

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : C07C 269/06, 271/20	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/17033 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 4. August 1994 (04.08.94)
--	-----------	---

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/00034
(22) Internationales Anmeldedatum: 8. Januar 1994 (08.01.94)
(30) Prioritätsdaten:
 P 43 02 289.8 25. Januar 1993 (25.01.93) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13342 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PETROV, Orlin [BU/DE]; Friedrichshaller Strasse 7B, D-14199 Berlin (DE). HILSCHER, Jean-Claude [DE/DE]; Boetticher Strasse 3b, D-14195 Berlin (DE). NICKISCH, Klaus [DE/DE]; Zescher Strasse 14, D-12307 Berlin (DE). SCHMITT-WILLICH, Heribert [DE/DE]; Görrestrasse 20, D-12161 Berlin (DE). GRIES, Heinz [DE/DE]; Helmstedter Strasse 19, D-10717 Berlin (DE). RADÜCHEL, Bernd [DE/DE]; Gollanczstrasse 132, D-13465 Berlin (DE). PLATZEK, Johannes [DE/DE]; Clayallee 64, D-14195 Berlin (DE).

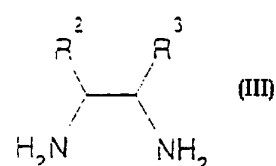
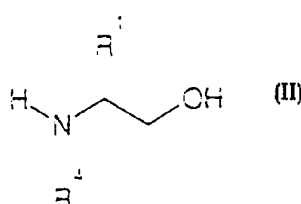
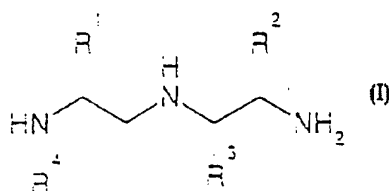
(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, HU, JP, KR, NO, NZ, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING C-SUBSTITUTED DIETHYLENE TRIAMINES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG C-SUBSTITUIERTER DIETHYLENTRIAMINE



(57) Abstract

A process for preparing C-substituted diethylene triamines having general formula (I) is characterized in that a nitrogen-protected aminoethyl alcohol having general formula (II) is reacted with methane sulphonic acid chloride, tosyl chloride or trifluoroacetic acid anhydride in an organic solvent, with addition of a base, to give the corresponding mesylate, tosylate or triflate, is then filtered and the filtrate is reacted with an ethylene diamine having general formula (III) to give the desired nitrogen-protected, carbon-substituted triamine having general formula (I), in which R¹ stands for a -(CH₂)_m-(C₆H₄)_q-(O)_k-(CH₂)_n-(C₆H₄)_l-(O)_r-R group or for a -(CH₂)_m-(C₆H₁₀)_q-(O)_k-(CH₂)_n-(C₆H₁₀)_l-(O)_r-R group; R² and R³ each stand for a hydrogen atom or form together a -(CH₂)_p-alkylene bridge; and R⁴ stands for an amino protecting group, preferably for a benzyloxycarbonyl group.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung C-substituierter Diethylentriamine der allgemeinen Formel (I), welches dadurch gekennzeichnet ist, daß ein am Stickstoff geschützter Aminoethylalkohol der allgemeinen Formel (II) mit Methansulfonsäurechlorid, Tosylchlorid oder Trifluoressigsäureanhydrid in einem organischen Lösungsmittel, unter Zugabe einer Base, zum entsprechenden Mesylat, Tosylat oder Triflat umgesetzt wird, anschließend filtriert wird und das Filtrat mit einem Ethylendiamin der allgemeinen Formel (III) zu dem gewünschten Stickstoff-geschützten, Kohlenstoff-substituierten Triamin der allgemeinen Formel (I) umgesetzt wird, worin R¹ für eine Gruppe -(CH₂)_m-(C₆H₄)_q-(O)_k-(CH₂)_n-(C₆H₄)_l-(O)_r-R oder für eine Gruppe -(CH₂)_m-(C₆H₁₀)_q-(O)_k-(CH₂)_n-(C₆H₁₀)_l-(O)_r-R steht, R² und R³ jeweils für ein Wasserstoffatom stehen oder gemeinsam eine -(CH₂)_p-Alkylidenbrücke bilden, R⁴ für eine Aminoschutzgruppe, bevorzugt für eine Benzyloxycarbonylgruppe steht.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Verfahren zur Herstellung C-substituierter Diethylentriamine

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, d.h. ein
5 Verfahren zur Herstellung C-substituierter Diethylentriamine.

In der Literatur werden verschiedene Verfahren zur Synthese C-substituierter Diethylentriamine beschrieben, die alle nach dem gleichen Grundschema ablaufen [siehe z.B. Inorganic Chem. 25 (1986) 2772; DE 37 10 730; U.S. 4,622,420; Nucl. Med. Biol.
10 (1991) 313; WO 91/14459]. Dabei wird ein Aminosäureester mit freier oder geschützter Aminogruppe mit Ethylendiamin zum entsprechenden Amid umgesetzt. Anschließend wird das Amid mit Diboran zum Amin reduziert, wobei gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen zuvor abzuspalten sind.

Diese Methode ist mit den folgenden Nachteilen behaftet:

15

- a) Es ist ein großer Boran-Überschuß (5-10 Moläquivalent) notwendig, da das zu reduzierende Amid sekundär ist und noch zwei freie Amino-Gruppen enthält.
- b) Die Zwischenstufen sind schlecht kristallisierbar und schwer zu reinigen.
- c) Wegen der Giftigkeit und des hohen Preis des Borans ist dieses Verfahren für die
20 großtechnische Anwendung nicht geeignet oder zumindest wegen des zu betreibenden hohen Sicherheitsaufwands ökonomisch unrentabel.
- d) Es werden sehr lange Reaktionszeiten sowie hohe Reaktionstemperaturen benötigt (18-30h in der Siedehitze).

25 Versuche, das Diboran durch andere besser handhabbare Reduktionsmittel wie z.B. Lithiumaluminiumhydrid (LAH) oder Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) zu ersetzen scheiterten. So entstehen im Fall von LAH komplexe Reaktionsgemische. Aber auch DIBAH ist nicht universell anwendbar, so werden z.B. gegebenenfalls im Molekül enthaltene Phenolethergruppen (als C-Substituent) abgespalten.

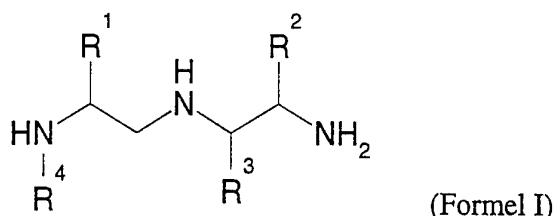
30

Es besteht daher nach wie vor ein großes Interesse an einem technisch praktikablen, universell anwendbarem Verfahren zur Herstellung C-substituierter Diethylentriamine, um so mehr als die besagten Substanzen wichtige Edukte zur Herstellung derivatisierter Diethylentriaminpentaessigsäuren sind, die ebenso wie die Diethylentriamine selbst,
35 wichtige Substanzklassen in der pharmazeutischen Industrie sind [siehe z.B. U.S. 4,622,420; Inorg. Chem. 25 (1986) 2772; EP 0 405 704; Nucl. Mol. Biol. (1991) 31].

-2-

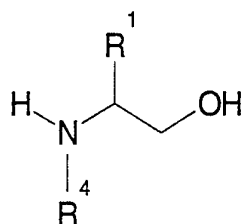
So sind insbesondere Metallkomplexe der Pentaessigsäure-Derivate wichtige Verbindungen zur Herstellung von Kontrastmitteln im Bereich der Diagnostik (EP 0 405 704).

- 5 Aufgabe der Erfindung ist es daher, ein allgemein anwendbares Verfahren zur Herstellung C-substituierter Diethylentriamine bereitzustellen, daß die Nachteile des Standes der Technik überwindet und insbesondere ohne die Verwendung des teuren und giftigen Diborans auskommt.
- 10 Diese Aufgabe wird durch das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung Kohlenstoff-substituierter Diethylentriamine der allgemeinen Formel I gelöst,



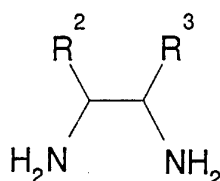
- 15 worin
 R^1 für eine Gruppe $-(CH_2)_m-(C_6H_4)_q-(O)_k-(CH_2)_n-(C_6H_4)_l-(O)_r-R$ oder für eine Gruppe $-(CH_2)_m-(C_6H_{10})_q-(O)_k-(CH_2)_n-(C_6H_{10})_l-(O)_r-R$ steht,
 worin m und n unabhängig voneinander die Ziffern 0-5 bedeuten,
 k, l, q und r unabhängig voneinander die Ziffern 0 oder 1 bedeuten,
 20 R für ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe einen gegebenenfalls OR^5 -substituierten C_1 - C_6 -Alkylrest oder eine CH_2-COOR^5 -Gruppe stehen,
 mit R^5 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, eines C_1 - C_6 -Alkylrestes oder einer Benzylgruppe,
 unter der Maßgabe, daß eine direkte Sauerstoff-Sauerstoff-Bindung nicht zugelassen
 25 ist,
 R^2 und R^3 jeweils für ein Wasserstoffatom stehen oder gemeinsam eine $-(CH_2)_p$ -Alkylenbrücke bilden,
 worin p die Ziffern 3 oder 4 bedeutet und
 R^4 für eine Aminoschutzgruppe, bevorzugt für eine Benzyloxycarbonylgruppe steht,
 30 welches **dadurch gekennzeichnet** ist, daß ein am Stickstoff geschützter Aminoethylalkohol der allgemeinen Formel II

-3-



(Formel II)

- worin R^1 und R^4 die angegebenen Bedeutungen haben,
 mit Methansulfonsäurechlorid, Tosylchlorid oder Trifluoressigsäureanhydrid in einem
 organischen Lösungsmittel, unter Zugabe einer Base, zum entsprechenden Mesylat,
 5 Tosylat oder Triflat umgesetzt wird, anschließend filtriert wird und das Filtrat mit einem
 Ethylendiamin der allgemeinen Formel III



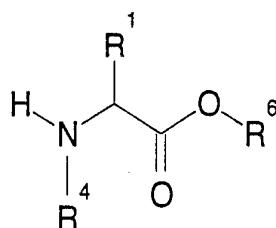
(Formel III)

10

worin R^2 und R^3 die angegebenen Bedeutungen haben
 zu dem gewünschten Stickstoff-geschützten, Kohlenstoff-substituierten Triamin der
 allgemeinen Formel I umgesetzt wird.

- 15 Das erfindungsgemäße Verfahren geht also von leicht zugänglichen Stickstoff-geschützten
 Aminoethylalkoholen aus, die zunächst mit Methansulfonsäurechlorid,
 Toluolsulfonsäurechlorid oder Trifluoressigsäureanhydrid in einem nicht protischen
 organischen Lösungsmittel wie z.B. THF, Diethylether oder Dioxan unter Zugabe einer
 Base, bevorzugt Triethylamin, umgesetzt werden. Dabei werden neben den 2-
 20 Aminoethanol-Alkoholgruppen auch weitere gegebenenfalls im Rest R^1 enthaltend OH-
 Gruppen zum entsprechenden Mesylat, Tosylat bzw. Triflat umgewandelt. Diese können
 gewünschtenfalls in einem späteren Reaktionsschritt nach dem Fachmann bekannten
 Methoden wieder abgespalten oder falls gewünscht umgewandelt werden.
- 25 Die so erhaltenen Mesylate, Tosylate bzw. Triflate werden direkt mit Ethylendiamin,
 1,2-Diaminocyclopentan bzw. 1,2-Diaminocyclohexan zu den entsprechenden
 monogeschützten Triaminen umgesetzt. Eine vorherige Isolierung bzw. Reinigung der
 Mesylate (Tosylate, Triflate) ist dabei nicht erforderlich.
- 30 Die als Ausgangssubstanz benötigten N-geschützten Aminoethylalkohole der allgemeinen
 Formel II sind in der Fachmann bekannten Weise [Bull. Chem. Soc. Japan (1984) 2327]
 durch Reduktion eines N-geschützten Aminosäureesters der allgemeinen Formel IV

-4-



(Formel IV)

worin

- 5 R^1 und R^4 die angegebenen Bedeutungen haben und
 R^6 für einen geradkettigen oder verzweigten C_1 - C_6 -Alkylrest steht
 mit NaBH_4 in einem organischen Lösungsmittel leicht zugänglich.

- Anstelle des NaBH_4 kann als Reduktionsmittel auch LiBH_4 (J. Org. Chem. (1982) 1604]
 10 bzw. NaBH_4 mit einem Zusatz von LiBr (Tetrahedron Letters (1988) 4919] verwendet
 werden.

- Sofern gewünscht kann die Stickstoffschutzgruppe der Kohlenstoff-substituierten
 Diethylentriamine der allgemeinen Formel I in der Fachmann bekannten Weise
 15 abgespalten werden (T. Green "Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley (1981)
 239). Zweckmäßigerweise reinigt man dazu die Kohlenstoff-substituierten
 Diethylentriamine der allgemeinen Formel I durch Ansäuern mit Salzsäure und
 Überführung in die entsprechenden Hydrochloride. Diese werden dann aus einem
 geeigneten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Alkoholen, bevorzugt Methanol,
 20 umkristallisiert. Anschließend hydriert man die Aminoschutzgruppe R^4 unter Verwendung
 eines geeigneten Pd-Katalysators ab. Als Reaktionsmedien eignen sich ebenfalls Alkohole.
 Der Katalysator wird nach erfolgter Hydrogenolyse abfiltriert und anschließend wird das
 Salz aus dem Filtrat auskristallisiert.
 Das Amin kann gewünschtenfalls aus dem Kristallinat (Hydrochlorid) durch Zugabe einer
 25 anorganischen Base, bevorzugt NaOH , freigesetzt werden.

- Das erfindungsgemäße Verfahren vermeidet den Einsatz des giftigen Diborans, das
 Produkt kann aufgrund des guten Kristallisationsverhaltens der Zwischenstufen in hoher
 Reinheit und Ausbeute erhalten werden. So verläuft die Alkylierung der Diamine mit den
 30 entsprechenden Mesylaten, Tosylaten bzw. Triflaten nicht nur in besserer Ausbeute als bei
 der konventionellen Synthese (Boranreduktion) sondern auch in besserer Ausbeute und
 höherer Selektivität als bei der bereits vorbekannten Monoalkylierung von Ethylendiamin
 mit einfachen Alkylhalogeniden, wie sie z.B. im J. Am. Chem. Soc. 67 (1945) 1531 oder
 in der EP 0 466 200 beschrieben ist.

Wegen der prinzipiellen Unterschiede des erfindungsgemäßen Verfahrens und des Verfahrens über die Boranreduktion, ist ein Ausbeutevergleich nur über den gesamten Syntheseweg, d.h. bezogen auf gleiche Anfangs- und Endprodukte sinnvoll und möglich.

- 5 So werden für die Synthese des (S)-1-(4-Ethoxybenzyldiethylentriamins) aus dem (S)-N-Benzylloxycarbonyl-O-ethyltyrosinmethylester bei dem erfindungsgemäßen Verfahren über 80% Gesamtausbeute erreicht (Beispiel 1a-d), wohingegen bei dem Verfahren über das entsprechende Amid, gefolgt von der Abspaltung des Benzylloxycarbonyl-Restes und einer Reduktion mit Diboran, die Gesamtausbeute lediglich
10 bei 60% liegt.

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele erläutert, ohne sie auf diese beschränken zu wollen.

Beispiel 1

a) N-Benzylloxycarbonyl-O-ethyltyrosinmethylester

5 32,94 g (100 mmol) N-Benzylloxycarbonyltyrosinmethylester werden in 200 ml DMF mit 27,64 g (200 mmol) gemahlenem Kaliumcarbonat versetzt. Zu dieser Suspension werden 8,96 ml (110 mmol) Iodethan zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird eingeeengt, zwischen Essigester und Wasser verteilt und die organische Phase nach Trocknen (Na_2SO_4) mit Hexan versetzt. Die Titelverbindung kristallisiert aus.

10

Ausbeute: 32,88 g (92 %)

Fp.: 50-56°C

Analyse:

15 ber.:	C 67,21	H 6,49	N 3,92
gef.:	C 66,96	H 6,57	N 3,81

b) (S)-N-Benzylloxycarbonyl-2-(4-ethoxybenzyl)-2-aminoethanol

20

Zu einer Lösung von 221.41 g (605.9 mmol) (S)-N-Benzylloxycarbonyl-O-ethyltyrosinmethylester in 1.5 l Tetrahydrofuran werden bei Raumtemperatur 31.80 g (848.4 mmol) Natriumborhydrid zugegeben. Dazu werden unter Rühren 270 ml Methanol innerhalb 2 Stunden zugetropft. Anschließend wird das Tetrahydrofuran im Vakuum
25 abdestilliert, der Rest in 1 l Wasser aufgenommen und dreimal mit 700 ml Essigester extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und aufkonzentriert. Es wird aus Essigester/Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 187,0 g (93,7 %)

30 Schmelzpunkt: 112-117°C

Analyse:

ber.:	C 69,28	H 7,04	N 4,25
gef.:	C 68,93	H 7,27	N 3,96

35

c) (S)-N-Benzoyloxycarbonyl-N'-(2-aminoethyl)-1-(4-ethoxybenzyl)ethylendiamin

Zu einer Lösung von 84,00 g (255,0 mmol) (S)-N-Benzoyloxycarbonyl-2-(4-ethoxybenzyl)-2-aminopropanol und 37,82 ml (272,9 mmol) Triethylamin in 330 ml Tetrahydrofuran werden bei 4°C langsam unter Rühren 20,86 ml (267,8 mmol) Methansulfonylchlorid zugetropft. Nach 2 Stunden wird der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und das Filtrat mit 427,0 ml (6,4 mol) Ethylendiamin versetzt. Die Lösung wird 4 Stunden bei 50°C gerührt und anschließend im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen, mit Ethylacetat extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Der Rest wird in Methanol aufgenommen und bei 0°C mit konz. Salzsäure angesäuert. Nach Absaugen und Trocknen wird das Produkt in Form farbloser Kristalle als Dihydrochlorid erhalten.

Ausbeute: 95,7 g (84,5 %)

Schmelzpunkt: 223-225°C (Zers.)

Analyse:

ber.:	C 56,76	H 7,03	N 9,46	Cl 15,96
gef.:	C 55,34	H 6,94	N 9,45	Cl 16,32

¹H-NMR (CDCl₃, freie Base): 7,45 - 7,29 m [5]; 7,15 d, J = 8 Hz, [2]; 6,80 d, J = 8 Hz, [2]; 5,25 br. d [1]; 5,08 ABq [2]; 3,98 q, J = 6 Hz, [2]; 3,90 m [1]; 2,90 - 2,55 m [8]; 1,50 br. s [3]; 1,40 tr, J = 6 Hz [3].

d) (S)-1-(4-Ethoxybenzyl)diethylentriamin

90,0 g (202,5 mmol) (S)-N-Benzoyloxycarbonyl-N'-(2-aminoethyl)-1-(4-ethoxybenzyl)-ethylendiamindihydrochlorid werden in 2,7 l Methanol suspendiert und nach Zugabe von 7,5 g 10 % Pd/C 1 Stunde bei 15 bar hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat auf 150 ml aufkonzentriert. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt.

Ausbeute: 56,86 g (90,5 %)

Schmelzpunkt: 227 - 231 °C (Zers.)

-8-

Analyse:

ber.:	C 50,33	H 8,12	N 13,54	Cl 22,85
gef.:	C 50,71	H 8,32	N 13,77	Cl 23,27

- 5 Zur Freisetzung des Triamins werden 14,7 g (366 mmol) pulverisierte NaOH zu einer Suspension der so gewonnenen Kristalle in 100 ml Methanol zugegeben. Das ausgefallene Natriumchlorid wird abfiltriert und das Filtrat eingengt. Man erhält nach Trocknen bei 50°C im Vakuum 43,5 g (100 %) eines farblosen Öls.

10

Beispiel 2

a) (S)-N-Benzylloxycarbonyl-3-(4-hydroxybenzyl)-2-aminopropanol

- 15 Zu einer Lösung von 50,0 g (151 mmol) (S)-N-Benzylloxycarbonyltyrosinmethylester in 0,5 l Tetrahydrofuran werden bei Raumtemperatur 15,75 g (400 mmol) Natriumborhydrid gegeben. Dazu werden unter Rühren 100 ml Methanol innerhalb von 2 Stunden getropft. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei 50 °C gerührt. Anschließend wird das Tetrahydrofuran im Vakuum abdestilliert, der Rest in 400 ml Wasser aufgenommen und
- 20 dreimal mit je 300 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und aufkonzentriert. Es wird aus Essigester/Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 41,5 g (91 %)

- 25 Schmelzpunkt: 79-82,5°C

Analyse:

ber.:	C 67,76	H 6,36	N 4,65
gef.:	C 68,12	H 6,37	N 4,73

30

b) (S)-N-Benzylloxycarbonyl-N'-(2-aminoethyl)-1-(4-methylsulfonyloxybenzyl)-ethylendiamin

- 35 Zu einer Lösung von 7,3 g (24,2 mmol) (S)-N-Benzylloxycarbonyl-2-(4-hydroxybenzyl)-2-aminopropanol und 7,35 g (72,7 mmol) Triethylamin in 30 ml Tetrahydrofuran werden bei 4 °C langsam unter Rühren 7,14 g (60,6 mmol) Methansulfonylchlorid getropft. Nach 2 Stunden wird der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und das Filtrat mit 29,1 g (484

mmol) Ethylendiamin versetzt. Die Lösung wird 4 Stunden bei 50 °C gerührt und anschließend im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, mit Ethylacetat extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Der Rest wird in Methanol aufgenommen und bei 0 °C mit konzentrierter
5 Salzsäure angesäuert. Nach Absaugen und Trocknen wird das Produkt in Form farbloser Kristalle als Dihydrochlorid erhalten.

Ausbeute: 9,4 g (79 %)

Schmelzpunkt: 216-218 °C (Zers.)

10

Analyse:

ber.: C 48,58 H 5,91 N 8,50 Cl 14,34

gef.: C 48,71 H 6,32 N 8,74 Cl 13,97

15 ¹H-NMR (CDCl₃, freie Base): 7,4 - 7,15 m [9]; 5,2 br, d, J = 9 Hz, [1]; 5,08 s [2]; 3,94 m [1]; 3,14 s [3]; 2,95-2,60 m [8]; 1,52 br. s [3].

c) (S)-1-(4-Methylsulfonyloxybenzyl)diethylentriamin

20

5,0 g (10,1 mmol) (S)-N-Benzoyloxycarbonyl-N'-(2-aminoethyl)-1-(4-methylsulfonyloxybenzyl)ethylendiamindihydrochlorid werden in 50 ml Methanol suspendiert und nach Zugabe von 0,84 g 10% Pd/C-Katalysator 4 Stunden bei 15 bar hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, das Filtrat mit 1 ml konz. Salzsäure
25 versetzt und auf 20 ml eingeeengt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt.

Ausbeute: 3,6 g (90 %)

Schmelzpunkt: 226-230 °C

30

Analyse:

ber.: C 36,33 H 6,10 N 10,59 Cl 26,81

gef.: C 36,71 H 6,32 N 10,73 Cl 26,27

35 Zur Freisetzung des Triamins werden 1,1 g (27,3 mmol) pulverisiertes Natriumhydroxid zu einer Suspension der so gewonnen Kristalle in 10 ml Methanol gegeben. Das ausgefallene Natriumchlorid wird abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Man erhält nach Trocknen bei 50 °C im Vakuum 2,6 g (100%) eines farblosen Öls.

Beispiel 3

N-(2-Benzyloxycarbonylamino-3-phenylpropyl)-cyclopentyl-1,2-diamin-dihydrochlorid

- 5 Zu einer Lösung von 5,7 g (20 mmol) N-Benzyloxycarbonylphenylalaninol [Correa et al. Synth. Commun. 21, 1-9 (1991)] und 3,0 ml (21,7 mmol) Triethylamin in 30 ml Tetrahydrofuran werden bei 4°C langsam unter Rühren 1,64 ml (21 mmol) Methansulfonylchlorid zugetropft. Nach 2 Stunden wird der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und das Filtrat zu 50,1 g (500 mmol) 1,2-Diaminocyclopentan [Jaeger und
10 Blumendal], Z. anorg. Chem. 175, 161 (1928)] zugetropft. Die Lösung wird 4 Stunden bei 50°C gerührt und anschließend im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen, mit Ethylacetat extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das verbleibende Öl wird in Methanol aufgenommen und bei 0°C mit konz. Salzsäure angesäuert. Nach Absaugen und Trocknen wird das Produkt in
15 amorpher Form erhalten.

Ausbeute: 7,1 g (81 %)

Analyse:

20	ber.:	C 60,00	H 7,09	Cl 16,10	N 9,54
	gef.:	C 59,43	H 7,20	Cl 16,61	N 9,29

Beispiel 4

25

N-(2-Benzyloxycarbonylamino-4-methylpentyl)-cyclohexyl-1,2-diamin-dihydrochlorid

- Zu einer Lösung von 5,0 g (20 mmol) N-Benzyloxycarbonyl-leucinol [Correa et al. Synth. Commun. 21, 1-9 (1991)] und 3,0 ml (21,7 mmol) Triethylamin in 30 ml Tetrahydrofuran
30 werden bei 4°C langsam unter Rühren 1,64 ml (21 mmol) Methansulfonylchlorid zugetropft. Nach 2 Stunden wird der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und das Filtrat zu 120 ml (1 mol) trans-1,2-Diaminocyclohexan zugetropft. Die Lösung wird 4 Stunden bei 50°C gerührt und anschließend im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen, mit Ethylacetat extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und am
35 Rotationsverdampfer eingeengt. Das verbleibende Öl wird in Methanol aufgenommen und bei 0°C mit konz. Salzsäure angesäuert. Nach Absaugen und Trocknen wird das Produkt in amorpher Form erhalten.

-11-

Ausbeute: 7,1 g (84 %)

Analyse:

ber.:	C 57,14	H 8,39	Cl 16,87	N 9,99
5 gef.:	C 57,43	H 8,20	Cl 16,22	N 9,69

Beispiel 5

10 a) N-Benzylloxycarbonyl-O-methyl-tyrosinmethylester

- 32,94 g (100 mmol) N-Benzylloxycarbonyl-tyrosinmethylester werden in 200 ml DMF mit 27,64 g (200 mmol) gemahlenem Kaliumcarbonat versetzt. Zu dieser Suspension werden 15,6 g (110 mmol) Iodmethan zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die
- 15 Lösung wird eingeeengt, zwischen Essigester und Wasser verteilt und die organische Phase nach Trocknen (Na_2SO_4) mit Hexan versetzt. Die Titelverbindung kristallisiert aus.

Ausbeute: 31,9 g (93 %)

20 Analyse:

ber.:	C 66,46	H 6,16	N 4,08
gef.:	C 66,60	H 6,23	N 3,99

25 b) N_a -Benzylloxycarbonyl-O-methyl-tyrosin-(2-aminocyclohexyl)-amid-hydrochlorid

- 24,0 g (70 mmol) N-Benzylloxycarbonyl-O-methyl-tyrosinmethylester werden in 50 ml Methanol gelöst und in ca. 2 Stunden in 420 ml (3,5 mol) trans-1,2-Diaminocyclohexan eingetropft. Die Lösung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend
- 30 im Ölvakuum zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand wird in Essigester aufgenommen und mehrmals zur Beseitigung von Diaminocyclohexan-Resten mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird getrocknet (Na_2SO_4) und mit 2N Chlorwasserstoff in Essigester versetzt. Der nach kurzer Zeit entstehende Niederschlag wird abfiltriert und bei 50°C im Vakuum getrocknet.

-12-

Ausbeute: 23,0 g (71 %)

Analyse:

	ber.:	C 62,40	H 6,98	Cl 7,67	N 9,10
5	gef.:	C 61,70	H 7,05	Cl 7,38	N 9,25

c) N-[2-Amino-3-(4-Methoxyphenyl)propyl]-cyclohexan-1,2-diamin-trihydrochlorid

- 10 18,5 g (40 mmol) N_a-Benzyloxycarbonyl-O-methyl-tyrosin-(2-aminocyclohexyl)-amid-
hydrochlorid werden in 200 ml Methanol suspendiert und unter Stickstoff mit Palladium
auf Aktivkohle (10 % Pd) versetzt und wahlweise im Autoklaven oder unter Normaldruck
mit Wasserstoff hydriert. Nach beendeter Reaktion (ca. 2-6 Stunden) wird vom Kataly-
sator abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Das erhaltene Öl wird in 320 ml 1 M
15 Diboran/Tetrahydrofuran-Komplex-Lösung (320 mmol) suspendiert und 48 Stunden unter
Rückfluß gerührt. Anschließend wird im Eisbad gekühlt und die Reaktion durch Zugabe
von 15 ml Methanol beendet. Man läßt eine Stunde im Eisbad rühren und leitet dann
Chlorwasserstoff ein, wobei das Trihydrochlorid des gewünschten Amins ausfällt. Der
Niederschlag wird abgesaugt und über P₂O₅ getrocknet.
- 20 Ausbeute: 14,2 g (92 %)

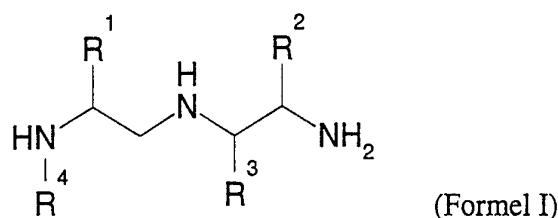
Analyse:

	ber.:	C 49,68	H 7,82	Cl 27,50	N 10,86
	gef.:	C 49,21	H 7,70	Cl 28,75	N 10,20

25

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung Kohlenstoff-substituierter Diethylentriamine der allgemeinen Formel I,



worin

R^1 für eine Gruppe $-(\text{CH}_2)_m-(\text{C}_6\text{H}_4)_q-(\text{O})_k-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_6\text{H}_4)_l-(\text{O})_r-\text{R}$ oder für eine Gruppe $-(\text{CH}_2)_m-(\text{C}_6\text{H}_{10})_q-(\text{O})_k-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_6\text{H}_{10})_l-(\text{O})_r-\text{R}$ steht,

worin m und n unabhängig voneinander die Ziffern 0-5 bedeuten,

k, l, q und r unabhängig voneinander die Ziffern 0 oder 1 bedeuten,

R für ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe, einen gegebenenfalls OR^5 -substituierten C_1 - C_6 -Alkylrest oder eine $\text{CH}_2\text{-COOR}^5$ -Gruppe stehen,

mit R^5 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, eines C_1 - C_6 -Alkylrestes

oder einer Benzylgruppe,

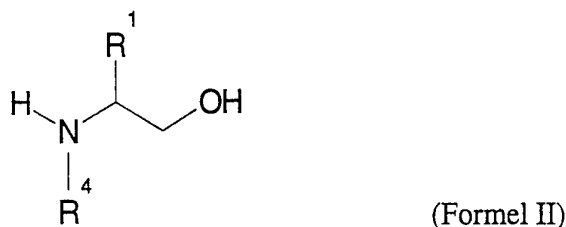
unter der Maßgabe, daß eine direkte Sauerstoff-Sauerstoff-Bindung nicht zugelassen ist,

R^2 und R^3 jeweils für ein Wasserstoffatom stehen oder gemeinsam eine $-(\text{CH}_2)_p$ -Alkylenbrücke bilden,

worin p die Ziffern 3 oder 4 bedeutet und

R^4 für eine Aminoschutzgruppe steht,

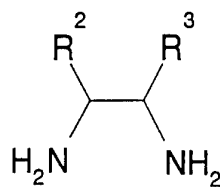
dadurch gekennzeichnet, daß ein am Stickstoff-geschützter Aminoethylalkohol der allgemeinen Formel II



worin R^1 und R^4 die angegebenen Bedeutungen haben,

mit Methansulfonsäurechlorid, Tosylchlorid oder Trifluoressigsäureanhydrid in einem organischen Lösungsmittel, unter Zugabe einer Base, zum entsprechenden Mesylat,

Tosylat oder Triflat umgesetzt wird, anschließend filtriert wird und das Filtrat mit einem Ethylendiamin der allgemeinen Formel III



(Formel III)

5

worin R^2 und R^3 die angegebenen Bedeutungen haben zu dem gewünschten Stickstoff-geschützten, Kohlenstoff-substituierten Triamin der allgemeinen Formel I umgesetzt wird.

- 10 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Gruppe $-(CH_2)_m-(C_6H_4)_q-(O)_k-(CH_2)_n-(C_6H_4)_l-(O)_r-R$ für einen Isobutyl-, Benzyl-, 4-Ethoxybenzyl- oder einen 4-Methoxybenzyl-Rest steht.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Aminoschutzgruppe
15 R^4 ein Benzyloxycarbonylrest ist.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Base Triethylamin eingesetzt wird.
- 20 5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Stickstoff-geschützte Aminoalkohol der Formel II mit Methansulfonsäurechlorid umgesetzt wird.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Stickstoff-geschützte Aminoalkohol der Formel II mit Toluolsulfonsäurechlorid umgesetzt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 94/00034

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 5 C07C269/06 C07C271/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 466 200 (NYCOMED) 15 January 1992 cited in the application see page 11, line 15 - line 40 see page 17, line 1 - line 20; example 3 ---	1-6
A	US,A,3 236 895 (J. M. LEE) 22 February 1966 see column 1, line 18 - line 70; examples 1,2,7 ---	1-6
A	US,A,2 364 178 (ALEXANDER I. WILSON) 5 December 1944 see claims; examples 3,4 ---	1-6
A	DE,B,11 55 122 (J. R. CIBA A.G.) 3 October 1963 see column 3, line 55 - line 62 ---	1-6
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 March 1994

Date of mailing of the international search report

14. 04. 94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Seufert, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 94/00034

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,91 14459 (THE UNITED STATES OF AMERICA) 3 October 1991 cited in the application see figure 1; examples 1,2 ---	1-6
A	EP,A,0 405 704 (SCHERING) 2 January 1991 cited in the application -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 94/00034

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
EP-A-0466200	15-01-92	AU-A-	1998088	13-02-89
		AU-B-	640263	19-08-93
		AU-A-	8343191	07-11-91
		DE-A-	3869251	23-04-92
		EP-A, B	0299795	18-01-89
		WO-A-	8900557	26-01-89
		JP-T-	2504269	06-12-90
		US-A-	5198208	30-03-93

US-A-3236895		NONE		

US-A-2364178		NONE		

DE-B-1155122		NONE		

WO-A-9114459	03-10-91	US-A-	5124471	23-06-92
		AU-B-	638127	17-06-93
		AU-A-	7656591	21-10-91
		EP-A-	0587555	23-03-94
		JP-T-	5504973	29-07-93
		US-A-	5286850	15-02-94

EP-A-0405704	02-01-91	DE-A-	3922005	10-01-91
		AU-B-	637111	20-05-93
		AU-A-	5802490	03-01-91
		CA-A-	2020142	31-12-90
		JP-A-	3215457	20-09-91

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 5 C07C269/06 C07C271/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 5 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 466 200 (NYCOMED) 15. Januar 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 11, Zeile 15 - Zeile 40 siehe Seite 17, Zeile 1 - Zeile 20; Beispiel 3 ---	1-6
A	US,A,3 236 895 (J. M. LEE) 22. Februar 1966 siehe Spalte 1, Zeile 18 - Zeile 70; Beispiele 1,2,7 ---	1-6
A	US,A,2 364 178 (ALEXANDER I. WILSON) 5. Dezember 1944 siehe Ansprüche; Beispiele 3,4 ---	1-6
A	DE,B,11 55 122 (J. R. CIBA A.G.) 3. Oktober 1963 siehe Spalte 3, Zeile 55 - Zeile 62 ---	1-6
-/--		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. März 1994

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

14. 04. 94

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seufert, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/00034

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO,A,91 14459 (THE UNITED STATES OF AMERICA) 3. Oktober 1991 in der Anmeldung erwähnt siehe Abbildung 1; Beispiele 1,2 ---	1-6
A	EP,A,0 405 704 (SCHERING) 2. Januar 1991 in der Anmeldung erwähnt -----	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/00034

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
EP-A-0466200	15-01-92	AU-A-	1998088	13-02-89
		AU-B-	640263	19-08-93
		AU-A-	8343191	07-11-91
		DE-A-	3869251	23-04-92
		EP-A, B	0299795	18-01-89
		WO-A-	8900557	26-01-89
		JP-T-	2504269	06-12-90
		US-A-	5198208	30-03-93

US-A-3236895		KEINE		

US-A-2364178		KEINE		

DE-B-1155122		KEINE		

WO-A-9114459	03-10-91	US-A-	5124471	23-06-92
		AU-B-	638127	17-06-93
		AU-A-	7656591	21-10-91
		EP-A-	0587555	23-03-94
		JP-T-	5504973	29-07-93
		US-A-	5286850	15-02-94

EP-A-0405704	02-01-91	DE-A-	3922005	10-01-91
		AU-B-	637111	20-05-93
		AU-A-	5802490	03-01-91
		CA-A-	2020142	31-12-90
		JP-A-	3215457	20-09-91
