls zyklische Harnstoffverbindungen, die einen Zyklus umfassen, der mindestens 14 Atome, insbesondere 14 bis 30 Atome, bevorzugt 14 bis 20 Atome aufweist, wobei der Zyklus zwei Amidfunktionen und zwei Harnstofffunktionen umfasst, wobei jede Amid- oder Harnstofffunktion von der nächstliegenden benachbarten Amid- oder Harnstofffunktion durch mindestens ein Kohlenstoffatom und insbesondere durch 1 bis 4 Kohlenstoffatome getrennt ist.

[0061] Diesbezüglich betrifft die Erfindung zyklische Harnstoffverbindungen der Formel (IIIa):



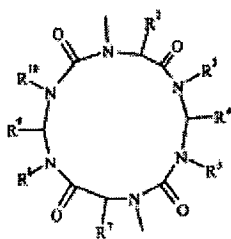
(IIIa)

worin die Gruppen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} die oben bezüglich der Gruppen R^1 bis R^5 genannten Bedeutungen aufweisen, die Gruppen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 auch die folgenden intramolekularen Zyklisierungen bilden können:

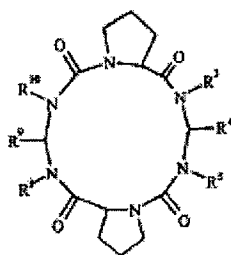
- 1/ Zyklisierung zwischen R^1 und R^2 und/oder,
- 2/ Zyklisierung zwischen R^3 und R^4 und/oder,
- 3/ Zyklisierung zwischen R^6 und R^7 und/oder,
- 4/ Zyklisierung zwischen R^8 und R^9 ,

die zyklischen Harnstoffverbindungen, wenn ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffe in der Formel (IIIa) vorhanden sind, unabhängig entweder in R-Konfiguration (rectus) oder in S-Konfiguration (sinister) vorliegen können.

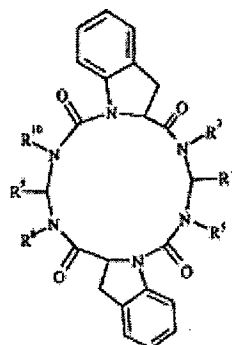
[0062] Eine vorteilhafte Gruppe zyklischer Harnstoffverbindungen, die der allgemeinen Formel (IIIa) entsprechen, besteht aus den zyklischen Harnstoffverbindungen, die insbesondere den Formeln (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf) und (IIIg) entsprechen:



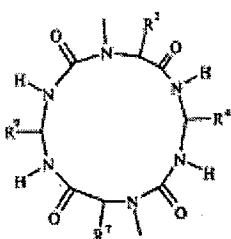
(IIIb)



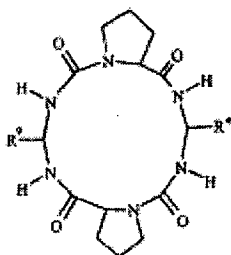
(IIIc)



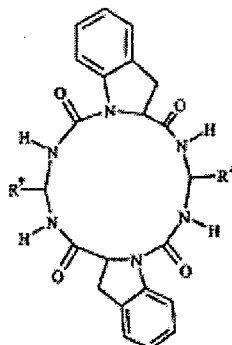
(IIId)



(IIIe)



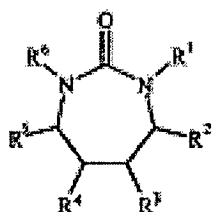
(IIIf)



(IIIg)

worin die Gruppen R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} die oben bezüglich der Gruppen R^1 bis R^5 genannten Bedeutungen aufweisen, die Gruppen R^3 , R^4 , R^7 , R^8 und R^9 auch intramolekulare Zyklisierungen bilden können, wie oben bezüglich der Gruppen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 der Verbindungen mit der allgemeinen Formel (IIIa) definiert, die zyklischen Harnstoffverbindungen, wenn ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffe in den Formeln (IIIb) bis (IIIg) vorhanden sind, unabhängig entweder in R-Konfiguration (rectus) oder in S-Konfiguration (sinister) vorliegen können.

[0063] Unter den zyklischen Harnstoffverbindungen können jene zitiert werden, die einen Zyklus umfassen, der 7 Atome aufweist und eine Harnstofffunktion der Formel (IVa) enthält.



(IVa)

worin die Gruppen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die oben bezüglich der Gruppen R^1 bis R^5 genannten Bedeutungen aufweisen,

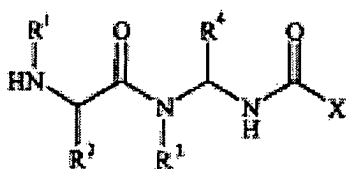
mit der Einschränkung, dass, wenn $R^3 = R^4 = \text{OH}$, dann R^2 verschieden von R^5 sein muss, die Gruppen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 auch die folgenden intramolekularen Zyklisierungen bilden können:

- 1/ Zyklisierung zwischen R^1 und R^2 und/oder,
- 2/ Zyklisierung zwischen R^2 und R^3 und/oder,
- 3/ Zyklisierung zwischen R^3 und R^4 und/oder,
- 4/ Zyklisierung zwischen R^4 und R^5 ,

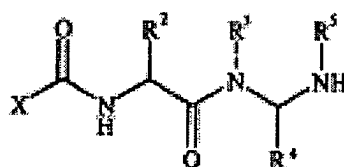
wobei die zyklischen Harnstoffverbindungen, wenn ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffe in der Formel (IVa) vorhanden sind, unabhängig entweder in R-Konfiguration (rectus) oder in S-Konfiguration (sinister) vorliegen können.

[0064] Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung von zyklische Harnstoffverbindungen, wie oben definiert, aus mindestens einem aktivierten Carbamidsäurederivat, das eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion enthält, umfassend:

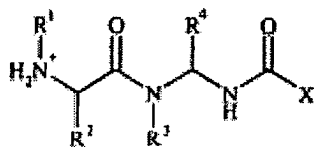
- einen Schritt zum Erhalten mindestens eines aktivierten Carbamidsäurederivats, das eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion enthält, aus mindestens einem stabilen aktivierten Carbamidsäurederivat, das eine durch eine Schutzgruppe geschützte Aminfunktion enthält, durch selektive Freisetzung der geschützten Aminfunktion des oder der stabilen aktivierten Carbamidsäurederivats (Carbamidsäurederivate), durch Spaltung oder Transformation der Schutzgruppe,
- einen Schritt der Zyklisierung durch Reaktion zwischen der nicht geschützten primären oder sekundären Aminfunktion mindestens eines aktivierten Derivats, das am Ende des Schritts der selektiven Freisetzung erhalten wird, und der Carbamidsäurefunktion des Derivats oder der Derivate, wobei das Verfahren dadurch gekennzeichnet ist, dass das aktivierte Carbamidsäurederivat, das eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion enthält, jeweils entspricht:
 - entweder einer der folgenden Formeln (VIIa), (VIIb), (VIIc) oder (VIId) entspricht (um die Verbindungen der Formeln (Ia) bis (Ih), wie oben definiert, zu erhalten):



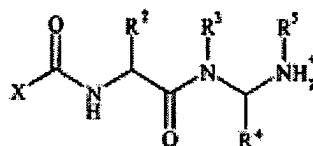
(VIa)



(VIb)



(VIc)



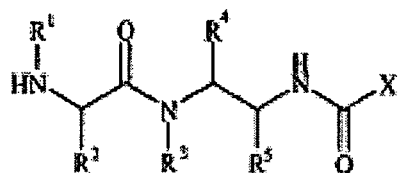
(VIId)

worin

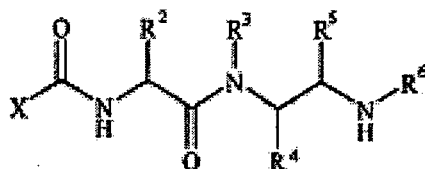
Gruppe X für eine Gruppe steht, die dem Derivat eine Struktur eines aktivierten Carbamidsäurederivats verleiht, wobei die Gruppe X aus einer Verbindung stammt, die insbesondere aus den Phenolen ausgewählt ist, gegebenenfalls mit mindestens einer Nitro- oder mindestens einer Halogensgruppe oder Hydroxylamin-

derivaten oder Benzylalkoholderivaten, die auf einen festen Träger gepropft sind, substituiert ist, und spezieller aus den folgenden Verbindungen ausgewählt ist: N-Hydroxysuccinimid, Phenol, Pentafluorphenol, Pentachlorphenol, p-Nitrophenol, 2,4-Dinitrophenol, 2,4,5-Trichlorphenol, 2,4-Dichlor-6-nitrophenol, Hydroxy-1,2,3-benzotriazol, 1-oxo-2-Hydroxy-dihydro-benzotriazin (HoDhbt), 7-aza-1-Hydroxy-benzotriazol (HO-At), 4-aza-1-Hydroxybenzotriazol (4-HOAt), Imidazol, Tetrazol, WANG-Harz, die Gruppen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die oben bezüglich der Gruppen R^1 bis R^5 genannten Bedeutungen aufweisen,

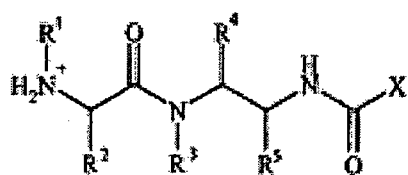
– entweder einer der folgenden Formeln (VIIa), (VIIb), (VIIc) oder (VIId) entspricht (um die Verbindungen der Formeln (IIa), wie oben definiert, zu erhalten):



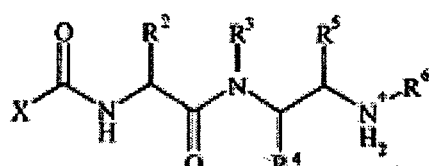
(VIIa)



(VIIb)



(VIIc)



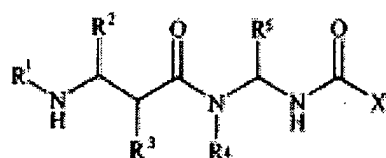
(VIId)

worin

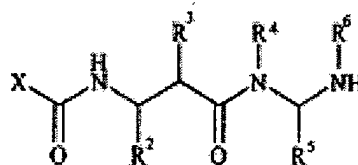
X ist, wie oben definiert,

die Gruppen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die oben bezüglich der Gruppen R^1 bis R^5 genannten Bedeutungen aufweisen,

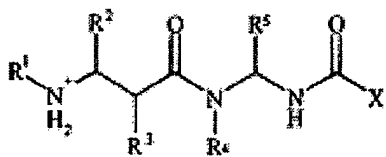
– oder einer der folgenden Formeln (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc) oder (VIId) entspricht (um die Verbindungen der Formeln (IIb), wie oben definiert, zu erhalten):



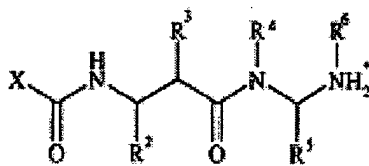
(VIIIa)



(VIIIb)



(VIIIc)



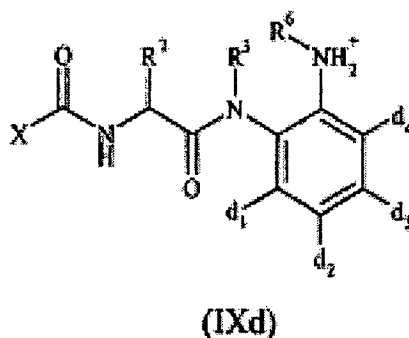
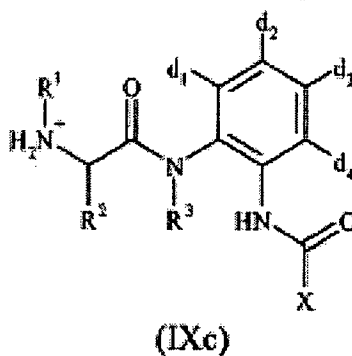
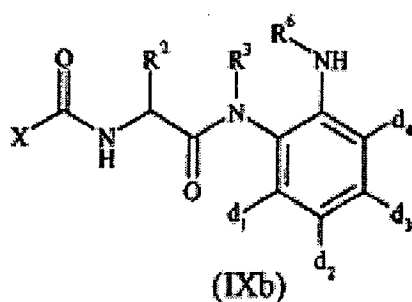
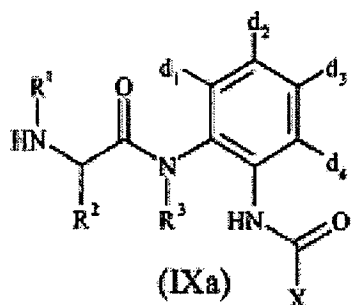
(VIId)

worin

X ist, wie oben definiert,

die Gruppen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die oben bezüglich der Gruppen R^1 bis R^5 genannten Bedeutungen aufweisen,

– oder einer der folgenden Formeln (IXa), (IXb), (IXc) oder (IXd) entspricht (um die Verbindungen der Formeln (IIc), wie oben definiert, zu erhalten):



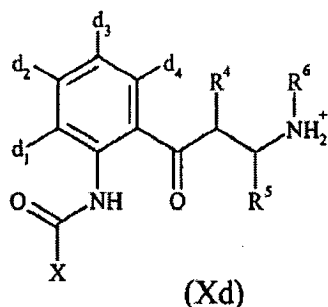
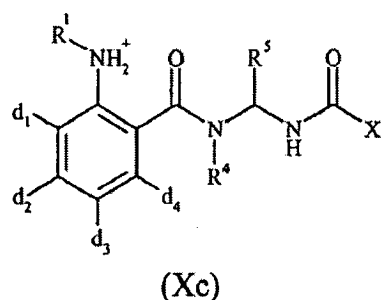
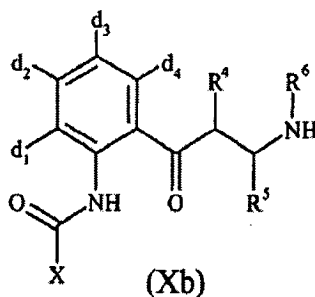
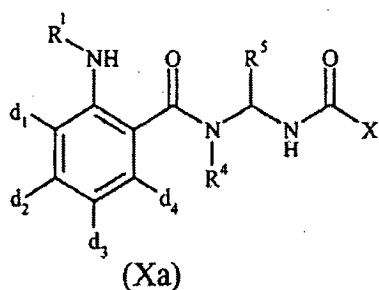
worin

X ist, wie oben definiert,

die Gruppen R¹, R², R³, und R⁶ die oben bezüglich der Gruppen R¹ bis R⁵ genannten Bedeutungen aufweisen,

die Gruppen d¹, d², d³ und d⁴ die oben genannten Bedeutungen aufweisen,

– oder einer der folgenden Formeln (Xa), (Xb), (Xc) oder (Xd) entspricht (um die Verbindungen der Formeln (IId), wie oben definiert, zu erhalten):



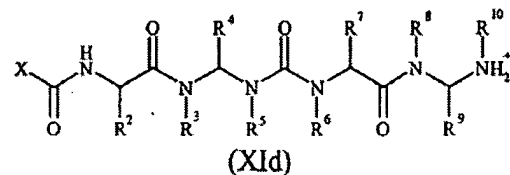
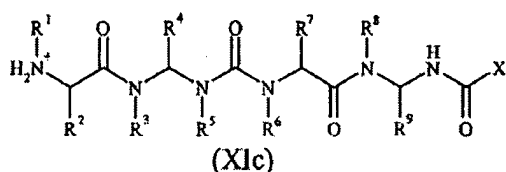
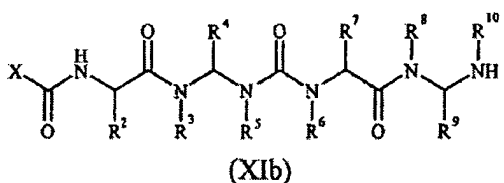
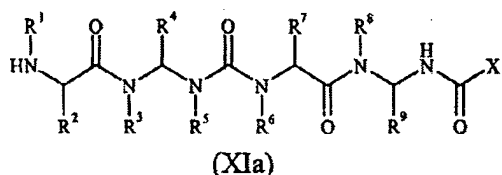
worin

X ist, wie oben definiert,

die Gruppen R¹, R⁴, R⁵, und R⁶ die oben bezüglich der Gruppen R¹ bis R⁵ genannten Bedeutungen aufweisen,

die Gruppen d¹, d², d³ und d⁴ die oben genannten Bedeutungen aufweisen,

– oder einer der folgenden Formeln (XIa), (XIb), (XIc) oder (XIId) entspricht (um die Verbindungen der Formeln (IIIa) bis (IIIg), wie oben definiert, zu erhalten):

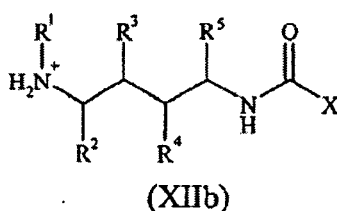
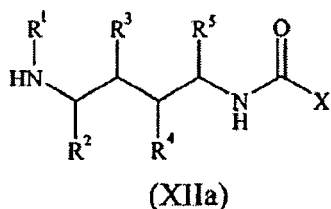


worin

X ist, wie oben definiert,

die Gruppen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} die oben bezüglich der Gruppen R^1 bis R^5 genannten Bedeutungen aufweisen.

[0065] Die Verbindungen der Formel (IVa) können gemäß einem Verfahren zur Herstellung, wie oben definiert, aus mindestens einem aktivierten Carbamidsäurederivat erhalten werden, das eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion enthält, die einer der folgenden Formeln (XIIa) oder (XIIb) entspricht:



worin

X ist, wie oben definiert,

die Gruppen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die oben bezüglich der Gruppen R^1 bis R^5 genannten Bedeutungen aufweisen.

[0066] Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden die aktivierten Carbamidsäurederivate, die eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminsäurefunktion mit den Formeln: (VIa), (VIb), (VIc), (VIId), (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIId), (IXa), (IXb), (IXc), (IXd), (Xa), (Xb), (Xc), (Xd), (XIa), (XIb), (XIc), (XIId), (XIIa), (XIIb), enthalten, durch selektive Freisetzung der geschützten Aminfunktion der entsprechenden stabilen aktivierten Carbamidsäurederivate unter den nachfolgend beschriebenen Bedingungen erhalten.

[0067] Beispiele für Schutzgruppen und Lösemittel zur Entschützung, die verwendet wurden, um jeweils die Verbindungen (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIId), (IXa), (IXb), (IXc), (IXd), (Xa), (Xb), (Xc), (Xd), (XIa), (XIb), (XIc), (XIId), (XIIa), (XIIb) zu erhalten, sind nachfolgend angegeben.

[0068] Die Aminfunktion der stabilen aktivierten Carbamidsäurederivate wird vorteilhafterweise durch Oxycarbonylgruppen (wie etwa tert-Butoxycarbonylgruppen (Boc) oder Benzyloxycarbonylgruppen (Z)) oder Benzylgruppen geschützt, oder wird in Form einer Nitro-, Cyano- oder Azidgruppe maskiert. Gemäß dem Verfahren der Erfindung werden zwei Arten der Entschützung vorteilhafterweise verwendet.

[0069] Die Boc-Gruppe wird durch saure Hydrolyse (zum Beispiel mit Hilfe von Trifluoressigsäure (TFA) oder einer TFA/Dichlormethan-Mischung oder einer Chlorwasserstoffsäurelösung (HCl) in einem organischen Lösemittel (Dioxan, Ether usw.)), bei einer Temperatur von etwa 0°C bis etwa 40°C entschützt, um die Carbamidsäurederivate zu erhalten, die eine protonierte primäre oder sekundäre Aminfunktion in Form von Trifluoracetat oder Chlorwasserstoff zu erhalten.

[0070] Die Hydrierung wird zum Spalten der Z- und Benzylgruppen und zur Reduktion der Nitro-, Cyano- oder Azidgruppen verwendet. Die Hydrierung kann mit Katalysatoren vom Typ PtO₂, Pd/C in Lösemitteln, wie Ethanol, Methanol, Dimethylformamid DMF, Ethylacetat, Tetrahydrofuran (THF), Chloroform oder einer Mischung dieser Lösemittel bei einer Temperatur von etwa 0°C bis etwa 40°C und einem Druck von etwa 1 bar bis etwa 100 bar durchgeführt werden. Wenn bei der Hydrierung keine Säure (HCl oder Essigsäure) zugefügt wird, führt

die Entschützung ausschließlich zu Carbamidsäurederivaten, die eine primäre oder sekundäre Aminfunktion in freier Form enthalten. Die Zugabe eines Äquivalents HCl oder Essigsäure ermöglicht es, Carbamidsäurederivate zu erhalten, die eine protonierte primäre oder sekundäre Aminfunktion in Form von Acetat oder Chlorwasserstoff enthalten.

[0071] Die Zyklisierung der aktivierten Carbamidsäurederivate, die eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion in protonierter Form der Formeln:

- (VIa), (VIb), (VIc), (VIId),
- (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId),
- (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIId),
- (IXa), (IXb), (IXc), (IXd),
- (Xa), (Xb), (Xc), (Xd),
- (XIa), (XIb), (XIc), (XId),
- (XIIa), (XIIb),

enthalten, um jeweils die aktivierten Carbamidsäurederivate zu erhalten, die die Formel enthalten:

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

wird jeweils unter den nachfolgend beschriebenen Bedingungen durchgeführt.

[0072] Das Carbamidsäurederivat, das eine primäre oder sekundäre Aminfunktion in protonierter Form enthält, nämlich das Derivat der Formel (VIc), (VIId), (VIIc), (VIId), (VIIIc), (VIId), (IXc), (IXd), (Xc), (Xd), (XIc), (XId) oder (XIIb) wird

– in dem Zyklisierungslösemittel, das insbesondere ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Acetonitril (MeCN), Toluol, Pyridin, N,N-Dimethylformamid (DMF), Tetrahydrofuran (THF), Chloroform, Dichlormethan, N-Methylpyrrolidon (NMP), Dimethylsulfoxid (DMSO), Ethylacetat, Methanol, Ethanol oder deren Mischungen gelöst, wird dann:

– tropfenweise einer Lösung zugegeben, die eine Base, insbesondere eine, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Diisopropylethylamin, Triethylamin, Lutidin, Pyridin, 2,4,6-Collidin, N-Methylmorpholin, 2,6-Di-tert-butyl-4-methylpyridin oder deren Mischungen, und das Reaktionslösemittel enthält, wie oben definiert,

bei einer Temperatur von etwa -20°C bis etwa 20°C , und insbesondere von etwa 0°C bis 20°C .

[0073] Die Konzentration an Carbamidsäurederivat, das eine primäre oder sekundäre Aminfunktion in protonierter Form enthält, in dem Zyklisierungslösemittel liegt bei etwa 10^{-4} M bis etwa 1 M, und insbesondere bei etwa 10^{-3} M bis etwa 1 M.

[0074] Die Konzentration der Base in dem Zyklisierungslösemittel liegt bei etwa 10^{-6} M bis etwa 10 M, insbesondere bei etwa 10^{-5} M bis etwa 1 M, und bevorzugt bei etwa 10^{-4} M bis etwa 1 M.

[0075] Die Bedingungen zur Zyklisierung des Carbamidsäurederivats, das eine primäre oder sekundäre Aminfunktion in freier Form enthält, nämlich das Derivat der Formel (VIa), (VIb), (VIIa), (VIIb), (VIIIa), (VIIIb), (IXa), (IXb), (Xa), (Xb), (XIa), (XIb) oder (XIIa), unterscheiden sich von jenen, die oben bezüglich der Carbamidsäurederivate, die eine primäre oder sekundäre Aminfunktion in protonierter Form enthalten, dargelegt wurden, dadurch, dass es nicht notwendig ist, in Gegenwart einer Base zu arbeiten.

[0076] Gemäß einer anderen vorteilhaften Ausführungsform betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung, wie oben definiert, von zyklischen Harnstoffverbindungen der Formel (IIIa) bis (IIIg), wie oben definiert, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen (IIIa) bis (IIIg) am Ende einer Homo-Oligomerisations- oder Hetero-Oligomerisationsreaktion aus mindestens einem aktivierten Carbamidsäurederivat erhalten werden, das eine primäre oder sekundäre Aminfunktion enthält, die mindestens einer der Formeln (VIa), (VIb), (VIc) oder (VIId), wie oben definiert, entspricht.

[0077] Die Homo-Oligomerisations- oder Hetero-Oligomerisationsreaktion der aktivierten Carbamidsäurederivate, die eine primäre oder sekundäre Aminfunktion der Formel (VIa), (VIb), (VIc) oder (VIId) enthalten, sowie die Zyklisierung der so erhaltenen Homo- oder Hetero-Oligomere zu zyklische Harnstoffverbindungen der

Formel (IIIa) bis (IIIg) wird für die Carbamidsäurederivate der Formel (VIa), (VIb), (VIc) oder (VIId) erleichtert, bei denen die Bindung $-\text{CO}-\text{NR}^3$ überwiegend eine trans-Konformation annimmt.

[0078] Die Homo-Oligomerisations- oder Hetero-Oligomerisationsreaktion wird vorteilhafterweise für geringe Konzentrationen an Carbamidsäurederivaten der Formeln (VIa), (VIb), (VIc) oder (VIId) in dem Zyklisierungs-lösemittel durchgeführt, und zwar mit Konzentrationen von etwa 10^{-3} M bis etwa 10^{-5} M bei Temperatur von etwa 0°C bis etwa 20°C .

[0079] Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform ist das Verfahren zur Herstellung der Erfindung dadurch gekennzeichnet, dass es umfasst:

- einen Schritt der Zyklisierung der aktivierten Carbamidsäurederivate, die eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion enthalten, der zu zyklischen Harnstoffverbindungen führt, die in ihrem Zyklus eine Harnfunktion mit der Formel $-\text{NH}-\text{CO}-\text{N}<$ oder $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ umfassen,
- einen Schritt der Alkylierung von Wasserstoff des oder der $-\text{NH}$ -Gruppen, die die Harnstofffunktion der zyklischen Harnstoffverbindung umfasst, der am Ende des Schritts der oben genannten Zyklisierung erhalten wird.

[0080] Der Schritt der Alkylierung von Wasserstoff der $-\text{NH}$ -Gruppe(n), die in der Harnstofffunktion der zyklischen Harnstoffverbindung enthalten ist (sind), die am Ende des Schritts der Zyklisierung erhalten wird, besteht darin, ein alkylierendes Mittel auf die NH -Funktion(en) des zyklischen Harnstoffs in Gegenwart einer angepassten Base reagieren zu lassen.

[0081] Als Beispiel für einen alkylierendes Mittel können insbesondere ein Halogenderivat, die halogenierte Gruppe, wobei die Halogengruppe im Allgemeinen ein Chlor, Brom, oder ein Iod ist.

[0082] Als Beispiel für eine Base können insbesondere jene zitiert werden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

- einem Metallhydrid, wie etwa einem Natriumhydrid (NaH),
 - einem Metallalkoholat, wie etwa Natriummethanolat oder Kalium-t-butanolat,
 - Natrium, Lithium oder Kalium-bis(trimethylsilyl)amid,
 - Kaliumfluorid auf Aluminiumoxid ($\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$),
- in nicht protischen Lösemitteln, wie etwa Tetrahydrofuran (THF), N,N-Dimethylformamid (DMF), N-Methylpyrrolidon, Dimethoxyethan (DME), oder unter Phasentransferbedingungen mit Kaliumcarbonat (K_2CO_3), Natriumcarbonat (Na_2CO_3) oder Kaliumcarbonat (KOH).

[0083] Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform ist das Verfahren zur Herstellung der zyklische Harnstoffverbindungen der Formel (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) und (Ih), wie oben beschrieben, insbesondere dadurch gekennzeichnet, dass es umfasst:

- einen Schritt der Zyklisierung:
 - der aktivierten Carbamidsäurederivate, die eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion der Formel (VIa) oder (VIc) enthalten, oder,
 - der aktivierten Carbamidsäurederivate, die eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion der Formel (VIb) oder (VIId) enthalten, die jeweils zu:
 - zyklischen Harnstoffverbindungen führen, die in ihrem Zyklus eine Harnfunktion mit der Formel $-\text{NH}-\text{CO}-\text{N}^1-$ umfassen, oder
 - zyklischen Harnstoffverbindungen führen, die in ihrem Zyklus eine Harnfunktion mit der Formel $-\text{R}^5\text{N}-\text{CO}-\text{NH}-$ umfassen,
- einen Schritt der Alkylierung jeweils:
 - des Wasserstoffs der Harnfunktion der Formel $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^1-$, die am Ende des Schritts der Zyklisierung erhalten wird, mit Hilfe eines alkylierenden Mittels, das die Gruppe R^5 umfasst, oder
 - des Wasserstoffs der Harnfunktion der Formel $-\text{R}^5\text{N}-\text{CO}-\text{NH}-$, die am Ende des Schritts der Zyklisierung erhalten wird, mit Hilfe eines alkylierenden Mittels, das die Gruppe R^1 umfasst, um zyklische Harnstoffverbindungen der Formel (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) und (Ih) zu erhalten, die in ihrem Zyklus die Harnstofffunktion $-(\text{R}^5\text{N}-\text{CO}-\text{NR}^1)-$ umfassen, wobei die Gruppen R^1 und R^5 sind, wie oben beschrieben.

[0084] Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform ist das Verfahren zur Herstellung der zyklischen Harnstoffverbindungen der Formel (IIa) insbesondere dadurch gekennzeichnet, dass es umfasst:

- einen Schritt der Zyklisierung:

- der aktivierten Carbamidsäurederivate, die eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion der Formel (VIIa) oder (VIIc) enthalten, oder
 - der aktivierten Carbamidsäurederivate, die eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion der Formel (VIIb) oder (VIIId) enthalten, die jeweils zu:
 - zyklischen Harnstoffverbindungen führen, die in ihrem Zyklus eine Harnfunktion mit der Formel $\text{-NH-CO-N}^1\text{-}$ umfassen, oder
 - zyklischen Harnstoffverbindungen führen, die in ihrem Zyklus eine Harnfunktion mit der Formel $\text{-R}^6\text{N-CO-NH-}$ umfassen,
 - einen Schritt der Alkylierung jeweils:
 - des Wasserstoffs der Harnfunktion der Formel $\text{-NH-CO-NR}^1\text{-}$, die am Ende des Schritts der Zyklisierung erhalten wird, mit Hilfe eines alkylierenden Mittels, das die Gruppe R^6 umfasst, oder
 - des Wasserstoffs der Harnfunktion der Formel $\text{-R}^6\text{N-CO-NH-}$, die am Ende des Schritts der Zyklisierung erhalten wird, mit Hilfe eines alkylierenden Mittels, das die Gruppe R^1 umfasst,
- um zyklische Harnstoffverbindungen der Formel (IIa) zu erhalten, die in ihrem Zyklus die Harnstofffunktion $\text{-(R}^6\text{N-CO-NR}^1\text{)-}$ umfassen, wobei die Gruppen R^1 und R^6 sind, wie oben beschrieben.

[0085] Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform ist das Verfahren zur Herstellung der zyklischen Harnstoffverbindungen der Formel (IIb) insbesondere dadurch gekennzeichnet, dass es umfasst:

- einen Schritt der Zyklisierung:
 - der aktivierten Carbamidsäurederivate, die eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion der Formel (VIIIa) oder (VIIIc) enthalten, oder
 - der aktivierten Carbamidsäurederivate, die eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion der Formel (VIIIb) oder (VIIId) enthalten, die jeweils zu:
 - zyklischen Harnstoffverbindungen führen, die in ihrem Zyklus eine Harnfunktion mit der Formel $\text{-NH-CO-N}^1\text{-}$ umfassen, oder
 - zyklischen Harnstoffverbindungen führen, die in ihrem Zyklus eine Harnfunktion mit der Formel $\text{-R}^6\text{N-CO-NH-}$ umfassen,
 - einen Schritt der Alkylierung jeweils:
 - des Wasserstoffs der Harnfunktion der Formel $\text{-NH-CO-NR}^1\text{-}$, die am Ende des Schritts der Zyklisierung erhalten wird, mit Hilfe eines alkylierenden Mittels, das die Gruppe R^6 umfasst, oder
 - des Wasserstoffs der Harnfunktion der Formel $\text{-R}^6\text{N-CO-NH-}$, die am Ende des Schritts der Zyklisierung erhalten wird, mit Hilfe eines alkylierenden Mittels, das die Gruppe R^1 umfasst,
- um die zyklische Harnstoffverbindungen der Formel (IIb) zu erhalten, die in ihrem Zyklus die Harnstofffunktion $\text{-(R}^6\text{N-CO-NR}^1\text{)-}$ umfassen.

[0086] Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform ist das Verfahren zur Herstellung der zyklischen Harnstoffverbindungen der Formel (IIc) insbesondere dadurch gekennzeichnet, dass es umfasst:

- einen Schritt der Zyklisierung:
 - der aktivierten Carbamidsäurederivate, die eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion der Formel (IXa) oder (XXc) enthalten, oder
 - der aktivierten Carbamidsäurederivate, die eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion der Formel (IXb) oder (IXd) enthalten, die jeweils zu:
 - zyklischen Harnstoffverbindungen führen, die in ihrem Zyklus eine Harnfunktion mit der Formel $\text{-NH-CO-N}^1\text{-}$ umfassen, oder
 - zyklischen Harnstoffverbindungen führen, die in ihrem Zyklus eine Harnfunktion mit der Formel $\text{-R}^6\text{N-CO-NH-}$ umfassen,
 - einen Schritt der Alkylierung jeweils:
 - des Wasserstoffs der Harnfunktion der Formel $\text{-NH-CO-NR}^1\text{-}$, die am Ende des Schritts der Zyklisierung erhalten wird, mit Hilfe eines alkylierenden Mittels, das die Gruppe R^6 umfasst, oder
 - des Wasserstoffs der Harnfunktion der Formel $\text{-R}^6\text{N-CO-NH-}$, die am Ende des Schritts der Zyklisierung erhalten wird, mit Hilfe eines alkylierenden Mittels, das die Gruppe R^1 umfasst,
- um die zyklische Harnstoffverbindungen der Formel (IIc) zu erhalten, die in ihrem Zyklus die Harnstofffunktion $\text{-(R}^6\text{N-CO-NR}^1\text{)-}$ umfassen.

[0087] Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform ist das Verfahren zur Herstellung der zyklischen Harnstoffverbindungen der Formel (IId) insbesondere dadurch gekennzeichnet, dass es umfasst:

- einen Schritt der Zyklisierung:
 - der aktivierten Carbamidsäurederivate, die eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion der Formel (Xa) oder (Xc) enthalten, oder
 - der aktivierten Carbamidsäurederivate, die eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion

der Formel (Xb) oder (Xd) enthalten, die jeweils zu:

- zyklischen Harnstoffverbindungen führen, die in ihrem Zyklus eine Harnfunktion mit der Formel -NH-CO-N¹- umfassen, oder
 - zyklischen Harnstoffverbindungen führen, die in ihrem Zyklus eine Harnfunktion mit der Formel -R⁶N-CO-NH- umfassen,
 - einen Schritt der Alkylierung jeweils:
 - des Wasserstoffs der Harnfunktion der Formel -NH-CO-NR¹-, die am Ende des Schritts der Zyklisierung erhalten wird, mit Hilfe eines alkylierenden Mittels, das die Gruppe R⁶ umfasst, oder
 - des Wasserstoffs der Harnfunktion der Formel -R⁶N-CO-NH-, die am Ende des Schritts der Zyklisierung erhalten wird, mit Hilfe eines alkylierenden Mittels, das die Gruppe R¹ umfasst,
- um die zyklische Harnstoffverbindungen der Formel (IId) zu erhalten, die in ihrem Zyklus die Harnstofffunktion -(R⁶N-CO-NR¹)- umfassen.

[0088] Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform ist das Verfahren zur Herstellung der zyklischen Harnstoffverbindungen der Formel (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf) und (IIIg) insbesondere dadurch gekennzeichnet, dass es umfasst:

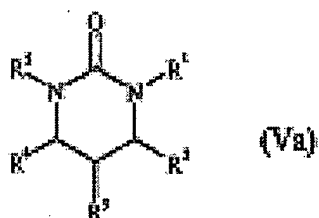
- einen Schritt der Zyklisierung:
 - der aktivierten Carbamidsäurederivate, die eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion der Formel (XIa) oder (XIc) enthalten, oder,
 - der aktivierten Carbamidsäurederivate, die eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion der Formel (XIb) oder (XIId) enthalten, die jeweils zu:
 - zyklischen Harnstoffverbindungen führen, die in ihrem Zyklus eine Harnfunktion mit der Formel -NH-CO-N¹- umfassen, oder
 - zyklischen Harnstoffverbindungen führen, die in ihrem Zyklus eine Harnfunktion mit der Formel -R¹⁰N-CO-NH- umfassen,
 - einen Schritt der Alkylierung jeweils:
 - des Wasserstoffs der Harnfunktion der Formel -NH-CO-NR¹-, die am Ende des Schritts der Zyklisierung erhalten wird, mit Hilfe eines alkylierenden Mittels, das die Gruppe R¹⁰ umfasst, oder
 - des Wasserstoffs der Harnfunktion der Formel -R¹⁰N-CO-NH-, die am Ende des Schritts der Zyklisierung erhalten wird, mit Hilfe eines alkylierenden Mittels, das die Gruppe R¹ umfasst,
- um zyklische Harnstoffverbindungen der Formel (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf) und (IIIg) zu erhalten, die in ihrem Zyklus die Harnstofffunktion -(R¹⁰N-CO-NR¹)- umfassen, wobei die Gruppen R¹ und R¹⁰ sind, wie oben beschrieben.

[0089] Das Verfahren zur Herstellung der zyklischen Harnstoffverbindungen der Formel (VIa) ist insbesondere dadurch gekennzeichnet, dass es umfasst:

- einen Schritt der Zyklisierung der aktivierten Carbamidsäurederivate, die eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion der Formel (XIIa) oder (XIIb) enthalten, die zu zyklischen Harnstoffverbindungen führen, die in ihrem Zyklus eine Harnfunktion mit der Formel -NH-CO-N¹- umfassen,
- einen Schritt der Alkylierung des Wasserstoffs der Harnfunktion der Formel -NH-CO-NR¹-, die am Ende des Schritts der Zyklisierung erhalten wird, mit Hilfe eines alkylierenden Mittels, das die Gruppe R⁶ umfasst, um die zyklische Harnstoffverbindungen der Formel (IVa) zu erhalten, die in ihrem Zyklus die Harnstofffunktion -(R⁶N-CO-NR¹)- umfassen.

[0090] Der Schritt der Alkylierung des Verfahrens zur Herstellung der zyklischen Harnstoffverbindungen, wie oben beschrieben, kann insbesondere unter den besonderen Bedingungen durchgeführt werden, die nachfolgend beschrieben sind. Eine Lösung aus einer zyklischen Harnstoffverbindung (10 mmol) in THF (10 ml) wird tropfenweise einer Suspension aus NaH (1 bis 1,2 Äquivalente bei einem zu alkylierenden NH, 2 bis 2,4 Äquivalente, bei zwei zu alkylierenden NH) in THF (unter Argon bei 0°C) zugegeben. Das Reaktionsmedium wird bei 0°C 60 Minuten lang gerührt, dann wird das alkylierende Mittel (1 bis 1,5 Äquivalente bei einem zu alkylierenden NH, 2 bis 3 Äquivalente bei zwei zu alkylierenden NH), in THF gelöst, bei 0°C zugefügt. Die Reaktion wird 12 Stunden lang stehen gelassen, dann wird das Reaktionsmedium mit Ethylacetat und mit einer Lösung aus gesättigter NH₄Cl verdünnt. Die organische Phase wird mit einer gesättigten Lösung aus 1 N KHSO₄, H₂O, einer Lösung aus gesättigtem NaHCO₃, H₂O, gewaschen. Die organische Phase wird auf MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel wird durch Rotationsverdampfung konzentriert.

[0091] Das Verfahren zur Herstellung, wie oben definiert, kann eingesetzt werden, um zyklische Harnstoffverbindungen zu erhalten, die einen Zyklus mit 6 Atomen umfassen und eine Harnfunktion der Formel (Va) enthalten:



worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 jeweils und unabhängig voneinander stehen können für:

- a) – einen Wasserstoff,
- b) – ein Halogen,
- c) – die geschützte oder nicht geschützte Seitenkette einer Aminosäure, die aus den natürlichen oder künstlichen Aminosäuren ausgewählt ist,
- d) – eine lineare oder verzweigte C_1 - C_{20} -Alkylgruppe, die nicht substituiert ist oder durch einen oder mehrere Substituenten substituiert ist, darunter: $-\text{COOR}_a$, $-\text{CONHR}_a$, $-\text{OR}_a$, $-\text{NHR}_a$, $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}_a$, $-\text{NHCOOR}_a$, eine Aryl- oder Heteroarylgruppe, deren zyklische Struktur 5 bis 20 Kohlenstoffatome enthält, ein Halogenatom, eine $\text{R}'''\text{CO}$ -Gruppe, wobei die R''' -Gruppe 1 bis 10 Kohlenstoffatome umfasst, eine Nitril-, Guanidin- oder Nitrogruppe,
- e) – eine Arylgruppe, deren Zyklusstruktur 5 bis 20 Kohlenstoffatome enthält, die durch die oben genannten Substituenten sowie durch die Cyano- oder Amidgruppen substituiert oder nicht substituiert ist,
- f) – eine C_1 - C_6 -Alkenyl- oder C_1 - C_6 -Alkynylgruppe,
- g) – eine Sulfonylgruppe (R_cSO_2)
- h) – eine Acylgruppe (R_cCO)
- i) – eine OR_b -Gruppe
- j) – eine NH_2 -Gruppe
- k) – COOR_b
- l) – CONHR_b
- m) $-\text{CH}_2\text{CONH}_2\text{R}_a$

und wobei R_a und R_b unabhängig voneinander für einen Wasserstoff, eine Allyl-, Benzyl-, t-Butyl-, Fluorenylmethyl-, Benzyloxymethyl-, tert-Butyldimethylsilyl-, 2-Ethoxyethyl-, Methoxymethyl-, 2-Methoxyethoxymethyl-, Tetrahydropyran-2-yl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, 2-(Trimethylsilyl)ethyl-, Trityl-, 2,2,2-Trichlorethyl-, Tosyl-, ortho-(oder para)-Nitrophenylsulfonylgruppe, eine Alkylgruppe, die 1 bis 20 Kohlenstoffatome aufweist, oder eine Arylgruppe stehen, deren Zyklusstruktur 5 bis 20 Kohlenstoffatome aufweist, wobei R_c für eine Alkylgruppe, die 1 bis 20 Kohlenstoffatome aufweist, oder für eine Arylgruppe, deren Zyklusstruktur 5 bis 20 Kohlenstoffatome enthält, oder für eine Heteroaryl-, Arylalkyl- oder Heteroarylalkylgruppe steht,

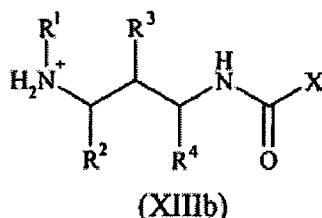
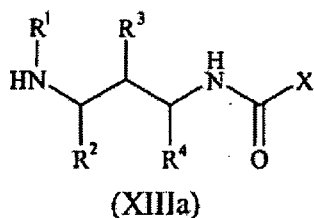
wobei die Gruppen R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die folgenden intramolekularen Zyklisierungen bilden können:

1/ Zyklisierung zwischen R^1 und R^2 und/oder,

2/ Zyklisierung zwischen R^3 und R^4 ,

wobei die zyklischen Harnstoffverbindungen, wenn ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffe in der Formel (Va) vorhanden sind, unabhängig entweder in R-Konfiguration (rectus) oder in S-Konfiguration (sinister) vorliegen können,

aus einem aktivierten Carbamidsäurederivat, das eine primäre oder sekundäre Aminfunktion enthält, die einer der folgenden Formeln (XIIIa) oder (XIIIb) entspricht:



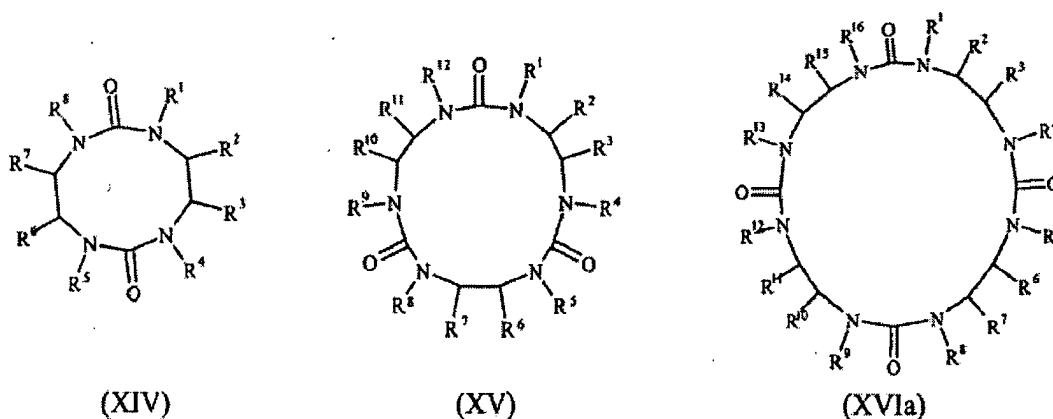
worin

Gruppe X für eine Gruppe steht, die dem Derivat eine Struktur eines aktivierten Carbamidsäurederivats verleiht, wobei die Gruppe X aus einer Verbindung stammt, die insbesondere aus den Phenolen ausgewählt ist, gegebenenfalls mit mindestens einer Nitro- oder mindestens einer Halogengruppe oder Hydroxylaminderivaten oder Benzylalkoholderivaten, die auf einen festen Träger gepfropft sind, substituiert ist, und spezieller aus den folgenden Verbindungen ausgewählt ist: N-Hydroxysuccinimid, Phenol, Pentafluorphenol, Pentachlorphenol, p-Nitrophenol, 2,4-Dinitrophenol, 2,4,5-Trichlorphenol, 2,4-Dichlor-6-nitrophenol, Hydro-

xy-1,2,3-benzotriazol, 1-oxo-2-Hydroxy-dihydro-benzotriazin (HODhbt), 7-aza-1-Hydroxy-benzotriazol (HO-At), 4-aza-1-Hydroxybenzotriazol (4-HOAt), Imidazol, Tetrazol, WANG-Harz, die Gruppen R^1 , R^2 , R^3 und R^4 sind, wie oben definiert.

[0092] Das Verfahren zur Herstellung, wie oben definiert, kann verwendet werden, um zyklische Harnstoffverbindungen zu erhalten, die einen Zyklus umfassen, der mindestens 8 Atome aufweist, wobei der Zyklus mindestens zwei Harnstofffunktionen umfasst, die voneinander mit mindestens einem Kohlenstoffatom und insbesondere mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen beabstandet sind.

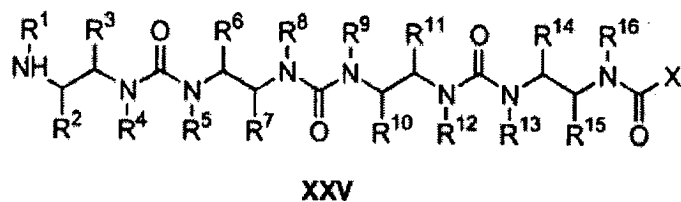
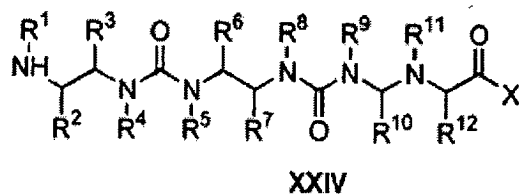
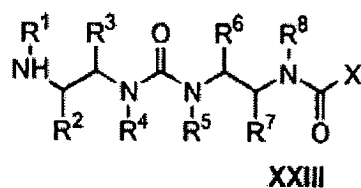
[0093] Diesbezüglich ist insbesondere Aufgabe der Erfindung ein Verfahren zur Herstellung, wie oben definiert, von zyklische Harnstoffverbindungen, die einen Zyklus umfassen, der mindestens 8 Atomen aufweist und mindestens zwei Harnstofffunktionen umfasst, die voneinander mit 2 Kohlenstoffatomen beabstandet sind, die den Formeln (XIV), (XV) und (XVIa) entsprechen:



worin die Gruppen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} und R^{16} die oben bezüglich der Gruppen R^1 bis R^5 genannten Bedeutungen aufweisen, die Gruppen R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^9 , R^{10} , R^{13} und R^{14} auch die folgenden intramolekularen Zyklisierungen bilden können:

- 1/ Zyklisierung zwischen R^1 und R^2 und/oder,
- 2/ Zyklisierung zwischen R^5 und R^6 und/oder,
- 3/ Zyklisierung zwischen R^9 und R^{10} und/oder,
- 4/ Zyklisierung zwischen R^{13} und R^{14} ,

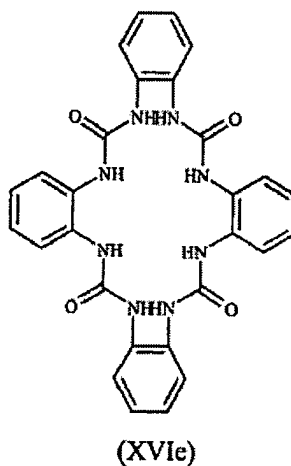
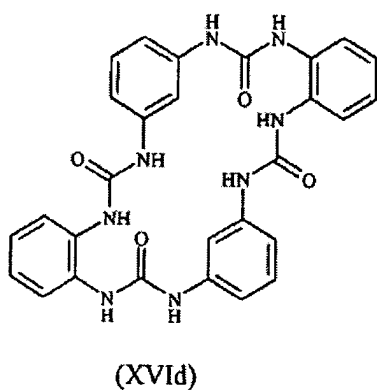
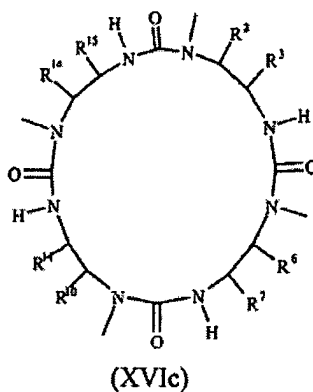
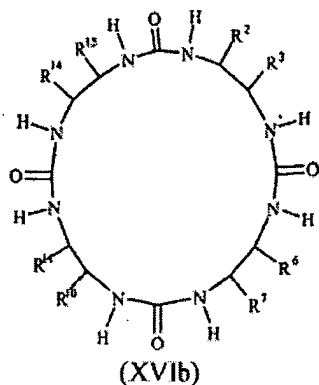
jeweils aus aktivierten Carbamidsäurederivaten, die eine primäre oder sekundäre Aminfunktion enthalten, die einer der folgenden Formeln (XXIII), (XXIV) und (XXV) entspricht:



worin

die Gruppen $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}$ und R^{16} sind, wie oben definiert, die Gruppe X ist, wie oben definiert, wobei die Carbamidsäurederivate auch protonierte Form haben können.

[0094] Das Verfahren zur Herstellung, wie oben definiert, kann verwendet werden, um zyklische Harnstoffverbindungen zu erhalten, die mindestens vier Harnstofffunktionen mit den Formeln (XVIb), (XVIc), (XVIId) und (XVIe) umfassen:



worin

die Gruppen $R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{14}$ und R^{15} die oben bezüglich der Gruppen R^1 bis R^5 genannten Bedeutungen aufweisen.

[0095] Das Verfahren zur Herstellung, wie oben definiert, kann verwendet werden, um Verbindungen der Formel (XVIb) zu erhalten, worin:

- die Substituenten R^2, R^5, R^{10} und R^{14} ausgewählt sind aus:
 - einem Wasserstoffatom,
 - einer linearen oder verzweigten C_1 - C_6 -Alkylkette, die substituiert oder nicht substituiert ist mit:
 - i) einer geschützten oder nicht geschützten Aminfunktion,
 - ii) einer geschützten oder nicht geschützten Säurefunktion,
 - iii) einer geschützten oder nicht geschützten Alkoholfunktion,
 - iv) einer Aryl- oder Heteroarylgruppe,
 - die geschützte oder nicht geschützte Seitenkette einer Aminosäure, die aus den natürlichen oder künstlichen Aminosäuren ausgewählt ist,
 - die Substituenten R^3, R^7, R^{11} und R^{15} für ein Wasserstoffatom stehen, aus aktivierten Carbamidsäurederivaten der Formel (XXV), wie oben genannt, worin:
 - i) – die Substituenten R^2, R^6, R^{10} und R^{14} die gleiche Definition haben wie oben und die Substituenten $R^1, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{15}$ und R^{16} für ein Wasserstoffatom stehen, oder
 - die Substituenten R^3, R^7, R^{11} und R^{15} die zuvor für R^2, R^6, R^{10} und R^{14} genannten Bedeutungen haben, und die Substituenten $R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^8, R^9, R^{10}, R^{12}, R^{14}$ und R^{16} für ein Wasserstoffatom stehen, und
 - ii) die Gruppe R^{13} eine Arylalkyl- oder Heteroarylalkylgruppe ist, die mit einem festen Träger verbunden werden kann,
- und vor dem abschließenden Schritt der Entschützung, die Bildung eines Synthesezwischenprodukts er-

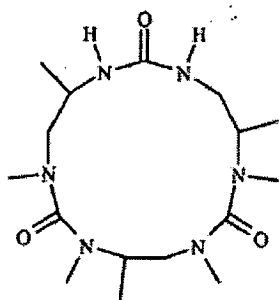
möglichst, das die Formel (XVIa) aufweist, wie oben genannt, worin die verschiedenen Substituenten R¹ bis R¹⁶ die gleichen Bedeutungen haben, wie oben für die Verbindung der Formel (XXV) genannt.

[0096] Das Verfahren zur Herstellung, wie oben definiert, kann verwendet werden, um Verbindungen der Formel (XV) zu erhalten, worin:

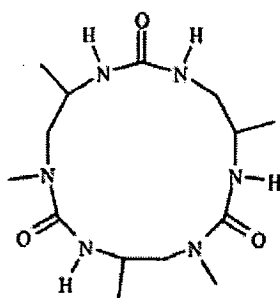
- die Substituenten R², R⁶ und R¹⁰ ausgewählt sind aus:
 - einem Wasserstoffatom,
 - einer linearen oder verzweigten C1-C7-Alkylkette, die substituiert oder nicht substituiert ist mit:
 - i) einer geschützten oder nicht geschützten Aminfunktion,
 - ii) einer geschützten oder nicht geschützten Säurefunktion,
 - iii) einer geschützten oder nicht geschützten Alkoholfunktion,
 - iv) einer Aryl- oder Heteroarylgruppe,
 - die geschützte oder nicht geschützte Seitenkette einer Aminosäure, die aus den natürlichen oder künstlichen Aminosäuren ausgewählt ist,
 - die Substituenten R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² für ein Wasserstoffatom stehen, aus aktivierten Carbamidsäurederivaten der Formel (XXIV), wie oben genannt, worin:
 - i) – die Substituenten R², R⁶ und R¹⁰ die oben genannten Bedeutungen haben und die Substituenten R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R¹¹ und R¹² für ein Wasserstoffatom stehen, oder
 - die Substituenten R³, R⁷ und R¹¹ die zuvor für R², R⁶ und R¹⁰ genannten Bedeutungen haben, und die Substituenten R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R¹⁰ und R¹² für ein Wasserstoffatom stehen,
 - ii) die Gruppe R⁹ eine Arylalkyl- oder Heteroarylalkylgruppe ist, die mit einem festen Träger verbunden werden kann,
- und vor dem abschließenden Schritt der Entschützung, die Bildung eines Synthesezwischenprodukts ermöglicht, das die Formel (XV) aufweist, wie oben genannt, worin die verschiedenen Substituenten R¹ bis R¹² die gleichen Bedeutungen haben, wie oben für die Verbindung der Formel (XXIV) genannt.

[0097] Unter den zyklische Harnstoffverbindungen können Verbindungen der Formeln (XV) oder (XVIa), wie oben genannt, zitiert werden, worin die Substituenten R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁶:

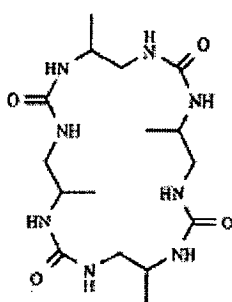
- entweder für ein Wasserstoffatom,
 - oder die geschützte oder nicht geschützte Seitenkette einer Aminosäure stehen, die aus den natürlichen oder künstlichen Aminosäuren ausgewählt ist,
- und worin insbesondere:
- R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁵ und R¹⁶ für ein Wasserstoffatom stehen, und
 - R², R⁶, R¹⁰ und R¹⁴ für eine Gruppe stehen, ausgewählt aus den Methyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, sec-Butyl-, Benzyl-, Acetyl- und (ortho-, meta- oder para-)Hydroxybenzylgruppen,
- unter dem Vorbehalt, dass die Verbindungen der Formel (XV) oder (XVIa) verschieden sind von den folgenden Verbindungen der Formeln (VIII bis/1), (VIII bis/2), (VIII bis/3) und (VIII bis/4)



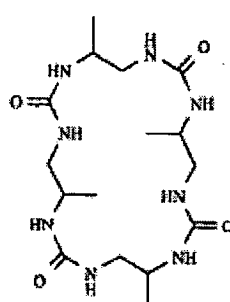
(VIII bis/1)



(VIII bis/2)

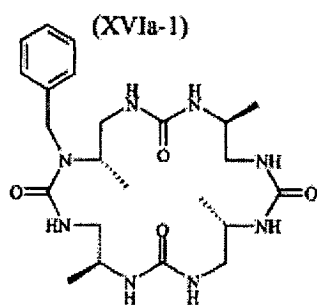


(VIII bis/3)

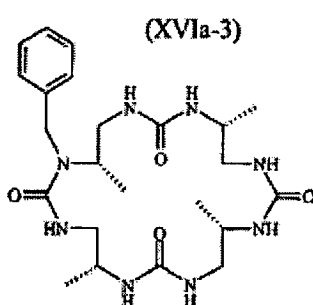


(VIII bis/4)

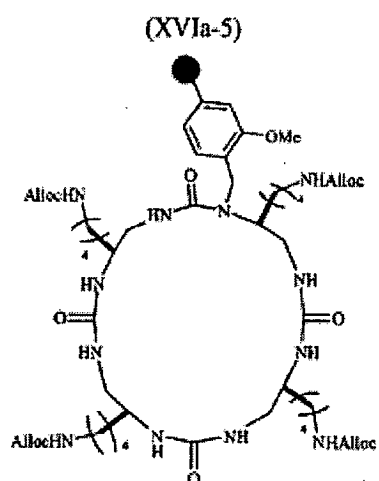
[0098] Es können auch Verbindungen, wie oben definiert, zitiert werden, die den folgenden Formeln entsprechen:



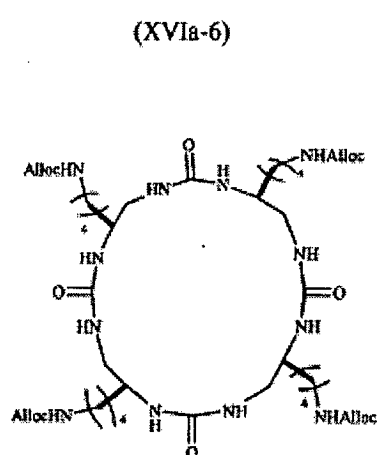
(XVIa-1)



(XVIa-3)

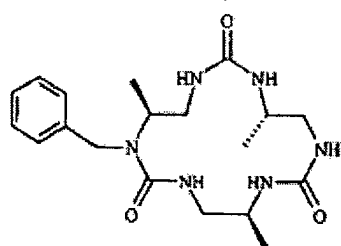


(XVIa-5)

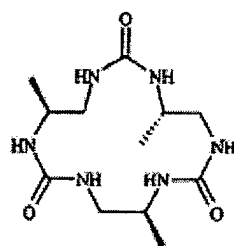


(XVIa-6)

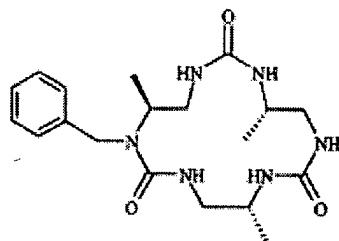
(XV-1)



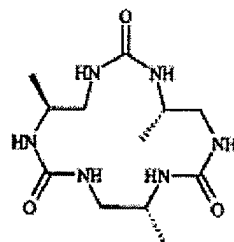
(XV-2)



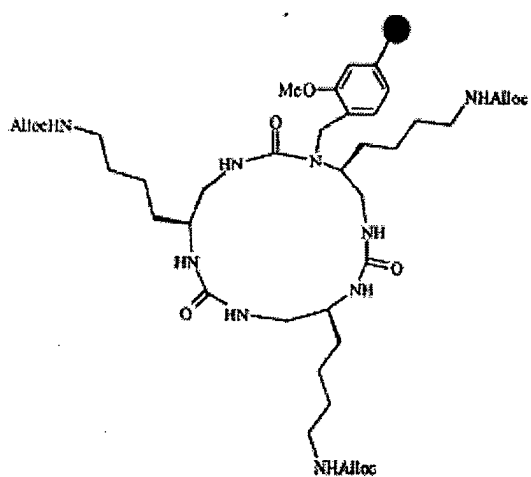
(XV-3)



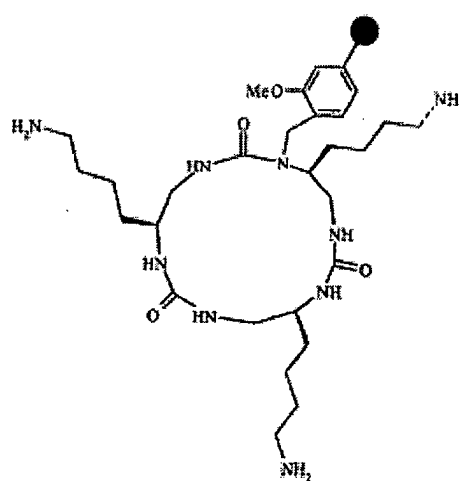
(XV-4)



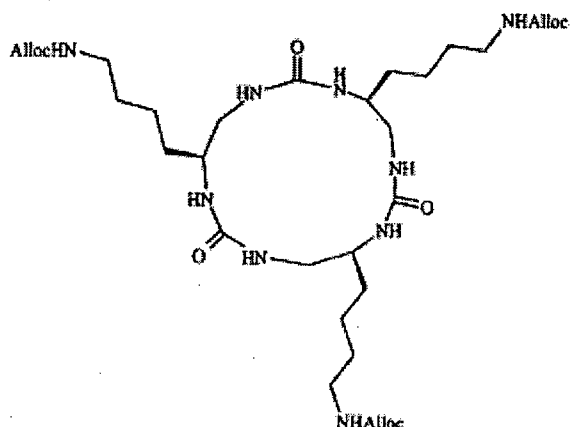
(XV-5)



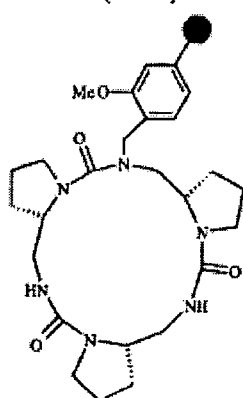
(XV-6)



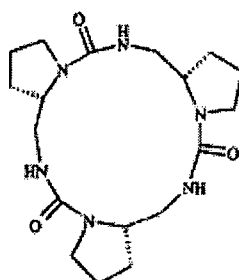
(XV-7)



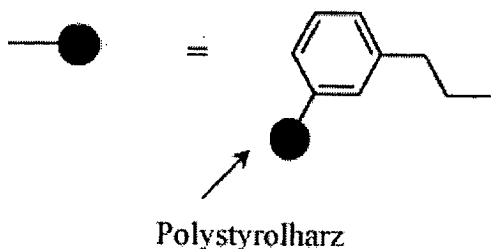
(XV-8)



(XV-9)



worin Alloc für eine Allyloxycarbonylgruppe steht und



[0099] Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform ermöglicht es das Verfahren zur Herstellung der vorliegenden Erfindung insbesondere, neue zyklische Harnstoffverbindungen zu erhalten, die mit Verfahren zur Herstellung auf dem Stand der Technik, die im Allgemeinen die Herstellung von Diaminen erfordern, nur schwer erhältlich wären. Das Verfahren zur Herstellung der vorliegenden Erfindung ermöglicht die Zyklisierung von Carbamidsäurederivaten, die aus N-geschützten Aminosäurederivaten (α -, β -, γ - und δ -Aminosäuren) erhalten wurden, und ermöglicht es somit, leicht und in sehr wenigen Schritten eine große molekulare Diversität auf den verwendeten Seitenketten zu erhalten. Das Verfahren der Erfindung ist auch auf die Zyklisierung von Carbamidsäurederivaten anwendbar, die in nur drei Schritten erhalten wurden, nämlich:

- a) einen Schritt der Transformation der $-\text{COOH}$ -Gruppe des N-geschützten Aminosäurederivats (α -, β -, γ - und δ -Aminosäuren) in eine $-\text{CON}^3$ -Gruppe, um ein Acylazid zu erhalten,
 - b) einen Schritt der Transformation der $-\text{CON}_3$ -Gruppe des Acylazids in eine $-\text{NCO}$ -Gruppe, um ein Isocyanat zu erhalten,
 - c) einen Schritt der Behandlung des Isocyanats, um das oben genannte stabile Carbamidsäurederivat zu erhalten,
- und dies aus sehr einfachen Molekülen, wie den N-geschützten Dipeptiden, um zyklische Harnstoffmoleküle zu ergeben, die äußerst funktionalisiert und dissymmetrisch sind.

[0100] Wir erinnern daran, dass der Begriff „Carbamidsäurederivat“ in weiterem Sinn zu interpretieren ist, wie ihn der Fachmann versteht, und insbesondere ein Peptid-, Polypeptid-, Protein-, Pseudopeptid- oder Oligoharnstoffderivat bezeichnet.

BESCHREIBUNG DER FIGUREN

[0101] Die [Fig. 1A](#) und [Fig. 1B](#) stellen die zweidimensionale Struktur der Verbindung der Formel (Ij) dar. [Fig. 1A](#) entspricht der Draufsicht des Harnstoffzyklus.

[0102] [Fig. 1B](#) entspricht der Ansicht entlang der Achse, die von den C^α-Kohlenstoffen, mit C(1) und C(4) bezeichnet, gebildet wird.

[0103] Für eine größere Übersichtlichkeit wurden die Atome nummeriert. Die folgenden Tabellen geben bestimmte Atomkernabstände (in Å) und bestimmte Winkelwerte an.

[0104] Längen bestimmter Bindungen in der Verbindung der Formel (Ij)

Bindung	Länge (Å)
N(1)-C(3)	1,32
N(2)-C(12)	1,32
C(12)-N(3)	1,38

[0105] Werte bestimmter Winkel in der Verbindung der Formel (Ij)

Winkel	Wert (°)
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

[0106] Werte bestimmter Torsionswinkel in der Verbindung der Formel (Ij)

Winkel	Wert (°)
N(3)-C(12)-N(2)-C(4)	0,47
C(1)-N(3)-C(12)-N(2)	-3,43
C(4)-C(3)-N(1)-C(1)	-1,07

[0107] Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die Erfindung. Sie beschränken Sie in keinerlei Weise.

BEISPIEL 1

[0108] Intermolekulare und intramolekulare Reaktionen, die bei der Herstellung der zyklischen Harnstoffverbindungen stattfinden können.

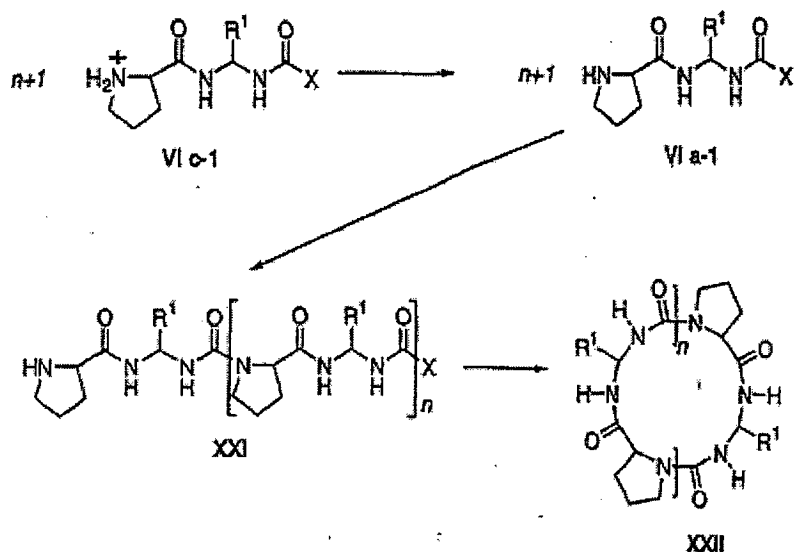
[0109] Die Makrozyklisierungsvorgänge aus den homo-oligomeren und/oder hetero-oligomeren bifunktionellen azyklischen Vorläufern (aktivierte Carbamidsäurederivate, die eine primäre oder sekundäre Aminfunktion enthalten), können zum Erhalten von homo-oligomeren und/oder hetero-oligomeren zyklischen Harnstoffverbindungen führen, deren Größenverteilung von der Verdünnung des Reaktionsmediums und der wirksamen Molarität der verschiedenen linearen Vorläufer abhängt. Es ist der Konkurrenz, die zwischen den intermolekularen und intramolekularen Reaktionsvorgängen existiert, die zum Erhalten einer Reaktionsmischung führt, die mehr oder weniger komplex sein kann.

1) Verwendung eines stabilen aktivierten Carbamidsäurederivats

[0110] Wenn das aktivierte Carbamidsäurederivat, das eine primäre oder sekundäre Aminfunktion in protonierter Form enthält (Vorläufer), in Gegenwart einer Base zur Reaktion gebracht wird, ist es möglich, homo-oligomere zyklische Harnstoffe in variablen Größen und in variablen Anteilen zu erhalten.

[0111] Das nachfolgende Schema 1 stellt die homo-oligomeren zyklischen Harnstoffverbindungen dar, die am

Ende von intermolekularen und intramolekularen Reaktionen erhalten werden.



[0112] In diesem Schema sind die sekundären Aminfunktionen der aktivierten Carbamidsäurederivate (bifunktionelle azyklische Vorläufer) in protonierter Form (VIc-1) und in freier Form (VIa-1) dargestellt.

[0113] Wenn die Ausgangsverbindung der bifunktionelle azyklische Vorläufer (VIa-1) (aktiviertes Carbamidsäurederivat, das eine sekundäre Aminfunktion in freier Form enthält) ist, der am Ende des Schritts der Freisetzung erhalten wurde, kann die intermolekulare Homo-Oligomerisationsreaktion direkt nach dem Schritt der Freisetzung, ohne Zugabe einer Base, stattfinden.

[0114] Wenn die Ausgangsverbindung der bifunktionelle azyklische Vorläufer (VIc-1) (aktiviertes Carbamidsäurederivat, das eine sekundäre Aminfunktion in protonierter Form enthält) ist, kann die intermolekulare Homo-Oligomerisationsreaktion in Gegenwart einer Base stattfinden, um die protonierte sekundäre Aminfunktion zu einer sekundären Aminfunktion in freier Form zu neutralisieren (VIa-1). Am Ende der intermolekularen Homo-Oligomerisationsreaktion wird ein homo-oligomerer bifunktioneller azyklischer Vorläufer erhalten, der eine sekundäre Aminfunktion in freier Form (XXI) enthält, der einer intramolekularen Zyklisierung unterzogen wird, um einen homo-oligomeren zyklischen Harnstoff (XXII) zu bilden.

[0115] Somit ermöglicht es in dem Fall, in dem der Vorläufer das Molekül (VIc-1) oder (VIa-1) oder das Homo-Oligomer (XXI) ist, die Massenspektrometrie des Reaktionsmediums zyklische Harnstoffe (XXII) in variablen Größen zu erfassen, die vom Monomer bis zum Oktamer reichen, und die mit Hilfe der ganzen Zahl n (n = ganze Zahl zwischen 0 und 7) dargestellt werden. Wenn n gleich 0, gibt es keine Homo-Oligomerbildung, und der Schritt b) der intramolekularen Zyklisierung findet unmittelbar nach der Bildung der Verbindung (VIa-1) statt.

[0116] Im Allgemeinen ist das Hauptprodukt für diese Vorläuferfamilie unter den zyklischen Harnstoffen, die in dem Reaktionsmedium vorhanden sind, das zyklische Dimer ($n = 1$).

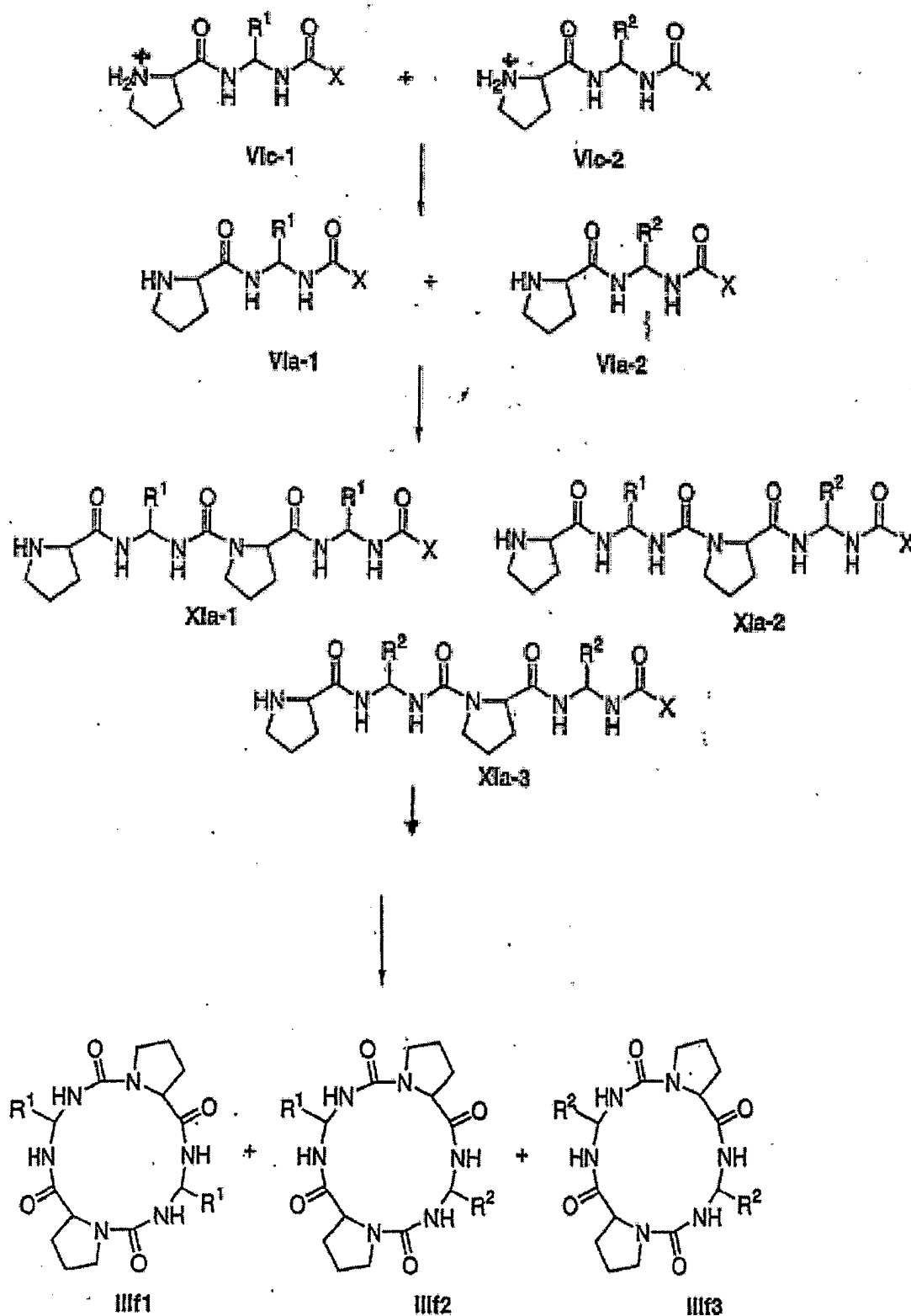
[0117] Es ist daher möglich, aus einem einzigen Vorläufer (einem stabilen aktivierten Carbamidsäurederivat, das eine primäre oder sekundäre Aminfunktion in freier Form oder in protonierter Form enthält) eine Mischung aus homo-oligomeren zyklischen Harnstoffen zu erhalten, die Zyklen verschiedener Größen aufweisen. Die so erhaltenen zyklischen Harnstoffe können durch Massenspektrometrie charakterisiert und durch Chromatographie aufgereinigt werden.

2) Verwendung von zwei stabilen aktivierten Carbamidsäurederivaten

[0118] Es ist ebenfalls möglich, ausgehend von einer Mischung aus mehreren Vorläufern der gleichen Familie, für die verschiedenen Zyklusgrößen eine statistische Verteilung hetero-oligomerer und homo-oligomerer zyklischer Harnstoffe zu erhalten.

[0119] Das nachfolgende Schema 2 stellt homodimere, (III f1) und (III f3), und heterodimere (III f2) zyklische Harnstoffverbindungen dar, die am Ende von intermolekularen und intramolekularen Reaktionen erhalten wer-

den.



[0120] Die sekundären Aminfunktionen der bifunktionellen azyklischen Vorläufer sind in protonierter Form, (VIc-1) und (VIc-2), und in freier Form, (VIa-1) und (VIa-2), dargestellt.

[0121] Die beiden bifunktionellen azyklischen Vorläufer, (VIc-1) und (VIc-2), (aktivierte Carbamidsäurederivate, die eine sekundäre Aminfunktion in protonierter Form enthalten) werden jeweils in Gegenwart einer Base einer Homo-Dimerisation unterzogen, um jeweils zwei homodimere bifunktionelle azyklische Vorläufer, (Xla-1) und (Xla-3), zu bilden, die eine sekundäre Aminfunktion in freier Form enthalten, sowie einer Hetero-Dimerisation, um einen dimeren bifunktionellen Vorläufer (Xla-2) zu bilden, der eine sekundäre Aminfunktion in freier Form enthält.

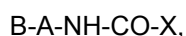
[0122] Die so erhaltenen homodimeren (Xla-1), (Xla-3) und heterodimeren (Xla-2) Derivate werden einer intramolekularen Zyklisierung unterzogen, um jeweils homodimere zyklische Harnstoffe, (IIIf1) und (IIIf3), und einen heterodimeren zyklischen Harnstoff (IIIf2) zu bilden.

[0123] Somit müssen sich statistisch, wenn die Reaktion auf einer Mischung aus zwei Vorläufern, (VIc-1), (VIc-2) oder (VIa-1), (VIa-2), durchgeführt wird, im Fall von zyklischen Dimeren, ein Heterodimer (IIIf2) und zwei Homodimere, (IIIf1) und (IIIf3), bilden.

BEISPIEL 3

[0124] Spaltung des aktivierten Carbamidsäurederivats, das eine geschützte Aminfunktion enthält, bezogen auf den festen Träger.

[0125] Das nachfolgende Schema 3 stellt die Spaltung, bezogen auf einen festen Träger (ein Harz), eines aktivierten Carbamidsäurederivats der Formel:



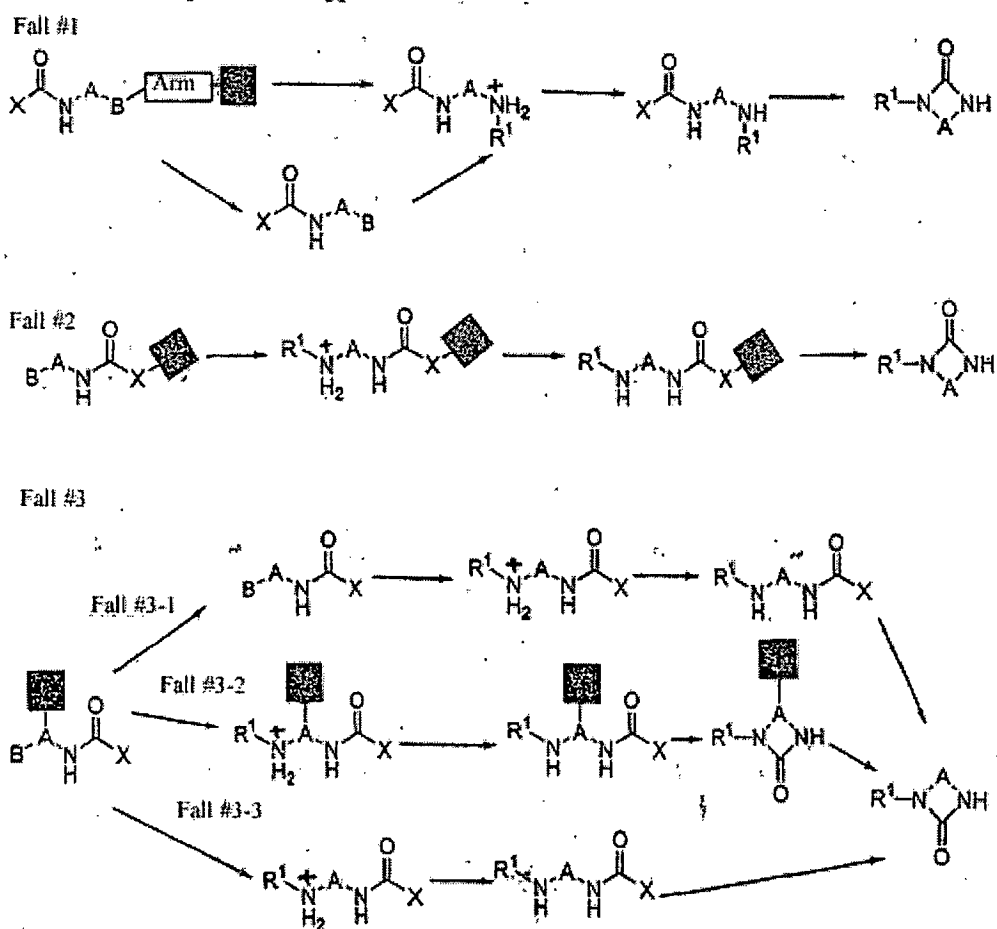
dar, worin

X für eine Gruppe steht, die dem Derivat eine aktivierte Carbamidsäurefunktion verleiht,

B für die geschützte Aminfunktion steht,

A den Teil des Moleküls darstellt, der die aktivierte Carbamidsäurefunktion und die geschützte Aminfunktion trennt,

■ stellt den festen Träger (Harz) dar.



[0126] Das aktivierte Carbamidsäurederivat wird chemisch an das Harz gebunden, entweder (1) durch seine Aminfunktion (wobei das Harz und der Arm des Harzes als Schutzgruppe dienen) [Fall#1], oder (2) durch seine aktivierte Carbamidsäurefunktion [Fall#2], oder (3) durch eine andere funktionelle Gruppe, die in dem aktivierten Carbamidsäurederivat vorhanden ist [Fall#3].

[0127] In Abhängigkeit von der Art der Anheftung des aktivierten Carbamidsäurederivats an das Harz kann die Spaltung entweder vor dem Schritt der intramolekularen Zyklisierung (der Schritt der Zyklisierung wird dann in Lösung nach der Spaltung realisiert) [Fall#1, Fall#2, Fall#3-1 und Fall#3-3] oder nach dem Schritt der Zyklisierung (der dann auf dem festen Träger stattfindet) [Fall#3-2], realisiert werden.

BEISPIEL 4

[0128] Verfahren zur Herstellung von zyklischen Harnstoffverbindungen aus N-Boc-geschützten Carbamidsäurederivaten, (XVII) und (XIX).

[0129] Die Selektivität der Entschützung der Aminfunktion ist von der Art der verwendeten Schutzgruppe abhängig, die für das Amin und die aktivierte Carbamidsäuregruppe verwendet wird. Ein solches Beispiel für Orthogonalität (nämlich die selektive Freisetzung der Aminfunktion, um die Carbamidsäurefunktion des aktivierten Carbamidsäurederivats nicht zu verändern) wird nachfolgend durch die selektive Entschützung der Boc-Gruppe (ter-Butoxycarbonyl) gezeigt, die die Integrität des O-Succinimidylcarbamats (XVII) und (XIX) nicht beeinträchtigt. Denn O-Succinimidylcarbamant wird in Gegenwart von Trifluoressigsäure oder Chlorwasserstoffsäure in einem organischen Lösemittel nicht abgebaut: Der Schritt der Freisetzung der Aminfunktion (über die Entschützung der Boc-Gruppe) ist daher vollkommen selektiv.

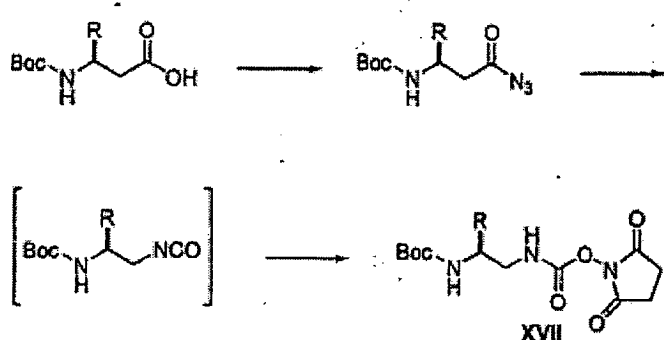
[0130] Dieses Beispiel ist keinesfalls beschränkend. Man kann sich andere Arten von Orthogonalität vorstellen, wie die Verwendung der Benzyloxycarbonylgruppe mit dem O-Succinimidylcarbamant.

1) Schritt der Freisetzung oder der Entschützung der geschützten Aminfunktion der stabilen aktivierten Carbamidsäurederivate, (XVII) und (XIX), die jeweils zu den Carbamidsäurederivaten führen, die eine primäre oder sekundäre Aminfunktion in protonierter Form, (XVIIIa) und (VIc-3), oder in freier Form (XVIIIb) oder (VIa-3) enthalten.

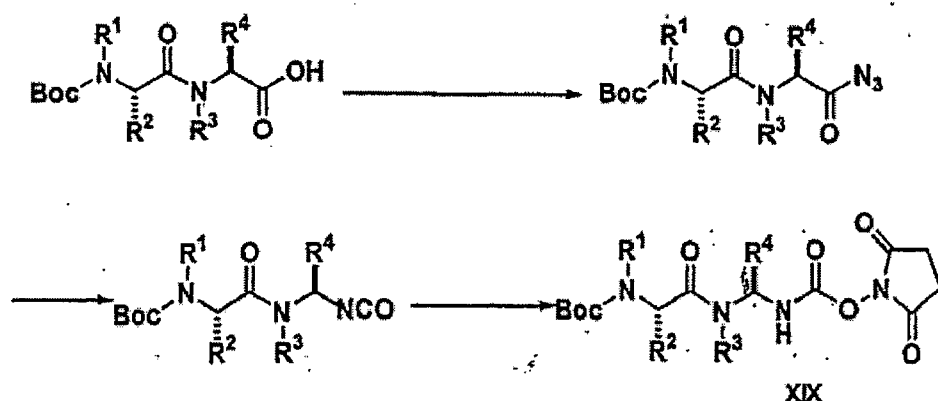
[0131] Untersuchungen konnten zeigen, dass das N-Hydroxysuccinimidcarbamant in saurem Medium stabil war (zum Beispiel Behandlung mit Hilfe von Trifluoressigsäure (TFA)). Die Carbamidsäurederivate von N-Hydroxysuccinimid (XVII) und (XIX), die in dem nachfolgenden Schema 4 dargestellt sind, wurden synthetisiert, wie zuvor beschrieben, nämlich durch:

- einen Schritt der Transformation der -COOH-Gruppe des N-geschützten Aminosäurederivats zu einer -CON₃-Gruppe, um ein Acylazid zu erhalten,
- einen Schritt der Transformation der -CON₃-Gruppe des Acylazids, die einer -NCO-Gruppe entspricht, um ein Isocyanat zu erhalten,
- einen entsprechenden Schritt der Behandlung des Isocyanats, um das Carbamidsäurederivat von N-Hydroxysuccinimid der Formel (XVII) oder (XIX) zu erhalten.

[0132] Die Syntheschemata der aktivierten Carbamidsäurederivate von N-Hydroxysuccinimid, (XVII) und (XIX), sind nachfolgend jeweils dargestellt:

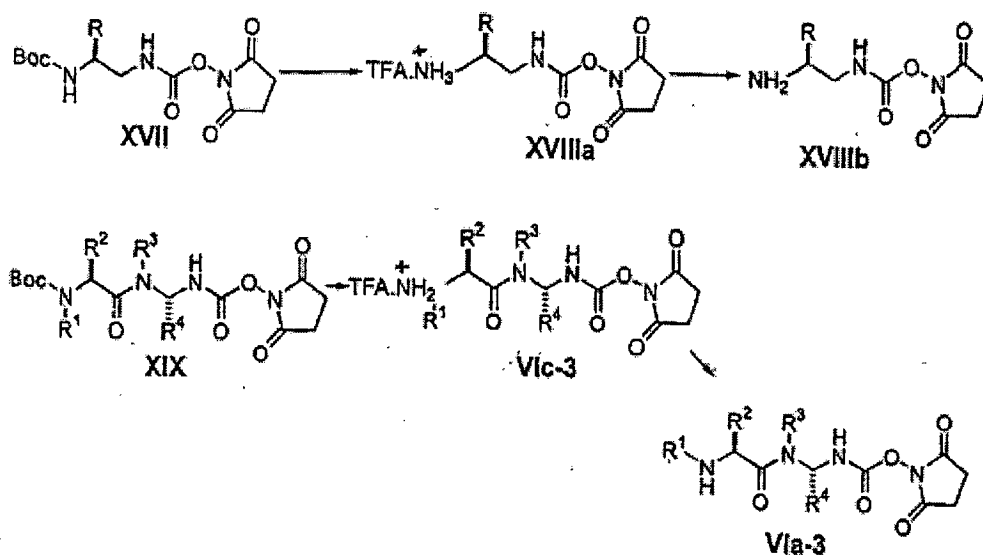


[0133] Die experimentellen Bedingungen der verschiedenen Schritte zum Erhalten des Carbamidsäurederivats (XVII) sind in der Veröffentlichung von Guichard et al., «J. Org. Chem., 1999, 64, 8702–8705» beschrieben.



[0134] Die experimentellen Bedingungen der verschiedenen Schritte zum Erhalten des Carbamidsäurederivat (XIX) sind mit jenen identisch, die für die Verbindung (XVII) beschrieben wurde.

[0135] Das nachfolgende Schema 4 stellt die selektive Entschützung durch Trifluoressigsäure (TFA) der Boc-Gruppe der Carbamidsäurederivate (XVII) und (XIX) von N-geschütztem Succinimidyl dar.



[0136] Die Behandlung der Carbamate (XVII) und (XIX), die N-Boc geschützt sind, mit TFA, ermöglicht es, die intermediären Verbindungen (XVIIIa) und (VIc-3) (Trifluoressigsalze, die man isolieren kann), oder (XVIIIb) und (VIa-3) (nicht isolierbar), die interessante Vorläufer für die Synthese der zyklischen Harnstoffverbindungen darstellen, zu erhalten.

[0137] Die N-Boc-geschützten Carbamidsäurederivate (XVII) und (XIX) werden jeweils in einer Lösung aus Trifluoressigsäure (CF_3COOH oder TFA) (Entschützungslösemittel), die Methylenchlorid (CH_2Cl_2) (zum Beispiel 50/50 v/v) enthält, oder in einer Lösung aus reinem TFA gelöst. Nach 30 Min. ist die TFA in Gegenwart von Ether (Bt_2O) oder Hexan verdampft oder coverdampft. Bei einer gewissen Anzahl von Fällen führt die Zugabe von Ether oder Hexan zu einem Präzipitat, das unter Vakuum gefiltert und getrocknet wird. Ansonsten wird das Restöl nach der Verdampfung der TFA unter Vakuum getrocknet.

2) Schritt der intramolekularen Zyklisierung der Vorläuferverbindungen (XVIIIb) und (VIa-3).

[0138] Die Salze von TFA (XVIIIa) und (VIc-3), die zuvor isoliert wurden, werden in einem Lösemittelvolumen (zum Beispiel aus Acetonitril (MeCN)) (Zyklisierungslösemittel) jeweils gelöst oder suspendiert, um eine Verdünnung zu erreichen, die von etwa 0,0001 M bis etwa 0,1 M reicht. Eine tertiäre Base (mindestens ein Äquivalent, um das Salz des Amins zu neutralisieren, das sich im Verlauf des Schritts der Entschützung gebildet hat), zum Beispiel Diisopropylethylamin, N-Methylmorpholin, Triethylamin (Et_3N), Lutidin oder Collidin (rein oder verdünnt in einem organischen Lösemittel, wie etwa MeCN) wird der Trifluoracetatlösung (entweder tropfenweise oder direkt) während eines Zeitraums zugefügt, der bis zu 24 Stunden reichen kann.

[0139] Die so erhaltenen Verbindungen (XVIIIb) und (VIa-3) reagieren intramolekular, um zu entsprechenden

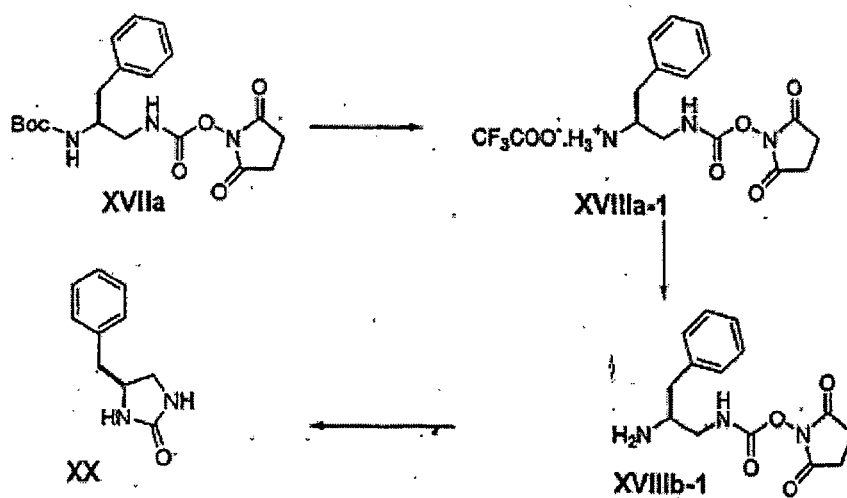
zyklischen Harnstoffverbindungen führen, die verschiedene Zyklusgrößen besitzen.

[0140] Die Reaktion wird durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) fortgesetzt. Wenn keine Reaktion mehr stattfindet, wird das Lösemittel verdampft und der Rückstand wird entweder durch Umkehrphasen-HPLC oder durch Flash-Chromatographie auf Siliciumdioxid, oder durch Umkristallisation in einem geeigneten Lösemittel aufgereinigt, um den oder die erwarteten zyklischen Harnstoffverbindungen zu ergeben.

[0141] Die nachfolgenden Schemata 5 bis 11 stellen jeweils dar:

- den Schritt der Freisetzung der geschützten Aminfunktion eines stabilen aktivierten Carbamidsäurederivats, das der allgemeinen Formel (XVII) oder (XIX) entspricht, und
- den Schritt der intramolekularen Zyklisierung aus dem so erhaltenen Carbamidsäurederivat, das eine Aminfunktion in freier Form enthält.

Schema 5: Herstellung der zyklische Harnstoffverbindung (XX)



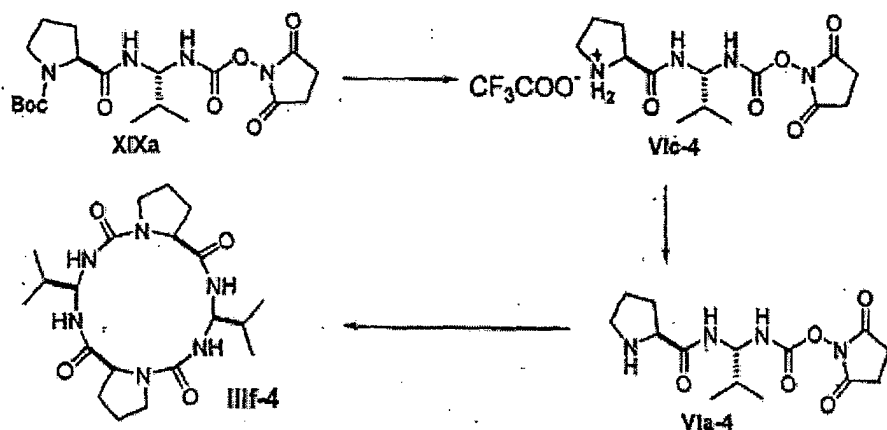
1) Die Verbindung (XVIIa) (323 mg, 0,8 mmol) wird in 10 ml einer TFA/CH₂Cl₂-Mischung (50/50 v/v) gelöst, und die Lösung wird bei Umgebungstemperatur 30 Minuten lang gerührt. Das Lösemittel wird anschließend konzentriert und das TFA-Salz (XVIIIa-1) wird durch Zugabe von Hexan präzipitiert. Das Präzipitat wird 12 Std. lang mit einer Flügelpumpe gefiltert und getrocknet, um einen weißen Feststoff (XVIIa-1) (300 mg, 93%) zu ergeben.

2) Die Verbindung (XVIIIa-1) (300 mg, 0,72 mmol) wird in MeCN (10 ml) gelöst und es wird eine Lösung aus Diisopropylethylamin (130 l, 0,73 mmol) zugefügt. Die Reaktionsmischung wird 60 Minuten lang gerührt. MeCN wird verdampft und der Rückstand wird mit Ethylacetat wieder in Lösung gebracht. Die organische Phase wird mit einer gesättigten Lösung aus NaCl gewaschen, um die Verbindung (XX) (110 mg, 87%) zu ergeben.

[0142] In dem Fall des Carbamidsäurederivats (XVIIa) (Aminosäurederivat) umfasst die zyklische Verbindung (XX), die nach der Entschützung der Boc-Gruppe und der intramolekularen Zyklisierung erhalten wurde, einen Zyklus mit 5 Atomen. Diese Verbindung wurde zuvor in der Literatur beschrieben.

[0143] Dieses Beispiel wurde gegeben, um zu zeigen, dass es das Verfahren zur Herstellung der vorliegenden Erfindung ermöglicht, zyklischen Harnstoffverbindungen zu erhalten, die in der Literatur bereits beschrieben sind.

Schema 6: Herstellung der zyklische Harnstoffverbindung (III-f-4)



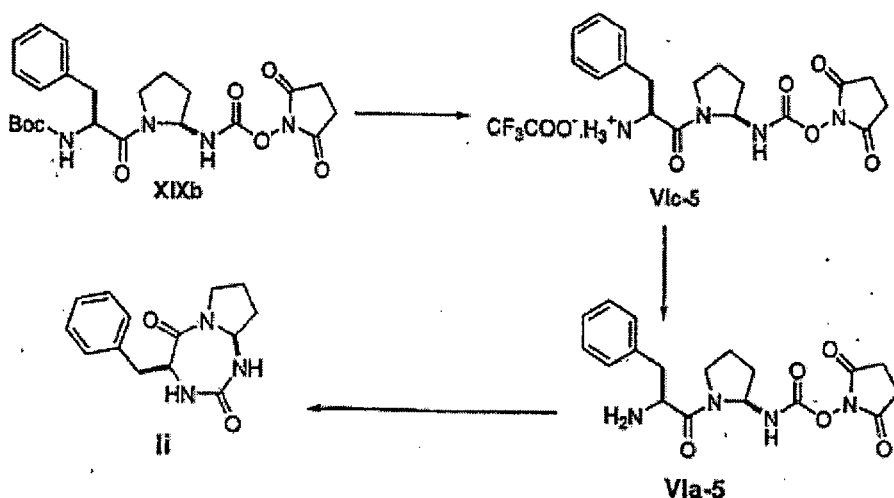
1) Die Verbindung (XIXa) (500 mg, 1,17 mmol) wird in 10 ml einer TFA/CH₂Cl₂-Mischung (50/50 v/v) gelöst, und die Lösung wird bei Umgebungstemperatur 30 Minuten lang gerührt. Das Lösemittel wird anschließend konzentriert und TFA-Salz (Vlc-4) wird durch Zugabe von Ether präzipitiert. Das Präzipitat wird 12 Std. lang mit einer Flügelpumpe gefiltert und getrocknet, um einen weißen Feststoff (Vlc-4) (450 mg, 87%) zu ergeben.

2) Die Verbindung (Vlc-4) (430 mg, 0,97 mmol) wird in 80 ml MeCN gelöst und die Lösung wird 1 Std. lang tropfenweise einer Lösung aus Diisopropylethylamin (421 l, 2,4 mmol) in MeCN (500 ml) zugefügt. Die Reaktionsmischung wird 5 Stunden lang gerührt. MeCN wird verdampft und der Rückstand wird in CH₂Cl₂ aufgenommen. Die organische Phase wird mit KHSO₄ 1 N gewaschen, auf MgSO₄ getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wird durch Umkehrphasenchromatographie auf einer C18-Säule aufgereinigt, um die Verbindung (III-f-4) (140 mg, 70%).

[0144] Im Fall des Carbamidsäurederivats (XIXa), einem Dipeptidderivat für das die Amidbindung nicht in cis-Konfiguration ist, wird hauptsächlich ein zyklisches Dinier (III-f-4) mit 14 Atomen mit einer Ausbeute von 70% erhalten (Schema 6).

[0145] Die Verbindung (III-f-4) ist neu.

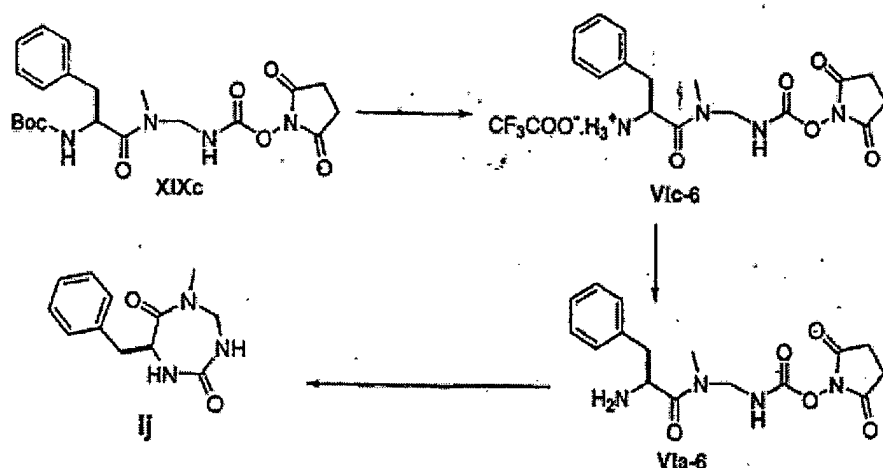
Schema 7: Herstellung der Verbindung (II)



[0146] Im Fall des Carbamidsäurederivats (XIXb), für das die Amidbindung eine cis-Konfiguration annehmen kann, wird das entsprechende zyklische Monomer (II) mit 7 Atomen mit einer Ausbeute von mehr als 70% erhalten (Schema 7).

[0147] Die Verbindung (II) ist neu.

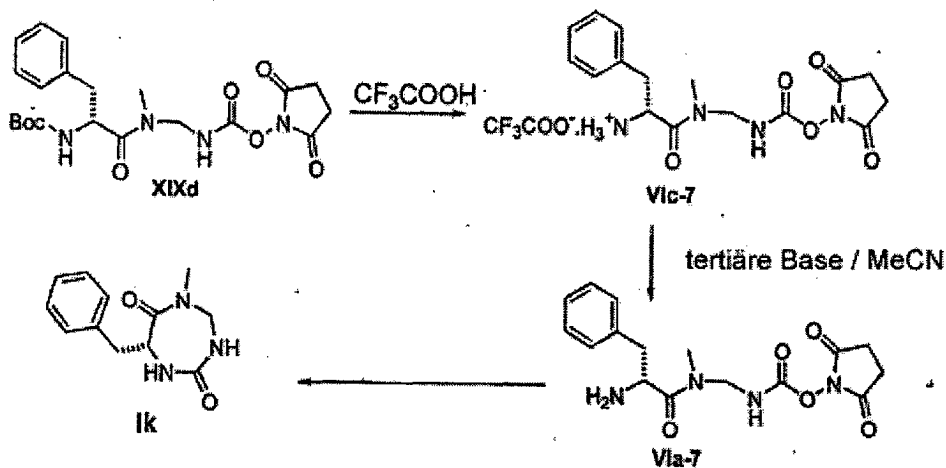
Schema 8: Herstellung der Verbindung (Ij)



1) Die Verbindung (XIXc) (3 g, 6,91 mmol) wird in 20 ml einer TFA/CH₂Cl₂-Mischung (50/50 v/v) gelöst, und die Lösung wird bei Umgebungstemperatur 30 Minuten lang gerührt. Das Lösemittel wird anschließend konzentriert und das TFA-Salz (Vlc-6) mit einer Flügelpumpe 12 Std. lang gerührt, um einen festen Schaum zu ergeben (Vlc-6) (3,23 g, 100%).

2) Die Verbindung (Vlc-6) (400 mg, 0,89 mmol) wird in MeCN (30 ml) gelöst und die Lösung wird 1 Std. lang tropfenweise einer Lösung aus Diisopropylethylamin (353 l, 2,0 mmol) in MeCN (40 ml) bei -20°C zugefügt. Die Reaktionsmischung wird 3 Std. lang gerührt. MeCN wird verdampft und der Rückstand wird in einer CH₂Cl₂/Diisopropylether-Mischung umkristallisiert, um (Ij) zu ergeben (135 mg, 70%).

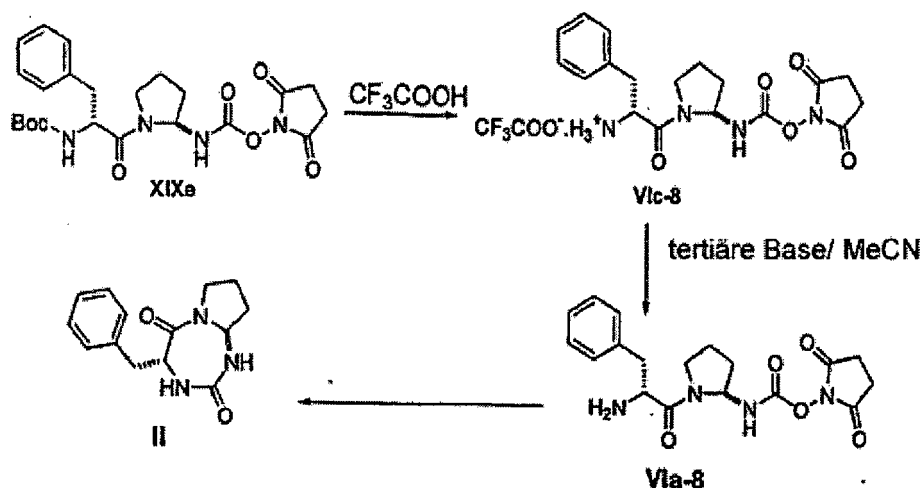
Schema 9: Herstellung der Verbindung (Ik)



1) Die Verbindung (XIXd) (2,02 g, 4,49 mmol) wird in Trifluoressigsäure (v = 10 ml) 30 Minuten lang gelöst. Das Präzipitat, das sich durch Zugabe von Diethylether bildet, wird auf Fritte gesammelt, mit Ether gewaschen und mit der Flügelpumpe 12 Std. lang getrocknet, um einen weißen Feststoff zu ergeben (Vlc-7): 1,98 g, 95%.

2) Die Verbindung (Vlc-7) (1,94 g, 4,17 mmol) wird in MeCN (90 ml) gelöst und die Lösung wird 4 Std. lang tropfenweise einer Lösung aus Diisopropylethylamin (1,78 ml, 10,42 mmol) in MeCN (50 ml) bei Umgebungstemperatur zugefügt. MeCN wird verdampft und der Rückstand wird in einer CH₂Cl₂/Diisopropylether-Mischung umkristallisiert, um (Ik) zu ergeben (586 mg, 60%).

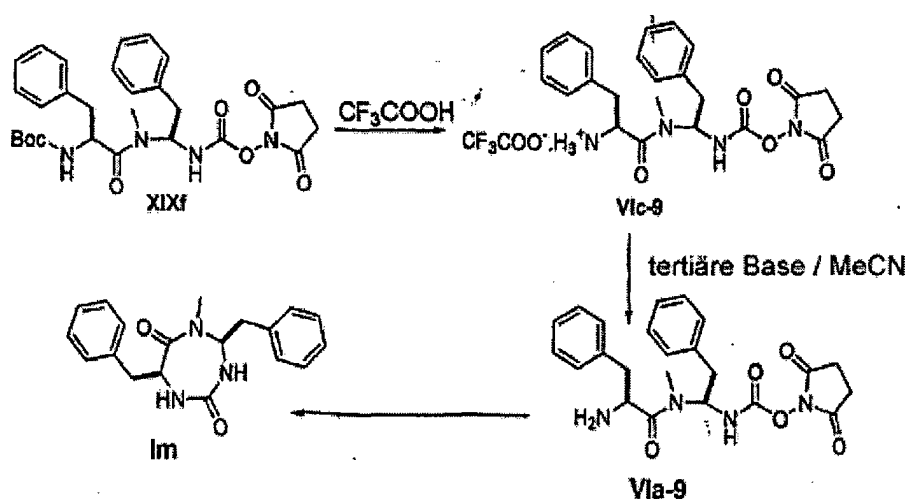
Schema 10: Herstellung der Verbindung (II)



1) Die Verbindung (XIXe) (1,21 g, 2,55 mmol) wird in Trifluoressigsäure ($v = 10$ ml) 30 Minuten lang gelöst. Das Präzipitat, das sich durch Zugabe von Diethylether bildet, wird auf Fritte gesammelt, mit Ether gewaschen und mit der Flügelpumpe 12 Std. lang getrocknet, um einen weißen Feststoff zu ergeben (Vlc-8): (816 mg, 65%).

2) Die Verbindung (Vlc-8) (200 mg, 0,41 mmol) wird in MeCN (20 ml) gelöst und die Lösung wird 4 Std. lang tropfenweise einer Lösung aus Diisopropylethylamin (0,21 ml, 1,23 mmol) in MeCN (100 ml) bei Umgebungstemperatur zugefügt. MeCN wird verdampft und der Rückstand wird durch präparative HPLC aufgereinigt, um nach Lyophilisation (II) zu ergeben (70 mg, 66%).

Schema 11: Herstellung der Verbindung (Im)



1) Die Verbindung (XIXf) (1,05 g, 1,95 mmol) wird in Trifluoressigsäure ($v = 10$ ml) 30 Minuten lang gelöst. Das Präzipitat, das sich durch Zugabe von Diethylether bildet, wird auf Fritte gesammelt, mit Ether gewaschen und mit der Flügelpumpe 12 Std. lang getrocknet, um einen weißen Feststoff zu ergeben (Vlc-9): (1,045 mg, 97%).

2) Die Verbindung (Vlc-9) (200 mg, 0,36 mmol) wird in MeCN (20 ml) gelöst und die Lösung wird 4 Std. lang tropfenweise einer Lösung aus Diisopropylethylamin (0,19 ml, 1,08 mmol) in MeCN (100 ml) bei Umgebungstemperatur zugefügt. MeCN wird verdampft und CH_2Cl_2 (1,5 ml) wird zugefügt. Das zyklische Harnsäurederivat wird dann aufgereinigt durch Behandlung mit einem „Scavenger“-Harz (Tris-(2-aminoethyl)aminopolystyrol), um (Im) zu ergeben: (116 mg, 99%).

Tabelle 1: Zyklische Harnstoffverbindungen (XX), (III-f-4), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) und (Im), die jeweils aus den stabilen aktivierten Carbamidsäurederivaten (XVIIa), (XIXa), (XIXb), (XIXc), (XIXd), (XIXe) und (XIXf) erhalten wurden.

Carbamate (XVII) oder (XIX)	Zyklische Harnstoffe	Ausbeute (%) ^a	HPLC tR(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	243,3 [M+H] ⁺
(XIXe)	(Il)	66	9,55 ^d	260,4 [M+H] ⁺
(XIXf)	(Im)	99	7,88 ^d	324,2 [M+H] ⁺

^a Ausbeuten der zyklische Harnstoffverbindungen (XX), (III-f-4), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) und (Im)

^b linearer Gradient von A (wässrige Lösung, die 0,1% TFA enthält) und B (Acetonitrillösung, die 0,08% TFA enthält),

^c 5–65% B, 20 Min. (man passiert von 5% bis 65% B in 20 Min.),

^d 0–100% B, 20 Min.

HPLC: Hochdrucksflüssigkeitschromatographie

MALDI-MS: Massenspektrometrie

[0148] Die physikalisch-chemischen Daten der Verbindungen (III-f-4), (Ii), (Ij) und (Ik) sind nachfolgend angegeben.

(III-f-4): Ausbeute 70% weißer Feststoff; HPLC t_r 10,0 Min. (linearer Gradient, 0–100 % B, 20 Min.) – ¹H NMR ([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): Ausbeute 70% weißer Feststoff; HPLC t_r 10,0 Min. (linearer Gradient, 0–100% B, 20 Min.) – ¹H NMR ([D₆]DMSO, 200 MHz): δ = 1,89–2,29 (m, 4H, CHCH₂CH₂), 2,78 (dd, J = 8,7, 14,5 Hz, 1H, CH₂Ph), 3,37 (dd, J = 5,4, 14,4 Hz, 1H, CH₂Ph), 3,45–3,55 (m, 1H, CH₂N), 3,75–3,86 (m, 1H, CH₂N), 4,59 (hept, J = 2,7, 5,6, 8,5), 4,84 (s, 1H, NH), 5,46 (br q, J = 3,3 Hz, 1H, NCHNH), 6,4 (s, 1H, NH), 7,20–7,35 (m, 5 arom. H).

(Ij): Ausbeute 80% weißer Feststoff; HPLC t_r 9,39 Min. (linearer Gradient, 0–100% B, 20 Min.) – ¹H NMR ([D₆]DMSO, 400 MHz): δ = 6,18 (s, H, NHPhe, 1H), 5,17 (d, °CH-gem-Sar, 1H), 4,77 (m, °CH Phe, 1H), 4,10 (dd, °CH-gem-Sar, 1H).

(Ik): Ausbeute 90% weißer Feststoff; HPLC t_r 9,22 Min. (linearer Gradient, 0–100% B, 20 Min.) – ¹H NMR ([D₆]DMSO, 400 MHz): δ = 6,18 (s, H, NHPhe, 1H) 5,17 (d, °CH-gem-Sar, 1H), 4,77 (m, °CH Phe, 1H), 4,10 (dd, °CH-gem-Sar, 1H).

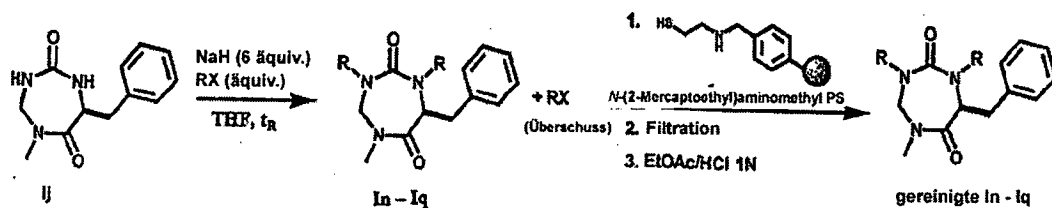
BEISPIEL 5

Herstellung von zyklischen Harnstoffverbindungen durch Mono- oder Dialkylierung der zyklischen Harnstoffverbindungen (Ij)

1) Herstellung der Verbindungen (In), (Io), (Ip) und (Iq) durch Dialkylierung von (Ij)

[0149] Allgemeine Methode: Einer Lösung aus (Ij) (1 Äquivalent) in destilliertem THF wird NaH (5 Äquivalente) zugefügt, dann das Elektrophil (RX, 3 Äquivalente). Die Reaktionsmischung wird 3 bis 48 Std. lang gerührt. Die Reaktion wird durch RP-HPLC auf einer C18-Säule fortgesetzt. Am Ende der Reaktion wird das Ethylacetat zugefügt und die organische Phase wird mit NH₄Cl gewaschen. Um den Überschuss an Elektrophil zu entfernen, wenn dieser nicht volatil ist, und wenn es nicht gewünscht ist, eine Aufreinigung auf Siliciumdioxid zu machen, kann ein „Scavenger“-Harz, wie zum Beispiel das (Mercaptoethyl)aminoethylpolystyrolharz, verwendet werden. In diesem Fall wird das „Scavenger“-Harz (etwa 10 Äquivalente) dem Reaktionsmedium zugegeben und die Mischung wird 48 Std. lang gerührt. Am Ende dieser Behandlung wird das Harz durch Filtration entfernt und die organische Phase wird mit NH₄Cl gewaschen, getrocknet und konzentriert, um das aufgereinigte gewünschte Produkt zu ergeben, wie dies auf Schema 12 gezeigt wird.

Schema 12



[0150] Für die Verbindungen (In), (Io), (Ip) und (Iq), steht die Gruppe R jeweils für eine Methylgruppe (Me), eine $-\text{CH}_2\text{COOtBu}$ -Gruppe, eine Bn-Gruppe ($-\text{CH}_2-\Phi$) und eine BnOBn-Gruppe.

Tabelle 2

Produkt	RX	„Scavenger“-Harz	Reinheit (%)	Ausbeute (%)	HPLC tR (min) ^a
In	MeI	nein	95	99	10,66 ^b
Io	$\text{BrCH}_2\text{COOtBu}$	ja	94	95	15,82 ^b
Ip	BnBr	ja	94	90	16,30 ^b
Iq	$\text{BnOBnBr} + \text{NaI}$	ja	86	96	16,44 ^c

^a Gradient von A (0,1% TFA in H_2O) und B (MeCN, das 0,08% TFA enthält).

^b 0–100% B, 20 Min.

^c 30–100% B, 20 Min.

2) Herstellung der Verbindungen (Ir), (Is) und (It) durch Monoalkylierung von (Ij)

[0151] Allgemeine Methode: Einer Lösung aus (Ij) (1 Äquivalent) in einem destillierten wasserfreien Lösemitel (THF, MeCN oder CH_2Cl_2) wird Kaliumfluorid auf Aluminiumoxid (40 w/w) (10 Äquivalente) zugefügt, gefolgt von dem Elektrophil (RX, zwischen 1 und 20 Äquivalente). Die Reaktionsmischung wird 20 bis 72 Std. lang gerührt. Die Reaktion wird durch RP-HPLC auf einer C18-Säule fortgesetzt. Am Ende der Reaktion wird das Kaliumfluorid auf Aluminiumoxid durch Filtration entfernt. Um den Überschuss an Elektrophil zu entfernen, wenn dieser nicht volatil ist, und wenn es nicht gewünscht ist, eine Aufreinigung auf Siliciumdioxid zu machen, kann ein „Scavenger“-Harz, wie zum Beispiel das (Mercaptoethyl)aminoethylpolystyrolharz, verwendet werden. In diesem Fall wird das „Scavenger“-Harz (etwa 10 Äquivalente) dem Reaktionsmedium zugegeben und die Mischung wird 48 Std. lang gerührt. Am Ende dieser Behandlung wird das Harz durch Filtration entfernt und die organische Phase wird konzentriert, um das aufgereinigte gewünschte Produkt zu ergeben, wie dies auf Schema 13 und in Tabelle 3 gezeigt wird. Es ist unter den besten Bedingungen (etwa 1 Äquivalent RX, Reaktionszeit von 48 Std., vgl. Tabelle 3) möglich, eine Selektivität des monoalkylierten Produkts bezogen auf das dialkylierte Produkt in einer Größenordnung von 93:7 zu erhalten.

Schema 13

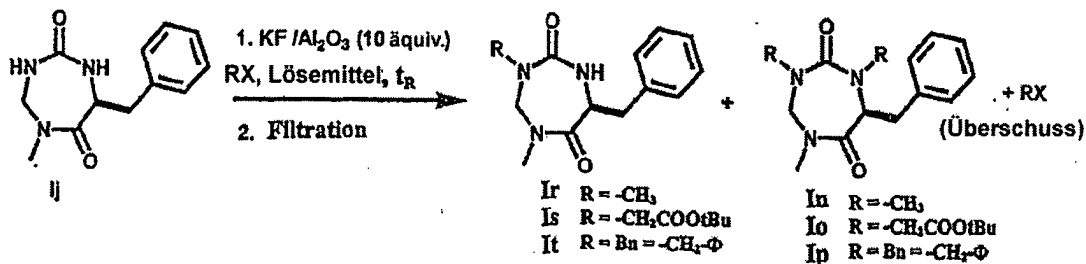


Tabelle 3

RX	Äquv.	Lösemittel	Zeit (Stunden)	mono-/dialkyliert	Gesamtreinheit (mono + di)	HPLC tR (mono/di) (min) ^d
Mcl	1,05	THF	48 Std.	93:7	70 ^c	10,08/10,65
Mcl	20	MeCN	72 Std.	10:90	92	
BrCH ₂ COOt Bu	1,0	THF	48	93:7	87 ^{a,d}	12,73/15,79
BrCH ₂ COOt Bu	1,5	THF	48	93:7	93 ^a	
BrCH ₂ COOt Bu	10	MeCN	20	89:11	67 ^a	
BnBr	2	DMF	20	schwierige Reaktion	-	13,18/16,17
BnBr	2	THF	72	72:28	96 ^a	
BnBr	1,05	THF	48	87:13	87 ^a	
BnBr	1,05	MeCN	72	83:17	87 ^a	
BnBr	1	CH ₂ Cl ₂	48	94:6	74 ^{a,b}	

^a nach Behandlung mit dem N-(2-Mercaptoethyl)aminomethylpolystyrolharz.

^b 6% des Ausgangsprodukt Ij ist vorhanden.

^c 20% des Ausgangsprodukt Ij ist vorhanden.

^d 10% des Ausgangsprodukt Ij ist vorhanden.

^e Gradient von A (0,1% TFA in H₂O) und B (MeCN, das 0,08% TFA enthält). 0–100% B, 20 Min.

BEISPIEL 6

Strukturmerkmale der zyklischen Harnstoffverbindungen (I)

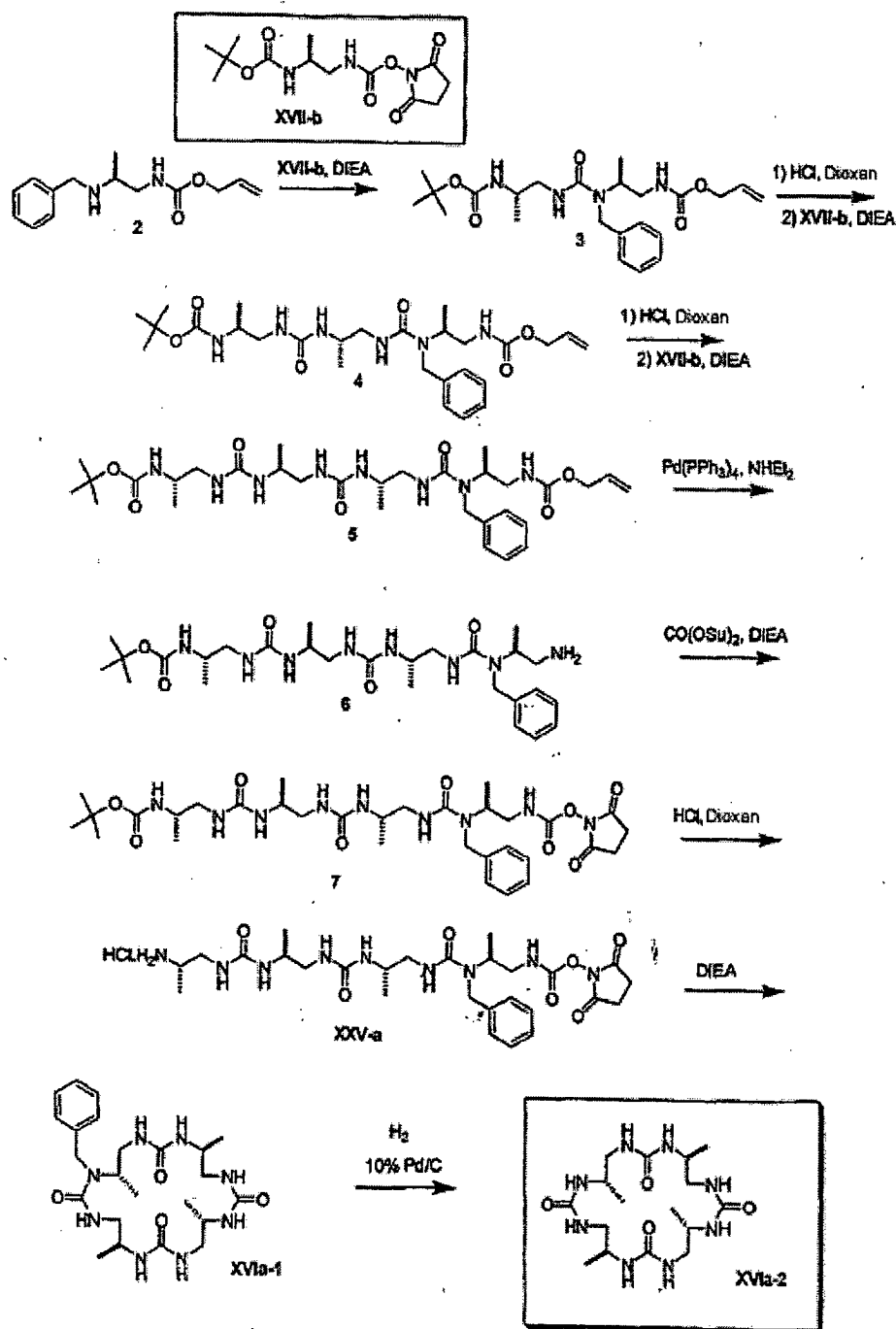
[0152] Die zyklische Harnstoffverbindungen (I) haben eine äußerst starre Struktur, die auf der Basis von Röntgenstrahlendiffraktion oder auch NMR gut definiert ist. Die Kenntnis dieser Struktur ist für die Verwendung der heterozyklischen Plattform, die auf den Verbindungen (I) basiert, zur Konzeption und Entdeckung neuer Verbindungen von pharmakologischem Interesse äußerst nützlich. Die Struktur von (Ij) (vgl. [Fig. 1A](#) und [Fig. 1B](#)) wurde durch Röntgenstrahlendiffraktion erhalten und ist für Struktur der Verbindungen (I) repräsentativ. Diese Struktur stimmt mit derjenigen überein, die für die gleiche Verbindung mit zweidimensionaler NMR und durch Modellierung erhalten wurde. Der 1,3,5-Triazepin-2,6-dion-Zyklus hat eine stark gefaltete Konformation. Die Ebenen der beiden Amid- und Harnstoffgruppen treffen sich entlang einer Linie, die den alpha-Kohlenstoff des gem-Sarcosin-Rückstands (-N(CH₃)-αCH₂-NH-) und den alpha-Kohlenstoff des Phenylalanins mit einem Diederwinkel von 120° verbindet. Zum Vergleich, im Fall der am stärksten gefalteten Diketopiperazine liegt der Diederwinkel, der durch die Amidebenen definiert wird, in einer Größenordnung von 140 bis 160°. Überdies liegen die Wasserstoffatome an axialen Positionen auf dem alpha-Kohlenstoff des gem-Sarcosin-Rückstands und dem alpha-Kohlenstoff des Phenylalanins räumlich äußerst nahe beieinander: sie sind nur durch 2,03 Angström getrennt. Zum Vergleich, der Abstand zwischen den Protonen, die auf den alpha-Kohlenstoffen in den gefalteten Diketopiperazinen liegen, liegt in einer Größenordnung von 2,7 bis 2,8 Angström.

BEISPIEL 7

[0153] Herstellung der Verbindungen (XV) und (XVIa) gemäß den Schemata 14 bis 20.

[0154] Die Reaktionssequenz, die zum Erhalt der Verbindung (XVIa-2) führt, ist in Schema 14 dargestellt, und die ausführliche Vorgehensweise ist nachfolgend angegeben.

Schema 14



[0155] Einer Lösung der Verbindung 2 (vgl. die Formel in Schema 14 oben) (930 mg; $3,74 \cdot 10^{-3}$ mol) in Acetonitril (5 ml) wird DIEA (1,27 ml; $7,48 \cdot 10^{-3}$ mol), dann die Verbindung (XVII-b) (1,18 g; $3,74 \cdot 10^{-3}$ mol) zugefügt. Die Reaktion wird mit TLC fortgesetzt. Nach 30 Min. wird das Acetonitril verdampft und der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen, nacheinander mit den Lösungen 1 N KHSO₄, gesättigter NaHCO₃, und schließlich gesättigter NaCl gewaschen. Die so erhaltene organische Phase wird getrocknet (Na₂SO₄) und verdampft. Der Rückstand wird auf Siliciumdioxid mit einem System AcOEt/Hexan 50/50 chromatographiert, um die Verbindung 3 zu erhalten. Ausbeute 74% (1,26 g). Durchscheinendes Öl. HPLC t_R 14,89 min (linearer Gradient, 20–80 B, 20 Min.).

[0156] Die Verbindung 3 (650 mg, $1,45 \cdot 10^{-3}$ mol) wird durch Zugabe von Trifluoressigsäure (3 ml) unter Rühren entschützt. Letztgenannte wird durch aufeinander folgende Coverdampfungen mit Hilfe von Hexan entfernt, bis ein Rückstand erhalten wird, der getrocknet wird. Das so erhaltene Produkt wird in Acetonitril (5 ml) löslich gemacht. Es werden DIEA (246 l; $1,45 \cdot 10^{-3}$ mol), dann die Verbindung (XVII-b) (457 mg; $1,45 \cdot 10^{-3}$ mol) zugefügt. Die Reaktion wird mit TLC fortgesetzt. Nach 30 Min. wird das Acetonitril verdampft. und der Rück-

stand wird in Ethylacetat aufgenommen, nacheinander mit den Lösungen 1 N KHSO_4 , gesättigter NaHCO_3 , und schließlich gesättigter NaCl gewaschen. Die so erhaltene organische Phase wird getrocknet (Na_2SO_4) und verdampft, um die Verbindung 4 zu erhalten. Ausbeute 87% (700 mg). HPLC. t_R 13,72 min (linearer Gradient, 20–80 B, 20 Min.); MS (MALDI-TOF) m/z 548,46 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 571,31 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 587,81 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

[0157] Die Verbindung 4 (640 mg, $1,17 \cdot 10^{-3}$ mol) wird durch Zugabe von Trifluoressigsäure (3 ml) unter Rühren entschützt. Letztgenannte wird durch aufeinander folgende Coverdampfungen mit Hilfe von Hexan entfernt, bis ein Rückstand erhalten wird, der getrocknet wird. Das so erhaltene Produkt wird in Acetonitril (5 ml) löslich gemacht. Es werden DIEA (199 l; $1,17 \cdot 10^{-3}$ mol), dann die Verbindung (XVII-b) (368 mg; $1,17 \cdot 10^{-3}$ mol) zugefügt. Die Reaktion wird mit TLC fortgesetzt. Nach 30 Min. wird das Acetonitril verdampft und der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen, nacheinander mit den Lösungen 1 N KHSO_4 , gesättigter NaHCO_3 , und schließlich gesättigter NaCl gewaschen. Die so erhaltene organische Phase wird getrocknet (Na_2SO_4) und verdampft, um die Verbindung 5 zu erhalten. Ausbeute 70% (530 mg). HPLC t_R 13,62 min (linearer Gradient, 20–80 B, 20 Min.); MS (MALDI-TOF) m/z 671,17 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 687,68 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

[0158] Einer Lösung der Verbindung 5 (460 mg; $7,09 \cdot 10^{-4}$ mol) in Dichlormethan (5 ml) werden 1% mol $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (8,2 mg; $7,09 \cdot 10^{-6}$ mol) zugefügt, gefolgt von NHET_2 (600 l; $4,25 \cdot 10^{-3}$ mol). Die Reaktion wird mit TLC fortgesetzt. Nach 30 Min. wird das Dichlormethan verdampft. Der Rückstand wird in Wasser (50 ml) mit 1% Essigsäure aufgenommen und mit AcOEt zwei Mal gewaschen, dann lyophilisiert, um die Verbindung 6 zu erhalten. Quantitative Ausbeute (446 mg). HPLC t_R 7,40 min (linearer Gradient, 20–100 B, 20 Min.); MS (MALDI-TOF) m/z 565,68 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 587,38 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

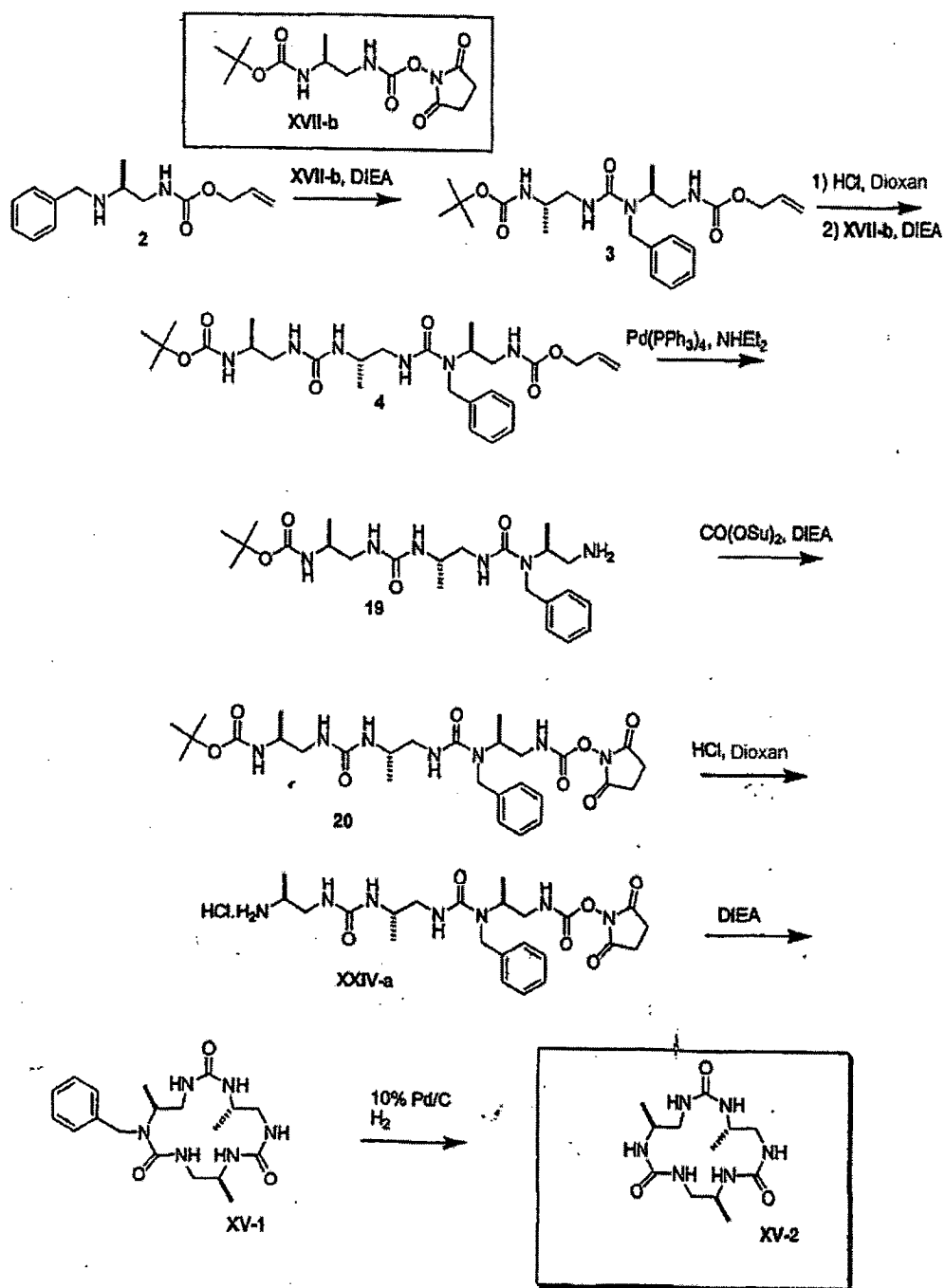
[0159] Es wird eine Lösung der Verbindung 6 (75,5 mg; $1,34 \cdot 10^{-3}$ mol) in Acetonitril (400 l) hergestellt. Parallel dazu wird eine Succinimidylcarbonatlösung (69 mg; $2,68 \cdot 10^{-3}$ mol) in 2,69 ml Acetonitril hergestellt. Es werden 8 Mal 50 ml der Succinimidylcarbonatlösung in die Lösung von 6 gegeben, gefolgt von der Zugabe von etwa 6 l DIEA. Nach der letzten Zugabe wird die Mischung eine Stunde lang gerührt und anschließend verdampft. Dann wird Verbindung 7 erhalten. HPLC t_R 11,32 min (linearer Gradient, 20–80 B, 20 Min.); MS (MALDI-TOF) m/z 729,03 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 745,31 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

[0160] Zunächst wird die Verbindung 7 mit Hilfe von HCl in Dioxan entschützt, um (XXV-a) zu ergeben. Die Mischung wird mehrmals coverdampft und der Rückstand wird getrocknet. Anschließend wird einer Lösung aus DIEA (442 l; $2,68 \cdot 10^{-3}$ mol) in 100 ml Acetonitril eine Stunde lang tropfenweise eine Lösung des zuvor erhaltenen Produkts (XXV-a) in 10 ml Acetonitril zugefügt. Die Mischung wird verdampft und durch präparative HPLC aufgereinigt (linearer Gradient 0–80), um (XVIa-1) zu ergeben. HPLC t_R 7,56 min (linearer Gradient, 20–80 B, 20 Min.); MS (MALDI-TOF) m/z 491,02 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 513,46 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 529,66 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

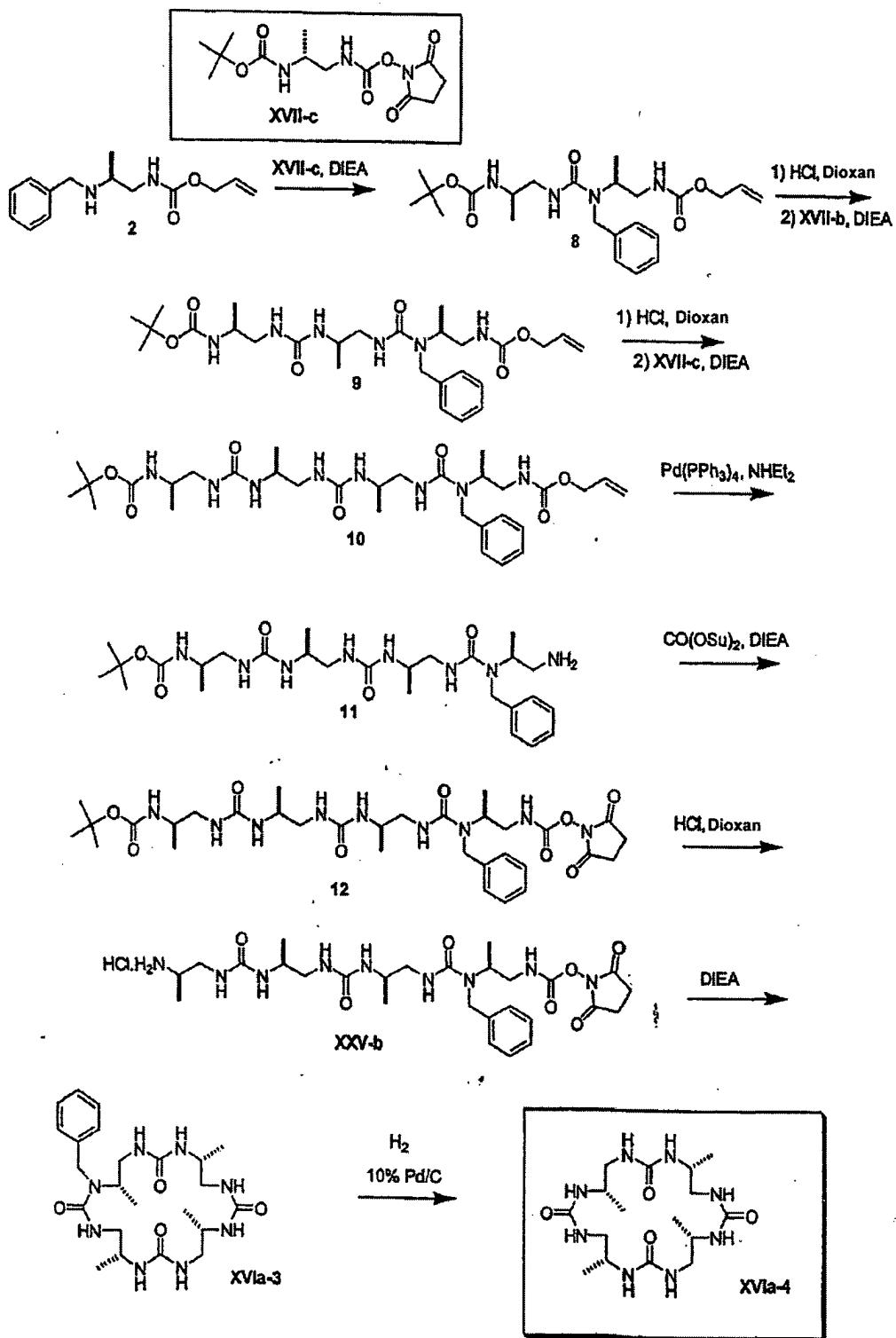
[0161] Einer Lösung aus (XVIa-1) (42 mg, $8,57 \cdot 10^{-3}$ mol) in Ethanol (10 ml) wird Palladium auf Kohle zugefügt. Nach zweistündiger Reaktion unter 1 atm H_2 wird auf Celite gefiltert und verdampft. Das Aggregat wird in 1 ml TFA bis es teilweise löslich wird aufgenommen, dann werden etwa 20 ml Wasser zugefügt. Das Ganze wird zentrifugiert und der Überstand wird lyophilisiert. Dann wird Verbindung (XVIa-2) erhalten. Ausbeute 73% (25 mg). Weißes Pulver. HPLC t_R 9,34 min (linearer Gradient, 0–100 B, 20 Min.); MS (MALDI-TOF) m/z 401,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 + TFA, δ 333 K) 1,22 (d, 12H), 3,07 (br s, 4H), 3,39 (br d, 4H), 3,91 (br s, 4H).

[0162] Auf die gleiche Weise werden die Verbindungen (XV-1) und (XV-2), (XVIa-3) und (XVIa-4), (XVIa-5) und (XVIa-6), (XV-3) und (XV-4), (XV-5), (XV-6) und (XV-7), (XV-8) und (XV-9) synthetisiert, wie jeweils in den Schemata 15 bis 20 angegeben.

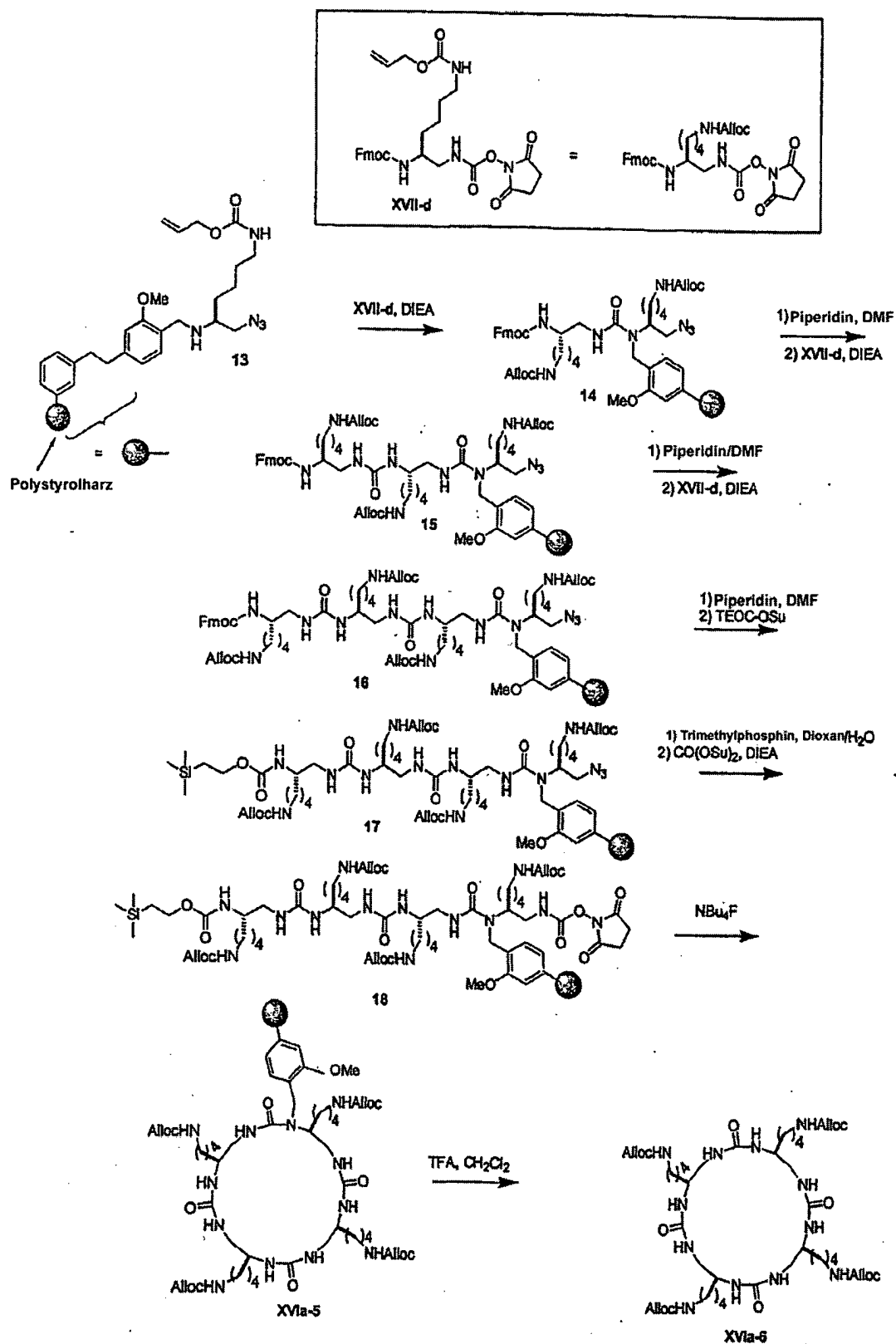
Schema 15



Schema 16

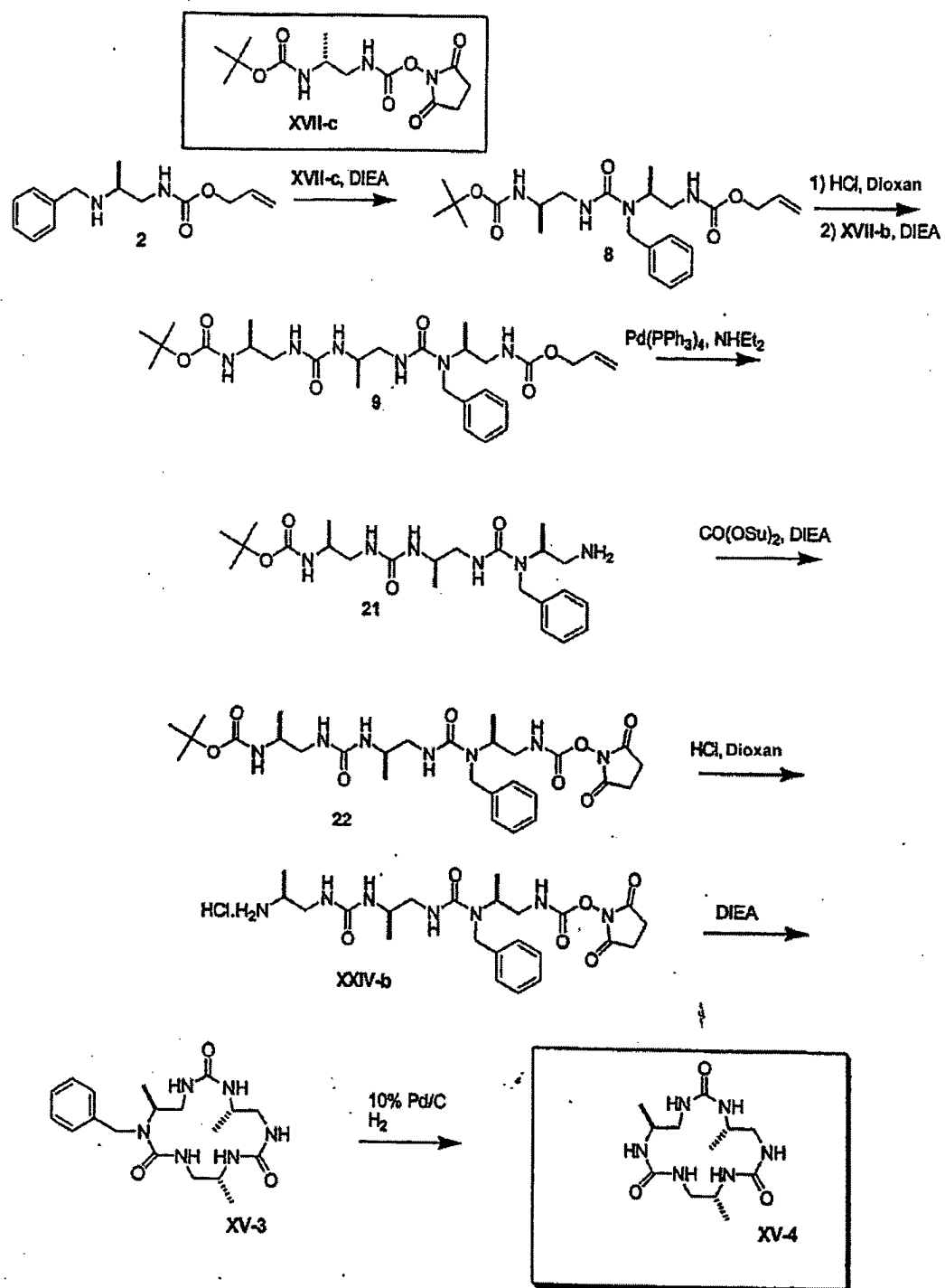


Schema 17

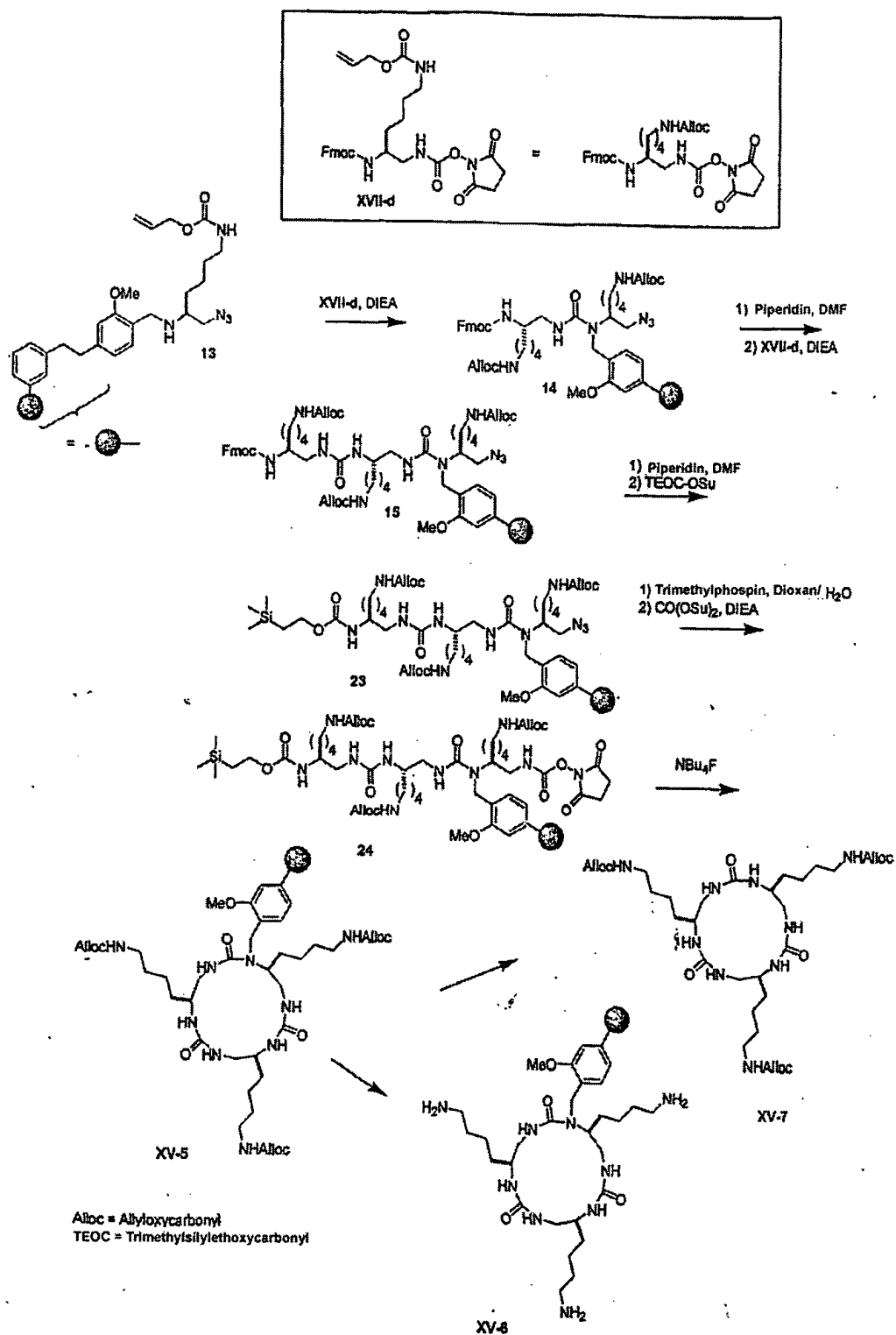


Alloc = Allyloxycarbonyl
TEOC = Trimethylsilylethoxycarbonyl

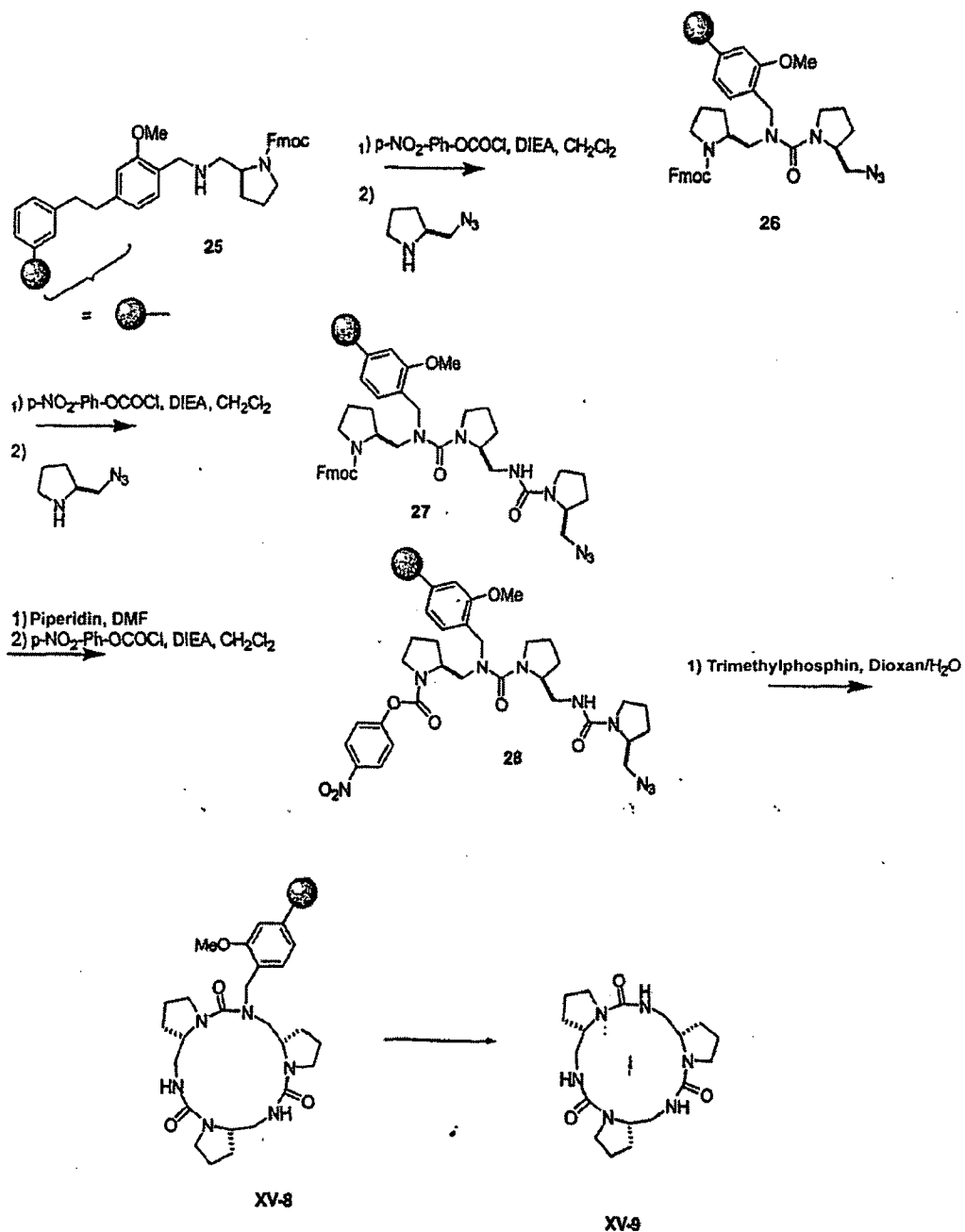
Schema 18



Schema 19



Schema 20



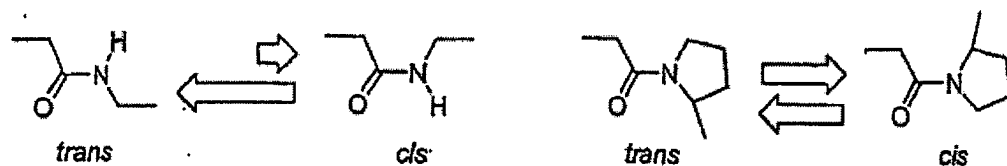
BEISPIEL 8

Intramolekulare Zyklisierungsreaktionen.

1. Bedeutung der Geometrie der peptidischen Amidbindung bei den Carbamidsäurederivaten der Formel (VIc).

[0163] Die Zyklisierungsversuche, die im Rahmen der vorliegenden Erfindung aus Carbamidsäurederivaten vom Typ (VIc) (mit $X = \text{Succinimid}$) durchgeführt wurden, zeigen, dass die Geometrie der Amidbindung $-\text{CO-NR}^3-$ (peptidische Bindung) eine wichtige Rolle für die Art der erhaltenen Produkte, und genauer für die Größe der erhaltenen Zyklen spielt. Die peptidische Bindung ist durch ihre Geometrie gekennzeichnet, die aus kristallographischen Daten und NMR ermittelt werden konnte. Die peptidische Bindung $-\text{CO-NR}^3-$ kann entweder in trans-Konfiguration oder in cis-Konfiguration vorliegen (vgl. Schema 21). Im Allgemeinen ist das Gleichgewicht stark in Richtung der trans-Form verschoben. In Gegenwart von Prolin oder im Fall einer N-Substitution kann die cis-Form ebenso wichtig werden wie die trans-Form.

Schema 21



[0164] Die Verbindungen (VIc) für die R^3 kein Wasserstoff ist, zum Beispiel jene, für die R^3 ein Methyl ist (vgl. Verbindung (VIc-6) aus Schema 8) oder jene, für die R^3 mit R^4 einen Prolinzyklus mit 5 Atomen bildet (vgl. Verbindung (VIc-5) aus Schema 7) zyklisieren bevorzugt ohne intramolekulare Reaktion vor der Zyklisierung, um nur den Zyklus mit 7 Atomen (zyklisches Monomer) zu ergeben, der dem Typ (Ia) entspricht. Dies ist sehr wahrscheinlich auf die cis-Präferenz der Amidbindung in dieser Art von Verbindung zurückzuführen. Denn in diesen sehr starren Zyklen weist die Amidbindung eine cis-Geometrie auf, und diese Geometrie muss überwiegen, um die Bildung des Zyklus mit 7 Atomen zu ermöglichen.

[0165] Die Zyklisierung der Verbindungen (VIc) für die R^3 ein Wasserstoff ist, führt nicht zum Erhalt des zyklischen Monomers. Dies erklärt sich durch die trans-Präferenz der Amidbindung $-CO-NR^3-$ in dieser Art von Vorläufern. Die Zyklisierung findet nach einer oder mehreren intermolekularen Kopplungsreaktionen statt, was zum Erhalt von zyklischen Oligomeren mit variabler Größe führt. So führt die Zyklisierung der Verbindung (XI-Xa) (Schema 6) vorzugsweise zum Erhalt des zyklischen Dimers (III-f-4) (70%). Die Untersuchung des Reaktionsrohmaterials mit Massenspektrometrie ermöglicht es, die Makrozyklen mit größerer Größe (Trimer, Tetramer, Pentamer) gemäß einer Gauss'schen Verteilung zu identifizieren.

2. Bevorzugte Zyklisierungsbedingungen im Fall der Succinimidylcarbamaterivate vom Typ (VIc).

[0166] Die Bedeutung einer gewissen Anzahl von Parametern (Zugabereihenfolge der Reagenzien, Verdünnung, Temperatur), konnte im Verlauf der Zyklisierung der Derivate (XIXa), (XIXb) und (XIXc) (vgl. Schema 6, 7 und 8) bewertet werden.

• Zugabereihenfolge der Reagenzien

[0167] Im Allgemeinen wird das Carbamidsäurederivat, das eine nicht geschützte Aminfunktion enthält ((VIc-4), (VIc-5) oder (VIc-6)), das in dem Reaktionslösemittel (Lösemittel, das verwendet wird, um die Zyklisierung durchzuführen) (zum Beispiel MeCN) in Lösung gebracht wurde, tropfenweise einer Lösung zugefügt, die eine Base und das Reaktionslösemittel (zum Beispiel MeCN) enthält.

[0168] Es ist auch möglich, diese Reihenfolge umzukehren, indem die Lösung, die eine Base und das Reaktionslösemittel enthält, der Lösung, die das zu zyklisierende Derivat ((VIc-4), (VIc-5) oder (VIc-6)) und das Reaktionslösemittel enthält tropfenweise zugefügt wird.

[0169] So wird eine Reaktionsmischung erhalten, die jeweils die zyklische Harnstoffverbindungen (III-f-4), (II) und (Ij) enthält.

• Verdünnungsbedingungen

[0170] Hinsichtlich der Verdünnung hat die Konzentration des Carbamidsäurederivats, das eine nicht geschützte Aminfunktion enthält ((VIc-4), (VIc-5) oder (VIc-6)) in dem Reaktionslösemittel (Lösemittel, das für die Zyklisierung verwendet wird) keinen Einfluss auf die Zyklisierung der Derivate (XIXb) und (XIXc). In diesen Beispielen variieren die verwendeten Konzentrationen von etwa 1 M bis etwa 10^{-3} M.

[0171] Dagegen hat im Fall der Zyklisierung der Verbindung (XIXa) die Verdünnung eine Wirkung auf die Art der erhaltenen zyklischen Verbindungen. Wenn die Reaktion in einer verdünnten Lösung (die ein Carbamidsäurederivat enthält, das eine nicht geschützte Aminfunktion enthält (VIc-4), (VIc-5) oder (VIc-6) in dem Reaktionslösemittel) durchgeführt wird, deren Konzentration von etwa 10^{-5} M bis 10^{-3} M variiert, ist das erhaltene Hauptprodukt das zyklische Dimer (III-f-4) (70%). Das zyklische Trimer stellt weniger als 15%, und das zyklische Tetramer weniger als 5% dar. Wenn die Reaktion dagegen bei einer höheren Konzentration (größer als 10^{-3} M) durchgeführt wird, sind die intermolekularen Reaktionen deutlich begünstigt, und es werden Zyklen von größerer Größe (die bis zum zyklischen Pentamer reichen) in höheren Anteilen, zu Lasten des zyklischen Dimers

erhalten.

- Temperaturbedingungen

[0172] Die Temperatur hat nur geringen Einfluss auf die Zyklisierung der Produkte (XIXb) und (XIXc). So führt die Zyklisierungsreaktion der Derivat (XIXb) und (XIXc) jeweils zu den Derivaten (Ii) und (Ij) bei ähnlichen Ausbeuten unabhängig davon, ob die Reaktion bei 20°C, 0°C oder -10°C stattfindet.

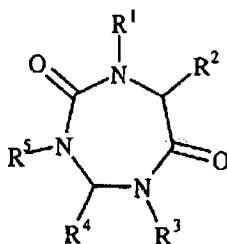
[0173] Dagegen scheint die Ausbeute der Zyklisierung der Verbindung (XIXa), die zur Verbindung (III-4) führt, temperaturempfindlicher zu sein, wobei die beste Ausbeute erhalten wird, wenn die Reaktion zwischen 0°C und 20°C ausgeführt wird. Bei Temperaturen, die höher als 40°C sind, führt die Reaktion zu einer beträchtlichen Erhöhung der Bildung von Zyklen größerer Größe (Steigerung der Oligomerisationsreaktion), während bei einer Temperatur von -20°C die Reaktivität von (XIXa) sehr gering ist, und nicht zum Erhalt der Verbindung (III-4) führt.

Patentansprüche

1. Zyklische Harnstoffverbindungen, die einen Zyklus umfassen, der 7 bis 20 Atome aufweist, wobei der Zyklus mindestens eine Amidfunktion und mindestens eine Harnstofffunktion umfasst, wobei jede Amid- oder Harnstofffunktion von der nächstliegenden benachbarten Amid- oder Harnstofffunktion durch mindestens ein Kohlenstoffatom, und insbesondere durch 1 bis 4 Kohlenstoffatome getrennt ist.

2. Zyklische Harnstoffverbindungen nach Anspruch 1, die einen Zyklus umfassen, der mindestens 7 Atome, insbesondere 7 bis 20 Atome, insbesondere 7 bis 10 Atome aufweist, wobei der Zyklus eine Amidfunktion und eine Harnstofffunktion umfasst, die voneinander durch mindestens ein Kohlenstoffatom, und insbesondere durch 1 bis 4 Kohlenstoffatome getrennt sind.

3. Zyklische Harnstoffverbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2, der Formel (Ia):



(Ia)

worin die Gruppen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 jeweils und unabhängig voneinander stehen können für:

- a) – einen Wasserstoff,
- b) – ein Halogen,
- c) – die geschützte oder nicht geschützte Seitenkette einer Aminosäure, die aus den natürlichen oder künstlichen Aminosäuren ausgewählt ist,
- d) – eine lineare oder verzweigte C_1 - C_{20} -Alkylgruppe, die nicht substituiert ist oder durch einen oder mehrere Substituenten substituiert ist, darunter: $-COOR_a$, $-CONHR_a$, OR_a , $-NHR_a$, $-NH(CO)R_a$, $-NHCOOR_a$, eine Aryl- oder Heteroarylgruppe, deren zyklische Struktur 5 bis 20 Kohlenstoffatome enthält, ein Halogenatom, eine $R'''CO$ -Gruppe, wobei die R''' -Gruppe 1 bis 10 Kohlenstoffatome umfasst, eine Nitril-, Guanidin- oder Nitrogruppe,
- e) – eine Arylgruppe, deren Zyklusstruktur 5 bis 20 Kohlenstoffatome enthält, die durch die oben genannten Substituenten sowie durch die Cyano- oder Amidingruppen substituiert oder nicht substituiert ist,
- f) – eine C_1 - C_6 -Alkenyl- oder C_1 - C_6 -Alkynylgruppe,
- g) – eine Sulfonylgruppe (R_cSO_2)
- h) – eine Acylgruppe (R_cCO)
- i) – eine OR_b -Gruppe
- j) – eine NH_2 -Gruppe
- k) – $COOR_b$
- l) – $CONHR_b$
- m) – CH_2CONH_2

wobei R_a und R_b unabhängig voneinander für einen Wasserstoff, eine Allyl-, Benzyl-, t-Butyl-, Fluorenylmethyl-, Benzyloxymethyl-, tert-Butyldimethylsilyl-, 2-Ethoxyethyl-, Methoxymethyl-, 2-Methoxyethoxymethyl-, Tetrahydropyran-2-yl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, 2-(Trimethylsilyl)ethyl-, Trityl-, 2,2,2-Trichlorethyl-, Tosyl-, or-

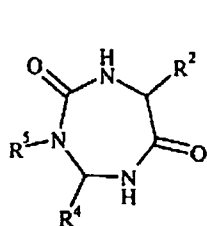
tho-(oder para)-Nitrophenylsulfonylgruppe, eine Alkylgruppe, die 1 bis 20 Kohlenstoffatome aufweist, oder eine Arylgruppe stehen, deren Zyklusstruktur 5 bis 20 Kohlenstoffatome aufweist, wobei R_c für eine Alkylgruppe, die 1 bis 20 Kohlenstoffatome aufweist, oder für eine Arylgruppe, deren Zyklusstruktur 5 bis 20 Kohlenstoffatome enthält, oder für eine Heteroaryl-, Arylalkyl- oder Heteroarylalkylgruppe steht, wobei die Gruppen R^1 , R^2 , R^3 und R^4 auch die folgenden intramolekularen Zyklisierungen bilden können:

1/ Zyklisierung zwischen R^1 und R^2 und/oder,

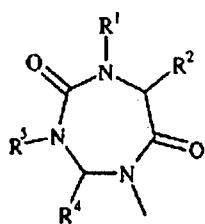
2/ Zyklisierung zwischen R^3 und R^4 ,

wobei die zyklischen Harnstoffverbindungen, wenn ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffe in der Formel (Ia) vorhanden sind, unabhängig entweder in R-Konfiguration (rectus) oder in S-Konfiguration (sinister) vorliegen können.

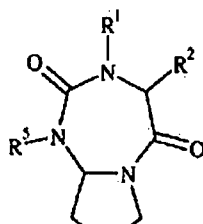
4. Zyklische Harnstoffverbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, die den Formeln (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) entsprechen:



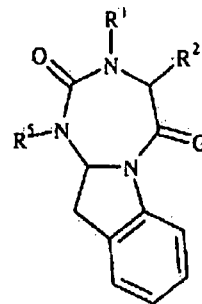
(Ih)



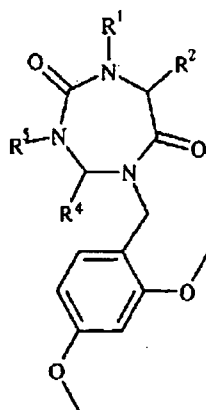
(Ib)



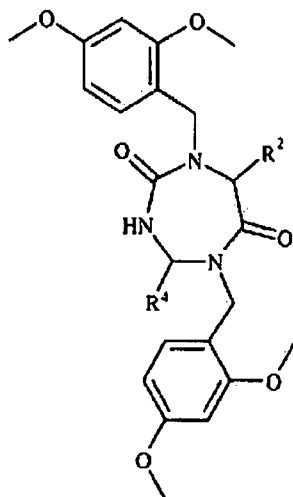
(Ic)



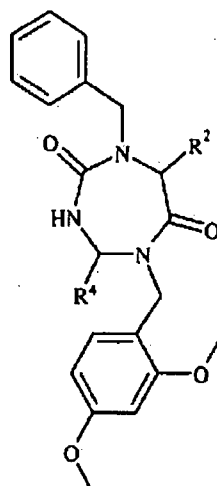
(Id)



(Ie)



(If)



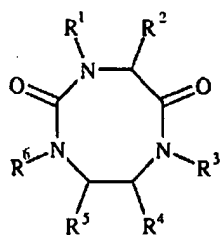
(Ig)

worin die Gruppen R^1 , R^2 , R^4 und R^5 die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung aufweisen,

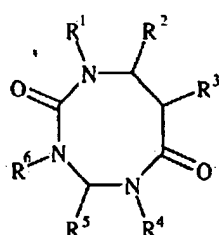
die Gruppen R^1 und R^2 auch eine intramolekulare Zyklisierung bilden können,

die zyklischen Harnstoffverbindungen, wenn ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffe in den Formeln (Ib) bis (Ih) vorhanden sind, unabhängig entweder in R-Konfiguration (rectus) oder in S-Konfiguration (sinister) vorliegen können.

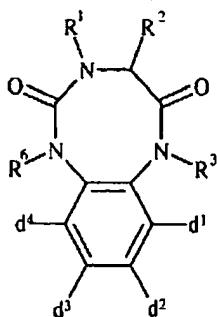
5. Zyklische Harnstoffverbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2 mit den Formeln (IIa), (IIb), (IIc), (IId):



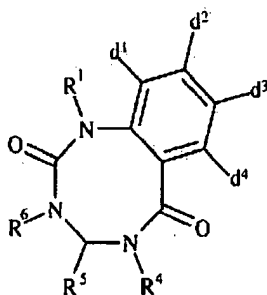
(IIa)



(IIb)



(IIc)



(IIId)

worin die Gruppen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die in Anspruch 3 bezüglich der Gruppen R^1 bis R^5 genannten Bedeutungen aufweisen,

die Gruppen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 auch die folgenden intramolekularen Zyklisierungen bilden können:

- 1/ Zyklisierung zwischen R^1 und R^2 oder,
- 2/ Zyklisierung zwischen R^2 und R^3 und/oder,
- 3/ Zyklisierung zwischen R^4 und R^5 oder,
- 4/ Zyklisierung zwischen R^5 und R^6 ,

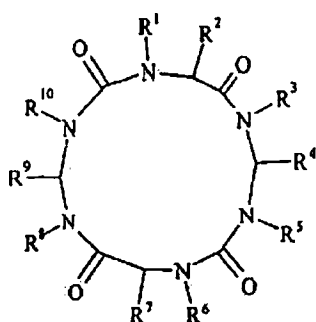
die Gruppen d^1 , d^2 , d^3 und d^4 jeweils unabhängig voneinander für eine: Nitro-, Alkylgruppe, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome umfasst, und insbesondere eine Methyl-, Alkoxygruppe, die 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfasst, und insbesondere eine Methoxy-, Aryloxygruppe, die 5 bis 10 Kohlenstoffatome umfasst, und insbesondere eine Benzyloxy-, Halogengruppe, wie etwa eine Fluor-, Brom-, Chlor- oder Jod-, CN-, Guanidin-, NHR_a -, $NHCOO-R_a$ -, $COOR_a$ -, OR_a -Gruppe stehen,

wobei R_a die Bedeutungen aufweist, die in Anspruch 3 erwähnt werden,

die zyklischen Harnstoffverbindungen, wenn ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffe in den Formeln (IIa) bis (IIId) vorhanden sind, unabhängig entweder in R-Konfiguration (rectus) oder in S-Konfiguration (sinister) vorliegen können.

6. Zyklische Harnstoffverbindungen nach Anspruch 1, die einen Zyklus umfassen, der 14 bis 20 Atome aufweist, wobei der Zyklus zwei Amidfunktionen und zwei Harnstofffunktionen umfasst, wobei jede Amid- oder Harnstofffunktion von der nächstliegenden benachbarten Amid- oder Harnstofffunktion durch mindestens ein Kohlenstoffatom, und insbesondere durch 1 bis 4 Kohlenstoffatome getrennt ist.

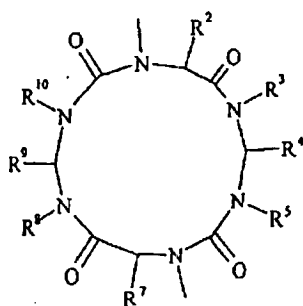
7. Zyklische Harnstoffverbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 6, der Formel (IIIa):



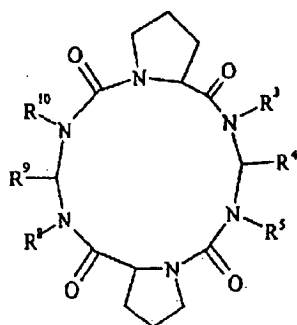
(IIIa)

worin die Gruppen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} die in Anspruch 3 bezüglich der Gruppen R^1 bis R^5 genannten Bedeutungen aufweisen,
 die Gruppen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 auch die folgenden intramolekularen Zyklisierungen bilden können:
 1/ Zyklisierung zwischen R^1 und R^2 und/oder,
 2/ Zyklisierung zwischen R^3 und R^4 und/oder,
 3/ Zyklisierung zwischen R^6 und R^7 und/oder,
 4/ Zyklisierung zwischen R^8 und R^9 ,
 die zyklischen Harnstoffverbindungen, wenn ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffe in der Formel (IIIa) vorhanden sind, unabhängig entweder in R-Konfiguration (rectus) oder in S-Konfiguration (sinister) vorliegen können.

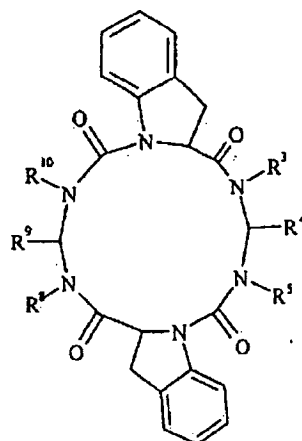
8. Zyklische Harnstoffverbindungen nach einem der Ansprüche 1, 6 oder 7, die den Formeln (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf) und (IIIg) entsprechen:



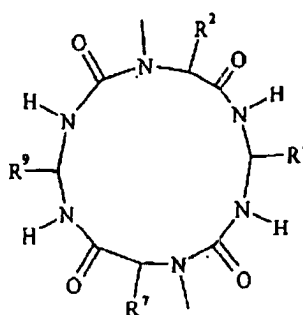
(IIIb)



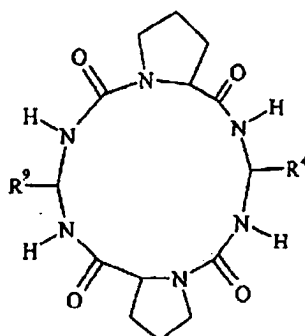
(IIIc)



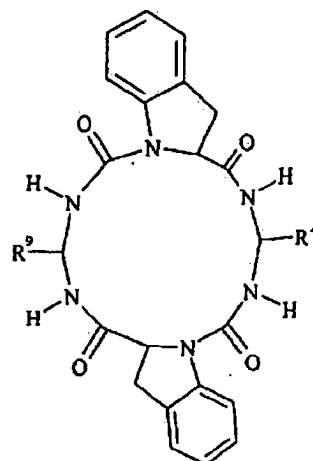
(IIId)



(IIIe)



(IIIf)



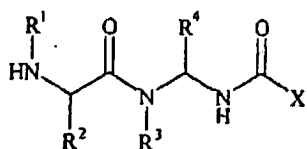
(IIIg)

worin die Gruppen R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{15} die in Anspruch 3 bezüglich der Gruppen R^1 bis R^5 genannten Bedeutungen aufweisen,
 die Gruppen R^3 , R^4 , R^7 , R^8 und R^9 , wie in Anspruch 7 definiert, auch intramolekulare Zyklisierungen bilden können,
 die zyklischen Harnstoffverbindungen, wenn ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffe in den Formeln (IIb) bis (IIIg) vorhanden sind, unabhängig entweder in R-Konfiguration (rectus) oder in S-Konfiguration (sinister) vorliegen können.

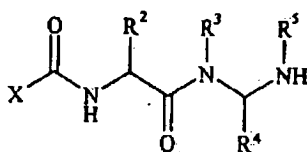
9. Verfahren zur Herstellung von zyklischen Harnstoffverbindungen, wie nach einem der Ansprüche 1 bis 8 definiert, aus mindestens einem aktivierten Carbamidsäurederivat, das eine nicht geschützte primäre oder

sekundäre Aminfunktion enthält, umfassend:

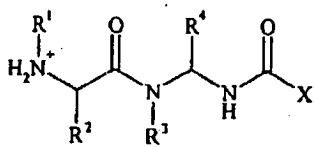
- einen Schritt zum Erhalten mindestens eines aktivierten Carbamidsäurederivats, das eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion enthält, aus mindestens einem stabilen aktivierten Carbamidsäurederivat, das eine durch eine Schutzgruppe geschützte Aminfunktion enthält, durch selektive Freisetzung der geschützten Aminfunktion des oder der stabilen aktivierten Carbamidsäurederivats (Carbamidsäurederivate), durch Spaltung oder Transformation der Schutzgruppe,
- einen Schritt der Zyklisierung durch Reaktion zwischen der nicht geschützten primären oder sekundären Aminfunktion mindestens eines aktivierten Derivats, das am Ende des Schritts der selektiven Freisetzung erhalten wird, und der Carbamidsäurefunktion des Derivats oder der Derivate, dadurch gekennzeichnet, dass das aktivierte Carbamidderivat, das eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion enthält, jeweils:
- entweder einer der folgenden Formeln (VIa), (VIb), (VIc) oder (VIId) entspricht (um die Verbindungen der Formeln (Ia) bis (Ih), wie in Anspruch 3 und 4 definiert, zu erhalten):



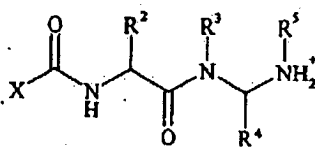
(VIa)



(VIb)



(VIc)

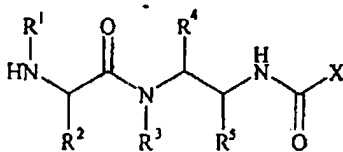


(VIId)

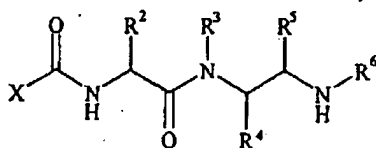
worin

Gruppe X für eine Gruppe steht, die dem Derivat eine Struktur eines aktivierten Carbamidsäurederivats verleiht, wobei die Gruppe X aus einer Verbindung stammt, die insbesondere aus den Phenolen ausgewählt ist, gegebenenfalls mit mindestens einer Nitro- oder mindestens einer Halogensubstituenten oder Hydroxylaminderivaten oder Benzylalkoholderivaten, die auf einen festen Träger gepfropft sind, substituiert ist, und spezieller aus den folgenden Verbindungen ausgewählt ist: N-Hydroxysuccinimid, Phenol, Pentafluorphenol, Pentachlorphenol, p-Nitrophenol, 2,4-Dinitrophenol, 2,4,5-Trichlorphenol, 2,4-Dichlor-6-nitrophenol, Hydroxy-1,2,3-benzotriazol, 1-oxo-2-Hydroxy-dihydrobenzotriazin (HODhbt), 7-aza-1-Hydroxy-benzotriazol (HOAt), 4-aza-1-Hydroxybenzotriazol (4-HOAt), Imidazol, Tetrazol, WANG-Harz, und die Gruppen R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die in Anspruch 3 bezüglich der Gruppen R¹ bis R⁵ genannten Bedeutungen aufweisen,

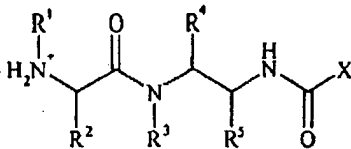
- entweder einer der folgenden Formeln (VIIa), (VIIb), (VIIc) oder (VIId) entspricht (um die Verbindungen der Formeln (IIa), wie in Anspruch 5 definiert, zu erhalten):



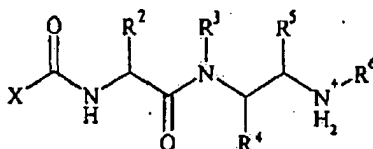
(VIIa)



(VIIb)



(VIIc)



(VIId)

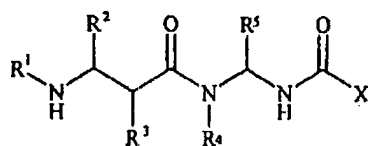
worin

X ist, wie oben definiert,

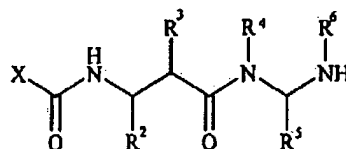
die Gruppen R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die in Anspruch 3 bezüglich der Gruppen R¹ bis R⁵ genannten Bedeutungen aufweisen,

- oder einer der folgenden Formeln (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc) oder (VIId) entspricht (um die Verbindungen der For-

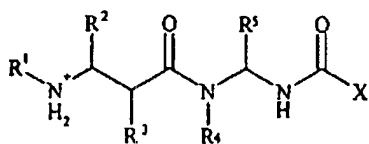
meln (IIb), wie in Anspruch 5 definiert, zu erhalten):



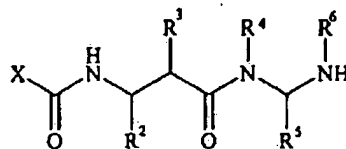
(VIIIa)



(VIIIb)



(VIIIc)



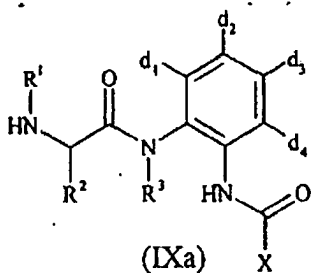
(VIId)

worin

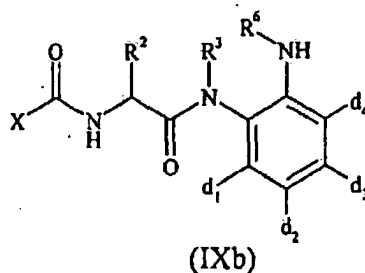
X ist, wie oben definiert,

die Gruppen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die in Anspruch 3 bezüglich der Gruppen R^1 bis R^5 genannten Bedeutungen aufweisen,

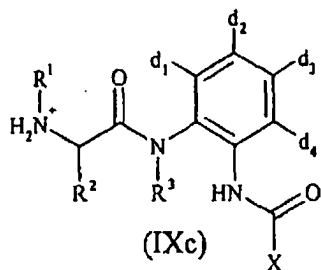
– oder einer der folgenden Formeln (IXa), (IXb), (IXc) oder (IXd) entspricht (um die Verbindungen der Formeln (IIc), wie in Anspruch 5 definiert, zu erhalten):



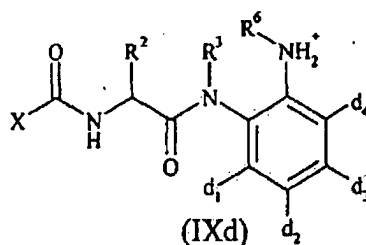
(IXa)



(IXb)



(IXc)



(IXd)

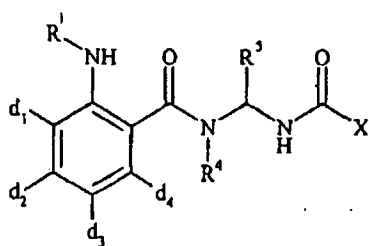
worin

X ist, wie oben definiert,

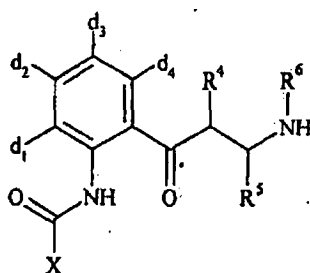
die Gruppen R^1 , R^2 , R^3 und R^6 die in Anspruch 3 bezüglich der Gruppen R^1 bis R^5 genannten Bedeutungen aufweisen,

die Gruppen d^1 , d^2 , d^3 und d^4 die in Anspruch 5 genannten Bedeutungen aufweisen,

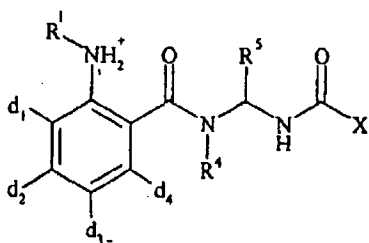
– oder einer der folgenden Formeln (Xa), (Xb), (Xc) oder (Xd) entspricht (um die Verbindungen der Formeln (IIc), wie in Anspruch 5 definiert, zu erhalten):



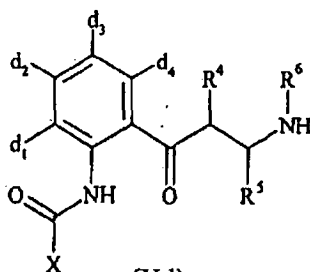
(Xa)



(Xb)



(Xc)



(Xd)

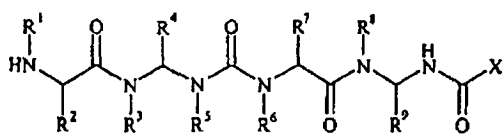
worin

X ist, wie oben definiert,

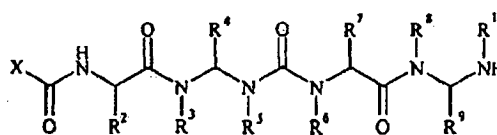
die Gruppen R¹, R⁴, R⁵ und R⁶ die die in Anspruch 3 bezüglich der Gruppen R¹ bis R⁵ genannten Bedeutungen aufweisen,

die Gruppen d¹, d², d³ und d⁴ die in Anspruch 5 genannten Bedeutungen aufweisen,

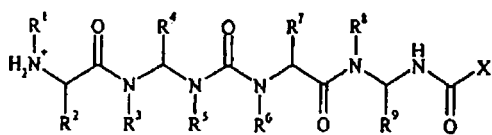
– oder einer der folgenden Formeln (XIa), (XIb), (XIc) oder (XId) entspricht (um die Verbindungen der Formeln (IIIa) bis (IIIg), wie in Anspruch 7 und 8 definiert, zu erhalten):



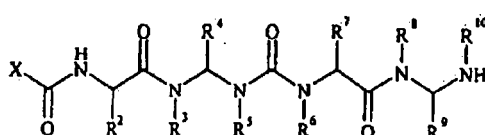
(XIa)



(XIb)



(XIc)



(XId)

worin

X ist, wie oben definiert,

die Gruppen R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ die in Anspruch 3 bezüglich der Gruppen R¹ bis R⁵ genannten Bedeutungen aufweisen.

10. Verfahren zur Herstellung nach Anspruch 9, worin die nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion des aktivierten Carbamidsäurederivats in:

- (1) freier Form und/oder,
- (2) in protonierter Form, insbesondere in Form von Salz, vorliegt.

11. Verfahren zur Herstellung nach einem der Ansprüche 9 oder 10, worin das aktivierte Carbamidsäurederivat, dessen nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion in protonierter Form vorliegt, isolierbar ist.

12. Verfahren zur Herstellung nach einem der Ansprüche 9 bis 11, das, im Verlauf oder am Ende des

Schritts der selektiven Freisetzung einen Schritt der Homo-Oligomerisation oder der Hetero-Oligomerisation umfasst, zwischen:

- der nicht geschützten primären oder sekundären Aminfunktion eines Moleküls des aktivierten Carbamidsäurederivats und der Carbamidsäurefunktion eines Moleküls des aktivierten Carbamidsäurederivats und/oder,
- der nicht geschützten primären oder sekundären Aminfunktion eines Moleküls des aktivierten Carbamidsäurederivats und der Carbamidsäurefunktion eines Moleküls eines anderen aktivierten Carbamidsäurederivats, um mindestens ein homo-oligomeres und/oder hetero-oligomeres Carbamidsäurederivat zu erhalten, das eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion enthält.

13. Verfahren zur Herstellung nach Anspruch 12, das, im Verlauf oder am Ende des Schritts der selektiven Freisetzung einen Schritt der Homo-Oligomerisation zwischen der nicht geschützten primären oder sekundären Aminfunktion eines Moleküls des aktivierten Carbamidsäurederivats und der Carbamidsäurefunktion eines anderen Moleküls des aktivierten Carbamidsäurederivats umfasst, um mindestens ein homo-oligomeres Carbamidsäurederivat zu erhalten, das eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion enthält.

14. Verfahren zur Herstellung nach Anspruch 12, das im Verlauf oder am Ende des Schritts der selektiven Freisetzung mindestens einen Schritt der Homo-Oligomerisation zwischen der nicht geschützten primären oder sekundären Aminfunktion eines Moleküls eines aktivierten Carbamidsäurederivats und der Carbamidsäurefunktion eines anderen Moleküls des aktivierten Carbamidsäurederivats, und mindestens einen Schritt der Heterooligomerisation zwischen der nicht geschützten primären oder sekundären Aminfunktion eines Moleküls eines aktivierten Carbamidsäurederivats und der Carbamidsäurefunktion eines Moleküls eines anderen aktivierten Carbamidsäurederivats umfasst, um mindestens ein homo-oligomeres Derivat und mindestens ein hetero-oligomeres Carbamidsäurederivat zu erhalten, das eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion enthält.

15. Verfahren zur Herstellung nach einem der Ansprüche 9 bis 14, worin, wenn das aktivierte Carbamidsäurederivat eine primäre oder sekundäre Aminfunktion in protonierter Form enthält, der Schritt der Homo-Oligomerisation und/oder der Hetero-Oligomerisation durchgeführt wird, indem die primäre oder sekundäre Aminfunktion in protonierter Form zu einer primären oder sekundären Aminfunktion in freier Form neutralisiert wird, um mindestens ein homo-oligomeres und/oder hetero-oligomeres Derivat zu erhalten, das eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion in freier Form enthält.

16. Verfahren zur Herstellung nach einem der Ansprüche 9 bis 15, worin, wenn das aktivierte Carbamidsäurederivat eine primäre oder sekundäre Aminfunktion in protonierter Form enthält, der Schritt der Zyklisierung durchgeführt wird, indem die primäre oder sekundäre Aminfunktion in protonierter Form zu einer primären oder sekundären Aminfunktion in freier Form neutralisiert wird.

17. Verfahren zur Herstellung nach einem der Ansprüche 9 bis 16, worin das aktivierte Carbamidsäurederivat, das eine geschützte Aminfunktion enthält, auf einem festen Träger synthetisiert wird, und chemisch an den festen Träger gebunden wird, entweder (a) durch seine Aminfunktion, oder (b) durch seine Carbamidsäurefunktion, oder (c) durch jede andere funktionelle Gruppe, die in dem aktivierten Carbamidsäurederivat vorhanden ist.

18. Verfahren zur Herstellung nach Anspruch 17, worin:

- wenn das aktivierte Carbamidsäurederivat, das eine geschützte Aminfunktion enthält, durch seine Aminfunktion chemisch an einen festen Träger gebunden wird, hat der Schritt der selektiven Freisetzung zur Spaltung der Aminfunktion des aktivierten Derivats, bezogen auf den Träger, zur Folge,
- wenn das aktivierte Carbamidsäurederivat, das eine geschützte Aminfunktion enthält, durch seine Carbamidsäurefunktion chemisch an einen festen Träger gebunden wird, hat der Schritt der Zyklisierung die Spaltung der Carbamidsäurefunktion des aktivierten Derivats, bezogen auf den Träger, zur Folge,
- wenn das aktivierte Carbamidsäurederivat, das eine geschützte Aminfunktion enthält, durch eine funktionelle Gruppe, die weder die Aminfunktion noch die Carbamidsäurefunktion ist, chemisch an einen Träger gebunden wird, kann die Spaltung der funktionellen Gruppe bezogen auf den Träger im Verlauf oder am Ende eines der Schritte der selektiven Freisetzung oder der Zyklisierung stattfinden.

19. Verfahren zur Herstellung nach einem der Ansprüche 9 bis 18, wobei die Aminfunktion des aktivierten Carbamidsäurederivats in Form einer:

- Carbamatgruppe (ROCON-) geschützt ist, worin R eine tert-Butyl-, 9-Fluorenylmethyl-, Benzyl-, Allyl-, tert-Butyldimethylsilyl-, Ethyl-, 2,2,2-Trichlorethyl-, 2-(Trimethylsilyl)ethylgruppe ist,
- tertiären Amingruppe der Formel R'_3N^+ , wenn die zu schützende Aminfunktion ein sekundäres Amin ist, oder

der Formel $R'R''N$ -, wenn die zu schützende Aminfunktion eine primäres Amin ist, wobei R' und R'' jeweils für eine Schutzgruppe stehen, die aus der Gruppe, bestehend aus Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 2,4-Dimethoxybenzyl, Diphenylmethyl, para-Methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxybenzyl oder 9-Phenyl-9-fluorenyl,

- Amid-,
- Nitro-,
- Azid-,
- Trityl-,
- ortho-(oder para)-Nitrophenylsulfonyl-,
- Tosyl-,
- Phtalimidgruppe, oder
- Cyanogruppe ausgewählt ist.

20. Verfahren zur Herstellung nach einem der Ansprüche 9 bis 19 von zyklischen Harnstoffverbindungen der Formel (IIIa) bis (IIIg), wie in Anspruch 7 und 8 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen (IIIa) bis (IIIg) am Ende einer Homo-Oligomerisations- oder Hetero-Oligomerisationsreaktion aus mindestens einem aktivierten Carbamidsäurederivat erhalten werden, das eine primäre oder sekundäre Aminfunktion enthält, die mindestens einer der Formeln (VIa), (VIb), (VIc) oder (VI d), wie in Anspruch 9 definiert, entspricht.

21. Verfahren zur Herstellung nach Anspruch 19 oder Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass es umfasst:

- einen Schritt der Zyklisierung der aktivierten Carbamidsäurederivate, die eine nicht geschützte primäre oder sekundäre Aminfunktion enthalten,
- der zu zyklischen Harnstoffverbindungen führt, die in ihrem Zyklus eine Harnfunktion mit der Funktionsformel $-NH-CO-N<$ oder $-NH-CO-NH-$ umfasst,
- einen Schritt der Alkylierung von Wasserstoff des oder der $-NH$ -Gruppen, die die Harnstofffunktion der zyklischen Harnstoffverbindung umfassen werden, der am Ende des Schritts der oben genannten Zyklisierung erhalten wird.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Fig. 1A

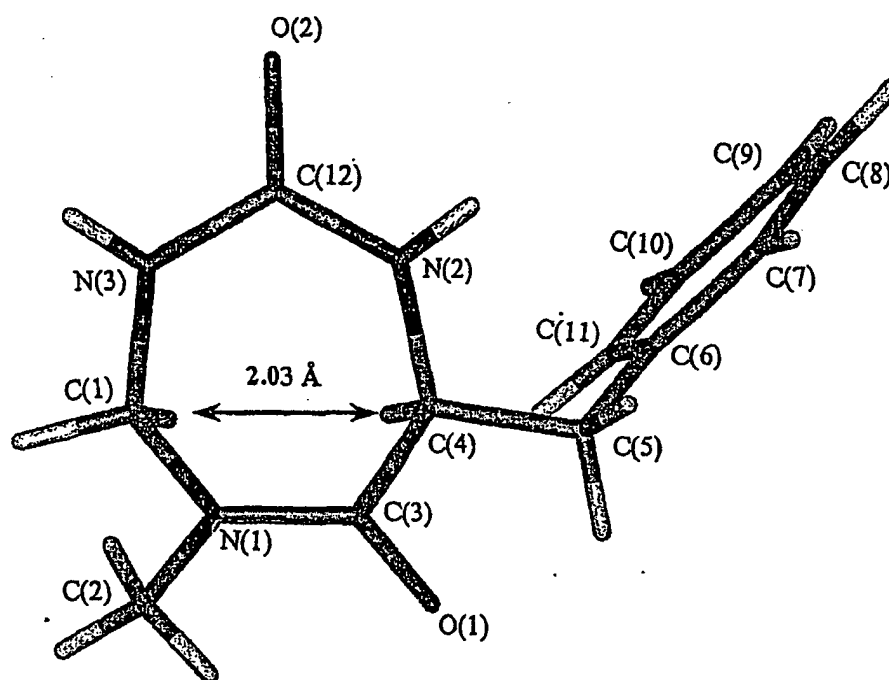


Fig. 1B

