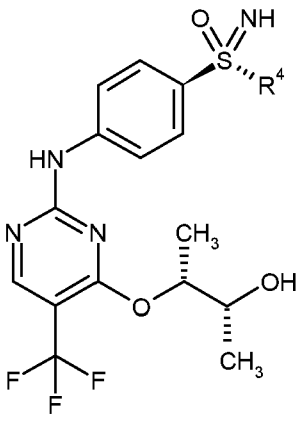
Verfahren zur Herstellung von pan-CDK-Inhibitoren der Formel (I), sowie Intermediate der Herstellung

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von pan-CDK-Inhibitoren der Formel **(I)**, sowie Intermediate der Herstellung.

Das neue Verfahren betrifft Verbindungen der Formel **(I)**, insbesondere die Verbindung (2R,3R)-3-{[2-{[4-(S-cyclopropylsulfonimidoyl)phenyl]amino}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-4-yl]oxy}butan-2-ol (Verbindung A), die ihre anti-Tumor Aktivität über einen zytotoxischen Mechanismus entfalten.

Es wurde nun ein Herstellverfahren für eine Verbindung der allgemeinen Formel **(I)** gefunden,



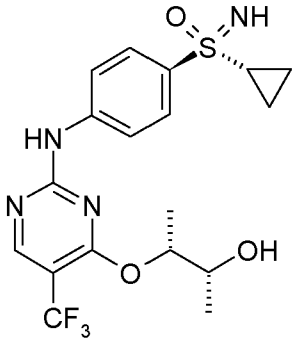
(I),

in der

R^4 für eine C_1-C_6-Alkylgruppe oder einen C_3-C_7-Cycloalkylring steht,

das für ein scale-up geeignet ist und die Nachteile der Herstellverfahren des Standes der Technik für diese Substanzklasse überwindet.

Dieses Herstellverfahren ist insbesondere geeignet für die Verbindung A



Verbindung A

Der Anmeldung liegen folgende Definitionen zugrunde:

C_1-C_6-Alkyl

Unter einer C_1-C_6-Alkylgruppe ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest zu verstehen, wie beispielsweise ein Methyl-, Ethyl-, Propyl- Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, sek. Butyl-, tert. Butyl-, Pentyl-, Isopentyl- oder ein Hexylrest.

C_3-C_7-Cycloalkyl

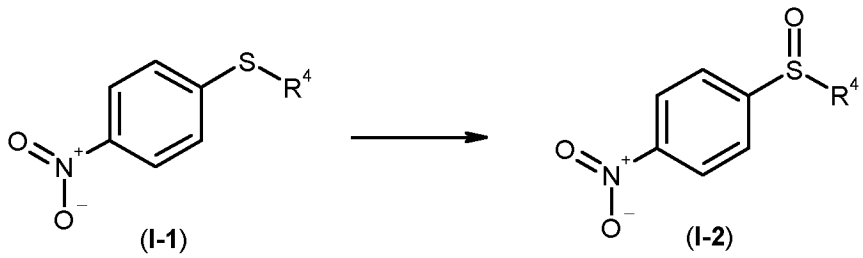
Unter einem C_3-C_7-Cycloalkylring ist ein Cyclopropyl- Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder ein Cycloheptylring zu verstehen.

Verbindungen der allgemeinen Formel **(I)**, insbesondere auch die Verbindung A und Verfahren zu deren Herstellung sind offenbart in WO2010/046035A1, deren Offenbarung den nächstliegenden Stand der Technik bildet.

Das Verfahren gemäß WO2010/046035A1 ist ein 10-stufiger konvergenter Prozess mit einer Gesamtausbeute für die längste Sequenz von ca. 7%.

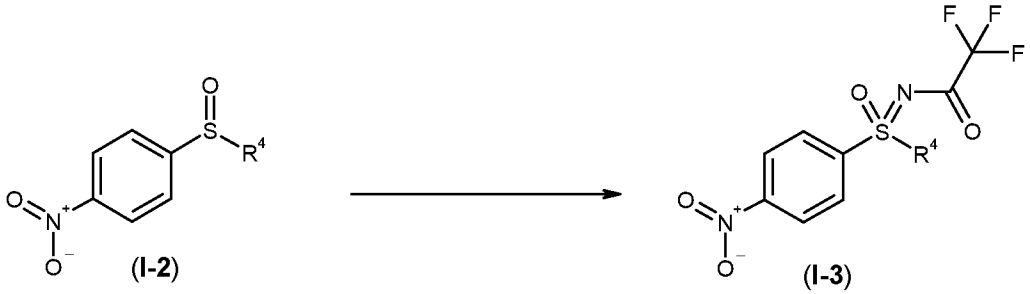
Das Verfahren gemäß WO2010/046035A1 umfasst mindestens einen der folgenden Schritte:

a) Oxidation eines Nitrophenyl-sulfids der Formel **(I-1)** zum Nitrophenyl-sulfoxid der Formel **(I-2).**



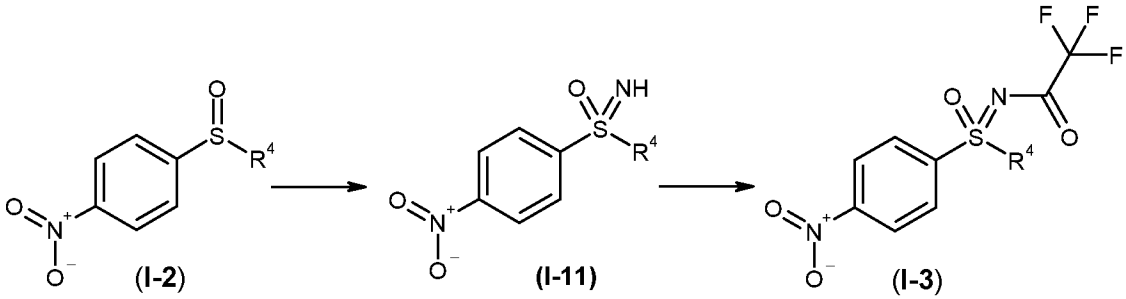
(I-1) **(I-2)**

b_1) Direkte Iminierung des Nitrophenyl-sulfoxides der Formel **(I-2)** zu einem Trifluoracetat-geschützten Nitrophenyl-sulfoximin der Formel **(I-3)**.



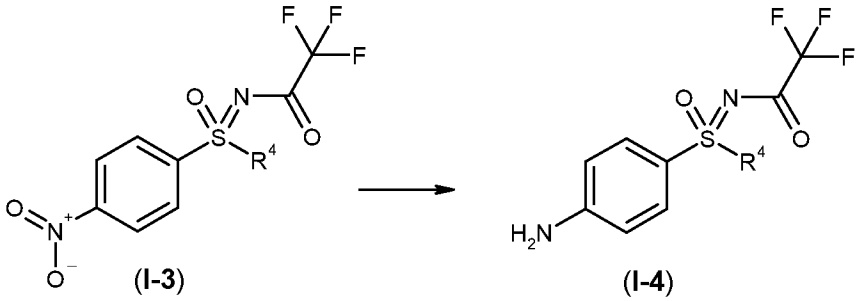
(I-2) **(I-3)**

b_2) Iminierung des Nitrophenyl-sulfoxides der Formel (**I-2**) zu einem Nitrophenyl-sulfoximin der Formel (**I-11**) und anschließende Einführung der Schutzgruppe zu einem Trifluoracetat-geschützten Nitrophenyl-sulfoximin der Formel (**I-3**).



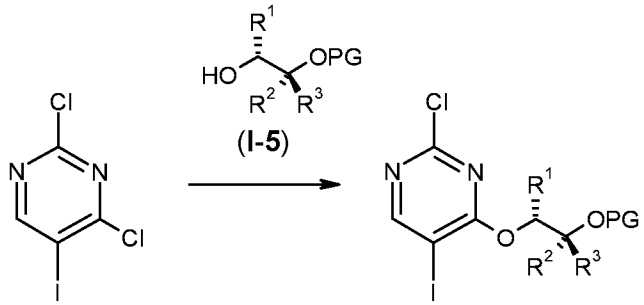
(**I-2**) (**I-11**) (**I-3**)

c) Reduktion der Verbindung der Formel (**I-3**) zu einer Verbindung der Formel (**I-4**)



(**I-3**) (**I-4**)

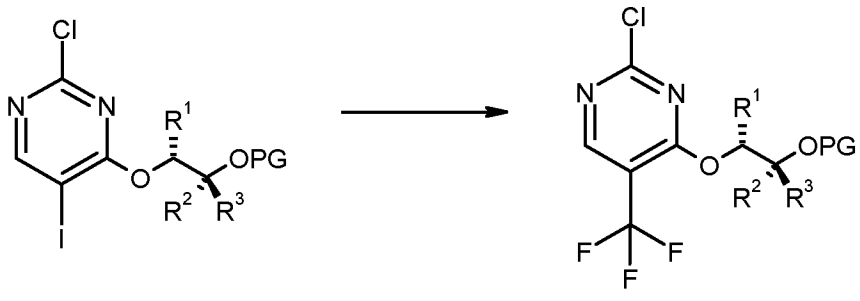
d) Funktionalisierung der 4-Position von 2,4-Dichlor-5-jod-pyrimidin durch Umsetzung mit einem mono-geschützten Diol der Formel (**I-5**) unter Bildung eines geschützten Hydroxy-alkoxy-pyrimidins der Formel (**I-6**).



(**I-5**)

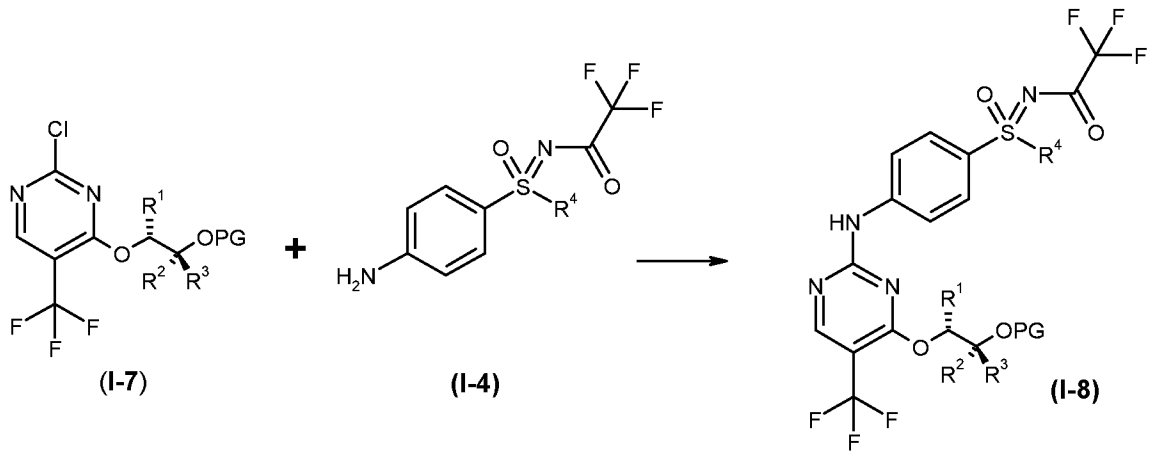
(**I-6**)

e) Herstellung des geschützten 5-CF_3 Intermediates (**I-7**).



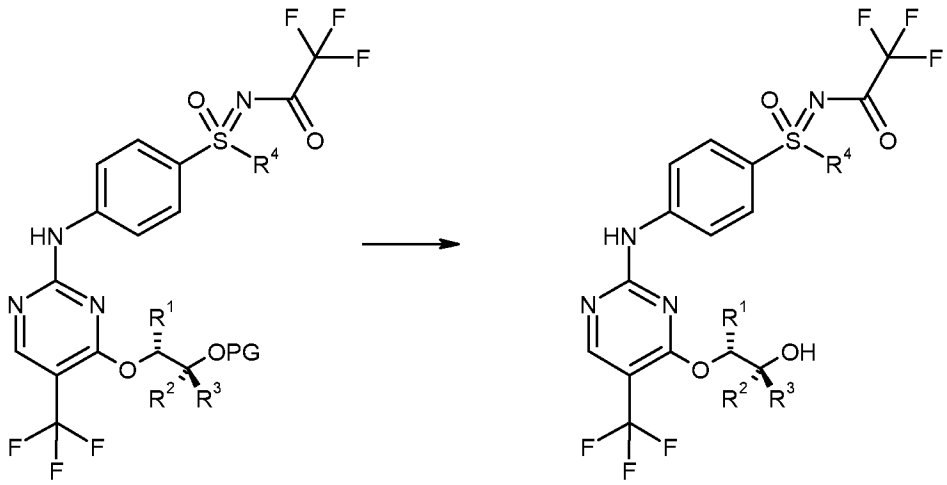
(**I-6**) (**I-7**)

f) Kupplung der Verbindungen der Formel (**I-7**) und (**I-4**) zu einem zweifach geschützten Anilino-pyrimidin der Formel (**I-8**).



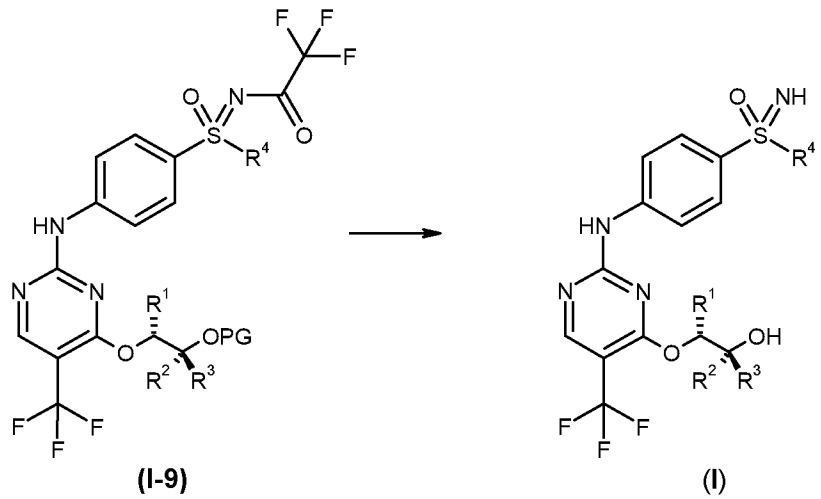
(**I-7**) (**I-4**) (**I-8**)

g) Abspaltung der Schutzgruppe (PG) unter Bildung eines einfach geschützten Anilino-pyrimidins (**I-9**).



(**I-8**) (**I-9**)

h) Abspaltung der Schutzgruppe am Sulfoximin unter Bildung von Verbindungen der Formel (**I**).



(**I-9**) (**I**)

wobei in WO2010/046035A1

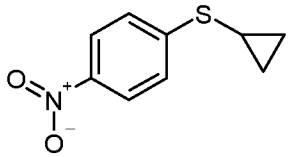
R^1	für eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Isopropylgruppe steht, und
R^2 und R^3	unabhängig voneinander für Wasserstoff, eine Methyl- oder Ethylgruppe stehen, und
R^4	für eine C_1-C_6-Alkylgruppe oder einen C_3-C_7-Cycloalkylring steht.

Die Diastereomere der Formel I wurden über eine präparative Chromatographie getrennt. Die experimentellen Details sind in WO2010/046035A1 ausgeführt.

Für die Verbindung A wurden in WO2010/046035A1 folgende Bedingungen für die einzelnen Syntheseschritte offenbart:

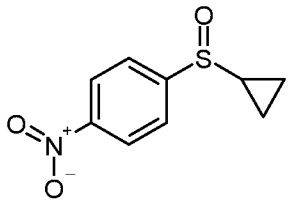
Herstellung der Zwischenprodukte

1-Cyclopropylsulfanyl-4-nitro-benzol (I-1-A)



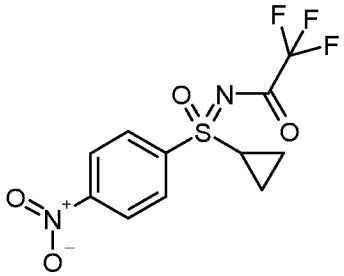
Cyclopropanthiol in THF / Diethylether wurde portionsweise mit Natriumhydrid versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend erfolgte die portionsweise Zugabe von 1-Fluor-4-nitro-benzol. Der Ansatz wurde 2 Stunden bei 40°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz in Wasser gegeben und mit Benzol extrahiert (3x). Die vereinten organischen Phasen wurden eingeengt und der Rückstand chromatographisch (Hexan / Essigester 95:5) gereinigt. (Ausbeute: 61%).

(RS)-1-Cyclopropansulfinyl-4-nitro-benzol (I-2-A)



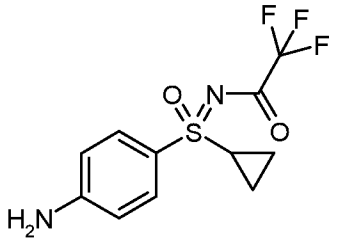
1-Cyclopropylsulfanyl-4-nitro-benzol in Acetonitril wurde mit Eisen(III)-chlorid versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend versetzte man portionsweise mit Perjodsäure. Der Ansatz wurde 30 Minuten gerührt und anschließend unter Rühren auf eine gekühlte, gesättigte Natriumthiosulfat-Lösung gegeben. Man extrahierte mit Essigester (2x). Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde chromatographisch (Hexan / Essigester 1:1) gereinigt (Ausbeute: 76 %).

(RS)-S-Cyclopropyl-S-(4-nitrophenyl)-N-(trifluoracetyl)sulfoximid (I-3-A)



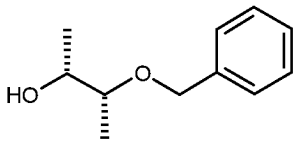
Eine Suspension (RS)-1-Cyclopropansulfinyl-4-nitro-benzol, Trifluoracetamid, Jodbenzoldiacetat und Magnesiumoxid in DCM wurde unter Argon mit Rhodium(II)acetat Dimer versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde über Celite abgesaugt und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wurde chromatographisch (Hexan / Essigester 2:1) gereinigt (Ausbeute: 78 %).

(RS)-S-(4-Aminophenyl)-S-cyclopropyl-N-(trifluoracetyl)sulfoximid (I-4-A)



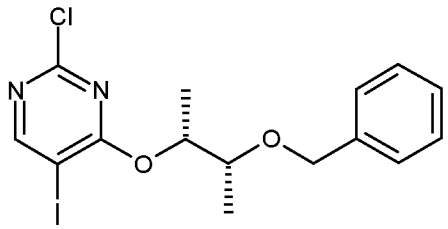
Eine Lösung von (RS)-S-Cyclopropyl-S-(4-nitrophenyl)-N-(trifluoracetyl)sulfoximid in Ethanol und THF wurde mit Palladium auf Kohle versetzt und 1 Stunde unter Normaldruck bei 25 °C hydriert. Man versetzte erneut mit Palladium auf Kohle und hydrierte weitere 4,5 Stunden bei Normaldruck. Der Ansatz wurde filtriert, das Filtrat erneut mit Palladium auf Kohle versetzt und abschließend 45 Minuten hydriert. Der Ansatz wurde filtriert und eingeengt (Ausbeute: 93 %).

(2R,3R)-3-Benzyloxy-butan-2-ol (I-5-A)



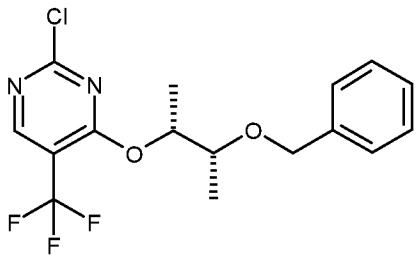
Eine Lösung von (2R,3R)-Butan-2,3-diol in THF wurde bei Raumtemperatur mit Kalium-tert.-butylat versetzt und der Ansatz 15 Minuten refluxiert. Der Ansatz wurde auf ca. 50°C abgekühlt und mit Benzylbromid versetzt. Man refluxierte für 3 Stunden, danach wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit Essigester und Natriumchlorid-Lösung verdünnt und anschließend mit 1 N Chlorwasserstoff-Lösung (1x) und Natriumchlorid-Lösung (2x) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde chromatographisch (Hexan / Essigester 1:1) gereinigt (Ausbeute: 43 %).

4-((1R,2R)-2-Benzyloxy-1-methyl-propoxy)-2-chlor-5-jod-pyrimidin (I-6-A)



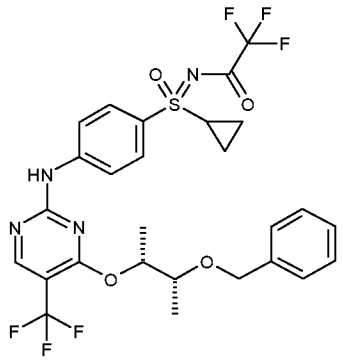
(2R,3R)-3-Benzyloxy-butan-2-ol in Diethylether wurden bei 0°C unter Rühren portionsweise mit Natriumhydrid versetzt. Nach 10 Minuten wurde das Eisbad entfernt und weitere 3 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die gebildete Suspension wurde bei 0°C zu einer Lösung von 2,4-Dichlor-5-jod-pyrimidin gegeben. Der Ansatz wurde 4 Stunden bei 40°C gerührt und anschließend mit verdünnter Natriumchlorid-Lösung versetzt. Man extrahierte mit Essigester (2x). Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde chromatographisch (Hexan / Essigester 4:1) (Ausbeute: 41%) gereinigt.

4-((1R,2R)-2-Benzyloxy-1-methyl-propoxy)-2-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin (I-7-A)



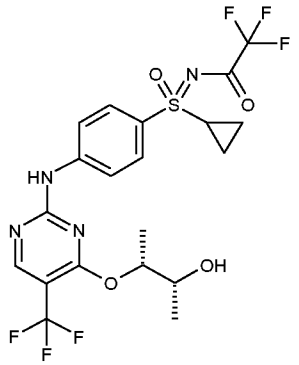
Eine Lösung 4-((1R,2R)-2-Benzyloxy-1-methyl-propoxy)-2-chlor-5-jod-pyrimidin in NMP und THF wurde bei Raumtemperatur unter Rühren mit Kupfer(I)jodid, Kaliumfluorid und (Trifluormethyl)-trimethylsilan versetzt. Der Ansatz wurde 5,5 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Erkalten wurde der Ansatz in verdünnte Natriumchlorid-Lösung gegeben und mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Hexan / Essigester 4:1) (Ausbeute: 54%).

(RS)-S-(4-{[4-{[(1R,2R)-2-(Benzyloxy)-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl) pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)-S-cyclopropyl-N-(trifluoracetyl)sulfoximid (I-8-A)



4-((1R,2R)-2-Benzyloxy-1-methyl-propoxy)-2-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin und (RS)-S-(4-Aminophenyl)-S-cyclopropyl-N-(trifluoracetyl)sulfoximid in Acetonitril wurden mit 4N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und 5 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz mit Essigester verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde chromatographisch (Hexan / Essigester 4:1) gereinigt (Ausbeute: 56%)

(RS)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R,2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)-N-(trifluoracetyl)sulfoximid (I-9-A)



Eine Lösung von (RS)-S-(4-{[4-{[(1R,2R)-2-(Benzyloxy)-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl) pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)-S-cyclopropyl-N-(trifluoracetyl)sulfoximid in Ethanol wurde mit Palladium auf Kohle (10%ig) versetzt und unter Normaldruck bei Raumtemperatur hydriert. Der Ansatz wurde filtriert und eingeengt (Ausbeute: 79 %).

Herstellung der Verbindung A

(RS)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R,2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)-N-(trifluoracetyl)sulfoximid in 35 ml Methanol wurden mit Kaliumcarbonat versetzt und 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man verdünnte mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung und extrahierte mit Essigester (3x). Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeengt.

Das Diastereomerengemisch wurde mittels präparativer HPLC in die reinen Stereoisomere aufgetrennt:

Säule:	Chiralpak IA 5µ 250x30 mm
Eluenten:	Hexan / Ethanol 8:2
Fluss:	40,0 mL/min
Detektor:	UV 254 nm
Temperatur:	Raumtemperatur
Retentionszeit:	10,8-13,4 min; Stereoisomer 1
	13,6-18,5 min; Stereoisomer 2 **(Verbindung A)**

Diese Herstellung der Verbindung der Formel **(I)** nach WO2010/046035A1 ist für einen Produktionsprozess ungeeignet.

Die kritischsten Punkte sind

- Die Mehrzahl der Zwischenstufen wird chromatographisch gereinigt. Dies ist im größeren Maßstab teuer und aufwändig.
- Das Ausgangsmaterial **(I-1)** wurde aus Cyclopropylsulfid hergestellt, welches kommerziell nicht in großen Mengen verfügbar ist.
- Zur Herstellung von **(I-2)** wurde eine racemische Oxidationsmethode verwendet. Die Stereoisomere müssen daher am Ende der Synthese chromatographisch getrennt werden. Da die Trennung erst am Ende der Synthese erfolgt, wird die Gesamtausbeute für die Synthesesequenz drastisch reduziert.
- Bei der Herstellung von **(I-3)** werden große Mengen Rhodium(II)acetat Dimer eingesetzt. Dies ist teuer und das Rhodium muss entfernt werden, damit es keine Kontamination im Wirkstoff gibt. Iodbenzoldiacetat ist für ein scale-up ungeeignet, da es in großen Mengen schlecht verfügbar und ein potentieller Explosivstoff ist.
- Der alternative Zugang zu **(I-3)** über **(I-2)** und **(I-2/3)** ist aus Sicherheitsgründen nicht einfach durchzuführen, da toxische und explosive Stoffe wie Natriumazid oder o-Mesitylensulfonylhydroxylamin (MSH) verwendet werden.
- Die Synthese von **(I-5-A)** ist nicht selektiv, da auch doppelte Alkylierung auftritt. Die Ausbeute beträgt daher lediglich 43%.

- Die Sequenz **(I-6)** bis **(I-7)** ist nicht konvergent, da die Trifluormethylgruppe nicht bereits im Pyrimidinbaustein mitgeführt wird. Die Ausbeuten beider Schritte ist schlecht. Da die Umsätze mit der Bildung vieler Nebenkomponenten verlaufen, muss zusätzlich aufwändig chromatographiert werden.
- Intermediat **(I-8)** fällt als Öl an, das nur über Chromatographie zu reinigen ist. Das Öl ist im technischen Maßstab nur schwer zu handhaben und die Lagerungsstabilität ist vergleichbar zu einem Feststoff schlecht.
- Auf der Stufe **(I-9)** werden die Diastereomere präparativ getrennt. Dies ist sehr aufwändig und teuer. Außerdem verliert man viel Gesamtausbeute, da die Trennung erst auf der letzten Synthesestufe vorgenommen wird.

Diese Aspekte mussten im Rahmen einer Erweiterung der Synthese in den multi-g bzw. kg Maßstab bearbeitet bzw. optimiert werden.

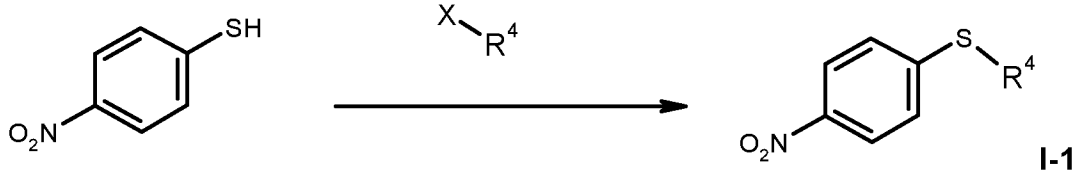
Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, ein Verfahren für die pan-CDK-Inhibitoren der allgemeinen Formel **(I)**, insbesondere für Verbindung A zur Verfügung zu stellen, das nicht die o.g. Nachteile aufweist.

I. Erfindungsgemäße Verfahrensschritte in der Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

Das erfindungsgemäße Herstellverfahren ist durch verschiedene vorteilhafte Herstellschritte und auch Intermediate gekennzeichnet.

Das erfindungsgemäßeVerfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel **(I)** ist charakterisiert durch mindestens einen der folgenden Schritte:

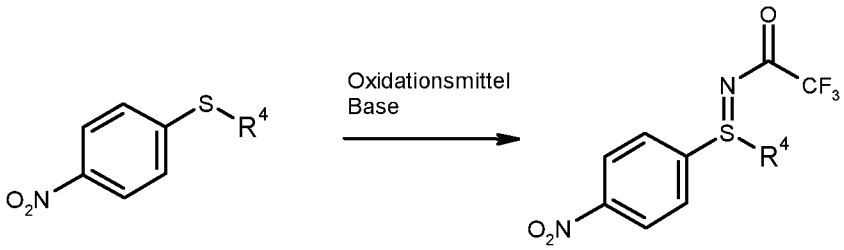
I.a). Alkylierung von 4-Nitrothiophenol in Gegenwart von Kaliumcarbonat in N-Methylpyrrolidinon (NMP) unter Erhalt eines Nitrophenyl-sulfids der Formel **(I-1)**



I-1

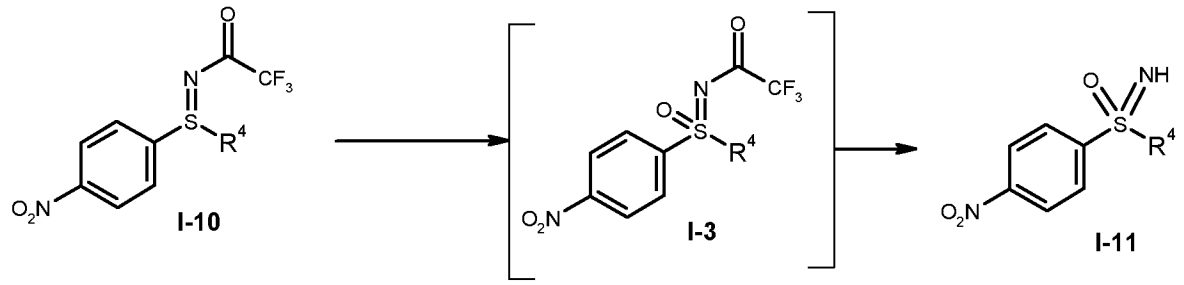
wobei X für Br, Cl, I, O-SO_2-CH_3 oder O-SO_2-(4-Methylphenyl) steht

I.b). oxidative Aminierung des Nitrophenyl-sulfids der Formel **(I-1)** zu einem Trifluoracetat-geschützten Nitrophenyl-sulfilimin der Formel **(I-10)**



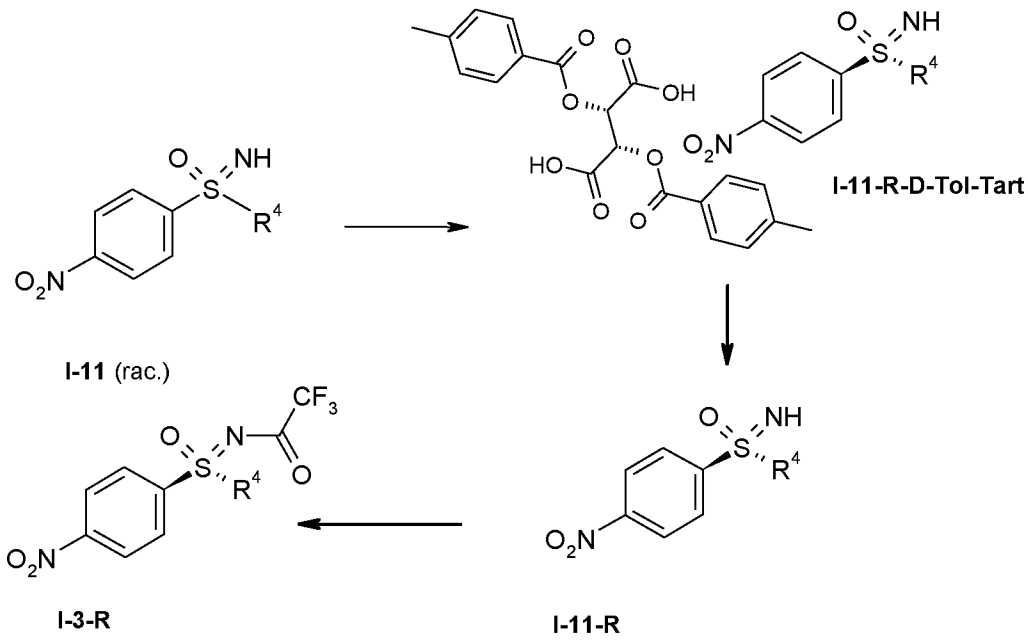
I-1 **I-10**

I.c) Oxidation des Trifluoracetat-geschützten Nitrophenyl-sulfilimins der Formel **(I-10)** zu einem Trifluoracetat-geschützten Nitrophenyl-sulfoximin der Formel **(I-3)** und anschließende Entschützung zu einem Nitrophenyl-sulfoximin der Formel **(I-11)**



I-10 **I-3** **I-11**

I.d) Racematspaltung eines Nitrophenyl-sulfoximins der Formel **(I-11)** mithilfe von (+)-Di-O-p-toluoyl-D-weinsäure

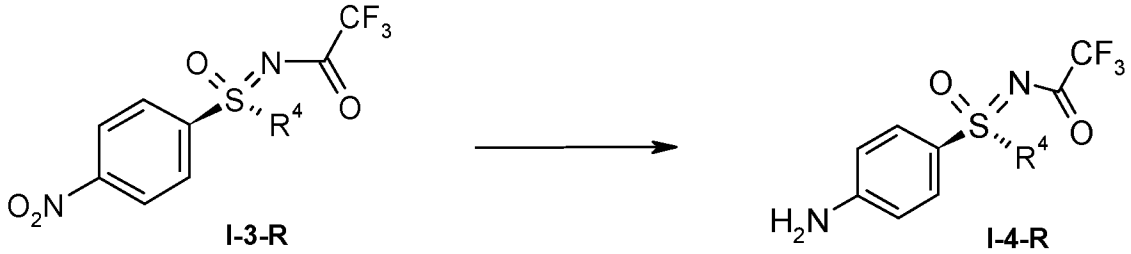


I-11 (rac.) **I-11-R-D-Tol-Tart**

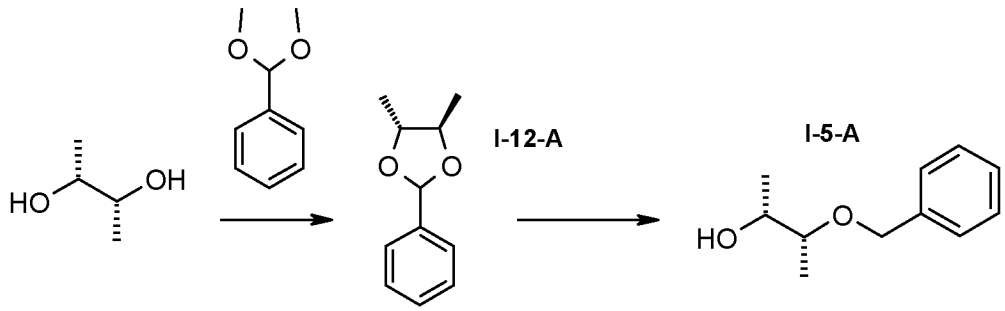
I-3-R **I-11-R**

wobei das R-Enantiomer des Nitrophenyl-sulfoximins der Formel **(I-11-R)** anschließend aus den Salzen freigesetzt und die Trifluoracetat-Schutzgruppe wieder eingeführt wird unter Bildung des R-Enantiomers des Trifluoracetat-geschützten Nitrophenyl-sulfoximins der Formel **(I-3-R)**,

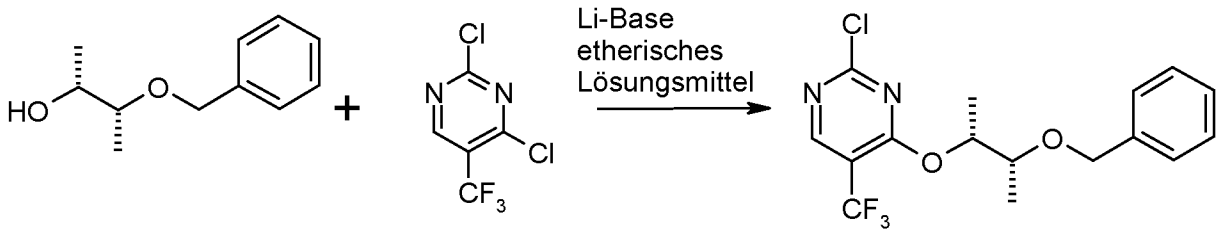
I.e) Hydrierung von Trifluoracetat-geschützten Nitrophenyl-sulfoximinen der Formel **(I-3-R)** zu Trifluoracetat-geschützten Anilino-sulfoximinen der Formel **(I-4-R)** mit einem eisendotierten Palladium-Katalysator



I.f). Herstellung von (2R,3R)-3-(Benzyloxy)butan-2-ol **(I-5-A)** in einem zweistufigen Prozess über (4R,5R)-4,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3-dioxolan **(I-12-A)**, wobei die erste Stufe mit Pyridinium-p-Toluolsulfonat in Toluol durchgeführt wird und nachfolgend eine Diisobutylaluminiumhydrid Reduktion in Toluol erfolgt,



I.g). Kupplung von **(I-5-A)** mit 2,4-Dichlor-5-Trifluormethylpyrimidin unter Erhalt von 4-{[(2R,3R)-3-(Benzyloxy)butan-2-yl]oxy}-2-chlor-5-(trifluormethyl)pyrimidin **(I-7-A)** mit Li-Basen in etherischen Lösungsmitteln

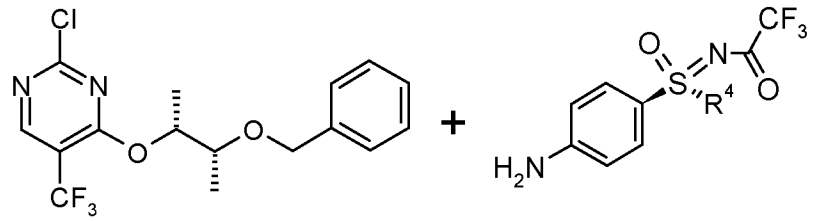


I-5-A

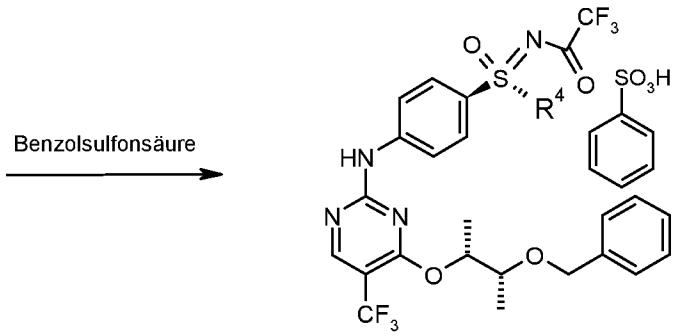
2,4-Dichlor-5-Trifluormethylpyrimidin

I-7-A

I.h) Herstellung von Benzolsulfonsäuresalzen von zweifach geschützten Anilino-pyrimidinen der Formel **(I-8-R-BSA)** durch benzolsulfonsäurekatalysierte Kupplung von **(I-7-A)** und **(I-4-R)**

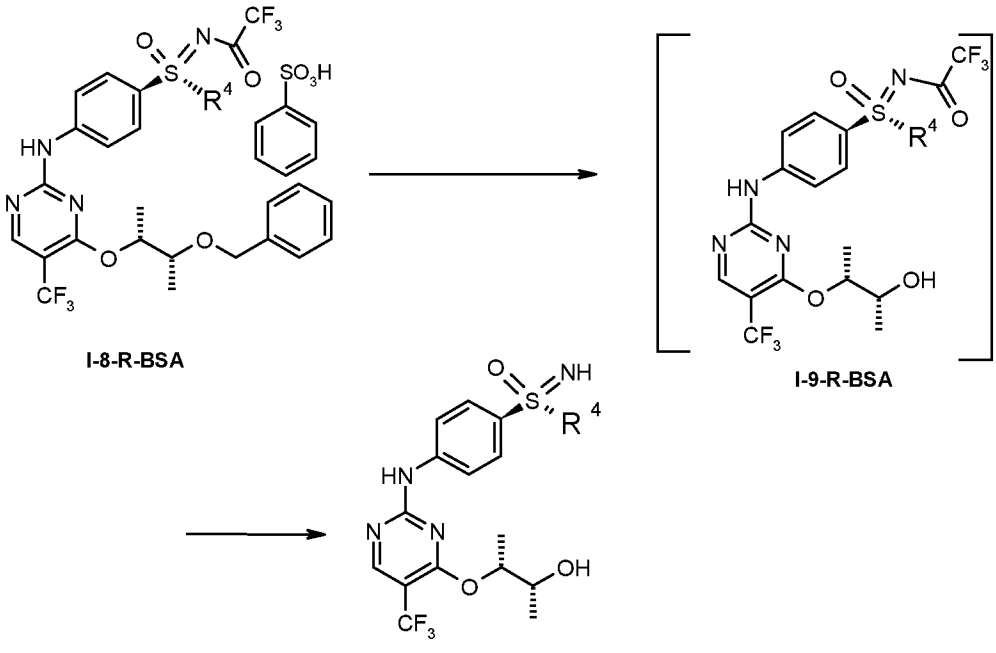


I-7-A **I-4-R**



I-8-R-BSA

I.i) Abspaltung der Schutzgruppen in Benzolsulfonsäuresalzen von zweifach geschützten Anilino-pyrimidinen der Formel **(I-8-R-BSA)** durch Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff in Methanol, sowie durch Behandlung mit Kaliumcarbonat in Methanol unter Erhalt von Verbindungen der Formel **(I)**



I-8-R-BSA **I-9-R-BSA**

(I)

Herstellungsschritte der „Nordhälfte“ der Verbindungen gemäß Formel (I)

I.a) Herstellung von Nitrophenyl-sulfiden der Formel (I-1)

Ein Gegenstand der Erfindung betrifft den Alkylierungsschritt von 4-Nitrophenol. Gemäß WO2010/046035A1 wurde das Ausgangsmaterial **(I-1)** aus Cyclopropylsulfid hergestellt. Letzteres ist kommerziell nicht in großen Mengen verfügbar. Daher wurde auf eine Alkylierung von kommerziell verfügbarem 4-Nitrothiophenol mit Alkylierungsagentien ($X\text{-}R^4$) in Gegenwart einer Hilfsbase umgestellt, wobei X für Br, Cl, I, $O\text{-}SO_2\text{-}CH_3$ oder $O\text{-}SO_2$-(4-Methylphenyl) steht. Als Basen eignen sich Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, bevorzugt ist Kaliumcarbonat. Als Lösungsmittel eignen sich N,N-Dimethylformamid. N-Methylpyrrolidinon, Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylacetamid, bevorzugt ist N-Methylpyrrolidinon.

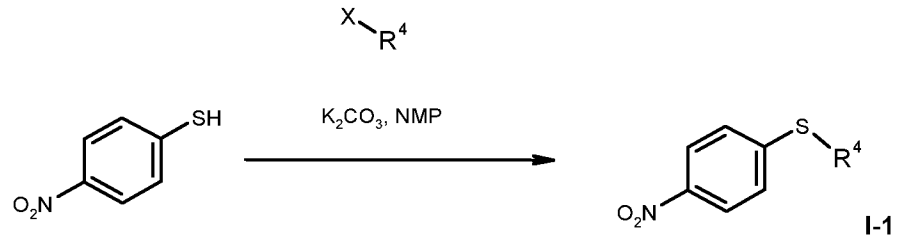


Abb. 1

Weitere Gegenstände der Erfindung betreffen die oxidative Aminierung von Nitrophenyl-sulfiden der Formel **(I-1)** zu Trifluoracetat-geschützten Nitrophenyl-sulfiliminen der Formel **(I-10)** (Abb. 2) und die anschließende Oxidation zu Nitrophenyl-sulfoximinen der Formel **(I-11)** (Abb.3).

I.b) Herstellung der Trifluoracetat-geschützten Nitrophenyl-sulfiliminen der Formel (I-10)

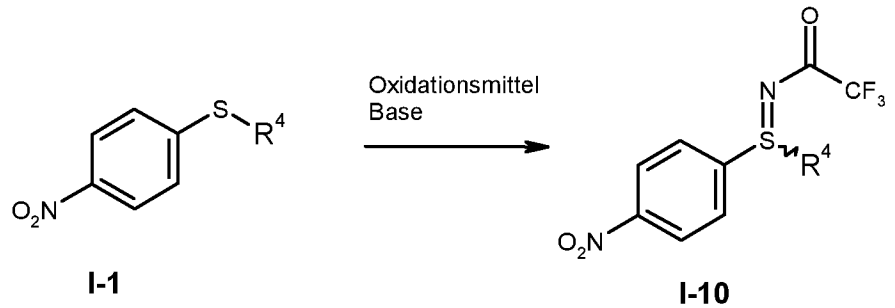


Abb. 2

Stand der Technik für die Herstellung von Sulfiliminen

Ziel war eine direkte Aminierung von Sulfiden zu den präparativ gut verwendbaren Trifluoracetat geschützten Sulfiliminen unter Verwendung von einfachen Ausgansmaterialien wie z.B. 2,2,2-Trifluoracetamid (CF_3CONH_2). Carreira et al. (*Org. Lett.* **1999**, *1*, 149-151) beschreibt die Cu-katalysierte direkt Aminierung zu Trifluoracetat-geschützten Sulfiliminen mit Hilfe eines lithiierten

TFA-hydroxylamins, das jedoch zuvor in zwei Stufen hergestellt werden muss und nicht kommerziell verfügbar ist. Enantioselektiv gelingt diese Umsetzung mit stöchiometrischen Mengen eines Nitrido-Mn Komplexes (*Helv. Chim. Acta.* **2002**, 3773-3783).
Bolm et al. berichtet (*Tetrahedron Letters* **2005**), dass eine direkte metallfreie Iminierung von Sulfiden möglich ist. Es wird p-Nitrophenylsulfonamid (Nosylamid, Nos-NH_2) und (Diacetoxyiod)benzol ($PhI(OAc)_2$) vorgeschlagen und es werden Nosyl-geschützte Sulfiliminen nach 16 h Rückfluss erhalten. Für ein scale-up sind diese Bedingungen jedoch wenig geeignet, da die p-Nitrophenylsulfonamid Schutzgruppe nur schwer zu entfernen ist und (Diacetoxyiod)benzol kommerziell nicht in großen Mengen verfügbar ist.

Als Oxidationsmittel sind in der erfindungsgemäßen Umsetzung nach Abb. 2 u.a. N-Bromsuccinimid , Iod, Natriumhypobromid, 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin, N-Chlorsusccinimid und Trichlorcyanursäure in Gegenwart der Basen Cäsiumcarbonat, Kalium*tert*butylat, Natrium*tert*butylat, wässrige Natronlauge, Natriummethanolat, Natriumethanolat, Natriumhydrid (NaH) in den Lösungsmitteln Methanol, Dichlormethan, Tetrahydrofuran-Wasser, Acetonitril, Acetonitril-Wasser, Tetrahydrofuran (THF), Propionitril, Methyl*tert*butylether, 1,4-Dioxan, Chlorbenzol geeignet.

Bevorzugtes Oxidationsmittel ist 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin.

Als Lösungsmittel-Basen-Kombinationen sind die Kombinationen Acetonitril-Cäsiumcarbonat, 1,4-Dioxan-Natriumhydrid, Dichlormethan-Kalim*tert*butylat, Acetonitril-Nartriumhydrid, Tetrahydrofuran-Natriumhydrid oder Methyl*tert*butylether-Natriumhydrid bevorzugt.

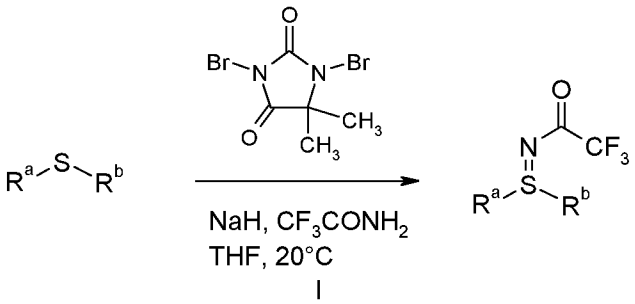
Die gewünschte Reaktion läuft bereits bei 20°C in wenigen Stunden ohne Zusatz eines Katalysators vollständig ab.

Im Vergleich zu den literaturbekannten Routen ergeben sich mit der neuen oxidativen Aminierung, wie in Abb 2 gezeigt, die folgenden Vorteile:

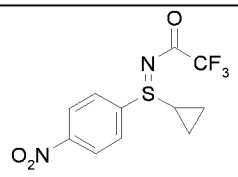
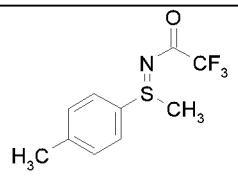
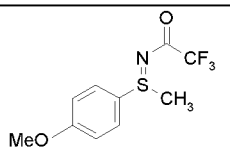
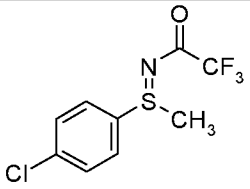
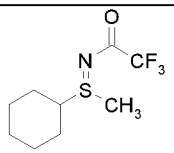
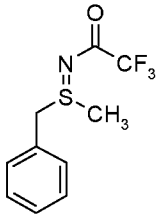
- es kann auf das das teure und potentiell explosionsgefährliche (Diacetoxyiod)benzol sowie auf den Zusatz von Metallsalzen verzichtet werden;
- es wird kaum Sulfoxid gebildet und die Reaktion verläuft unter milden Bedingungen bereits bei 20°C mit kommerziell verfügbaren Bausteinen und Reagenzien;
- die Trifluoracetat-Gruppe kann sehr leicht hydrolysiert werden (z.B. Kaliumcarbonat in Methanol) und ist daher von hohem präparativen Wert.

Nicht nur Nitrophenyl-sulfide der Formel (I-1) lassen sich gemäß Schritt I.b) oxidativ aminieren. Auch weitere Trifluoracetat-geschützte Sulfilimine lassen sich auf diesem Weg herstellen.

Tabelle 1 zeigt weitere mit diesem Verfahrensschritt zugängliche Sulfilimine.



I

Substanz	Sulfilimin	Ausbeute
1		81%
2		88%
3		80%
4		75%
5		74%
6		71%

Tab.1

I.c) Herstellung von Nitrophenyl-sulfoximinen der Formel (I-11)

Die Oxidation des Trifluoracetat-geschützten Nitrophenyl-sulfilimins **(I-10)** zum Nitrophenyl-sulfoximin **(I-11)** erfolgt bevorzugt mit Kaliumperoxomonosulfat (Oxone®) als Oxidationsmittel.

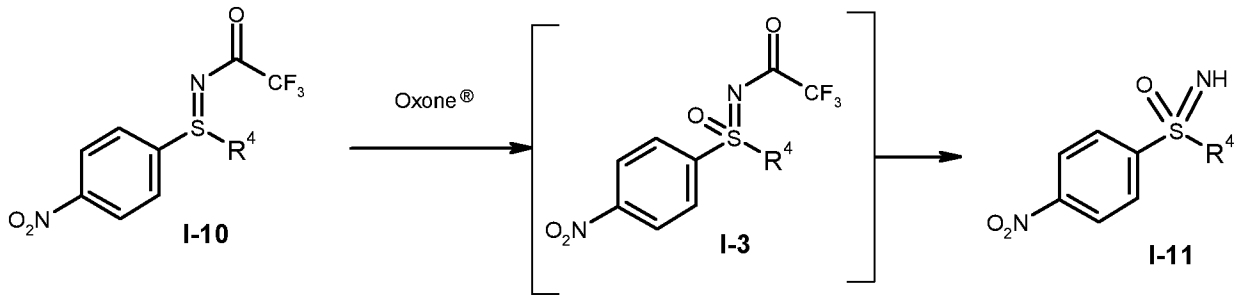


Abb.3

Die gewünschte Oxidation verläuft besonders schnell im basischen pH Bereich. Unter diesen Bedingungen wird zugleich die Trifluoracetat-Gruppe abgespalten, so dass der sich gegebenenfalls anschließende Entschützungsschritt als Eintopfreaktion durchgeführt werden kann.
Die Reaktion wird besonders bevorzugt in einem Methanol-Wasser Gemisch gefahren und Tetramethylensulfon (Sulfolan) als Lösungsvermittler zugegeben. Das Kaliumperoxomonosulfat (Oxone®) wird portionsweise zugegeben und der pH wird nach jedem Dosierschritt auf pH 10 gestellt.

I.d) Racematspaltung von Nitrophenyl-sulfoximinen der Formel **(I-11)**.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft die Racematspaltung von Nitrophenyl-sulfoximinen der Formel **(I-11).**

Die Racematspaltung beruht auf folgendem Schritt:

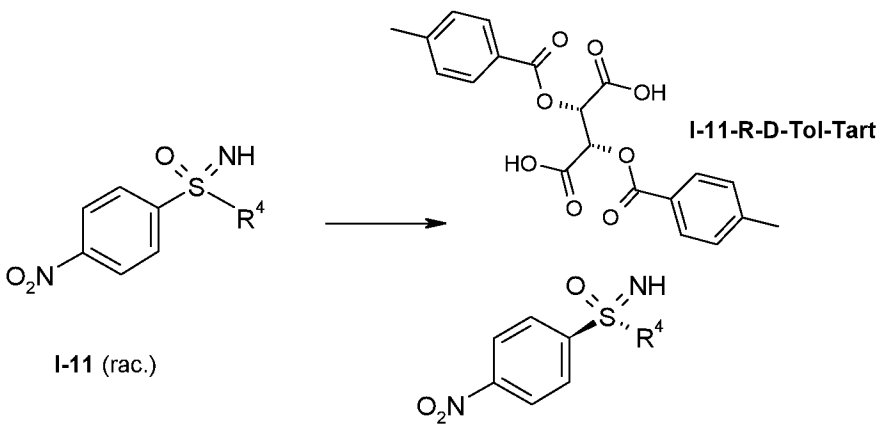
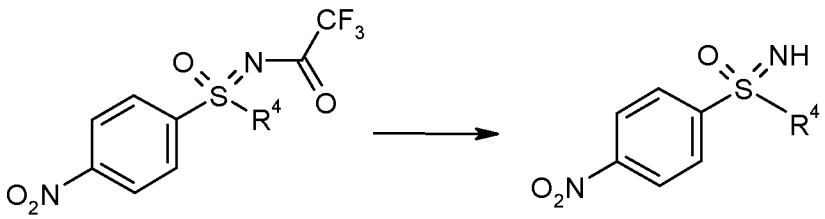


Abb.4

Überraschend wurde beispielsweise für das Nitrophenyl-sulfoximin der Formel **(I-11-A)** gefunden, dass mit (+)-Di-O-p-toluoyl-D-weinsäure ein Verhältnis der Enantiomere von 95:5 im Kristallisat erhalten wird. Als Lösungsmittel kann Acetonitril , Propionitril oder Toluol eingesetzt werden. Bevorzugt ist Acetonitril oder Propionitril.

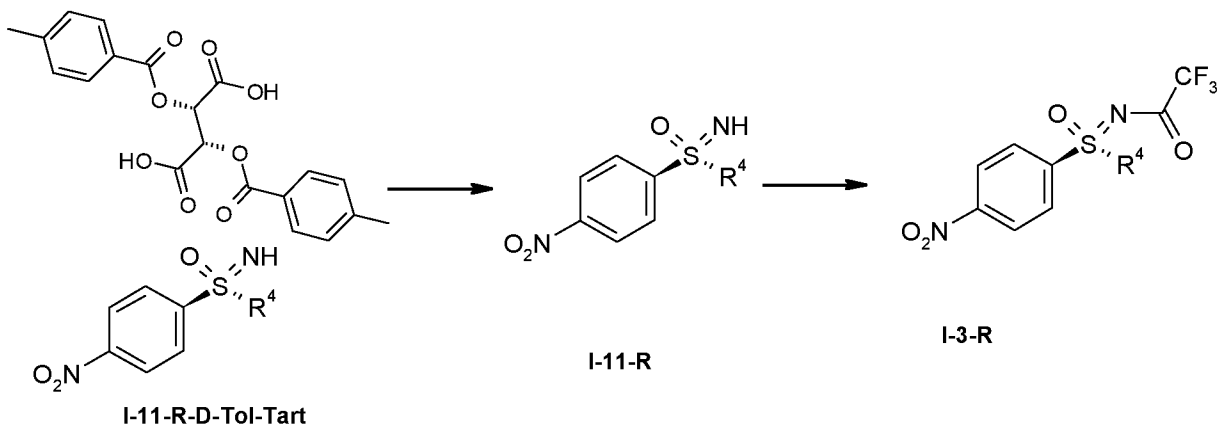
Die Integration des Kristallisationsprozesses in das Herstellverfahren kann erfolgen, indem die Trifluoracetat Schutzgruppe in **(I-3)** mit Kaliumcarbonat in Methanol abgespalten wird und das rohe Nitrophenyl-sulfoximin **(I-11)** mit der (+)-Di-O-p-toluoyl-D-weinsaure zu **(I-11-R-D-Tol-Tart.)** umgesetzt wird.



I-3 (rac.) **I-11** (rac.)

Abb.5

Die Toluoyl-D-weinsäure wird durch basische Extraktion aus dem Salz entfernt und das optisch aktive Nitrophenyl-sulfoximin der Formel **(I-11-R)** kann im Eintopfverfahren mit Trifluoressigsäureanhydrid in Gegenwart von Triethylamin zu **(I-3-R)** geschützt werden.



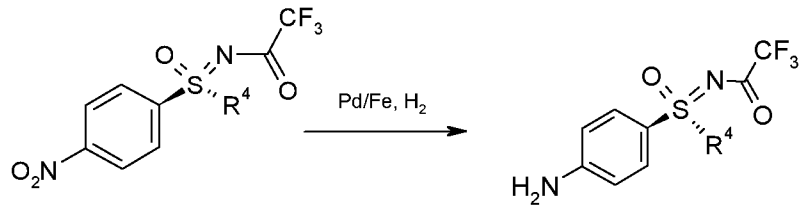
I-11-R-D-Tol-Tart **I-11-R** **I-3-R**

Abb.6

I.e) Hydrierung von Trifluoracetat-geschützten Nitrophenyl-sulfoximinen der Formel (I-3-R) zu Trifluoracetat-geschützten Anilino-sulfoximinen der Formel (I-4-R)

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Hydrierung von Trifluoracetat-geschützten Nitrophenyl-sulfoximinen **(I-3-R)** zu Trifluoracetat-geschützten Anilino-sulfoximinen der Formel **(I-4-R)** in Gegenwart eines eisendotierten Palladiumkatalysators.

Die Reduktion der Nitrogruppe in der Verbindung **(I-3-R)** in das entsprechende Anilin **(I-4-R)** gelingt effizient durch eine Hydrierung mit immobilisierten Palladiumkatalysatoren. Bevorzugt sind eisendotierte Palladiumkatalysatoren auf Kohle. Als Lösungsmittel können Methanol, Ethanol, iso-Propanol, Tetrahydrofuran oder Essigsäure verwendet werden. Bevorzugt ist Methanol.



I-3-R I-4-R

Abb. 7

Herstellungsschritte der „Südhälfte“ von Verbindungen der Formel (I)

I.f) Herstellung von (R,R)-Dimethyldioxolan (I-12-A) und (R,R)-Benzylbutandiol (I-5-A)

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft die Herstellung von (4R,5R)-4,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3-dioxolan **(I-12-A)** und (2R,3R)-3-(Benzyloxy)butan-2-ol **(I-5-A)** für die „Südhälfte“ von Verbindungen der Formel **(I).**

Gemäß WO2010/046035A1 wird das kommerziell erhältliche (R,R)-Butan-2,3-diol mit Benzylchlorid in einer Stufe in das monobenzylierte **(I-5-A)** umgesetzt. Da die Umsetzung erwartungsgemäß nicht selektiv zur mono Verbindung verläuft, muss das Reaktionsgemisch chromatographisch gereinigt werden und die Ausbeuten liegen daher bei <50%.

Als Alternative wurde ein zweistufiger Prozess eingeführt (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 186-190).

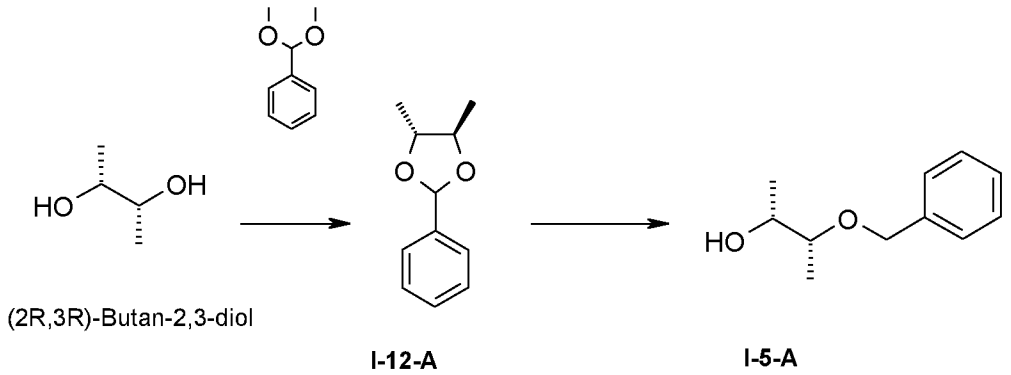


Abb. 8

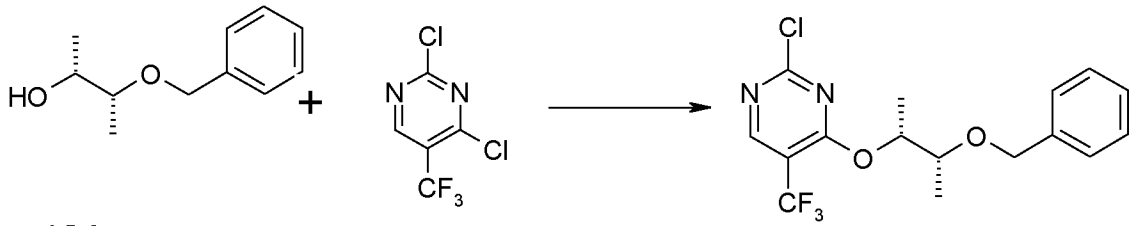
Ein Erfindungsgegenstand ist die Klärung der experimentellen Bedingungen für eine vollständige Umsetzung, sowie eine einfache Isolierung und Reinigung, die für einen technischen Maßstab geeignet sind.
Das Intermediat (4R,5R)-4,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3-dioxolan **(I-12-A)** wird in geeigneter Weise durch Umsetzung von Benzaldehyddimethylacetal und einem Überschuss an (2R,3R)-Butan-2,3-diol erhalten in Gegenwart von Pyridinium-p-toluolsulfonat in Toluol als Lösungsmittel. Die Reaktion lief bei 50°C innerhalb von 3h vollständig ab, wobei Methanol bei reduziertem Druck kontinuierlich abdestilliert werden sollte.

Im Rahmen der wässrigen Aufarbeitung wurde der Überschuss des Diols durch Extraktion entfernt. Die verbleibende toluolische Phase kann direkt in der Folgestufe eingesetzt werden.

Für die nachfolgende Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) wurde eine 1.5 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol bei 55-60°C eingesetzt. Zur Aufarbeitung wurde auf Natriumsulfat-Decahydrat dosiert und das Lösungsmittel wurde nach Filtration abdestilliert. Man erhielt die Verbindung **(I-5-A)** in guten Reinheiten und Ausbeuten. Das Produkt kann ohne weitere Reinigung in der Folgestufe eingesetzt werden.

I.g) Herstellung von 4-{[(2R,3R)-3-(Benzyloxy)butan-2-yl]oxy}-2-chlor-5-(trifluormethyl)pyrimidin (I-7-A)

Die nucleophile Monosubstitution eines Chloratoms in kommerziell verfügbaren 2,4-Dichlor-5-Trifluormethylpyrimidin verläuft bevorzugt in der 2-Position



I-5-A

2,4-Dichlor-5-Trifluormethyl-pyrimidin

I-7-A

Abb. 9

Es wurde überraschend gefunden, dass durch Variation der Bedingungen die Substitution in die gewünschte 4-Position gelenkt werden kann. Es konnte gezeigt werden, dass Li-Basen in etherischen Lösungsmitteln bei -30°C gute Umsätze ergaben und im besten Fall ein Verhältnis von 4-Isomer / 2-Isomer von 1.2:1 lieferten. Als Lösungsmittel können zum Beispiel Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, 1,4- Dioxan, Methyl*tert*butylether, Diisopropylether, nDibutylether, 2-Methyltetrahydrofuran oder Cyclopentylmethylether verwendet werden. Bevorzugt ist Tetrahydrofuran. Als Basen können z.B. Lithiumhexamethyldisilazid, n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid oder Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidin verwendet werden. Bevorzugt ist Lithiumhexamethyldisilazid. Der Temperaturbereich liegt bei -78°C bis +20°C.
Daraus wurde der erfindungsgemäße Verfahrensschritt abgeleitet, der mit Lithiumhexamethyldisilazid in Tetrahydrofuran bei -30°C arbeitet und das gewünschte Isomer **(I-7-A)** nach Chromatographie in Ausbeuten von bis zu 46% und Reinheiten von >95 Fl% liefert.

Kupplung der Nord-und Südhälfte und Herstellung der Verbindungen gemäß Formel (I)

I.h) Herstellung von Anilino-pyrimidinen der Formel (I-8-R-BSA)

Die beiden Bausteine **(I-7-A)** und **(I-4-R)** werden zu **(I-8-R)** gekuppelt. Diese Umsetzung gelingt säurevermittelt. Geeignete Säuren sind beispielsweise Chlorwasserstoff, p-Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Methansulfonsäure. Bevorzugt ist Benzolsulfonsäure.
Die freien Basen **(I-8-R)** sind üblicherweise Öle, was eine Aufreinigung sowie Lagerung komplizierter macht. Überraschend wurde gefunden, dass das bei Verwendung der Benzolsulfonsäure

die entstehenden Benzolsulfonsäuresalze **(I-8-R-BSA)** aus dem Reaktionsgemisch kristallisieren. Die Salze **(I-8-R-BSA)** können durch Kristallisation gereinigt werden und sind lagerstabil.

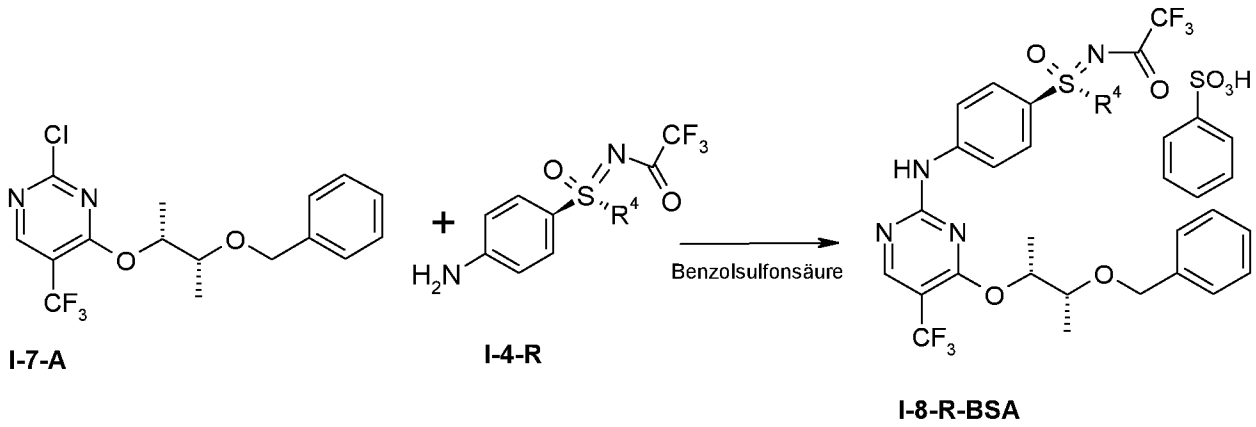


Abb. 10.

Alternativ kann Toluolsulfonsäure oder Methansulfonsäure eingesetzt werden.

I.i) Herstellung der Verbindungen der Formel (I)

In den letzten beiden Schritten werden die Schutzgruppen abgespalten (Abb. 11).

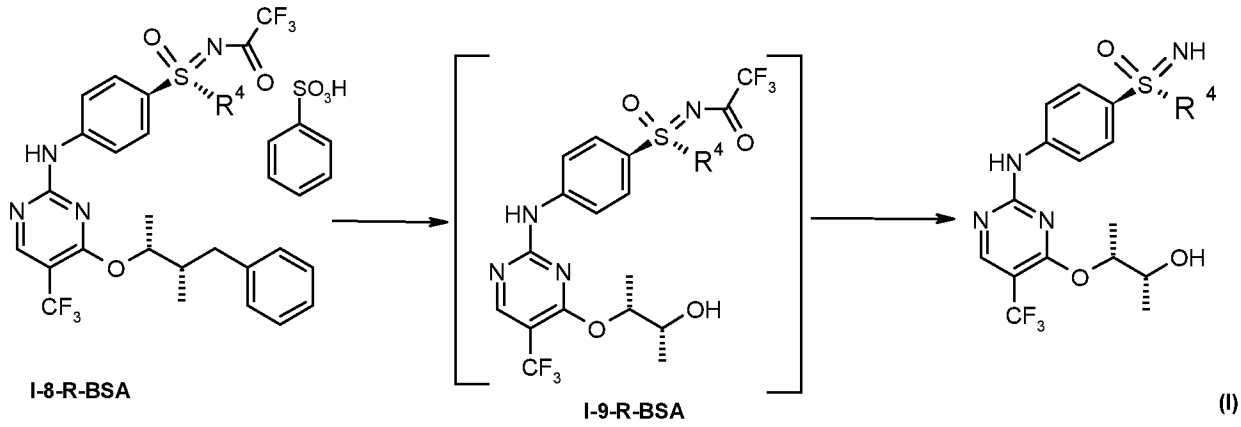


Abb. 11

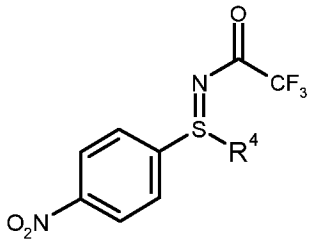
Die Hydrierung bei Normaldruck gelingt mit Palladium/Kohlenstoff und Wasserstoff in Methanol innerhalb von wenigen Stunden zum Intermediat der Formel **(I-9-R-BSA)**.

Das Intermediat der Formel **(I-9-R-BSA)** kann direkt weiter zur Endstufe umgesetzt werden. Die Abspaltung der Gruppe kann mit Kaliumcarbonat vervollständigt werden und die Kristallisation der Endstufe gelingt aus Essigsäureethylester/n-Heptan.

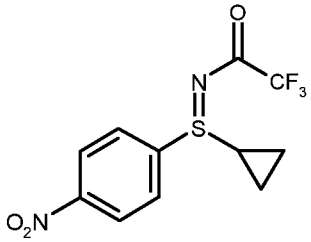
II. Intermediate

Weitere Gegenstände der vorliegenden Erfindung sind folgende Intermediate

II. a) Trifluoracetat-geschützte Nitrophenyl-sulfilimine der Formel **(I-10),** insbesondere **(I-10-A)**

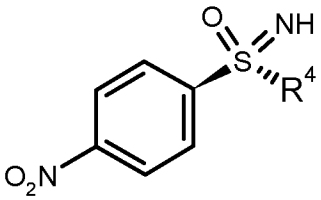


I-10

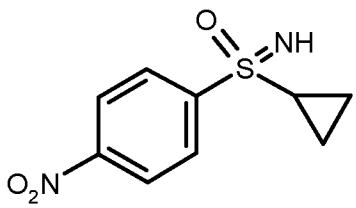


I-10-A

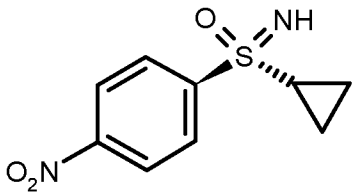
II. b) Nitrophenyl-sulfoximine der Formel **(I-11-R),** insbesondere **(I- 11-A) und (1-11-A-R)**



I-11-R

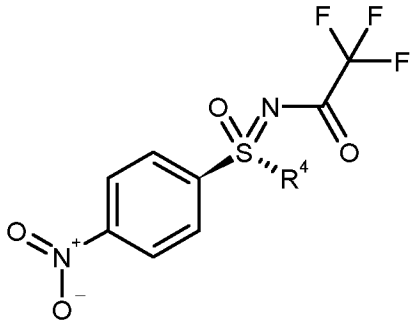


I-11-A

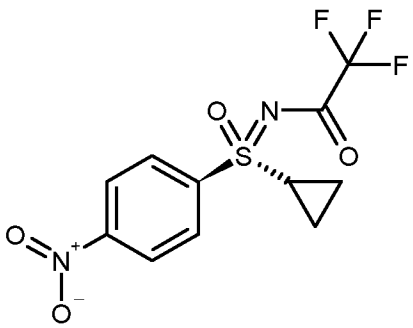


I-11-A-R

II. c) (R)-Enantiomere von Trifluoracetat-geschützten Nitrophenyl-sulfoximine der Formel **(I-3-R),** insbesondere **(I-3-A-R)**

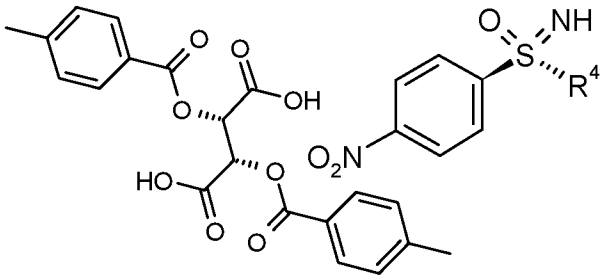


(I-3-R)

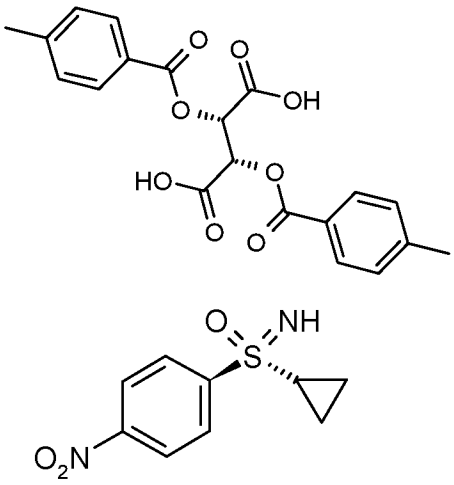


(I-3-A-R)

II. d) Salze **(I-11-R-D-Tol-Tart.)** der Nitrophenyl-sulfoximine der Formel **(I-11-R)** mit (+)-Di-O-p-toluoyl-D-weinsäure, insbesondere **(I-11-A-R-D-Tol-Tart.)**

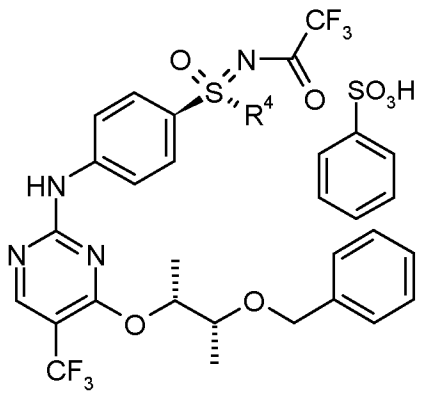


I-11-R-D-Tol-Tart

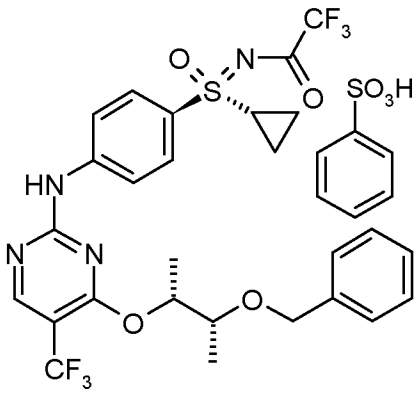


I-11-A-R-D-Tol-Tart

I.e) Anilino-pyrimidine der Formel **(I-8-R-BSA),** insbesondere **(I-8-A-R-BSA))**



I-8-R-BSA



I-8-A-R-BSA

wobei $\mathbf{R^4}$ jeweils für eine C_1-C_6-Alkylgruppe oder einen C_3-C_7-Cycloalkylring steht.

I-A. Herstellung der Verbindung A

Herstellung der „Nordhälfte“ von Verbindung A

I-A.a) Herstellung von Cyclopropyl-Nitrophenyl-sulfid (I-1-A)

Im ersten Schritt der Reaktionssequenz wird 4-Nitrothiophenol mit Bromcyclopropan in Gegenwart von Kaliumcarbonat alkyliert. Die gewünschte Umsetzung läuft in N-Methylpyrrolidinon (NMP) innerhalb von 8-10 h bei einer bevorzugten Temperatur von 135°C.

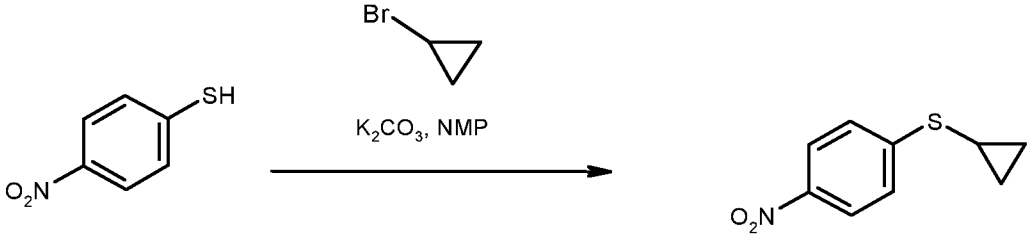
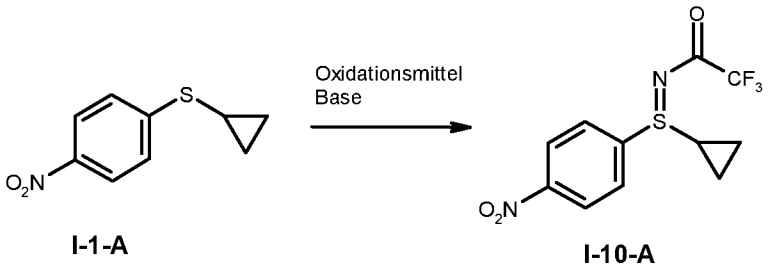


Abb. 12

Die Isolierung von **(I-1-A)** erfolgte durch Dosierung des Reaktionsgemisches auf Eiswasser und man isoliert das Rohkristallisat mit einer guten Reinheit von typischerweise 89-93 Fl% mit einer Ausbeute von 82-87%.

I-A.b) Herstellung des Trifluoracetat-geschützten Cyclopropyl-Nitrophenyl-sulfilimins (I-10-A)



I-1-A **I-10-A**

Abb. 13

Im zweiten Schritt erfolgt eine oxidative Aminierung zum Trifluoracetat-geschützten Cyclopropyl-Nitrophenyl-sulfilimin **(I-10-A).**

In einem breiten screening wurde die Umsetzung des Cyclopropyl-Nitrophenyl-sulfids **(I-1-A)** in das Trifluoracetat-geschützte Cyclopropyl-Nitrophenyl-sulfilimin **(I-10-A)** untersucht.
Als Oxidationsmittel sind in der erfindungsgemäßen Umsetzung nach Abb. 13 N-Bromsuccinimid , 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin in Gegenwart der Basen Kalim*ter*tbutylat, Natriumhydrid in den

Lösungsmitteln Dichlormethan, Tetrahydrofuran oder Acetonitril geeignet. Die gewünschte Reaktion verläuft in einem Temperaturfenster von 0-50°C, wobei 20°C bevorzugt ist.

Als Oxidationsmittel wurden 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin, N-Chlorsuccinimid und Trichlorcyanursäure in Gegenwart der Basen Kalium*tert*butylat, Natrium*tert*butylat, wässrige Natronlauge. Natriumhydroxid, Natriummethanolat, Natriumhydrid in den Lösungsmitteln Methanol, Dichlormethan, Tetrahydrofuran-Wasser, Acetonitril, Acetonitril-Wasser, Tetrahydrofuran, Propionitril, Methyl*tert*butylether, Dioxan, Chlorbenzol getestet.

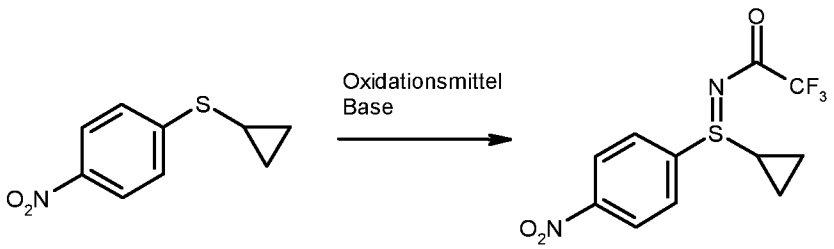


Abb. 14

Im Lauf der Umsetzung wurde zunächst das Natriumhydrid in Tetrahydrofuran vorgelegt und Cyclopropyl-Nitrophenyl-sulfid **(I-1-A)** mit Trifluoracetamid zugetropft. Unter Kühlung dosierte man eine Lösung von 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin in Tetrahydrofuran zu und rührte bei Raumtemperatur. Es wurde reduktiv (Natriumsulfit) aufgearbeitet und aus Diisopropylether / n-Heptan kristallisiert. Man erhielt das Produkt **(I-10-A)** in guten Ausbeuten und Reinheiten.

I-A.c) Herstellung von 1-(Cyclopropylsulfonimidoyl)-4-nitrobenzol (I-11-A)

Die Oxidation des Trifluoracetat-geschützten Nitrophenyl-sulfilimins **((I-10-A))** zu 1-(Cyclopropylsulfonimidoyl)-4-nitrobenzol **(I-11-A)** erfolgt bevorzugt mit Kaliumperoxomonosulfat (Oxone®) als Oxidationsmittel.

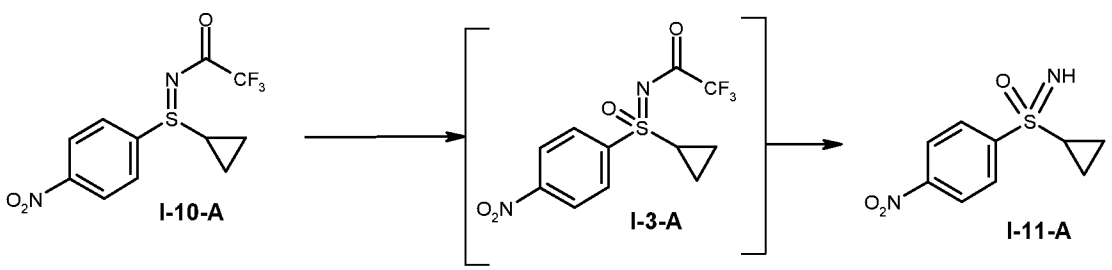


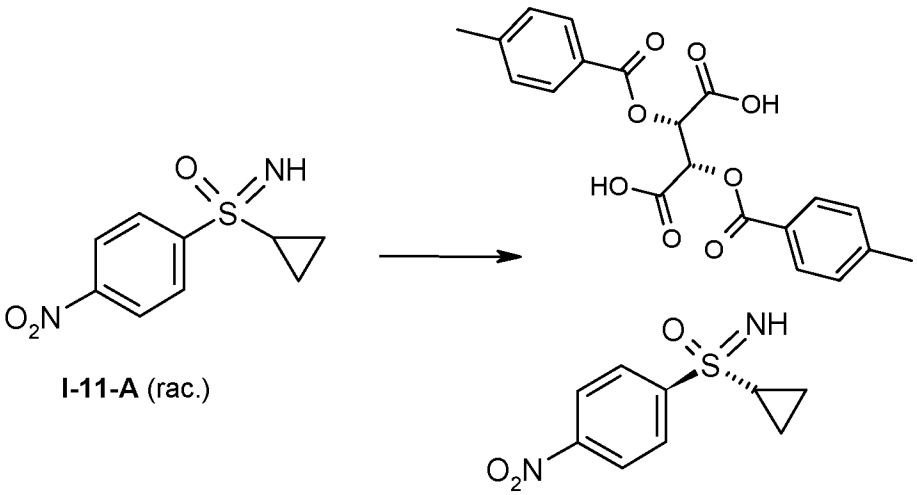
Abb. 15

Die Reaktion wurde in einem Methanol-Wasser Gemisch gefahren und Tetramethylensulfon (Sulfolan) als Lösungsvermittler zugegeben. Das Kaliumperoxomonosulfat (Oxone®) wird portionsweise zugegeben und der pH wird nach jedem Dosierschritt auf pH 10 gestellt.

Nach 5 h beobachtet man 99% Umsatz bereits zum gewünschten racemischen 1-(Cyclopropylsulfonimidoyl)-4-nitrobenzol **(I-11-A)**. Es wird wässrig aufgearbeitet (Natriumsulfit) und das Produkt wird aus der organischen Phase (Methylenchlorid) nach Trocknung über Magnesiumsulfat aus n-Heptan kristallisiert.

I-A.d) Racematspaltung von 1-(Cyclopropylsulfonimidoyl)-4-nitrobenzol **(I-11-A)**

Die Racematspaltung beruht auf folgendem Schritt:



I-11-A (rac.)

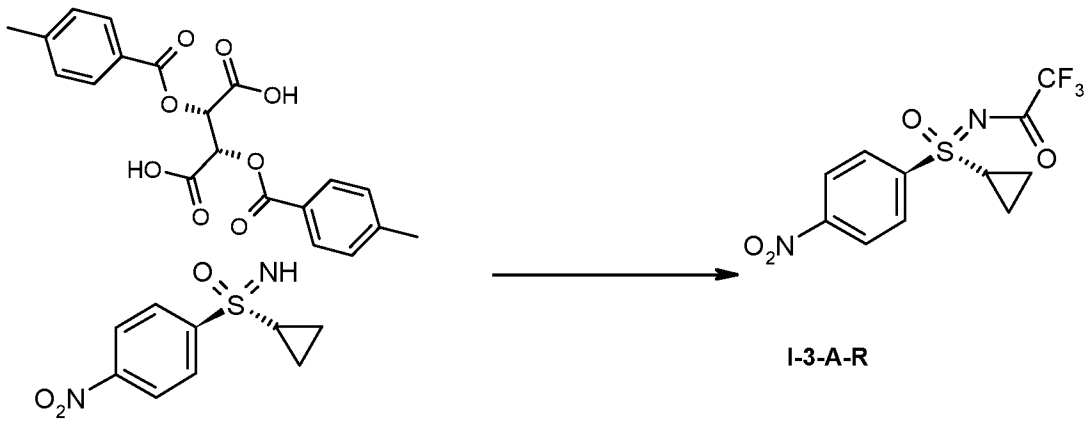
(I-11-A-R-D-Tol-Tart)

Abb.16

Überraschend wurde gefunden, dass mit (+)-Di-O-p-toluoyl-D-weinsäure in Acetonitril ein Verhältnis der Enantiomere von mindestens 95:5 im Kristallisat erhalten wird. Die Ausbeuten lagen bei 40-45%. Alternativ zu Acetonitril kann auch Propionitril eingesetzt werden. Durch Umkristallisation aus Acetonitril oder Propionitril kann die optische Reinheit noch verbessert werden.

Die Integration des Kristallisationsprozesses in das Herstellverfahren kann erfolgen, indem die Trifluoracetat-Schutzgruppe in **(I-3-A)** mit Kaliumcarbonat in Methanol abgespalten wird und das rohe Nitrophenyl-sulfoximin **(I-11-A)** mit (+)-Di-O-p-toluoyl-D-weinsäure in Acetonitril zu **(I-11-A-D-Tart.)** umgesetzt wird.

Das optisch aktive Nitrophenyl-sulfoximin wird durch basische Extraktion freigesetzt und anschließend im Eintopfverfahren mit Trifluoressigsäureanhydrid in Gegenwart von Triethylamin zu **(I-3-A-R)** geschützt.

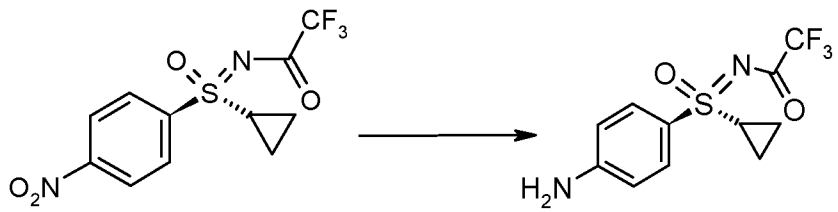


I-11-A-R-D-Tol-Tart **I-3-A-R**

Abb.17

Der in WO2010/046035A1 beschriebene Weg zum Trifluoracetat-geschützten Nitrophenyl-sulfoximin **(I-3-A)** liefert den Nordbaustein als Racemat.

I-A.e) Hydrierung zum Trifluoracetat-geschützten Anilino-sulfoximin (I-4-A-R)



I-3-A-R **I-4-A-R**

Abb. 18

Die Überführung der Nitrogruppe in der Verbindung **(I-3-A-R)** in das entsprechende Anilin **(I-4-A-R)** gelingt über eine Hydrierung mit immobilisierten Palladiumkatlysatoren. Ein besonders sauberes Produkt erhält man durch Verwendung von eisendotierten Palladiumkatalysatoren auf Kohle. Als Lösungsmittel wird Methanol bevorzugt. Das Trifluoracetat-geschützte Anilino-sulfoximin **(I-4-A-R)** kann nach Kristallisation mit mindestens 88% Ausbeute isoliert werden.

Herstellung der „Südhälfte“ von Verbindung A

Der Aufbau der Südhälfte von Verbindung A erfolgt erfindungssgemäß nach I.g) und I.f).

Kupplung Nord- und Südhälfte

I-A.h) Herstellung von N-[(4-{[4-{[(2R,3R)-3-(Benzyloxy)butan-2-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)(cyclopropyl)oxido-lambda^6-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamid Benzolsulfonsäure-Salz (I-8-A-R-BSA)

Im ersten Schritt werden die beiden Bausteine **(I-7-A)** und **(I-4-A-R)** zu **(I-8-A-R)** gekuppelt. Diese Umsetzung gelingt säurevermittelt. Die freie Base **(I-8-A-R)** ist ein Öl. Überraschend wurde gefunden, dass bei Verwendung von 1,4-Dioxan als Lösungsmittel das entstehende Benzolsulfonsäuresalz **(I-8-A-R-BSA)** aus dem Reaktionsgemisch kristallisiert.

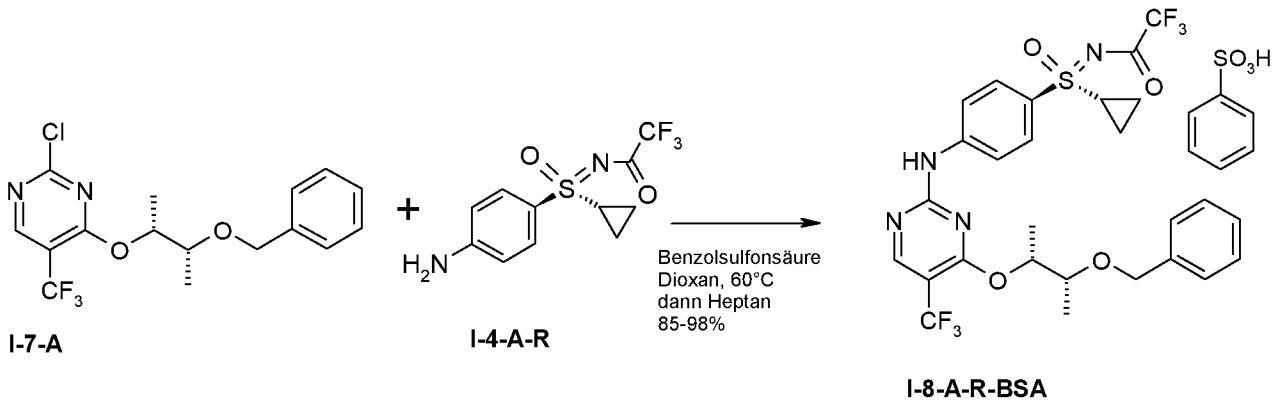
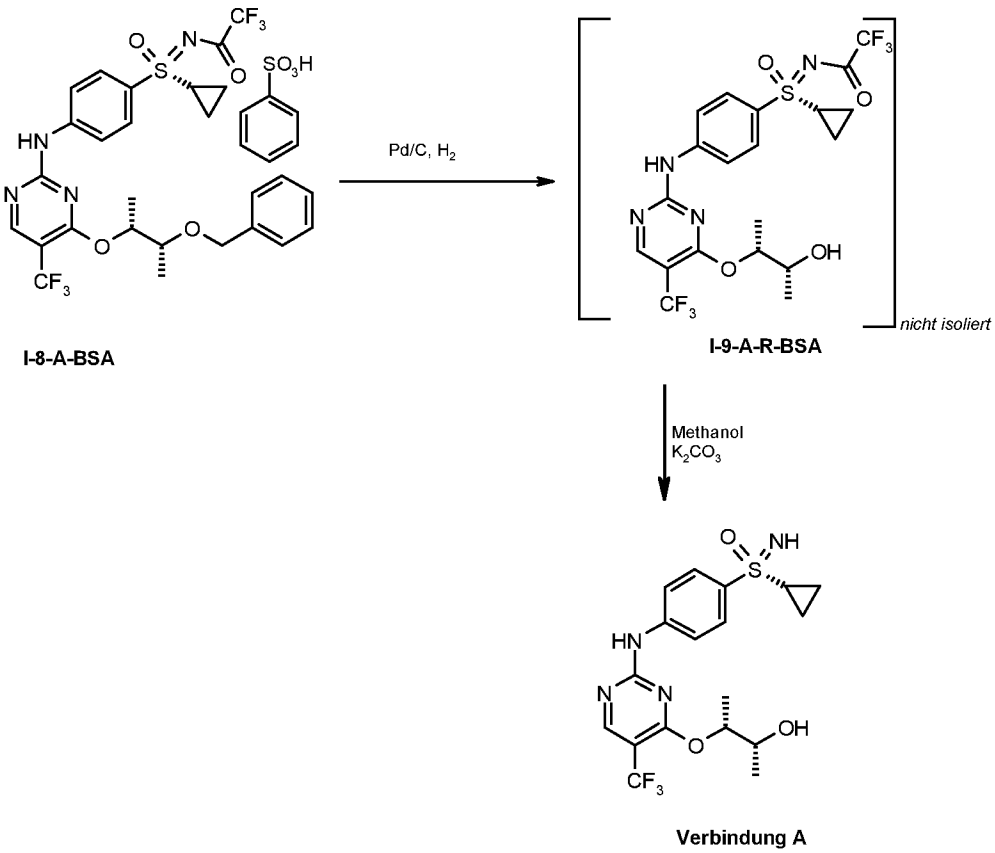


Abb. 19

Die Kristallisation kann mit n-Heptan vervollständigt werden und man erhält das gewünschte N-[(4-{[4-{[(2R,3R)-3-(Benzyloxy)butan-2-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)(cyclopropyl)oxido-lambda^6-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamid Benzolsulfonsäure-Salz in guten Ausbeuten. Das Salz **(I-8.A-R-BSA)** ist kristallin und lagerbar und es wird mit einer typischen Reinheit von ca. 90Fl% isoliert.

I-A.i) Herstellung der Verbindung A

In den letzten beiden Schritten werden die Schutzgruppen abgespalten (Abb. 20).

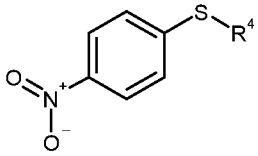
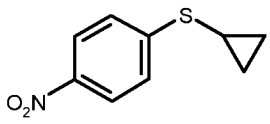
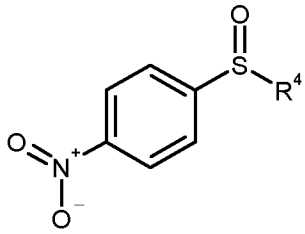
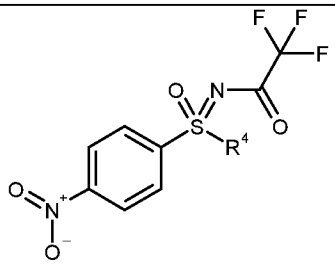
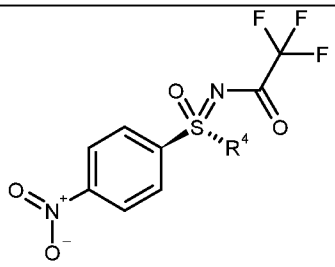
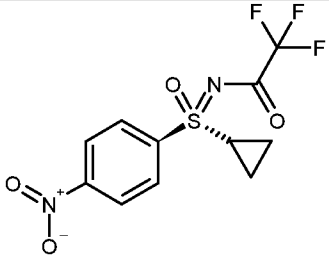


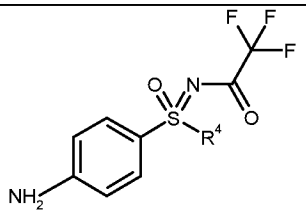
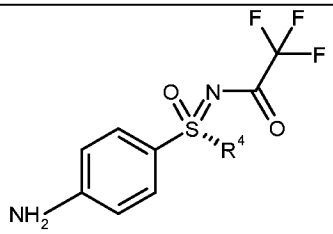
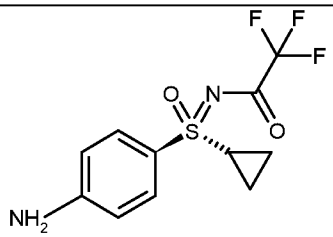
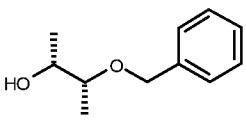
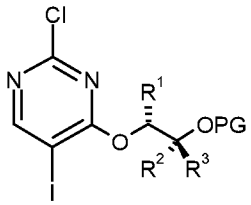
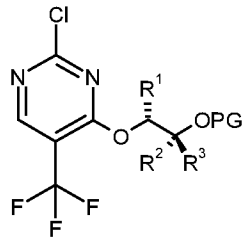
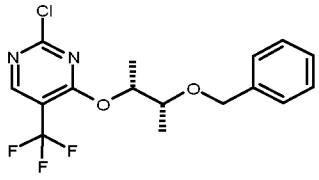
I-8-A-BSA **I-9-A-R-BSA** **Verbindung A**

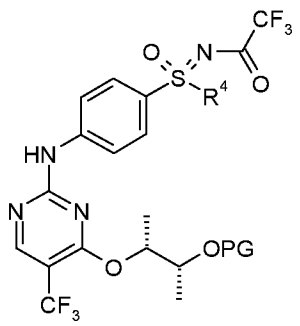
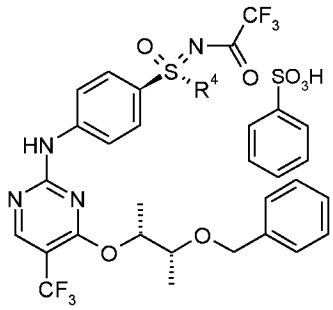
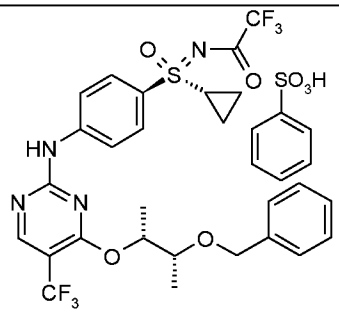
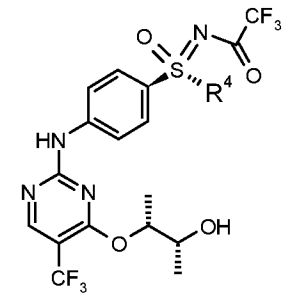
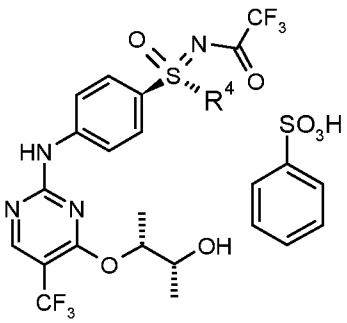
Abb. 20

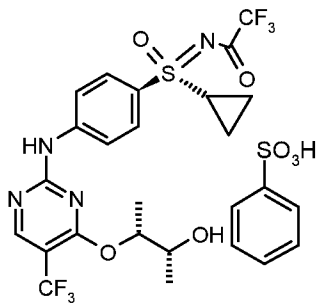
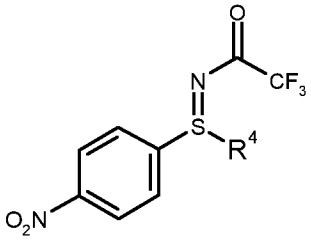
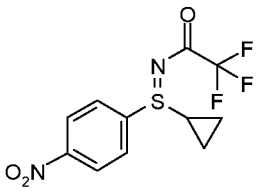
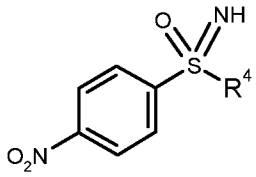
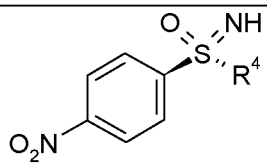
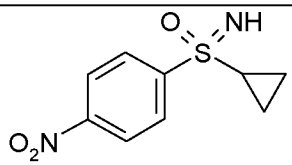
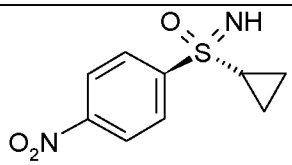
Das Intermediat **I-9-A-R-BSA** wurde nicht isoliert, sondern direkt weiter zur Endstufe umgesetzt. Die Abspaltung der Trifluoracetat-Gruppe wurde mit Kaliumcarbonat in Methanol vervollständigt und die Kristallisation der Endstufe gelang aus einem Gemisch von Essigsäureethylester/Heptan.

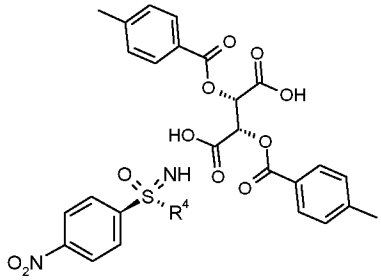
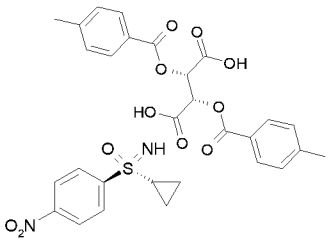
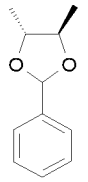
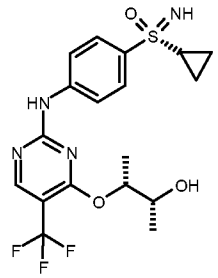
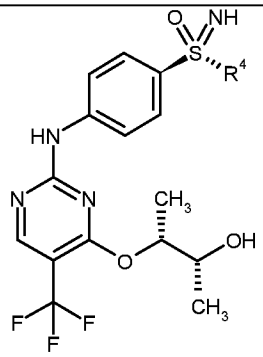
7. Konkordanz

Bez.	Artikelname	Struktur	IUPAC-Name	MW
I-1	Nitrophenyl-sulfid			
I-1-A	Cyclopropyl-Nitrophenyl-sulfid		1-(Cyclopropylsulfanyl)-4-nitrobenzol	195,24
I-2	Nitrophenyl-sulfoxid			
I-3	Trifluoracetat-geschütztes-Nitrophenyl-sulfoximin			
I-3-R	(R)-Enantiomer des Trifluoracetat-geschützten-Nitrophenyl-sulfoximin			
I-3-A-R	(R)-Enantiomer des Trifluoracetat-geschützten-Cyclopropyl-Nitrophenyl-sulfoximin		N-[(R)-Cyclopropyl(4-nitrophenyl)oxido-lambda^6-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamid	322,26

Bez.	Artikelname	Struktur	IUPAC-Name	MW
I-4	Trifluoracetat-geschütztes Anilino-sulfoximin			
I-4-R	(R)-Enantiomer des Trifluoracetat-geschützten- Anilino-sulfoximin			
I-4-A-R	(R)-Enantiomer des Trifluoracetat-geschützten-Cyclopropyl-Anilino-sulfoximin		N-[(R)-(4-Aminophenyl)(cyclopropyl)oxido-lambda^6-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamid	292,28
I-5-A			(2R,3R)-3-(Benzyloxy)butan-2-ol	180,25
I-6	Geschütztes Hydroxy-alkoxy-pyrimidin			
I-7	Geschütztes CF_3-Intermediat			
I-7-A	Benzyl-geschütztes CF_3-Intermediat		4-{[(2R,3R)-3-(Benzyloxy)butan-2-yl]oxy}-2-chlor-5-(trifluormethyl)pyrimidin	360,77

Bez.	Artikelname	Struktur	IUPAC-Name	MW
I-8	zweifach geschützte Anilino-pyrimidine			
I-8-R-BSA	Benzolsulfonsäuresalz von zweifach geschützten Anilino-pyrimidinen			
I-8-A-R-BSA	Benzolsulfonsäuresalz von zweifach geschütztem Cyclopropyl-Anilino-pyrimidinen		N-[(4-{[4-{[(2R,3R)-3-(Benzyloxy)butan-2-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)(cyclopropyl)oxido-lambda^6-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamid Benzolsulfonsäuresalz (1:1)	774,76
I-9	einfach geschützte Anilino-pyrimidine			
I-9-R-BSA	Benzolsulfonsäuresalz von einfach geschützten Anilino-pyrimidinen			

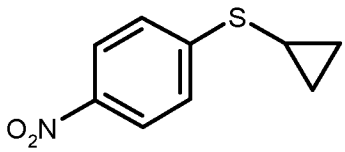
Bez.	Artikelname	Struktur	IUPAC-Name	MW
I-9-A-R-BSA	Benzolsulfonsäuresalz von einfach geschütztem Cyclopropyl-Anilino-pyrimidinen		N-[Cyclopropyl(4-{[4-{[(2R,3R)-3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)oxido-lambda^6-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamid Benzolsulfonsäuresalz (1:1)	684,64
I-10	Trifluoracetat-geschütztes Nitrophenyl-sulfilimin			
I-10-A	Trifluoracetat-geschütztes Cyclopropyl-Nitrophenyl-sulfilimin		N-[Cyclopropyl(4-nitrophenyl)-lambda^4-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamid	306,27
I-11	Nitrophenyl-sulfoximin			
I-11-R	R-Enantiomer des Nitrophenyl-sulfoximins			
I-11-A	Cyclopropyl-Nitrophenyl-sulfoximins		1-(Cyclopropylsulfonimidoyl)-4-nitrobenzol	226,26
I-11-A-R	R-Enantiomer des Cyclopropyl-Nitrophenyl-sulfoximins		1-(R-cyclopropylsulfonimidoyl)-4-nitrobenzol	226,26

Bez.	Artikelname	Struktur	IUPAC-Name	MW
I-11-R-D-Tol-Tart.	Toluoyl-D-weinsäuresalz des R-Enantiomers des Nitrophenyl-sulfoximins		1-(R)-(Cyclopropylsulfonimidoyl)-4-nitrobenzol	
I-11-A-R-D-Tol-Tart.	Toluoyl-D-weinsäuresalz des R-Enantiomers des Cyclopropyl-Nitrophenyl-sulfoximins		(2S,3S)-2,3-bis[(4-methylbenzoyl)oxy]succinic acid - 1-(R-cyclopropylsulfonimidoyl)-4-nitrobenzene (1:1)	612,62
I-12-A			(4R,5R)-4,5-dimethyl-2-phenyl-1,3-dioxolane	178,23
Verbindung A	Verbindung A		(2R,3R)-3-{[2-{[4-(R-Cyclopropylsulfonimidoyl)phenyl]amino}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-4-yl]oxy}butan-2-ol	430,45
Verbindung der Formel (I)				

Tab. 2.

Beispiel

Herstellung von 1-(Cyclopropylsulfanyl)-4-nitrobenzol (I-1-A)



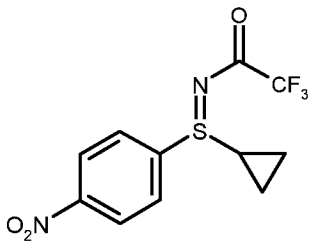
I-1-A

Eine Lösung von 80 g (0.51 mol) 4-Nitrothiophenol (80%ig) in 400 mL N-Methylpyrrolidinon (NMP) wurde innerhalb von 30 min zu einer Suspension von 92.6 g (0.67 mol) Kaliumcarbonat in 400 mL NMP gegeben. Die Temperatur stieg dabei auf 30°C.
Zum Reaktionsgemisch wurde 93.6 g (0.77 mol) Cyclopropylbromid gegeben und es wurde 8 h bei 135-140°C gerührt. Man kühlte ab auf 20°C und versetzte mit 4.0 g Aktivkohle. Es wurde auf 65°C erwärmt, eine Stunde gerührt, filtriert und mit 80 mL NMP nachgewaschen. Das Gemisch wurde auf 20°C abgekühlt und innerhalb von 1 h auf 3 L Wasser dosiert. Es wurde filtriert und der Filterkuchen wurde dreimal mit je 400 mL Wasser gewaschen.
Anschließend wurde mit 800 mL einer 1 M aq. Salzsäure verrührt, erneut filtriert und dreimal mit je 400 mL Wasser gewaschen. Schließlich wurde bei 40°C im Vakuum getrocknet und man erhielt 86.6 g (86%) der Titelverbindung **(I-1-A)** mit einer Reinheit von 91.2 Fl.%.
Das Rohmaterial kann weiter gereinigt werden. Dazu löste man 90 g des Rohmaterials in 700 mL n-Heptan, erwärmte auf 65°C, destillierte ca. 400 mL n-Heptan ab und versetzte mit Impfkristallen während des Abkühlens auf 20°C. Es wurde bei 0-5°C eine Stunde gerührt, abfiltriert und der Rückstand mit 100 mL kaltem n-Heptan gewaschen. N ach der Trocknung erhielt man 81 g der Titelverbindung **(I-1-A)** mit einer Reinheit von 100 Fl.%.

NMR und MS-Analytik: Luecking, Ulrich; Krueger, Martin; Jautelat, Rolf; Siemeister, Gerhard. **Preparation of pyrimidinylaminoarylsulfoximines as cyclin dependent kinase (CDK) and/or vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors:** WO 2005037800, page 105.

HPLC-Methode A: Säule Zorbax SB-Aq 150 x 3 mm, 3.5 µM; Gradient: 0-20 min von 95% aq. Phosphatpuffer pH 2.4 / 5% Acetonitril bis 20% aq. Phosphatpuffer pH 2.4 / 80% Acetonitril, Fluss: 0.5 mL /min, Detektion bei 210 nm, T = 45°C;
Retentionszeit von **(I-1-A)** mit Methode A: 16.7 min

Herstellung von N-[Cyclopropyl(4-nitrophenyl)-lambda^4-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamid (I-10-A)



I-10-A

Eine Lösung von 11,5 g (58,9 mmol) 1-(Cyclopropylsulfanyl)-4-nitrobenzol **(I-1-A)** und 10,0 g (88,4 mmol) 2,2,2-Trifluoracetamid in 46 mL Tetrahydrofuran (THF) wurde bei 0-5°C innerhalb 30 min zu einer Suspension von 2,1 g (53 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) in 50 mL Tetrahydrofuran dosiert.

Zum Reaktionsgemisch wurde eine Lösung von 25,3 g (88,4 mmol) 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin in 86 mL Tetrahydrofuran bei 20-25°C innerhalb 15 min zugegeben und es wurde 14 h nachgerührt.

Zur Aufarbeitung wurde mit 70 mL einer 25%igen Natriumsulfit Lösung und 140 mL Toluol versetzt. Die organische Phase wurde dreimal mit je 140 mL Wasser gewaschen, auf ca. 80 g im Vakuum aufkonzentriert, mit 40 mL n-Heptan versetzt und 1,5 h bei 20°C nachgerührt. Es wurde filtriert, zweimal mit je 25 mL n-Heptan gewaschen und bei 40°C im Vakuum getrocknet. Man erhielt 14.5 g der Titelverbindung **(I-10-A)** mit 100 Fl% Reinheit. Dies entsprach einer Ausbeute von 80,8%.

Größerer Maßstab:

Eine Lösung von 80,0 g (409,8 mmol) 1-(Cyclopropylsulfanyl)-4-nitrobenzol **(I-1-A)** und 69,5 g (614,6 mmol) 2,2,2-Trifluoracetamid in 320 mL THF wurden bei 0-5°C innerhalb 45 min zu einer Suspension von 14,8 g (368,8 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) in 360 mL THF zudosiert. Anschließend wurde eine Lösung von 175,7 g (614,6 mmol) 1,3,-Dibrom-5,5-dimehylhydantoin in 550 mL THF bei 0-5°C innerhalb von 45 min zugegeben. Es wurde auf 20°C aufgetaut und 14 h stehen gelassen.

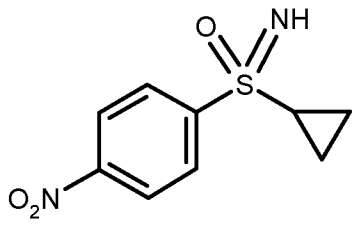
Zur Aufarbeitung wurden 560 mL einer 10%igen Zitronensäure-Lösung. und 1,1 L Toluol zugegeben. Die organische Phase wurde mit 560 mL einer 25%igen Natriumsulfit-Lösung und dreimal mit je 640 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde im Vakuum auf ca. 750 g aufkonzentriert und mit 525 g n-Heptan versetzt. Es wurde 1h bei Raumtemperatur nachgerührt, abgesaugt und mit 50 mL eines 1:1 Gemisches Toluol / Heptan gewaschen. Nach Trocknung im Vakuum erhielt man 90,7g (72% Ausbeute) der Titelverbindung **(I-10-A)** mit 99,1 Fl% Reinheit.

HPLC-Methode A: Retentionszeit für **(I-10-A)**: 14.8 min.

MS (CI): $[M+H]^+ = 307$, $[M+NH_4]^+ = 324$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 - 1.19 (m, 1 H) 1.21 - 1.38 (m, 3 H) 3.03 - 3.15 (m, 1 H) 8.13 - 8.23 (m, 2 H) 8.42 - 8.54 (m, 2 H).

Herstellung von 1-(S-Cyclopropylsulfonimidoyl)-4-nitrobenzol (I-11-A)



(I-11-A)

Zu einer Lösung von 100,0 g (326,5 mmol) **(I-10-A)** in 850 mL Methanol, 130 mL Tetramethylensulfon (Sulfolan) und 590 mL Wasser wurden 341,2 g (555,1 mmol) Kaliumperoxomonosulfat (Oxone®)verteilt über acht Portionen bei 25°C zugegeben. Nach jeder Zugabe wurde der pH-Wert mit einer 47%igen wässrigen Kaliumcarbonat Lösung auf pH 10 eingestellt. In Summe wurde ca. 350 mL Kaliumcarbonat Lösung verbraucht. Der Umsatz war nach einer Stunde bei 25°C vollständig.

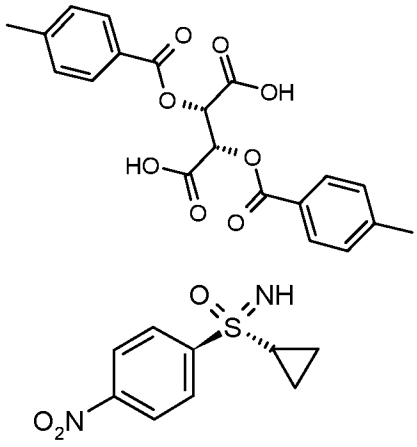
Es wurde 960 mL Dichlormethan zugegeben und 1 h bei 20°C gerührt. Es wurde abgesaugt und der Rückstand wurde zweimal mit je 400 mL Dichlormethan gewaschen. Die vereinigte organische Phase wurde mit 400 mL einer 10%igen, wässrigen Natriumsulfit Lösung und viermal mit je 1 L Wasser gewaschen. Nach Trennung der Phasen wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und auf ca. 450 g aufkonzentriert. Es wurde 100 mL n-Heptan zugegeben, im Vakuum auf ca. 400 mL aufkonzentriert und eine Stunde bei 0-5°C nachgerührt. Es wurde abgesaugt und der Rückstand wurde zweimal mit je 100 mL kaltem n-Heptan gewaschen. Zum Schluss wurde im Vakuum bei 40°C getrocknet und man erhielt 68,5 g (92,8 %) der Titelverbindung **(I-11-A)** mit einer Reinheit von 100 Fl%.

HPLC-Methode A: Retentionszeit für **(I-11-A)**: 9.5 min

MS (CI): $[M+H]^+ = 227$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.86 - 1.06 (m, 3 H) 1.15 (dt, *J*=9.96, 4.19 Hz, 1 H) 2.69 - 2.88 (m, 1 H) 4.65 (s, breit, 1 H) 8.15 (d, *J*=8.80 Hz, 2 H) 8.41 (d, *J*=8.56 Hz, 2 H).

Herstellung von (2S,3S)-2,3-Bis[(4-methylbenzoyl)oxy]butandisäure-N-[(R)-cyclopropyl(4-nitrophenyl)oxido-lambda^6-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamid(1:1) (I-11-A-R-D-Tol-Tart.)



(I-11-A-R-D-Tol-Tart.)

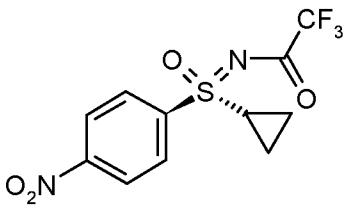
Zu einer Suspension von 64,9 g (286,8 mmol) **(I-11-A)** in 1.3 L Acetonitril wurde bei 20°C 116,4 g (301,2 mmol) Di-p-toluoyl-D-weinsäure gegeben und es wurde 16 h bei 20°C gerührt. Es wurde abgesaugt und zweimal mit je 90 mL Acetonitril gewaschen. Man trocknete im Vakuum bei 40°C bis zur Trockne und erhielt 71,1 g **(I-11-A-R-D-Tol-Tart**.) Dies entsprach einer Ausbeute von 40,4%.

HPLC-Methode A: Retentionszeit für **(I-11-A-D-Tart)**: 9,6 min (36,2%) & 14,7 min (63,8%).
HPLC-Methode B (L159-16EE): Chiralpak IC (Firma DAICEL) Länge: 250 mm, Innendurchmesser: 4.6 mm, Korngröße: 5 µm, Gradient: 1:1 n-Heptan/ i-Propanol isokratisch; Fluss: 1,0 mL /min, Detektion bei 252 nm, T = 35°C
Retentionszeit für R-Enantiomer: 9.3 min; Retentionszeit für S-Enantiomer: 8.4 min; Enantiomerenüberschuss (ee): 99.6%.

MS (ES+): $[M+H]^+$ = 227; MS (ES-): $[M-H]^-$ = 385

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.91 - 1.06 (m, 3 H) 1.10 - 1.20 (m, 1 H) 2.41 (s, 6 H) 2.72 - 2.84 (m, 1 H) 4.64 (s, breit, 1 H) 5.82 (s, 2 H) 7.40 (d, *J*=8.07 Hz, 4 H) 7.90 (d, *J*=8.07 Hz, 4 H) 8.09 - 8.20 (m, 2 H) 8.33 - 8.52 (m, 2 H) 13.85 (s, breit, 2H).

Herstellung von N-[(R)-Cyclopropyl(4-nitrophenyl)oxido-lambda^6-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamid (I-3-A-R)



(I-3-A-R)

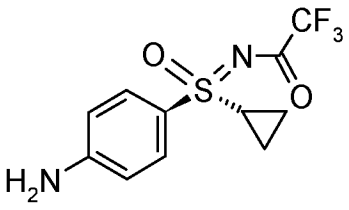
Eine Lösung von 72.1 g (117,7 mmol) **(I-11-A-R-D-Tol-Tart.)** in 720 mL Dichlormethan wurde 60 min mit einer Lösung von 24,4 g Kaliumcarbonat in 350 mL Wasser bei 20°C verrührt. Die wässrige Phase wurde mit 360 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigte organische Phase wurde mit 720 mL Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Es wurde filtriert und das Filtrat wurde mit 49 mL (353,1 mmol) Triethylamin und anschließend mit 49,9 mL (353,1 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid innerhalb von 40 min bei 20-25°C versetzt. Es wurde 10 min nachgerührt und dann auf 1,1 L einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat Lösung dosiert. Nach Trennung der Phasen wurde mit 1,0 L Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in 120 mL *i*-Propanol aufgenommen und die entstehende Suspension wurde 1 Stunde bei 0-5°C gerührt. Es wurde filtriert und der Rückstand wurde zweimal mit je 30 mL kaltem iso-Propanol gewaschen. Es wurde bei 40°C im Vakuum getrocknet und man erhielt 27,3 g (75%) **(I-3-A-R.).**

HPLC-Methode A: Retentionszeit für **(I-3-A-R)**: 16,4 min (99,6%).
HPLC-Methode C (L159-10EE): Chiralpak IC (Firma DAICEL) Länge: 250 mm, Innendurchmesser: 4.6 mm, Korngröße: 5 µm, Gradient: 1:1 n-Heptan/ Ethanol isokratisch; Fluss: 1,0 mL /min, Detektion bei 240 nm, T = 35°C
Retentionszeit für R-Enantiomer **(I-3-A-R):** 4.5 min; Retentionszeit für S-Enantiomer: 3.7 min; Enantiomerenüberschuss (ee): 100%.

MS (DCI): $[M+H]^+ = 323$, $[M+NH_4]^+ = 340$

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.11 - 1.29 (m, 1 H) 1.36 - 1.52 (m, 2 H) 1.74 - 1.88 (m, 1 H) 2.69 - 2.89 (m, 1 H) 8.14 (d, *J*=8.80 Hz, 2 H) 8.47 (d, *J*=8.80 Hz, 2 H).

Herstellung von N-[(R)-(4-Aminophenyl)(cyclopropyl)oxido-lambda^6-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamid (I-4-A-R):



I-4-A-R

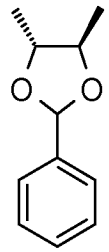
Eine Suspension von 40,0 g (124,1 mmol) **(I-3-A-R)** und 10,0 g Palladium auf Kohle (Pd/C: 5% Pd, 1% Fe, 55% Wasser) in 800 mL Methanol wurde sieben Stunden bei 2,5 bar hydriert. Es wurde über Kieselgur filtriert und zweimal mit je 200 mL Methanol nachgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum aufkonzentriert und anschließend wurde 800 mL Wasser zugegeben. Man rührte ein Stunde, filtrierte ab und wusch zweimal mit je 400 mL Wasser. Die Kristalle wurden bei 40°C im Vakuum getrocknet. Man erhielt 33,4 g (292,3 mmol) des gewünschten Anilins **(I-4-A-R)**. Dies entsprach einer Ausbeute von 92%.

HPLC-Methode A: Retentionszeit für **(I-4-A-R)**: 14,4 min (96,1%).
HPLC-Methode C: Retentionszeit für R-Enantiomer **(I-4-A-R):** 13,7 min; Retentionszeit für S-Enantiomer: 12,2 min; Enantiomerenüberschuss (ee): 100%.

MS (DCI): $[M+H]^+ = 293$, $[M+NH_4]^+ = 310$

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.00 - 1.16 (m, 1 H) 1.17 - 1.40 (m, 2 H) 1.56 - 1.71 (m, 1 H) 2.74 (tt, *J*=7.79, 4.92 Hz, 1 H) 4.33 (br. s., 2 H) 6.67 - 6.79 (m, 2 H) 7.58 - 7.74 (m, 2 H).

Herstellung von (4R,5R)-4,5-dimethyl-2-phenyl-1,3-Dioxolane (I-12-A)



I-12-A

Eine Lösung von 300 g (3.33 mol) 2R,3R-Butandiol, 422 g (2,78 mol) Benzaldehyddimethylacetal und 7,0 g (27,7 mmol) Pyridinium-p-Toluolsulfonat in 1,2 L Toluol wurde auf 50°C erwärmt. Bei 600-800 mbar wurde innerhalb von 3 Stunden ca. 400 mL Destillat abgenommen. Es wurde abgekühlt und das Reaktionsgemisch wurde auf 500 mL einer 1M Natronlauge dosiert. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde zweimal mit je 500 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde azeotrop getrocknet, wobei ca. 250 mL Toluol abdestilliert wurden.
Das so erhaltene Produkt in Toluol (1061 g) wurde direkt in der nächsten Stufe eingesetzt. Für die Analytik wurde eine Teilmenge bis zur Trockne eingedampft.

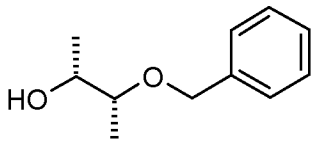
Die Herstellung der Verbindung **(I-12-A)** kann u.a auch literaturgemäß erfolgen (Chemistry Letters **(1995)**, *4*, 263-4; Journal of Organic Chemistry **(2003)**, *68(9)*, 3413-3415, Tetrahedron **(1989)**, *45(2)*, 507-16; Journal of Organic Chemistry **(2005)**, *70(20)*, 8009-8016; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters **(2006)**, *16(1)*, 186-190; Journal of Organic Chemistry **(1999)**, *64(20)*, 7594-7600).

GC-Methode A: Säule RTX-50 (Fused Silca, 100% Methylphenylpolysiloxan)
Länge: 30 m, Innendurchmesser: 0.32 mm, Filmdicke: 1.0 µm; Fluss: 3 mL/min; Trägergas Wasserstoff; Detektor FID 320°C, Injektortemperatur 280°C; Analysenprogramm: T=80°C, Haltezeit 2 min, Heizrate 10°C/min bis T=300°C, Haltezeit 6 min.
Retentionszeit **(I-12-A)**: 12,1 min (98%), Toluol 3.3 min.

MS (DCI): $[M+H]^+ = 179$

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.30 - 1.35 (m, 3 H) 1.36 - 1.41 (m, 3 H) 3.74 - 3.87 (m, 2 H) 5.94 (s, 1 H) 7.32 - 7.41 (m, 3 H) 7.49 (dd, *J*=7.70, 1.83 Hz, 2 H).

Herstellung von (2R,3R)- 3-(Phenylmethoxy)-2-Butanol (I-5-A)



I-5-A

Die aus der Vorstufe erhaltene toluolische Lösung von **(I-12-A)** wurde geteilt und in zwei Ansätzen weiter umgesetzt:
Es wurden 530 g der **(I-12-A)** Lösung mit 500 mL Toluol verdünnt, auf 55°C erwärmt und innerhalb von einer Stunde mit 2.2 L einer 1,5 M Diisobutylaluminium Lösung in Toluol versetzt. Es wurde drei Stunden bei 50-60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde innerhalb einer Stunde bei 20-25°C auf eine Suspension von 500 g Natriumsulfat-Decahydrat in 500 mL Toluol dosiert. Es wurde filtriert, zehnmal mit je 500 mL Toluol nachgewaschen. Die vereinigte organische Phase wurde über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert. Man erhielt 230 g (1,27 mol) **(I-5-A)** in einer Teilumsetzung. Dies entsprach einer Ausbeute von ca. 76% über zwei Stufen.

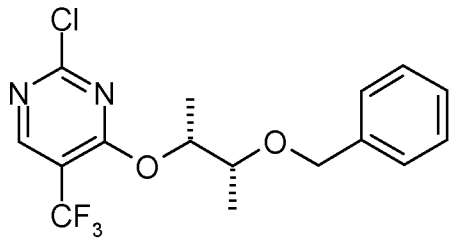
Die Herstellung der Verbindung **(I-5-A)** kann u.a auch literaturgemäß erfolgen:
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters **(2006)**, *16(1)*, 186-190; EP 1291336A2; Journal of the American Chemical Society **(1997)**, *119(19)*, 4541-4542; Journal of Organic Chemistry **(1990)**, *55(10)*, 3129-37.

HPLC-Methode A: Retentionszeit **(I-5-A)**: 12,5 min (97,4%).

MS (EI+): $[M+H]^+ = 181$

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.16 (t, J=5.99 Hz, 6 H) 2.77 (d, J=2.69 Hz, 1 H) 3.25 - 3.36 (m, 1 H) 3.61 (quind, J=6.54, 6.54, 6.54, 6.54, 2.69 Hz, 1 H) 4.43 (d, J=11.49 Hz, 1 H) 4.66 (d, J=11.49 Hz, 1 H) 7.26 - 7.38 (m, 5 H).

Herstellung von 4-{[(2R,3R)-3-(Benzyloxy)butan-2-yl]oxy}-2-chlor-5-(trifluormethyl)pyrimidin (I-7-A)



I-7-A

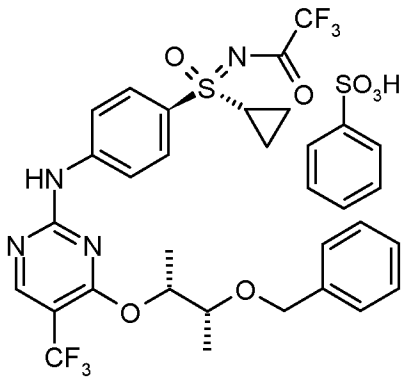
Zu einer Lösung von 140,4 g (647,3 mmol) 2,4-Dichlor-5-(trifluormethyl)pyrimidin und 122,5 g (679,6 mmol) **(I-5-A)** in 1,0 L THF wurde bei -35°C innerhalb 30 min 680 mL einer 1 M Lithiumhexamethyldilsilazid zudosiert. Es wurde drei Stunden bei -30°C gerührt. Es wurde auf 0°C erwärmt und innerhalb von 15 min mit 1,0 L Wasser versetzt. Man gab 1,0 L Essigester zu, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit 300 mL Essigester extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde im Vakuum auf ein Volumen von ca. 1,5 L eingeengt und mit 1,0 L Wasser gewaschen. Es wurde über Natriumsulfat getrocknet, über Kieselgur abgesaugt und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 238,4 des Rohprodukts als braunes Öl. Ein zweiter Ansatz im selben Maßstab lieferte weiter 236 g Rohprodukt.
Beide Ansätze wurden vereinigt und in 470 mL Heptan / Essigester 1:1 gelöst. Es wurde über Kieselgel 60 abgesaugt und zweimal mit je 1,0 L Essigester gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden über Kieselgur filtriert, über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel wurden im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde über 15 kg Kieselgel 60 mit n-Heptan/Essigester 15:1 chromatographiert. Man erhielt 171 g **(I-7-A)** (35%) sowie 63 g einer Mischfraktion, die noch 58 Fl% **(I-7-A)** enthielt.

HPLC-Methode A: Retentionszeit **(I-7-A)** (4-Isomer) 21,6 min (95 %).; Retentionszeit des 2-Isomers: 21,0 min

MS (ES-API): $[M+H]^+ = 361$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.16 (d, *J*=6.36 Hz,3 H) 1.32 (d, *J*=6.36 Hz, 3 H) 3.74 (quin, *J*=6.17 Hz, 1 H) 4.46 (d, *J*=11.98 Hz, 1 H) 4.61 (d, *J*=11.98 Hz, 1 H) 5.44 (quin, *J*=6.24 Hz, 1 H) 7.11 - 7.46 (m, 5 H) 8.85 (s, 1 H).

Herstellung von N-[(4-{[4-{[(2R,3R)-3-(benzyloxy)butan-2-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)(cyclopropyl)oxido-lambda^6-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamid Benzolsulfonsäuresalz (1:1) (I-8-A-R-BSA):



I-8-A-R-BSA

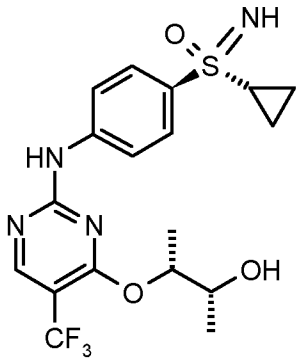
Eine Suspension von 52.0 g (144 mmol) **(I-7-A)**, 42.1 g (144 mmol) **(I-4-A-R)** und 22.8 g (144 mmol) Benzolsulfonsäure in 842 mL Dioxan wurde 16 h bei 20°C gerührt. Anschließend wurde für 19 Stunden auf 55-60°C erwärmt. Zur Isolierung wurde bei 20°C mit Impfkristallen versetzt und mit 1.68 L n-Heptan verdünnt. Es wurde eine Stunde gerührt, abgesaugt, mit 240 mL Dioxan/n-Heptan (1:1) sowie mit 240 mL n-Heptan gewaschen. Es wurde bis zur Gewichtskonstanz im Vakuum bei 40°C getrocknet. Man erhielt 113.7 g (100%) des gewünschten Produkts as beige Kristalle.

HPLC-Methode A: Retentionszeit **(I-8-A-R-BSA)** 22,3 min (94 %); Retentionszeit für das bereits teilentschützte Trifluoracetat-Spaltprodukt 19,1 min (2,4 %).

MS (ES$^+$): $[M+H]^+ = 617$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.10 (m, 2H) 1.19 (m, 3H) 1.34 (m, 3H), 1.45 (m, 1H) 3.38 (m, 1H) 3.77 (m, 1H) 4.49 (d, 1H) 4.60 (d, 1H) 5.52 (m, 1H) 7.30 (m, 7H) 7.60 (m, 2H) 7.92 (m, 2H) 8.09 (m, 2H) 8.63 (m, 1H) 10.71 (m, 1H).

Herstellung von (2R,3R)-3-{[2-{[4-(S-Cyclopropylsulfonimidoyl)phenyl]amino}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-4-yl]oxy}butan-2-ol (Verbindung A)



Verbindung A

Durch eine Suspension von 120 g **(I-8-A-R-BSA)** und 60 g 10% Pd/C in 640 g Methanol wurde 6 h Wasserstoff bei Normaldruck geperlt. Es wurde über Kieselgur und zweimal mit je 100 g Methanol gewaschen. Zum Filtrat wurde 53 g Kaliumcarbonat gegeben und es wurde 1 h bei 20°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 900 g Wasser und 700 g Dichlormethan versetzt. Die wässrige Phase wurde mit 700 g Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit 900 g Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es wurde filtriert und mit 400 g Dichlormethan nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in 10 g Essigester gelöst und mit 125 g n-Heptan versetzt. Es wurde 10 min bei 20°C gerührt und erneut mit 125 g n-Heptan versetzt. Es wurde zwei Stunden bei 20°C gerührt, filtriert, mit einem Gemisch von n-Heptan (70 g)/Essigester (45 g) und mit 100 g n-Heptan gewaschen. Es wurde im Vakuum bis zu Massenkonstanz bei 30°C getrocknet. Man erhielt 47 g (69%) der Zielverbindung.

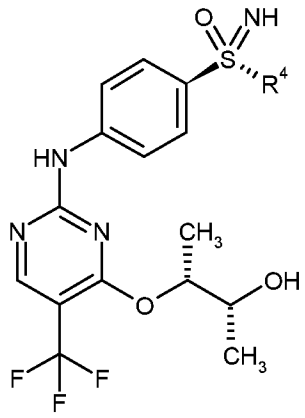
HPLC-Methode A: Retentionszeit **Verbindung A** 14,24 min (100 %).

MS (ESI^+): $[M+H]^+ = 431$

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.92 (m, 3H) 1.10 (m, 4H) 1.30 (d, 3H) 2.62 (m, 1H) 3.85 (m, 1H) 4.08 (s, 1H) 4.91 (d, 1H) 5.31 (m, 1H) 7.83 (d, 2H) 7.94 (d, 2H) 8.59 (s, 1H) 10.50 (m, 1H).

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formal **(I)**



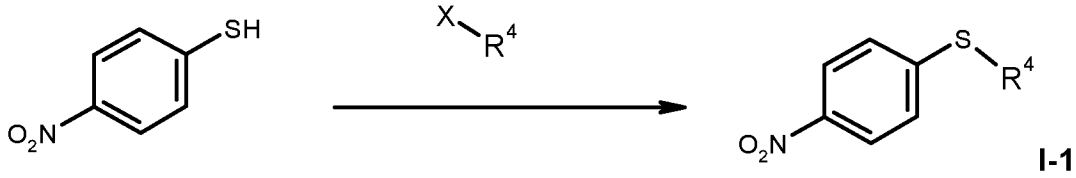
(I),

in der

R^4 für eine C_1-C_6-Alkylgruppe oder einen C_3-C_7-Cycloalkylring steht,

charakterisiert durch mindestens einen der folgenden Schritte:

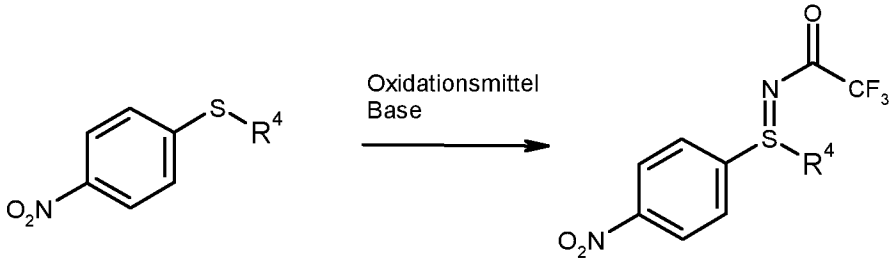
I.a). Alkylierung von 4-Nitrothiophenol in Gegenwart von Kaliumcarbonat in N-Methylpyrrolidinon (NMP) unter Erhalt eines Nitrophenyl-sulfids der Formel **(I-1)**



I-1

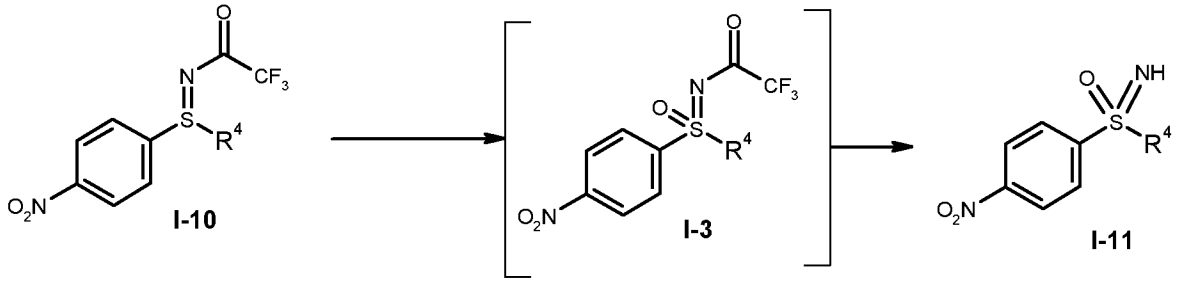
wobei X für Br, Cl, I, O-SO_2-CH_3 oder O-SO_2-(4-Methylphenyl) steht,

I.b). oxidative Aminierung des Nitrophenyl-sulfids der Formel **(I-1)** zu einem Trifluoracetat-geschützten Nitrophenyl-sulfilimin der Formel **(I-10)**

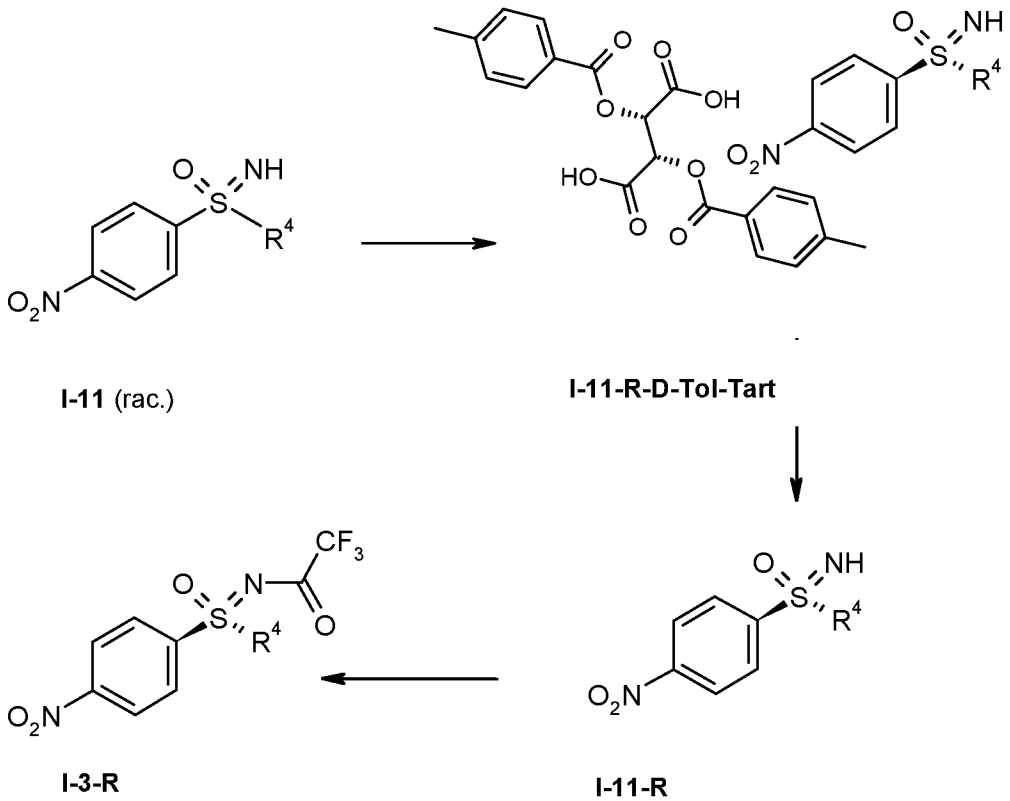


I-1 **I-10**

I.c) Oxidation des Trifluoracetat-geschützten Nitrophenyl-sulfilimins der Formel **(I-10)** zu einem Trifluoracetat-geschützten Nitrophenyl-sulfoximin der Formel **(I-3)** und anschließende Entschützung zu einem Nitrophenyl-sulfoximin der Formel **(I-11)**

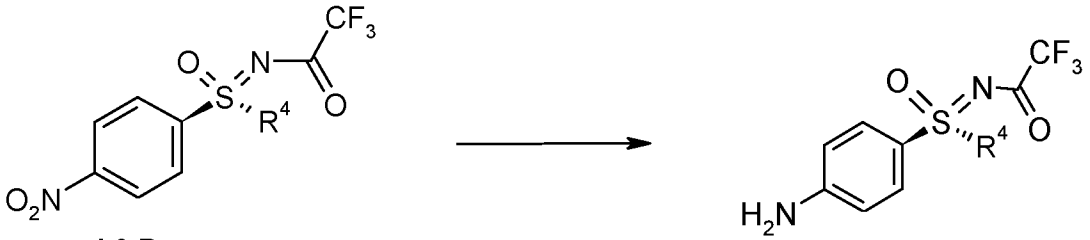


I.d) Racematspaltung eines Nitrophenyl-sulfoximins der Formel **(I-11)** mithilfe von (+)-Di-O-p-toluoyl-D-weinsäure



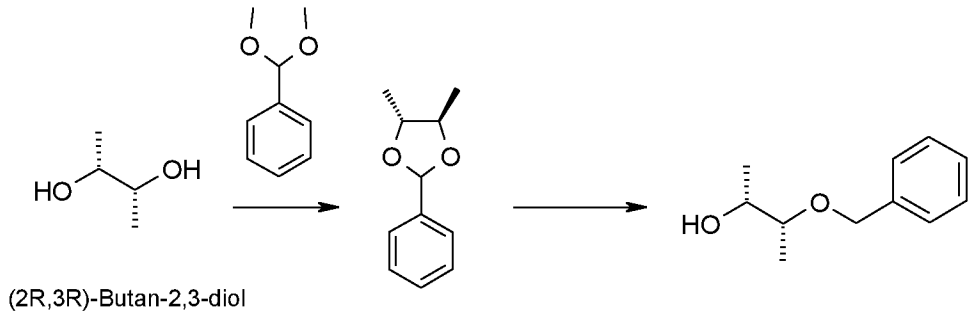
wobei das R-Enantiomer des Nitrophenyl-sulfoximins der Formel **(I-11-R)** anschließend aus den Salzen freigesetzt und die Trifluoracetat-Schutzgruppe wieder eingeführt wird unter Bildung des R-Enantiomers des Trifluoracetat-geschützten Nitrophenyl-sulfoximins der Formel **(I-3-R)**,

I.e) Hydrierung von Trifluoracetat-geschützten Nitrophenyl-sulfoximinen der Formel **(I-3-R)** zu Trifluoracetat-geschützten Anilino-sulfoximinen der Formel **(I-4-R)** mit einem eisendotierten Palladium-Katalysator



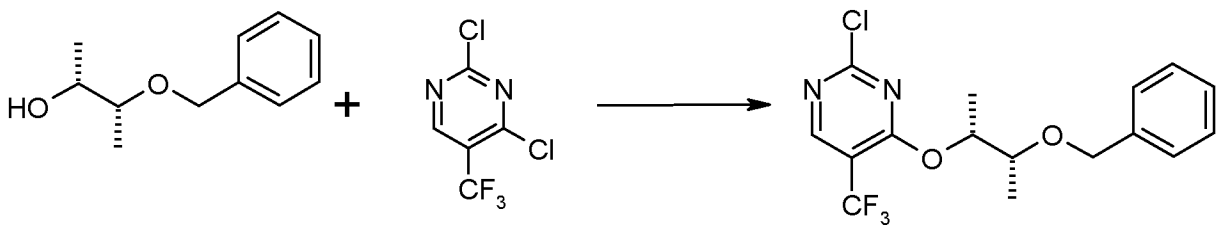
I-3-R **I-4-R**

I.f) Herstellung von (2R,3R)-3-(Benzyloxy)butan-2-ol **(I-5-A)** in einem zweistufigen Prozess über (4R,5R)-4,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3-dioxolan **(I-12-A)**, wobei die erste Stufe mit Pyridinium-p-Toluolsulfonat in Toluol durchgeführt wird und nachfolgend eine Diisobutylaluminiumhydrid Reduktion in Toluol erfolgt,



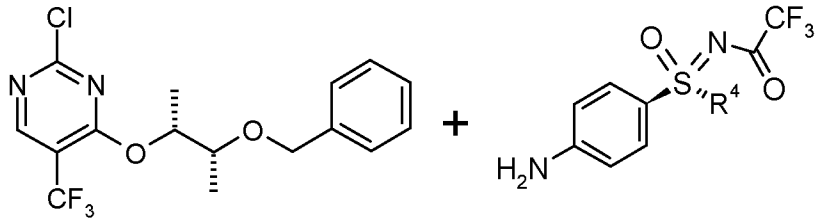
(2R,3R)-Butan-2,3-diol **I-12-A** **I-5-A**

I.g). Kupplung von **(I-5-A)** mit 2,4-Dichlor-5-Trifluormethylpyrimidin unter Erhalt von 4-{[(2R,3R)-3-(Benzyloxy)butan-2-yl]oxy}-2-chlor-5-(trifluormethyl)pyrimidin **(I-7-A)** mit Li-Basen in etherischen Lösungsmitteln

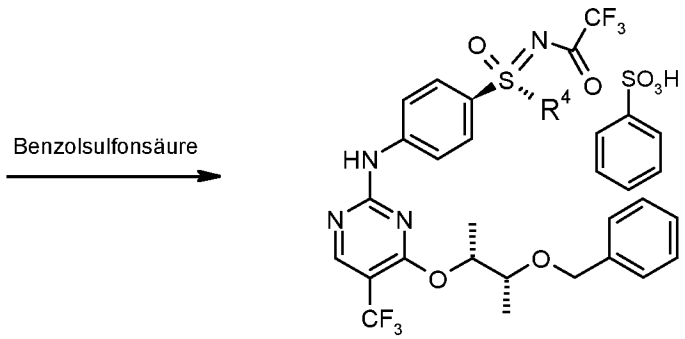


I-5-A 2,4-Dichlor-5-Trifluormethylpyrimidin **I-7-A**

I.h) Herstellung von Benzolsulfonsäuresalzen von zweifach geschützten Anilino-pyrimidinen der Formel **(I-8-R-BSA)** durch benzolsulfonsäurekatalysierte Kupplung von **(I-7-A)** und **(I-4-R)**

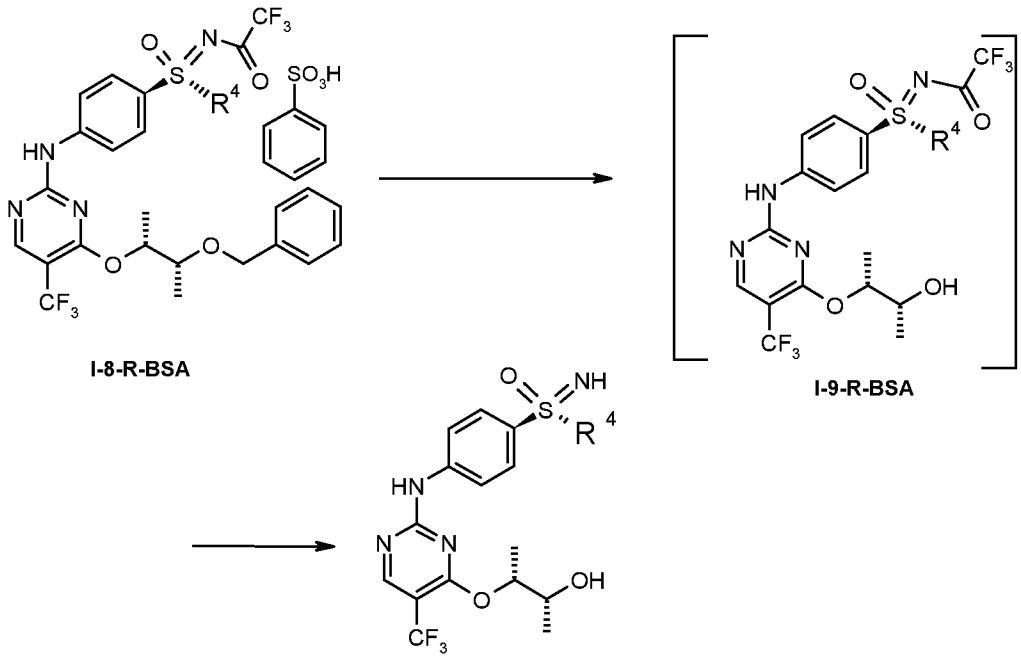


I-7-A **I-4-R**



I-8-R-BSA

I.i) Abspaltung der Schutzgruppen in Benzolsulfonsäuresalzen von zweifach geschützten Anilino-pyrimidinen der Formel **(I-8-R-BSA)** durch Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff in Methanol, sowie durch Behandlung mit Kaliumcarbonat in Methanol unter Erhalt von Verbindungen der Formel **(I)**



I-8-R-BSA **I-9-R-BSA**

(I)

2. Verfahren gemäß Anspruch 1,

wobei in Schritt I.b) 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin als Oxidationsmittel und Trifluoracetamid als Reagenz eingesetzt wird.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1,

wobei in Schritt I.c) die Oxidation mit Kaliumperoxomonosulfat (Oxone®) erfolgt.

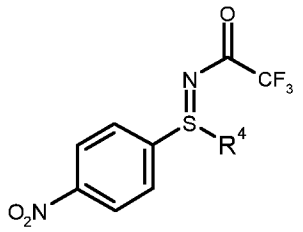
4. Verfahren gemäß Anspruch 1,

wobei in Schritt I.d) das Nitrophenyl-sulfoximin der Formel **(I-11)** mit (+)-Di-O-p-toluoyl-D-weinsäure in Acetonitril oder Proprionitril zur Kristallisation gebracht wird.

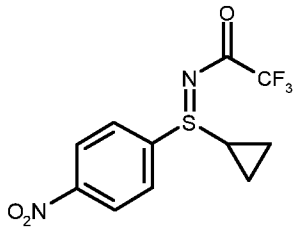
5. Verfahren gemäß Anspruch 1,

wobei in Schritt I.g) als Lithiumbase Lithiumhexamethyldisilazid und als etherisches Lösungsmittel Tetrahydrofuran verwendet wird.

6. Intermediate der Formel **(I-10) und (I-10-A)**



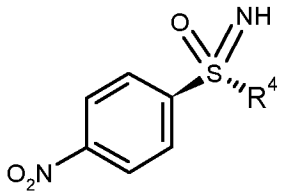
I-10



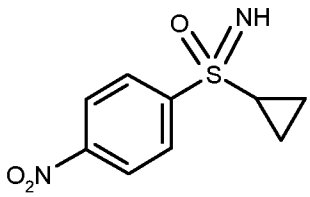
I-10-A

wobei R^4 für eine C_1-C_6-Alkylgruppe oder einen C_3-C_7-Cycloalkylring steht.

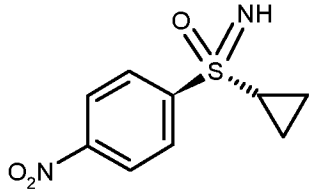
7. Intermediate der Formel **(I-11-R), (I-11-A) und (1-11-A-R)**



I-11-R



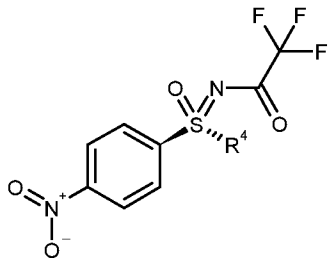
I-11-A



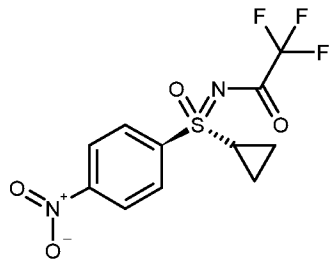
I-11-A-R

wobei R^4 für eine C_1-C_6-Alkylgruppe oder einen C_3-C_7-Cycloalkylring steht.

8. Intermediate der Formel der Formel **(I-3-R)** und **(I-3-A-R)**



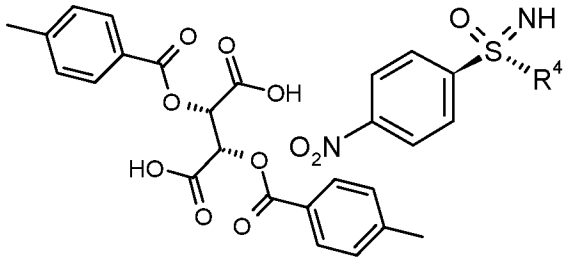
(I-3-R)



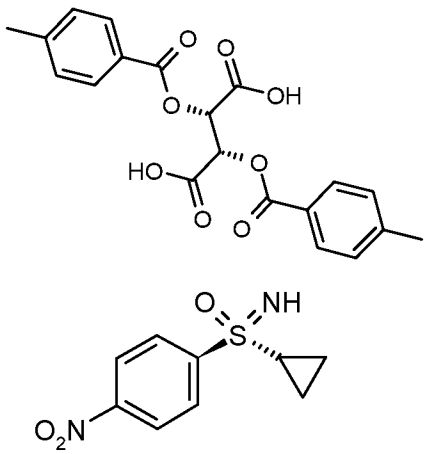
(I-3-A-R)

wobei R^4 für eine C_1-C_6-Alkylgruppe oder einen C_3-C_7-Cycloalkylring steht.

9. Salze der Formel **(I-11-R-D-Tol-Tart.)** von Nitrophenyl-sulfoximinen der Formel **(I-11-R)** mit (+)-Di-O-p-toluoyl-D-weinsäure und das Salz der Formel **(I-11-A-R-D-Tol-Tart.)**



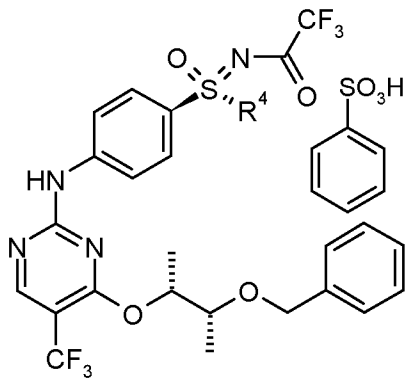
I-11-R-D-Tol-Tart



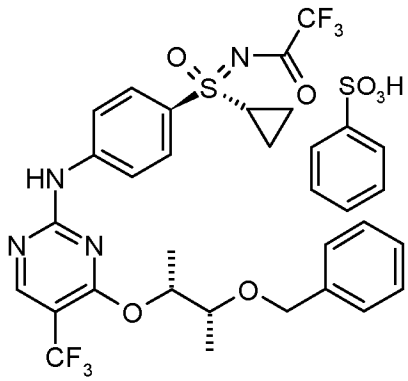
I-11-A-R-D-Tol-Tart

wobei R^4 für eine C_1-C_6-Alkylgruppe oder einen C_3-C_7-Cycloalkylring steht.

10. Intermediate der Formel **(I-8-R-BSA)** und **(I-8-A-R-BSA))**



I-8-R-BSA



I-8-A-R-BSA

wobei R^4 für eine C_1-C_6-Alkylgruppe oder einen C_3-C_7-Cycloalkylring steht.