



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

(10) **DE 10 2004 026 102 B4 2006.08.24**

(12)

## Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2004 026 102.4**

(22) Anmeldetag: **25.05.2004**

(43) Offenlegungstag: **29.12.2005**

(45) Veröffentlichungstag  
 der Patenterteilung: **24.08.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07C 215/14 (2006.01)**

**C07C 213/00 (2006.01)**

**A61K 49/06 (2006.01)**

Innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten (§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 2 Patentkostengesetz).

(73) Patentinhaber:

**Schering AG, 13353 Berlin, DE**

(72) Erfinder:

**Platzek, Johannes, Dr., 12621 Berlin, DE; Hübner, Jan, Dr., 10317 Berlin, DE; Petrov, Orlin, Dr., 14199 Berlin, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
 gezogene Druckschriften:

**DE 38 06 795 A1**

**DE 37 28 525 A1**

**US 66 76 929 B2**

**WO 96/23 526 A2**

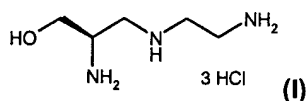
**Synthetic Communications 29 (14), S. 2377-2391 (1999);**

**Synthetic Communications 26 (13), S. 2511-2522 (1996);**

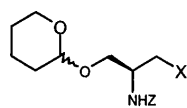
(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung von 1-Hydroxymethyl-1,3,5-triazapentan, Trihydrochlorid**

(57) Hauptanspruch: Verfahren zur Herstellung von 1-Hydroxymethyl-1,3,5-triazapentan, Trihydrochlorid (I),

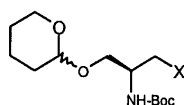
die am Stickstoff-Atom sitzenden Schutzgruppen abspaltet.



dadurch gekennzeichnet,  
 daß man Verbindungen der Formel IVa oder IVb

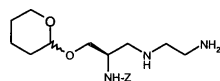


**(IVa)**

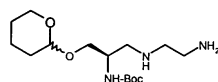


**(IVb)**

worin X für eine -OSO<sub>2</sub>Me oder p-Toluolsulfoxy-Gruppe steht,  
 mit 1,2-Diaminoethan zu Aminen der Formeln IIIa bzw. IIIb

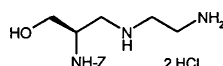


**(IIIa)**

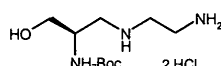


**(IIIb)**

umsetzt, anschließend die THP-Schutzgruppe abspaltet und in der so erhaltenen Verbindung IIa bzw. IIb



**(IIa)**



**(IIb)**

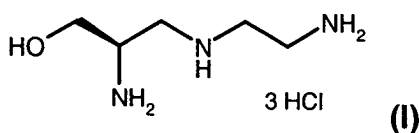
## Beschreibung

**[0001]** Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, das heißt ein neues Verfahren zur Herstellung von 1-Hydroxymethyl-1,3,5-triazapentan, Trihydrochlorid.

## Stand der Technik

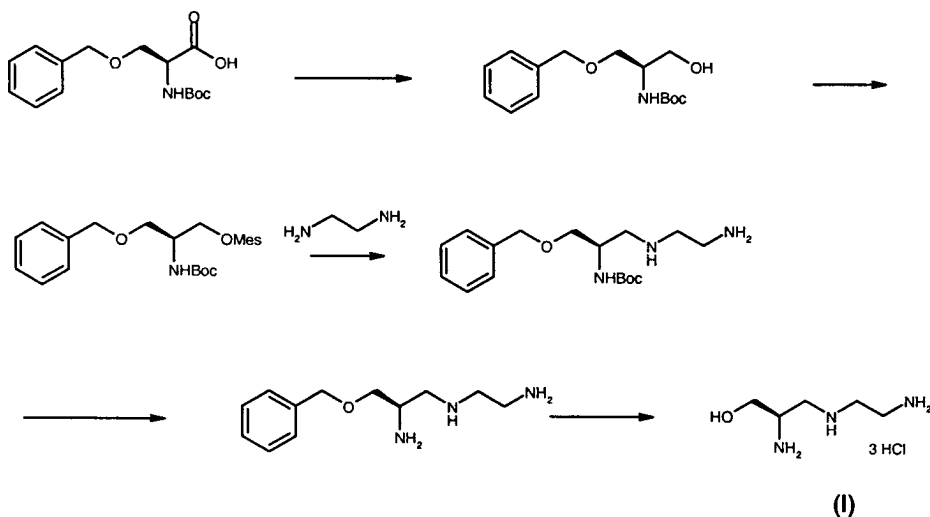
**[0002]** Die Verwendung von Kontrastmitteln zur Darstellung des Intravasalraumes (Blood pool imaging) ist einer der bedeutenden Anwendungen in der MRI-Angiographie. Hierbei hat sich besonders eine Verbindung bewährt, das sogenannte MS-325 (US-6,676,929 und WO 96/23526) das bereits die Phase III der klinischen Prüfung erfolgreich hinter sich bringen konnte und zur Zulassung bei der FDA eingereicht wurde. Die Synthese von MS-325 ist in Synthetic Communications, 26(13), 2511–2522 (1996) und Synthetic Communications, 29(14), 2377–2391 (1999) beschrieben.

**[0003]** Im Rahmen der Entwicklung dieser Verbindung entstand der Wunsch größere Substanzmengen zu liefern. Da die Substanz am Menschen appliziert wird, müssen strikte Anforderungen an die Reinheit des Endproduktes, sowie an die Zwischenprodukte gestellt werden. Aufgrund der zu erwartenden großen Anwendungspalette, sollte ein derartig hochwertiges Produkt auch in zu vertretendem (preislichen) Aufwand herstellbar sein. Es besteht daher der Wunsch eine möglichst ökonomisch günstige Synthese in Händen zu haben. Ein sehr wichtiges Zwischenprodukt der Synthese von MS-325 ist das 1-Hydroxymethyl-1,3,5-triazapentan, Trihydrochlorid. (I)



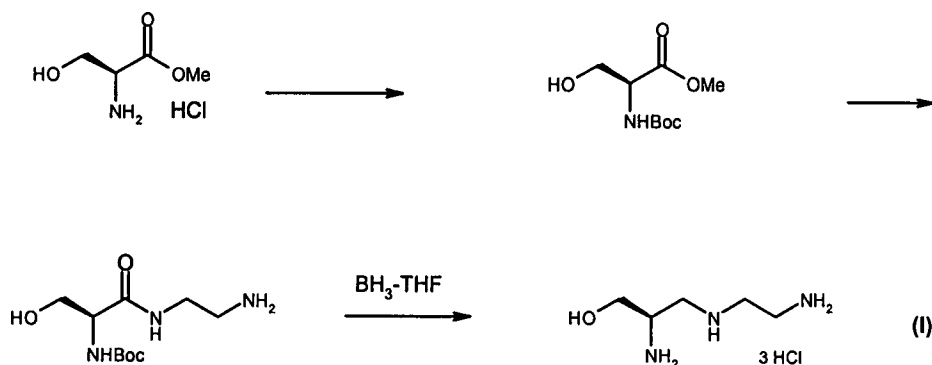
**[0004]** Neben der in US-6,676,929 und WO 96/23526 beschriebenen Synthese sind 2 Synthese-Wege im Detail beschrieben:

## 1. Weg (Synthetic Communications, 26(13), 2511–2522 (1996))



**[0005]** Die Gesamtausbeute der Synthese beträgt: 54,2 % d. Th.

**[0006]** Nachteilig an dieser Synthese (wahrscheinlich eine Forschungssynthese im Labormaßstab) ist das sehr teure Ausgangsmaterial O-Benzyl-Boc-Serin, das durch eine sehr verlustreiche Alkylierung des Boc-Serins erhalten wird und schwer aufzureinigen ist. Die Herstellung des primären Alkohols aus der Säure wird über eine gemischte Anhydrid-Bildung durch in situ Reduktion mit Natriumborhydrid durchgeführt. Gerade beim up scalen derartiger Reaktionen in den 100 kg Maßstab ist mit Problemen zu rechnen, da verlängerte Zugabe-Zeiten und Exothermien zur Zersetzung des Anhydrids führen. Außerdem ist der Einsatz von größeren Mengen Trifluoressigsäure, die bei der Abspaltung der BOC-Gruppe eingesetzt wird nicht nur aus Kostengründen sondern auch aus umweltpolitischen Aspekten nicht optimal. Die Synthese enthält außerdem eine chromatographische Aufreinigung, was aus Betriebs-Verfahrenssicht möglichst zu vermeiden ist.



[0007] Die Gesamtausbeute der Synthese beträgt: 57,9 % d. Th.

[0008] Ein großer Nachteil dieser Synthese ist die Verwendung des sehr teuren Boran-THF Komplexes (Aldrich 2003/2004: 20 Liter 1,0 M Boran-Tetrahydrofuran-Komplex 2403,10 EURO !) welches in einem 3 fachen Überschuss (!) eingesetzt wird. Außerdem fällt eine für ein up-scaling hinderliche starke Verdünnung von ca. 16 fach THF bezogen auf das Einsatzmaterial auf. Die Handhabung von Diboran im Betriebsmaßstab (1000–8000 l Rührwerke) ist in jedem Fall problematisch und sicherheitstechnisch bedenklich. Es wurden bereits Zwischenfälle mit Todesfolge im Umgang größerer Mengen Diboran-Lösung gemeldet (Pfizer). Außerdem ist die bei der Aufarbeitung anfallende Borsäure abzufiltern, was verfahrenstechnisch sehr umständlich ist.

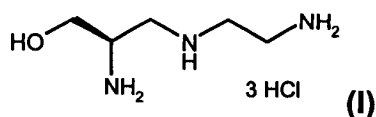
#### Aufgabenstellung

[0009] Um größere Mengen MS-325 herzustellen, (d. h. Herstellung von mehreren tausend Kilogramm Produkt nach Markteinführung) besteht ein hoher Bedarf eine möglichst kostenökonomische Synthese für das 1-Hydroxymethyl-1,3,5-triazapentan, Trihydrochlorid, (I) zu entwickeln.

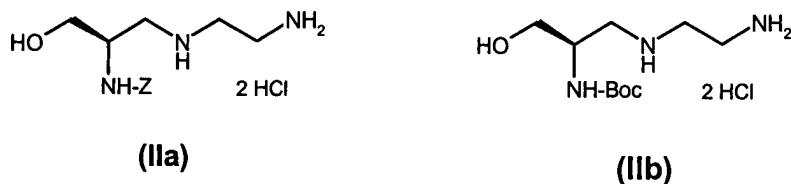
[0010] Diese Aufgabe wird durch das Verfahren nach Patentanspruch 1 gelöst.

[0011] Das vorliegende Verfahren erfüllt die gestellten Anforderungen in hohem Maße.

[0012] Die Verbindung der Formel I wird



durch Abspaltung der Z-Schutzgruppe bzw. Boc-Schutzgruppe aus Verbindungen der Formel IIa bzw. IIb hergestellt



[0013] Die Abspaltung erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden der Schutzgruppen-Abspaltung für Amine und anschließende Überführung in die Hydrochloride. Die Abspaltung der Z- und Boc-Gruppe ist in T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons N.Y., 1981 und in P.J. Kocienski, Protecting Groups, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1994 beschrieben.

[0014] Im Falle der BOC-Schutzgruppe erfolgt die Abspaltung der BOC-Gruppe durch Behandlung mit aqu. Salzsäure (5 % bis konz. HCl), bei Temperaturen von 0 bis 100 °C, bevorzugt 20–80°C. Das Trihydrochlorid kann durch Zugabe eines Alkohols, wie z.B. Ethanol, Methanol, Isopropanol, n-Butanol, Isobutanol bzw. Mischungen dieser Alkohole, bzw. Mischungen dieser Alkohole mit THF, tert.-Butylmethylether oder Aceton ausgefällt und in kristalliner Form isoliert werden. In manchen Fällen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die wässrige Salzsäure-Lösung vor Zugabe des organischen Lösungsmittels einzuengen.

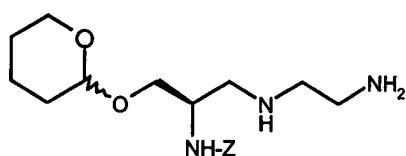
**[0015]** Im Falle der Z-Schutzgruppe erfolgt die Abspaltung der Z-Gruppe durch Behandlung mit aqu. Salzsäure (10 % bis konz. HCl), bei Temperaturen von 0 bis 100 °C, bevorzugt 60–100°C oder durch katalytische Hydrierung an Pd/C in wässriger Lösung. Es können auch Mischungen von Wasser mit Ethanol, Methanol oder THF gegebenenfalls unter Zugabe von aqu. Salzsäure zur Hydrierung eingesetzt werden. Die Hydrierung erfolgt bei 10–60°C, bevorzugt bei Raumtemperatur, bei Drücken von 2–10 bar. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das produktthaltige Filtrat aufgearbeitet.

**[0016]** Das Trihydrochlorid (I) kann durch Zugabe eines Alkohols, wie z. B. Ethanol, Methanol, Isopropanol, Butanol, Isobutanol bzw. Mischungen dieser Alkohole, bevorzugt eine Ethanol/Butanol-Mischung, bzw. Mischungen dieser Alkohole mit THF, tert.-Butylmethylether oder Aceton ausgefällt und in kristalliner Form isoliert werden. In manchen Fällen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die wässrige Salzsäure-Lösung (auch nach der Hydrierung) vor Zugabe des organischen Lösungsmittels einzuengen.

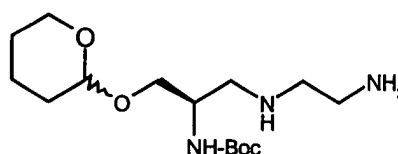
**[0017]** Das Trihydrochlorid (I) wird im Vakuum getrocknet (T = 25–50 °C/6–48 h) und dann als farbloses kristallines Pulver erhalten

**[0018]** Natürlich können auch durch Verwendung von HBr anstelle von HCl die Hydrobromide bzw. mit Schwefelsäure die Sulfate bzw. Hydrosulfate usw. hergestellt werden.

**[0019]** Verbindungen der Formel IIa und IIb werden aus Verbindungen der allgemeinen Formel IIIa und IIIb



(IIIa)



(IIIb)

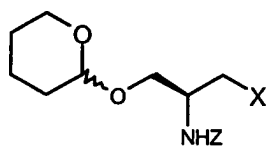
durch Abspaltung der THP-Schutzgruppe erhalten. Die Abspaltung erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden der Spaltung von THP-Ether; T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons N.Y., 1981 und in P.J. Kocienski, Protecting Groups, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1994. Gupta, Priti; Fernandes, Rodney A.; Kumar, Pradeep; Tetrahedron Lett.; 44; 22; 2003; 4231–4232. Burton, T.S. et al.; J.Chem.Soc.Perkin Trans.1; 1976; 2550–2556.

**[0020]** Evans, R.J.D. et al.; J.Chem.Soc.Perkin Trans.1; 1974; 552–556.

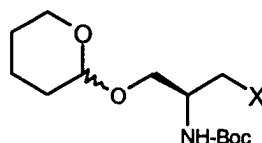
**[0021]** Die Abspaltung der THP-Gruppe erfolgt in der Weise, daß man die Verbindungen der Formel IIIa und IIIb in einem Alkohol, wie z.B. Ethanol, Methanol, Isopropanol, Isobutanol bzw. Mischungen dieser Alkohole, bzw. Mischungen dieser Alkohole mit Wasser, THF, tert.-Butylmethylether oder Aceton löst und eine Mineralsäure, wie HCl, Schwefelsäure, Phosphorsäure, bevorzugt jedoch aqu. Salzsäure (10% bis konz. HCl, bevorzugt konz.) zugeibt und bei Temperaturen von 0–80°C, bevorzugt 0–50°C rührt. Die Reaktionszeit beträgt 30 Minuten bis 12 Stunden, bevorzugt 3 bis 6 Stunden. Das Produkt fällt während der Reaktion aus. Zur Erhöhung der Ausbeute kann gegebenenfalls noch abschließend THF, tert.-Butylmethylether oder Aceton zum vollständigen Auskristallisieren hinzugegeben werden.

**[0022]** Die Dihydrochloride (IIa und IIb) werden im Vakuum getrocknet (T: 25–50 °C/6–48 h) und dann als farbloses kristallines Pulver erhalten.

**[0023]** Verbindungen der Formeln IIIa und IIIb werden aus Verbindungen der Formeln IVa und IVb



(IVa)



(IVb)

worin X für ein Tosyloxy- oder eine Mesyloxy-Gruppe steht durch Umsetzung mit 1,2-Diaminoethan erhalten.

**[0024]** Die Umsetzung erfolgt bei Temperaturen von 10 bis 70 °C, bevorzugt 30–60°C. Die Reaktionsdauer beträgt 3 bis 12 Stunden, bevorzugt 3–8 Stunden. Die Reaktion kann entweder direkt in reinem Diaminoethan, oder unter Zusatz eines Lösungsmittels wie THF, Dioxan, 2-Methyl-THF, Pyridin oder Alkoholen wie Ethanol, Methanol, Isopropanol, Butanol durchgeführt werden. Es können 10 bis 40 mol-Äquivalente, bevorzugt 12 bis 25 mol-Äquivalente Diaminoethan bezogen auf IVa bzw. IVb eingesetzt werden.

**[0025]** Zur Aufarbeitung kann das überschüssige Diaminoethan gegebenenfalls im Vakuum abdestilliert oder das Produkt nach Zugabe von Wasser mit geeigneten Lösungsmitteln, wie z.B. THF, Essigester, Butanol, Dichlormethan, 2-Methyl-THF extrahiert werden.

**[0026]** Die Alkylierung von Diaminen ist z.B. beschrieben in: Palmer, Brian D.; Lee, Ho H.; Johnson, Paul; Baguley, Bruce C.; Wickham, Geoffrey; et al.; J.Med.Chem.; 33; 11; 1990; 3008–3014.

Gibson, Dan; Gean, Keria-Fiorella; Ben-Shoshan, Raphael; Ramu, Avner; Ringel, Israel; Katzhendler, Jehoshua; J.Med.Chem.; 34; 1; 1991; 414–420.

Lee, Ho H.; Palmer, Brian D.; Baguley, Bruce C.; Chin, Michael; McFadyen, W. David; et al.; J.Med.Chem.; 35; 16; 1992; 2983–2987.

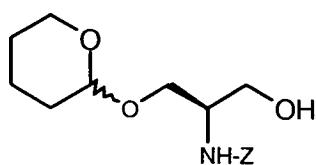
Skarzewski, Jacek; Daniluk, Ewa; Monatsh.Chem.; 114; 1983; 1071–1078.

Sajiki, Hironao; Ong, Karen Y.; Nadler, Samuel T.; Wages, Heather E.; McMurry, Thomas J.; Synth.Commun.; 26; 13; 1996; 2511–2522.

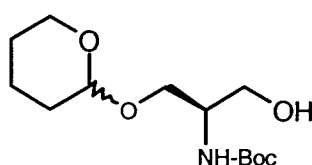
EP 680467 (Schering AG).

**[0027]** In einigen Fällen hat es sich als besonders günstig erwiesen, die Verbindung der Formel I aus Verbindungen der Formel IIIa und IIIb durch Abspaltung der THP- und N-Schutzgruppe-Gruppe in einer Eintopf-Reaktion zu erzeugen. Hierbei erfolgt die Abspaltung beider Schutzgruppen durch Behandlung mit aqu. Salzsäure (5 % bis konz. HCl), bei Temperaturen von 0 bis 100 °C, bevorzugt 20–95°C. Das Trihydrochlorid kann durch Zugabe eines Alkohols, wie z.B. Ethanol, Methanol, Isopropanol, n-Butanol, Isobutanol bzw. Mischungen dieser Alkohole, bzw. Mischungen dieser Alkohole mit THF, tert.-Butylmethylether oder Aceton ausgefällt und in kristalliner Form isoliert werden. In manchen Fällen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die wässrige Salzsäure-Lösung vor Zugabe des organischen Lösungsmittels einzuengen.

**[0028]** Verbindungen der Formel IVa und IVb werden nach den dem Fachmann bekannten Methoden der Metylierung bzw. Tosylierung der Alkohole der allgemeinen Formel Va und Vb



(Va)



(Vb)

erhalten.

**[0029]** Die Umsetzung der Alkohole Va bzw. Vb erfolgt mit 1–1,5 equ. Methansulfonsäurechlorid bzw. p-Toluolsulfonsäurechlorid in aprotischen Lösungsmitteln, wie THF, 2-Methyl-THF, Dichlormethan, Toluol, bevorzugt THF unter Zusatz eines Amins, wie z.B. Triethylamin, Hünigbase oder Pyridin, bevorzugt Triethylamin, bei Temperaturen von –20°C bis +20°C, bevorzugt –5 bis +10°C. Die Reaktionszeit beträgt 1–12 Stunden, bevorzugt 1–3 Stunden.

#### Literatur

Fukushi, Hideto; Mabuchi, Hiroshi; Terashita, Zen-ichi; Nishikawa, Kohei; Sugihara, Hirosada; Chem.Pharm.Bull.; 42; 3; 1994; 551–559.

Higashiura, Kunihiko; Morino, Hiroe; Matsuura, Hirohide; Toyomaki, Yoshio; Ienaga, Kazuharu; J.Chem.Soc.Perkin Trans.1; 1989; 1479–1481.

Donner, B. G.; Tetrahedron Lett.; 36; 8; 1995; 1223–1226.

Sajiki, Hironao; Ong, Karen Y.; Nadler, Samuel T.; Wages, Heather E.; McMurry, Thomas J.; Synth.Commun.; 26; 13; 1996; 2511–2522.

Journal; Sajiki, Hironao; Ong, Karen Y.; Nadler, Samuel T.; Wages, Heather E.; McMurry, Thomas J.;

Synth.Commun.; 26; 13; 1996; 2511–2522.

Benoist, Eric; Loussouarn, Anthony; Remaud, Patricia; Chatal, Jean-Francois; Gestin, Jean-Francois; Synthesis; 8; 1998; 1113–1118.

**[0030]** Die Verbindung IVb mit X = p-Toluolsulfoxy ist literaturbekannt: Sasaki, N.Andre; Hashimoto, Chiyomi; Potier, Pierre; Tetrahedron Lett.; 28; 48; 1987; 6069–6072.

**[0031]** Auch die Verbindung Va ist literaturbekannt: Wang, Yi-Fong; Lalonde, James J.; Momongan, Milagros; Bergbreiter, David E.; Wong, Chi-Huey; J.Amer.Chem.Soc.; 110; 21; 1988; 7200–7205.

**[0032]** Die analoge BOC-Verbindung Vb ist in: Sasaki, N.Andre; Hashimoto, Chiyomi; Potier, Pierre; Tetrahedron Lett.; 28; 48; 1987; 6069–6072 beschrieben.

**[0033]** Bevorzugt ist die Verwendung der Mesylate IVa und IVb.

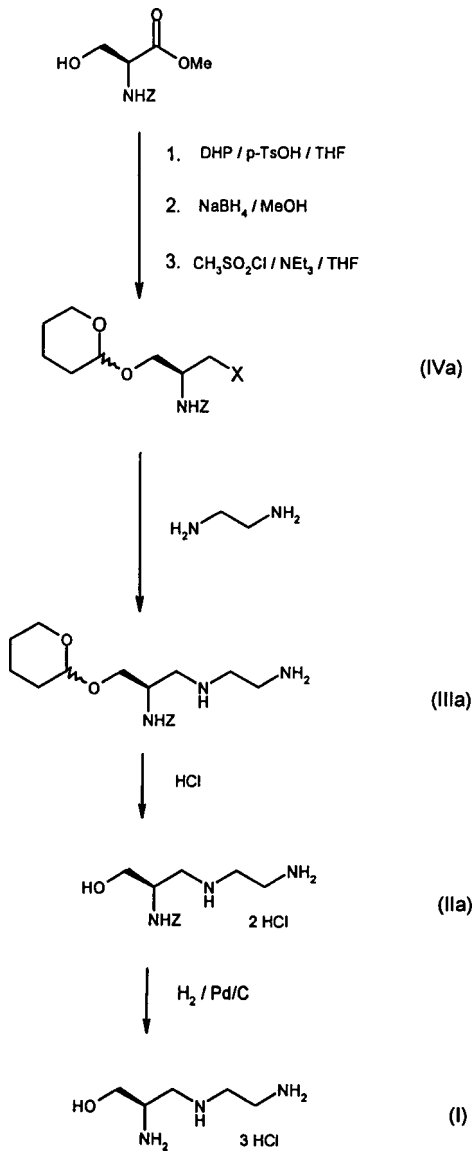
**[0034]** Verbindungen der allgemeinen Formel V sind literaturbekannt.

**[0035]** Die Vorteile des neuen Verfahrens sind

1. Höhere Gesamtausbeute gegenüber dem Stand der Technik (siehe unten)
2. Einfache Verfahrensweise (keine Zwischenreinigung der Vorstufen)
3. Preiswerte Startmaterialien
4. Kristalline Intermediate, die eine Aufreinigung ermöglichen (regulatorisch wichtig)
5. Vermeidung von DIBORAN (Preis/Sicherheit)
6. Vermeidung von Trifluoressigsäure

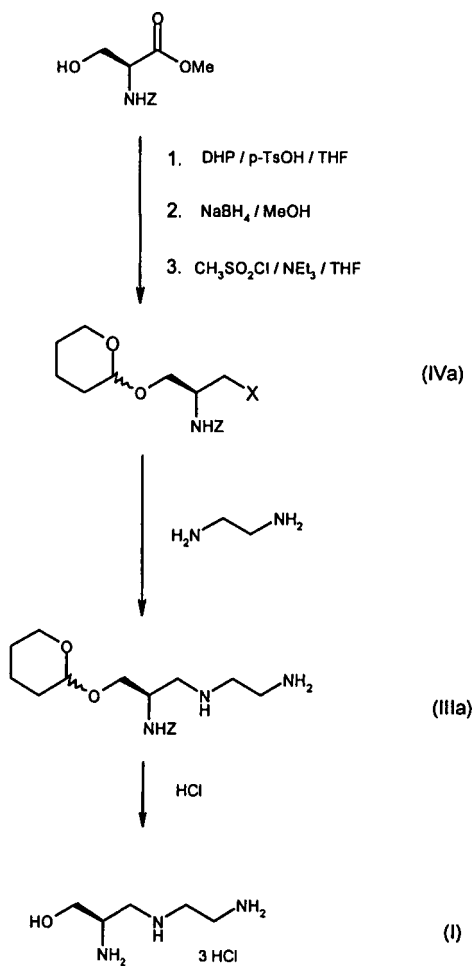
**[0036]** Durch die vereinfachte Verfahrensweise wird es ermöglicht, Ansätze im multi kg Maßstab bequem und unproblematisch durchzuführen. Die nachfolgenden 2 Schemata dienen der Verdeutlichung des neuen Verfahrens

## 1. Z-Verfahren (Zwei-Topf)



Gesamtausbeute: 75 % d. Th

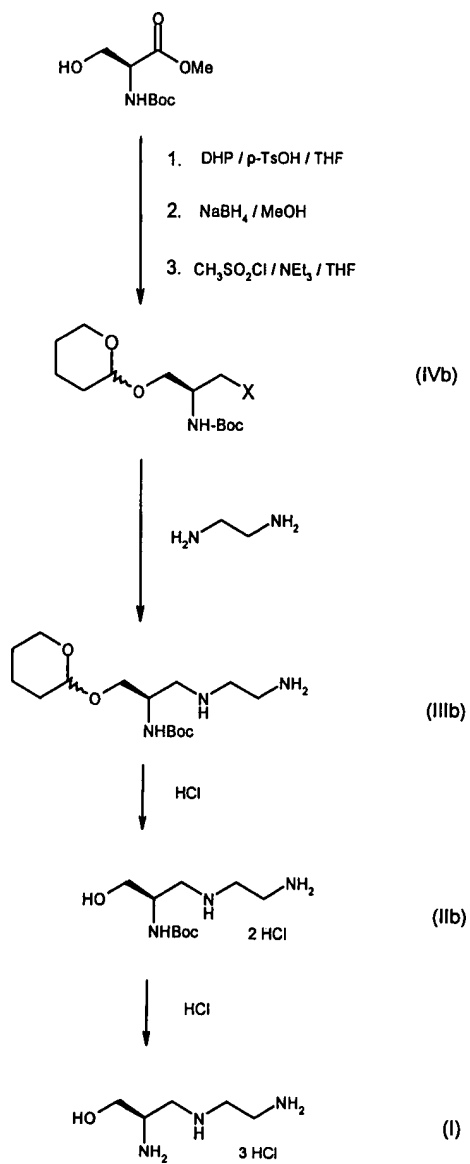
## 2. Z-Verfahren (Ein-Topf)



Gesamtausbeute: 73 % d. Th

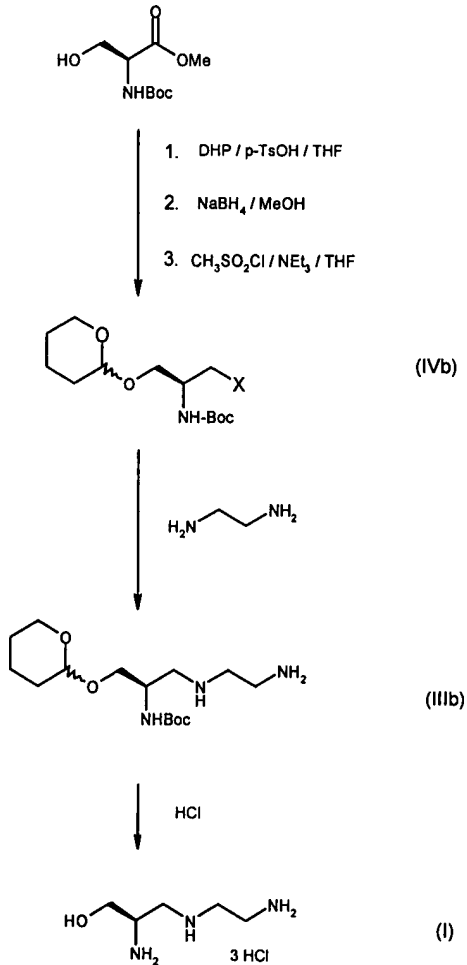


## 3. Boc-Verfahren (Zwei-Topf)



Gesamtausbeute: 71 % d.Th.

## 4. Boc-Verfahren (Ein-Topf)



Gesamtausbeute: 72 % d.Th.

**[0037]** Obwohl die Eintopfverfahren kürzer sind, werden aus regulatorischen Gründen die Zweitopfverfahren bevorzugt, da sie eine zusätzliche Reinigungsmöglichkeit der Intermediate IIa bzw. IIb ermöglichen.

**[0038]** Das Z-Verfahren wird bevorzugt benutzt.

**[0039]** Die Gesamtausbeuten des Z als auch des Boc-Verfahrens sind in beiden Fällen signifikant höher als die in der Literatur beschriebenen Verfahren. Die einfache Durchführung dieser Verfahren erlaubt es Ansätze im bis zu 8000 l Maßstab durchzuführen. Außerdem sind die Herstellungskosten, aufgrund der höheren Gesamtausbeute und der einfacheren Verfahrensausführung signifikant reduziert worden.

**[0040]** Die Synthese erlaubt es auch den entsprechenden Antipoden bzw. auch das Racemat von Ziel-Verbindung (I) herzustellen.

**[0041]** Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung des Erfindungsgegenstandes.

## Ausführungsbeispiel

## Beispiel 1 (Z-Weg/Zwei-Topf-Verfahren)

1 a) 3-Aza-5-amino-1-(R)-Hydroxymethyl-1-(benzyloxycarbonylamino)pentan, Dihydrochlorid

**[0042]** 500 g (1974,2 mmol) (S)-Z-Serinmethylester werden in 2000 ml Tetrahydrofuran (THF) und 199,3 g (2369 mmol) Dihydropyran vorgelegt und 100 mg p-Toluolsulfonsäure zugegeben. Man erwärmt 6 Stunden bei 60°C. Nach beendeter Reaktion werden 1000 ml Lösungsmittel abdestilliert (Entfernung von überschüssigen Dihydropyran).

**[0043]** Man setzt 2000 ml frisches THF und fügt 227 g (6,00 mol) Natriumborhydrid zu und kühlt auf 0°C ab. Zu dieser Suspension tropft man langsam 2500 ml Methanol zu und hält die Temperatur zwischen 2°C und 6°C (Gasentwicklung). Nach beendeter Zugabe rührt man noch 3 Stunden bei 10°C nach. Man gibt 4000 ml Wasser zu und destilliert das organische Lösungsmittel im Vakuum weitgehend ab. Anschließend extrahiert man zwei mal mit jeweils 2000 ml Essigsäureethylester. Die vereinigten Essigesterphasen werden im Vakuum weitgehend eingedampft und das zurückbleibende Öl in 3000 ml THF aufgenommen.

**[0044]** Man gibt 405 g (4,00 mol) Triethylamin zu und kühlt auf -5°C ab. Anschließend tropft man 248,7 g (2,17 mol) Methansulfonsäurechlorid zu und hält die Temperatur zwischen -5°C bis 0°C. Nach beendeter Zugabe rührt man eine Stunde bei 0°C nach.

**[0045]** In die so erhaltene Lösung gibt man zügig 1923 g (32 mol) 1,2-Diaminoethan zu und rührt 5 Stunden bei 50°C. Man setzt 6000 ml Wasser, sowie 176 g (4,4 mol) Natriumhydroxid und 200 g Natriumchlorid zu und rührt kräftig durch, bis alle Salze gelöst sind. Anschließend gibt man 1000 ml Essigsäureethylester zu und rührt nochmals kräftig durch. Die organische Phase wird abgetrennt und die Wasserphase anschließend zweimal mit jeweils einem Gemisch, bestehend aus 500 ml THF/500 ml Essigsäureethylester nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum eingeeengt und das zurückbleibende Öl in 2500 ml Methanol gelöst. Man gibt 180 ml konzentrierte Salzsäure zu und rührt zwei Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend werden 3000 ml tert.-Butylmethylether zugegeben und auf 0°C abgekühlt (dabei kristallisiert die Titelverbindung vollständig aus). Man filtriert die Kristalle ab und wäscht 2 mal mit einer Mischung aus kaltem Methanol/tert.-Butylmethylether 1:1 nach. Die Kristalle werden 8 Stunden bei 40°C im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 544,1 g farblose Kristalle (81 % d. Th. bezogen auf eingesetzten (S)-Z-Serinmethylester)

Elementaranalyse:

Ber.	C 45.89	H 6.81	N 12.35	Cl 20.84
Gef.	C 46,12	H 7,02	N 12,22	Cl 20,71

Spaltung der Z-Schutzgruppe durch Hydrierung

1b) 3-Aza-S-amino-1-(R)-Hydroxymethyl-1-amino-pentan, Trihydrochlorid

**[0046]** 544,0 g (1599 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a werden in einer Mischung aus 4400ml Methanol/1100ml Wasser und 55 ml konz. Salzsäure gelöst und über 8 g Hydrierkatalysator Pd/C (10%Pd) bei Raumtemperatur hydriert (6 Bar). Man filtriert den Katalysator ab und engt das Filtrat im Vakuum soweit wie möglich ein. Das zurückbleibende Öl wird mit 950 ml konz. Salzsäure aufgenommen und bei Raumtemperatur gerührt (dabei setzt bereits Kristallisation ein). Anschließend wird vorsichtig eine Mischung, bestehend aus 2500 ml Ethanol/750 ml n-Butanol zugetropft (dabei kristallisiert das Produkt aus). Man kühlt auf 0°C ab und rührt 3 Stunden bei dieser Temperatur, filtriert die ausgefallenen Kristalle ab und wäscht sie 2 mal mit einem Gemisch aus kaltem Ethanol/n-Butanol = 3:1 nach. Anschließend werden die Kristalle im Vakuum bei 50°C getrocknet (7 Stunden).

Ausbeute: 360,7 g farblose Kristalle (93 % d. Th.)

Elementaranalyse:

Ber.	C 24.76	H 7.48	N 17.32	Cl 43.85
Gef.	C 24,59	H 7,61	N 17,14	Cl 43,62

Gesamtausbeute über alle Stufen: 75 % d. Th.

Beispiel 2 (Z-Weg/Ein-Topf-Verfahren)

3-Aza-S-amino-1-(R)-Hydroxymethyl-1-amino-pentan, Trihydrochlorid

**[0047]** In analoger Weise, wie in Beispiel 4 beschrieben ist, werden die Z-Intermediate in einer Eintopf-Variante in die Zielverbindung überführt.

**[0048]** Die Spaltung der Z-Schutzgruppe erfolgt durch saure Hydrolyse mit HCl.

**[0049]** Hierzu wird Intermediat IIIa in konz. Salzsäure gelöst und 6 Stunden auf 90°C erwärmt. Man kühlt auf Raumtemperatur ab. Anschließend wird vorsichtig eine Mischung, bestehend aus Ethanol/n-Butanol (3:1) zugegeben (dabei kristallisiert das Produkt aus). Man kühlt auf 0°C ab und rührt 3 Stunden bei dieser Temperatur, filtriert die ausgefallenen Kristalle ab und wäscht sie 2 mal mit einem Gemisch aus kaltem Ethanol/n-Butanol = 3:1 nach. Anschließend werden die Kristalle im Vakuum bei 50°C getrocknet (7 Stunden).  
Ausbeute: farblose Kristalle (91 % d. Th.)

Elementaranalyse:

Ber.	C 24.76	H 7.48	N 17.32	Cl 43.85
Gef.	C 24,53	H 7,71	N 17,17	Cl 43,59

Gesamt-Ausbeute über alle Stufen: 73 % d.Th.

Beispiel 3 (Boc-Weg/Zwei-Topf-Verfahren)

3-Aza-5-amino-1-(R)-Hydroxymethyl-1-amino-pentan, Trihydrochlorid

**[0050]** In analoger Weise, wie in Beispiel 1 beschrieben ist, werden die Boc-Intermediate in einem Zwei-Topf-Verfahren (mit Zwischen-Isolierung von IIb) in die Zielverbindung überführt.

Elementaranalyse:

Ber.	C 24.76	H 7.48	N 17.32	Cl 43.85
Gef.	C 24,50	H 7,67	N 17,13	Cl 43,64

Gesamt-Ausbeute über alle Stufen: 71 % d.Th.

Beispiel 4 (Boc-Weg/Ein-Topf-Verfahren)

3-Aza-5-amino-1-(R)-Hydroxymethyl-1-amino-pentan, Trihydrochlorid

**[0051]** 433 g (1974,2 mmol) (S)-Boc-Serinmethylester werden in 2000 ml Tetrahydrofuran (THF) und 199,3 g (2369 mmol) Dihydropyran vorgelegt und 100 mg p-Toluolsulfonsäure zugegeben. Man erwärmt 6 Stunden bei 60°C. Nach beendeter Reaktion werden 1000 ml Lösungsmittel abdestilliert (Entfernung von überschüssigen Dihydropyran).

**[0052]** Man setzt 2000 ml frisches THF und fügt 227 g (6,00 mol) Natriumborhydrid zu und kühlt auf 0°C ab. Zu dieser Suspension tropft man langsam 2500 ml Methanol zu und hält die Temperatur zwischen 2°C und 6°C (Gasentwicklung). Nach beendeter Zugabe rührt man noch 3 Stunden bei 10°C nach. Man gibt 4000 ml Wasser zu und destilliert das organische Lösungsmittel im Vakuum weitgehend ab. Anschließend extrahiert man zwei mal mit jeweils 2000 ml Essigsäureethylester. Die vereinigten Essigesterphasen werden im Vakuum weitgehend eingedampft und das zurückbleibende Öl in 3000 ml THF aufgenommen.

**[0053]** Man gibt 405 g (4,00 mol) Triethylamin zu und kühlt auf -5°C ab. Anschließend tropft man 248,7 g (2,17 mol) Methansulfonsäurechlorid zu und hält die Temperatur zwischen -5°C bis 0°C. Nach beendeter Zugabe rührt man eine Stunde bei 0°C nach.

**[0054]** In die so erhaltene Lösung gibt man zügig 1923 g (32 mol) 1,2-Diaminoethan zu und rührt 5 Stunden bei 50°C. Man setzt 6000 ml Wasser, sowie 176 g (4,4 mol) Natriumhydroxid und 200 g Natriumchlorid zu und rührt kräftig durch, bis alle Salze gelöst sind. Anschließend gibt man 1000 ml Essigsäureethylester zu und rührt nochmals kräftig durch. Die organische Phase wird abgetrennt und die Wasserphase anschließend zweimal mit jeweils einem Gemisch, bestehend aus 500 ml THF/500 ml Essigsäureethylester nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum eingeeengt.

**[0055]** Das zurückbleibende Öl wird in 1400 ml konz. Salzsäure gelöst und 6 Stunden auf 90°C erwärmt. Man kühlt auf Raumtemperatur ab. Anschließend wird vorsichtig eine Mischung, bestehend aus 3150 ml Ethanol/1050 ml n-Butanol zugetropft (dabei kristallisiert das Produkt aus). Man kühlt auf 0°C ab und rührt 3 Stunden bei dieser Temperatur, filtriert die ausgefallenen Kristalle ab und wäscht sie 2 mal mit einem Gemisch aus kaltem Ethanol/n-Butanol = 3:1 nach. Anschließend werden die Kristalle im Vakuum bei 50°C getrocknet (7 Stunden).

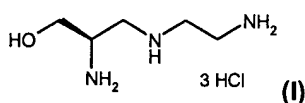
Gesamtausbeute: 398 g farblose Kristalle (72 % d. Th. Über alle Stufen)

Elementaranalyse:

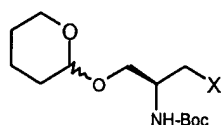
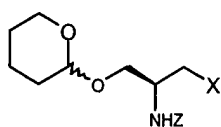
Ber.	C 24.76	H 7.48	N 17.32	Cl 43.85
Gef.	C 24,51	H 7,65	N 17,49	Cl 43,70

### Patentansprüche

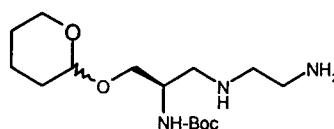
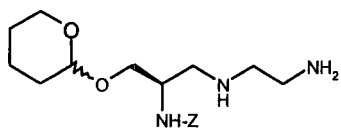
1. Verfahren zur Herstellung von 1-Hydroxymethyl-1,3,5-triazapentan, Trihydrochlorid (I),



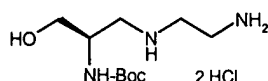
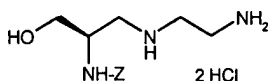
dadurch gekennzeichnet,  
daß man Verbindungen der Formel IVa oder IVb



worin X für eine -OSO<sub>2</sub>Me oder p-Toluolsulfoxy-Gruppe steht,  
mit 1,2-Diaminoethan zu Aminen der Formeln IIIa bzw. IIIb

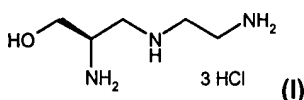


umsetzt, anschließend die THP-Schutzgruppe abspaltet und in der so erhaltenen Verbindung IIa bzw. IIb

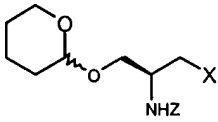


die am Stickstoff-Atom sitzenden Schutzgruppen abspaltet.

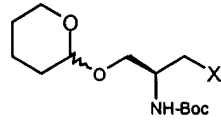
2. Verfahren zur Herstellung von 1-Hydroxymethyl-1,3,5-triazapentan, Trihydrochlorid (I),



dadurch gekennzeichnet,  
daß man Verbindungen der Formeln IVa und IVb

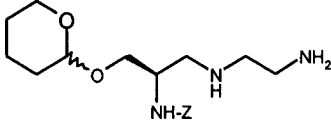


(IVa)

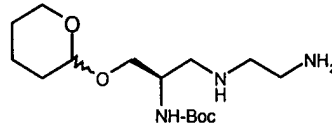


(IVb)

worin X für eine -OSO<sub>2</sub>Me oder p-Toluolsulfoxy-Gruppe steht, mit 1,2-Diaminoethan zu Aminen der Formeln



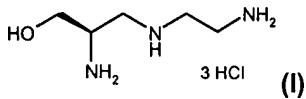
(IIIa)



(IIIb)

umsetzt und abschließend alle Schutzgruppen im Eintopfverfahren abspaltet.

3. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I, gemäß Anspruch 1



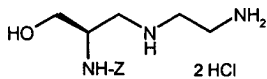
(I)

dadurch gekennzeichnet, daß die Stufen IVa, IIIa und IIa durchlaufen werden.

4. Verfahren gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die entsprechenden Enantiomeren zu IVa und IVb in die Synthesesequenz eingesetzt werden.

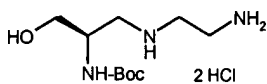
5. Verfahren gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die entsprechenden Racemate von IVa und IVb in die Synthesesequenz eingesetzt werden.

6. Verbindung der Formel IIa



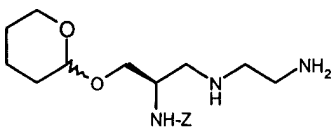
(IIa)

7. Verbindung der Formel IIb



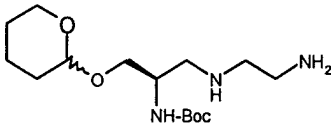
(IIb)

8. Verbindung der Formel IIIa



(IIIa)

9. Verbindung der Formel IIIb



**(IIIb)**

Es folgt kein Blatt Zeichnungen