

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. November 2019 (14.11.2019)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2019/215076 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 401/04 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2019/061535

(22) Internationales Anmeldedatum:
06. Mai 2019 (06.05.2019)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
18171126.8 08. Mai 2018 (08.05.2018) EP

(71) Anmelder: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen
(DE).

(72) Erfinder: JESCHKE, Peter; Kalmüntener Straße 44a,
51467 Bergisch Gladbach (DE). PAZENOK, Sergii; Wip-
perauer Straße 57, 42699 Solingen (DE).

(74) Anwalt: BIP PATENTS; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789
Monheim am Rhein NRW (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN,
KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW,
SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT,
LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI,
SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

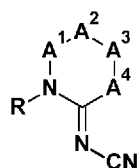
— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG STICKSTOFFHALTIGER HETEROCYCLEN



(57) Abstract: The present invention relates to an improved process for preparing nitrogen-containing, heterocyclic compounds of formula (I).

(I) (57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von stickstoffhaltigen, heterocyclischen Verbindungen der Formel (I)



WO 2019/215076 A1

Verfahren zur Herstellung stickstoffhaltiger Heterocyclen

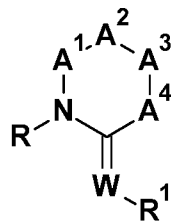
Die vorliegende Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von stickstoffhaltigen, heterocyclischen Verbindungen der weiter unten gezeigten Formel (I).

5 Verbindungen der Formel (I) und ihre pestiziden Eigenschaften sind bereits bekannt geworden (siehe WO 2017/005673 A1 und europäische Patentanmeldung mit der Anmeldenummer 17204401.8).

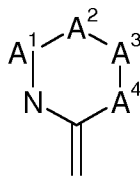
Bisher wurden diese Verbindungen durch eine mehrstufige Synthese in nicht zufriedenstellender Ausbeute erhalten (siehe zum Beispiel die Synthese von [1-[6-Trifluormethyl-pyridin-3-yl]-2-(1*H*)-pyridinylidene]cyanamid, WO 2017/005673 A1). Als Intermediate sind dabei substituierte [1(2*H*), 3'-Bipyridin]-2-thione und deren Herstellung bekannt geworden.

10 Nachteilig bei dem vorbekannten Verfahren ist die unbefriedigende Gesamtausbeute und gegebenenfalls die Isolierung und Reinigung der Intermediate, weil das im präparativen Maßstab mit einem erheblichen zeitlichen Aufwand, Ausbeuteverlust und Kosten verbunden ist.

In WO 2017/005673 A1 ist die Herstellung von Verbindungen der Formel

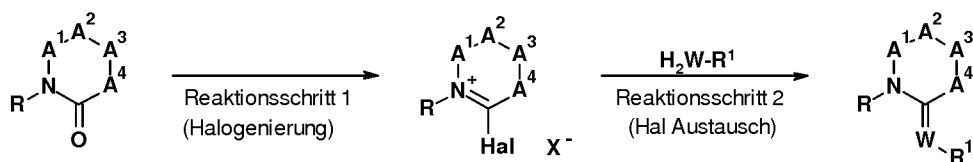


15 beschrieben, in denen die Struktureinheit der Formel



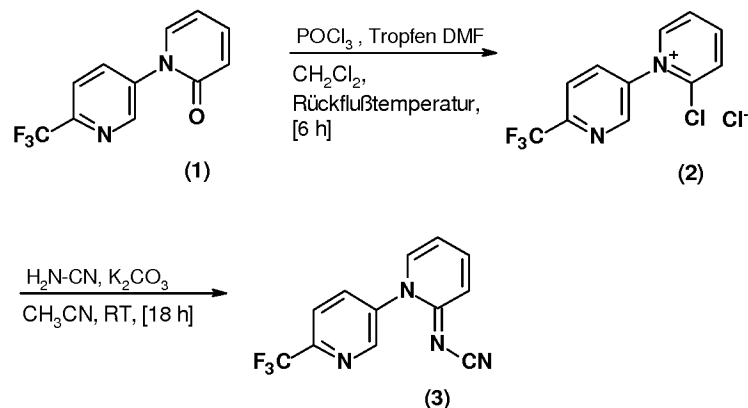
beispielsweise für gegebenenfalls substituiertes 2(1*H*)-Pyridinyliden (z. B. A1, A2, A3, A4 = CH), welches in N-Position mit einem Rest R substituiert ist und worin W-R¹ für die Gruppe =N-CN, steht, durch Austausch des aktivierten Halogens mittels Cyanamid (Schema 1).

20 **Schema 1:**



Konkret beschreibt WO2017/005673 A1 die Herstellung von [1-[6-Trifluormethyl-pyridin-3-yl]-2(1*H*)-pyridinyliden]cyanamid (Verbindung (3)), das ausgehend von 6'-Trifluormethyl-[1(2*H*), 3'-bipyridin]-2-on (1) und Phosphorylchlorid in Gegenwart von *N,N*-Dimethylformamid in Dichlormethan synthetisiert wird (siehe Schema 2).

5 **Schema 2:**



6'-Trifluormethyl-[1(2*H*), 3'-bipyridin]-2-on (1) wird dabei mit der 5-fachen äquimolaren Menge Phosphorylchlorid versetzt und das isolierte 2-Chloro-1-(6-trifluormethyl-pyridin-3-yl)-pyridiniumchlorid (2) wird mit der äquimolaren Menge Cyanamid in Gegenwart von Kaliumcarbonat in Acetonitril umgesetzt. Das gewünschte Produkt (3) wurde in einer Ausbeute von 28 % erhalten.

10

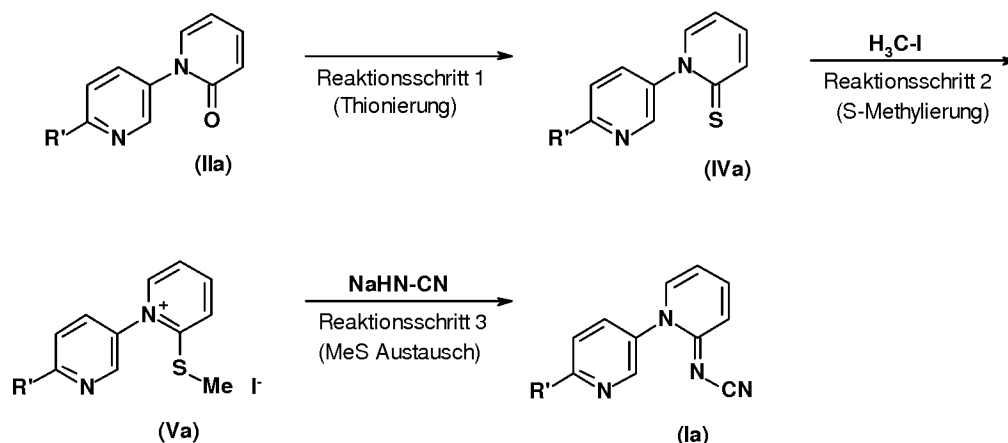
Das in WO2017/005673 A1 beschriebene Verfahren ist nachteilig, da sich das Halogenatom schlecht gegen die nur schwach basische Aminogruppe des Cyanamids austauschen lässt. Dies führt zu der geringen Ausbeute von lediglich 28 %.

In der europäischen Patentanmeldung mit der Anmeldenummer 17204401.8 ist die Herstellung verschiedener Verbindungen der Formel (Ia) durch Austausch der aktivierten Methylthiogruppe mittels Natriumhydrogencyanamid beschrieben (Schema 3).

15

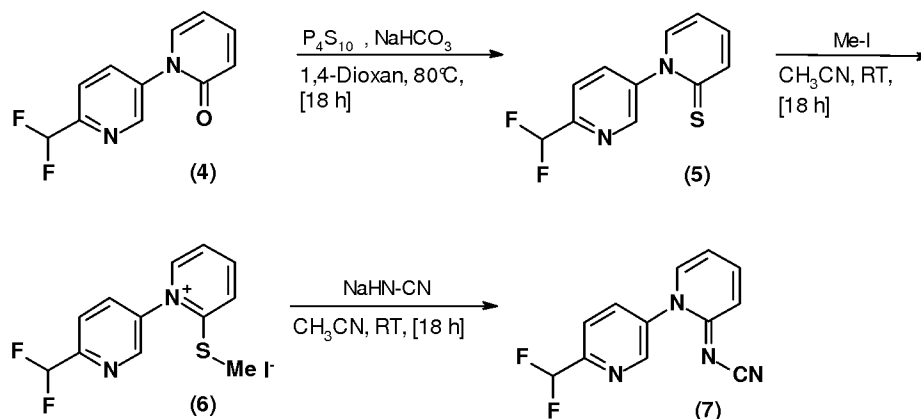
Schema 3:

- 3 -



Konkret wird die Herstellung von [1-[6-Difluormethyl-pyridin-3-yl]-2(1H)-pyridinyliden]cyanamid (Verbindung (7)) beschrieben, das ausgehend von 6'-Difluormethyl-[1(2H), 3'-bipyridin]-2-on und Diphosphorpentasulfid in Gegenwart von Natriumhydrogen-carbonat in 1,4-Dioxan und anschließender S-Methylierung mit Methyljodid in Acetonitril synthetisiert wurde (Schema 4).

Schema 4:



Die Verbindung (4) wurde dabei mit der 10-fachen äquimolaren Menge Natriumhydrogencarbonat versetzt und in Gegenwart der 5-fachen äquimolaren Menge Diphosphorpentasulfid thioniert. Das isolierte und gereinigte 6'-Difluormethyl-[1(2H), 3'-bipyridin]-2-thion (5) wurde danach mit der 10-fachen äquimolaren Menge Methyljodid umgesetzt und das isolierte [1-[6-Difluormethyl-pyridin-3-yl]-2-(methylthio)-pyridinium-iodid (6) wurde anschließend mit der 2-fachen äquimolaren Menge Natriumhydrogencyanamid in Acetonitril umgesetzt. Zunächst wurde das 6'-Difluormethyl-[1(2H), 3'-bipyridin]-2-thion (5) in einer Ausbeute von 68 % erhalten, das dann in einer Ausbeute von 91,5 % zum gewünschten Produkt umgesetzt wurde.

Das in der europäischen Patentanmeldung mit der Anmeldenummer 17204401.8 beschriebene Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (Ia) ist nachteilig, da die Verbindungen der Formel (IVa)

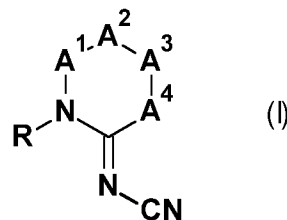
vor der S-Methylierung isoliert und gereinigt werden müssen. Zudem ist die Verwendung von P_4S_{10} aufgrund der Atomökonomie unwirtschaftlich, da sie zu größeren Mengen an Phosphor- und Schwefelhaltigen Abfällen führen kann. Dies resultiert in einem Gesamtausbeuteverlust, die Ausbeute an thionierten Verbindungen betrug lediglich 68 %.

- 5 Darüber hinaus erfordert das in der europäischen Patentanmeldung mit der Anmeldenummer 17204401.8 beschriebene Verfahren die Verwendung des gesundheitsschädlichen Methylodids in einem 10-fachen äquimolaren Überschuss.

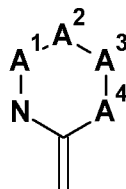
Es bestand daher die Notwendigkeit ein Verfahren zur Herstellung der genannten Verbindungen zu finden, das kostengünstig ist und großtechnisch eingesetzt werden kann. Auch ist es erstrebenswert, diese Verbindungen mit hoher Ausbeute und in hoher Reinheit zu erhalten, so dass sie keiner weiteren komplexen Aufreinigung unterzogen werden müssen.

Es wurde nun ein vereinfachtes Verfahren zur Herstellung bestimmter stickstoffhaltiger, heterocyclischer Verbindungen gefunden, das die Nachteile der bekannten Verfahren vermeidet, einfach und kostengünstig durchzuführen ist und großtechnisch eingesetzt werden kann.

- 15 Die vorliegende Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I)

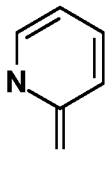


worin die Struktureinheit der Formel

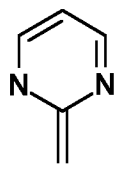


- 20 (α) für einen Rest A aus der Reihe

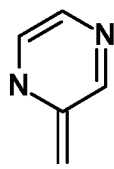
- 5 -



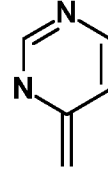
A-1



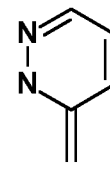
A-2



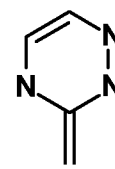
A-3



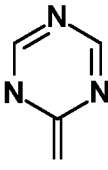
A-4



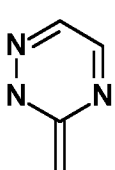
A-5



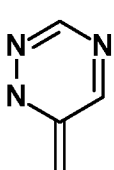
A-6



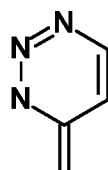
A-7



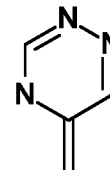
A-8



A-9



A-10



A-11

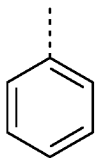
steht, wobei diese Reste m Substituenten X tragen,

X für einen Rest aus der Reihe Halogen, Cyano (CN), Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfoxy, Alkylsulfonyl, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfonyl, Alkoxy-carbonyl, Alkyl-carbonyl, Cycloalkyl-carbonyl steht,

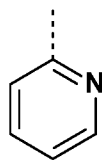
5

m für eine Zahl aus der Reihe 0, 1 und 2 steht,

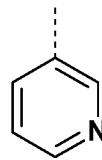
R für einen Rest B aus der Reihe



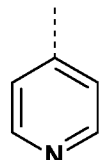
B-1



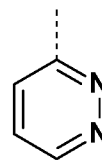
B-2



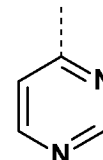
B-3



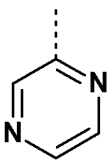
B-4



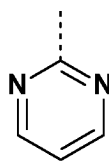
B-5



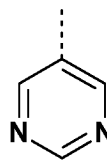
B-6



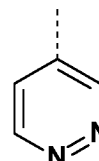
B-7



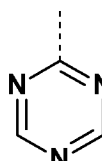
B-8



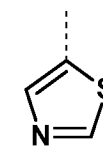
B-9



B-10

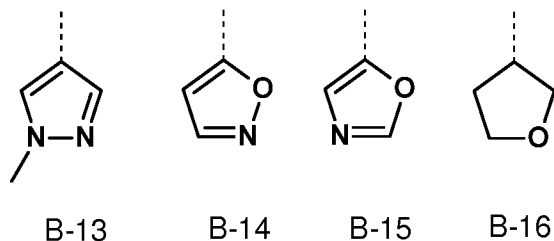


B-11



B-12

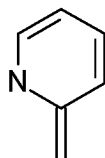
- 6 -



steht, wobei diese Reste n Substituenten Y tragen und die gestrichelte Linie die Bindung zum Stickstoffatom im Rest A bedeutet,

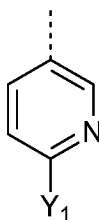
- 5 Y für einen Rest aus der Reihe Halogen, Cyano, Nitro, Amino, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Halogenalkyl, Alkoxy, Halogenalkoxy, Alkylthio, Halogenalkylthio, Alkylsulfoxy, Halogenalkylsulfoxy, Alkylsulfonyl, Halogenalkylsulfonyl, Alkoxy-carbonyl, Alkyl-carbonyl, Cycloalkyl-carbonyl, Alkyl-amino, Dialkyl-amino, Alkyl-amino-sulfonyl, Dialkyl-amino-sulfonyl, Alkyl-amino-carbonyl, Dialkyl-amino-carbonyl, Alkyl-carbonyl-amino, Alkoxyalkyl-carbonyl-amino, Halogenalkyl-carbonyl-amino, jeweils gegebenenfalls substituiertes Aryl und Hetaryl steht,
- 10 n für eine Zahl aus der Reihe 0, 1 und 2 steht, oder

(β) für den Rest



A-1 steht,

R für den Rest

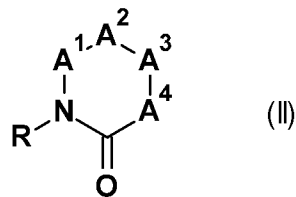


B-3' steht.

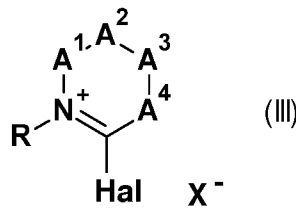
- 15 worin die gestrichelte Linie die Bindung zum Stickstoffatom im Rest $A-1$ bedeutet, und

Y_1 für einen Rest aus der Reihe durch Cyano substituiertes Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy, C_1 - C_4 -Halogenalkylthio, C_1 - C_4 -Halogenalkylsulfonyl, C_1 - C_4 -Halogenalkylsulfonyl, gegebenenfalls durch Halogen substituiertes C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, gegebenenfalls durch Halogen

substituiertes C₁-C₄-Alkylthio-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-Alkylsulfinyl-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-Alkylsulfonyl-C₁-C₄-alkyl und durch Halogen, Cyano, Alkyl oder Halogenalkyl substituiertes Cycloalkyl steht, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man in einem ersten Schritt Verbindungen der Formel (II)



5 in welchen R, A¹, A², A³ und A⁴ die oben genannten Bedeutungen haben, mit Hilfe eines Halogenierungsmittels in Verbindungen der Formel (III)



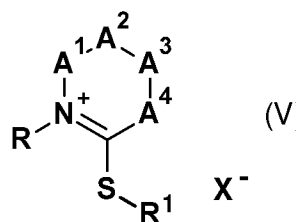
worin Hal für ein Halogenatom und X⁻ für ein Halogenidanion steht,

10 überführt und diese anschließend in einem zweiten Reaktionsschritt mit einem Alkylthiolat der Formel (IV)



worin R¹ für einen Alkylrest steht, und M⁺ für ein Kation steht,

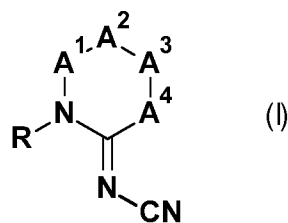
zu Verbindungen der Formel (V)



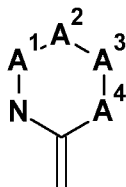
15 umsetzt, und diese anschließend in einem dritten Reaktionsschritt in Gegenwart eines Cyanamids und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt.

Bevorzugt werden Verbindungen der Formel (I)

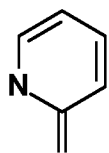
- 8 -



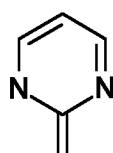
hergestellt, worin die Struktureinheit der Formel



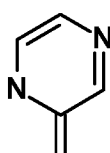
(a) für einen Rest A aus der Reihe



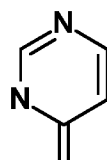
A-1



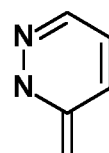
A-2



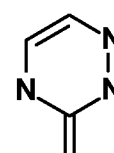
A-3



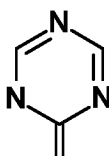
A-4



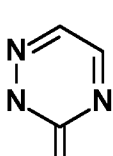
A-5



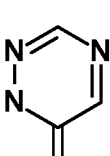
A-6



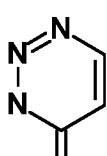
A-7



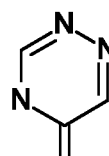
A-8



A-9



A-10



A-11

5

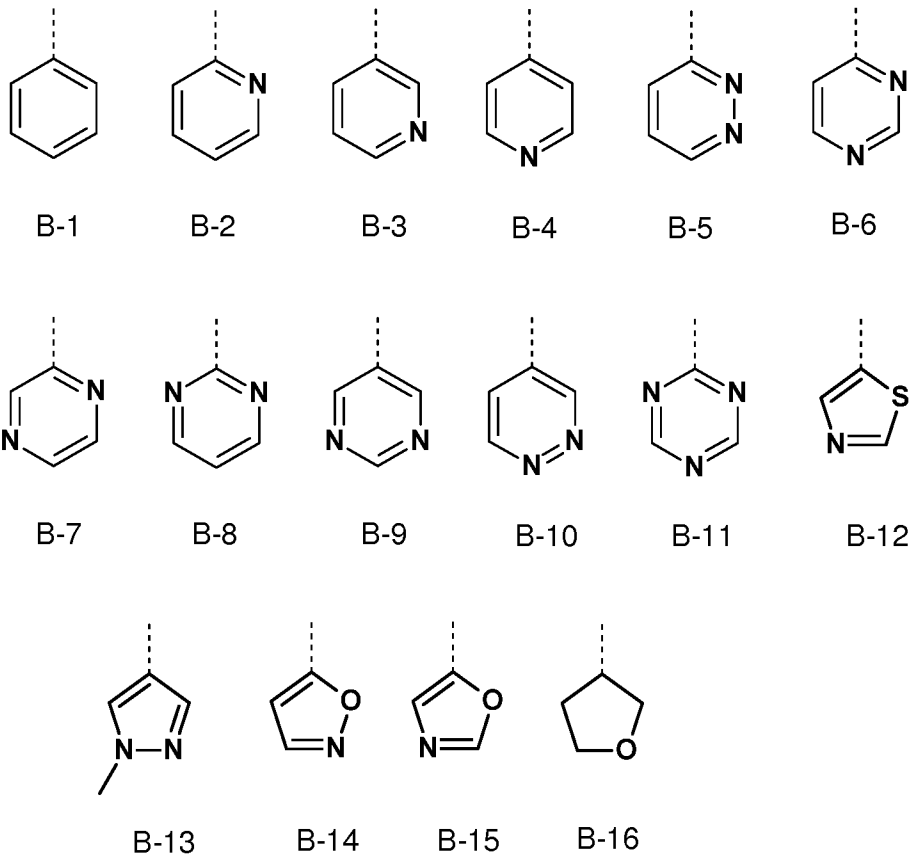
steht, wobei diese Reste m Substituenten X tragen,

X für einen Rest aus der Reihe Halogen, Cyano, Nitro, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylsulfoxyl, C₁-C₄-Alkylsulfonyl, Halogen-C₁-C₄-alkyl, Halogen-C₁-C₄-alkoxy, Halogen-C₁-C₄-alkylthio, Halogen-C₁-C₄-alkylsulfonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, C₁-C₄-Alkyl-carbonyl und C₃-C₆-Cycloalkyl-carbonyl steht,

10

m für eine Zahl aus der Reihe 0, 1 und 2 steht,

R für einen Rest B aus der Reihe



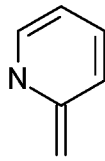
steht, wobei diese Reste n Substituenten Y tragen und die gestrichelte Linie die Bindung zum Stickstoffatom im Rest A bedeutet,

Y für einen Rest aus der Reihe Halogen, Cyano, Nitro, Amino, C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl, C_2 - C_4 -Alkinyl, Halogen- C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Halogen- C_1 - C_4 -alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, Halogen- C_1 - C_4 -alkylthio, C_1 - C_4 -Alkylsulfoxyl, Halogen- C_1 - C_4 -alkylsulfoxyl, C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl, Halogen- C_1 - C_4 -alkylsulfonyl, C_1 - C_4 -Alkoxy-carbonyl, C_1 - C_4 -Alkyl-carbonyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl-carbonyl, C_1 - C_4 -Alkyl-amino, Di-(C_1 - C_4 -alkyl)-amino, C_1 - C_4 -Alkyl-aminosulfonyl, Di-(C_1 - C_4 -alkyl)-aminosulfonyl, C_1 - C_4 -Alkyl-aminocarbonyl, Di-(C_1 - C_4 -alkyl)-aminocarbonyl, C_1 - C_4 -Alkyl-carbonylamino, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl-carbonylamino, Halogen- C_1 - C_4 -alkyl-carbonylamino, jeweils gegebenenfalls substituiertes Aryl und 5- bis 6-gliedriges Hetaryl steht, und

n für eine Zahl aus der Reihe 0, 1 und 2 steht, oder

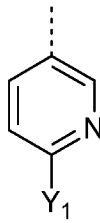
(β) für den Rest

- 10 -



A-1 steht, und

R für den Rest

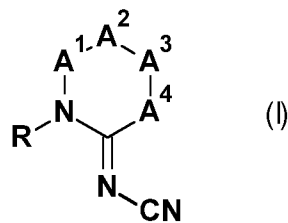


B-3' steht,

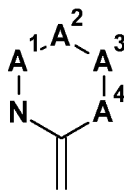
worin

- 5 Y₁ für einen Rest aus der Reihe Cyano-fluormethyl, Cyano-difluormethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Difluormethylthio, Trifluormethylthio, Difluormethylsulfinyl, Trifluormethylsulfinyl, Difluormethylsulfonyl, Trifluormethylsulfonyl, H₃C-O-F₂C, H₃C-S-F₂C, H₃C-S(O)-F₂C, H₃C-O₂S-F₂C, H₃C-S-H₂C, H₃C-S(O)-H₂C, H₃C-O₂S-H₂C, 1-Fluorocyclopropyl, 1-Cyanocyclopropyl und 1-
- 10 Trifluormethylcyclopropyl steht.

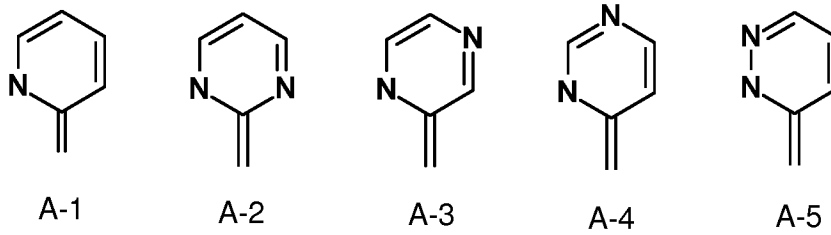
Besonders bevorzugt werden Verbindungen der Formel (I)



hergestellt, worin die Struktureinheit der Formel



(α) für einen Rest A aus der Reihe

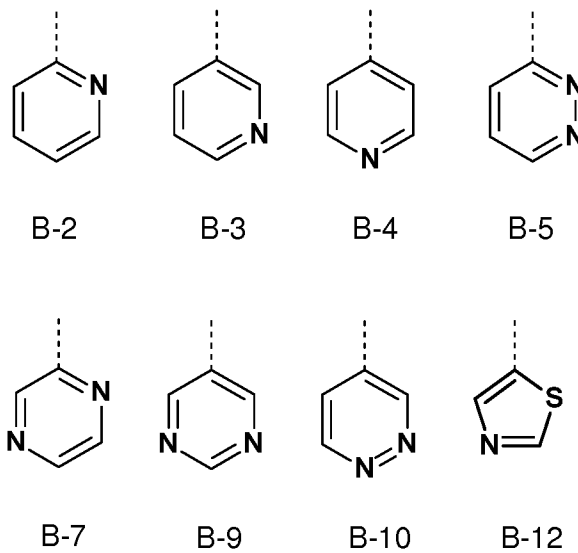


steht, wobei diese Reste m Substituenten X tragen,

X für einen Rest aus der Reihe Halogen, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, Halogen-C₁-C₄-alkyl, steht,

5 m für eine Zahl aus der Reihe 0, 1 und 2 steht,

R für einen Rest B aus der Reihe



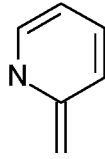
10 wobei diese Reste n Substituenten Y tragen und die gestrichelte Linie die Bindung zum Stickstoffatom im Rest A bedeutet,

Y für einen Rest aus der Reihe Halogen, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, Halogen-C₁-C₄-alkyl, Halogen-C₁-C₄-alkoxy, Halogen-C₁-C₄-alkylthio, C₁-C₄-Alkylsulfoxy, Halogen-C₁-C₄-alkylsulfoxy, C₁-C₄-Alkylsulfonyl, Halogen-C₁-C₄-alkylsulfonyl, gegebenenfalls mit einem Substituenten aus der Reihe Halogen, Cyano, C₁-C₄-Alkyl,

15 Halogen-C₁-C₄-alkyl, Halogen-C₁-C₄-alkoxy, Halogen-C₁-C₄-alkylthio, C₁-C₄-Alkylsulfoxy, Halogen-C₁-C₄-alkylsulfoxy, C₁-C₄-Alkylsulfonyl, Halogen-C₁-C₄-alkylsulfonyl substituiertes 5-gliedriges Hetaryl, wobei Hetaryl beispielsweise N-Pyrazolyl, N-Imidazolyl oder N-1,2,4-Triazolyl bedeutet, steht, und

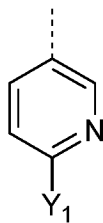
n für eine Zahl aus der Reihe 0, 1 und 2 steht, oder

(β) für den Rest



A-1 steht, und

R für den Rest

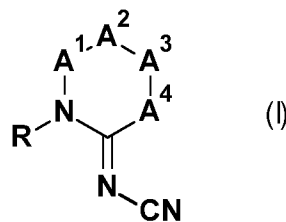


5 B-3' steht,

worin

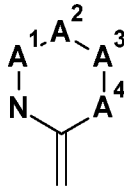
Y₁ für einen Rest aus der Reihe Cyano-fluormethyl, Cyano-difluormethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Difluormethylthio, Trifluormethylthio, Difluormethylsulfinyl, Trifluormethylsulfinyl, Difluormethylsulfonyl, Trifluormethylsulfonyl, H₃C-O-F₂C, H₃C-S-F₂C, H₃C-S(O)-F₂C, H₃C-O₂S-F₂C, H₃C-S-H₂C, H₃C-S(O)-H₂C, H₃C-O₂S-H₂C, 1-Fluorocyclopropyl, 1-Cyanocyclopropyl und 1-Trifluormethylcyclopropyl steht.

Ganz besonders bevorzugt werden Verbindungen der Formel (I)

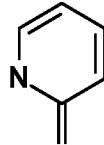


15 hergestellt, worin die Struktureinheit der Formel

- 13 -



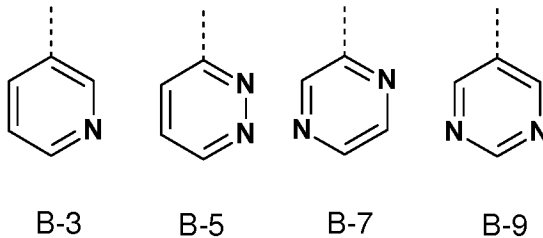
(α) für den Rest A-1



A-1

steht, wobei dieser Reste m Substituenten X trägt,

- 5 X für einen Rest aus der Reihe Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl und Difluormethyl steht,
 m für eine Zahl aus der Reihe 0, 1 und 2 steht,
 R für einen Rest aus der Reihe

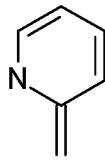


steht, wobei diese Reste n Substituenten Y tragen und die gestrichelte Linie die Bindung zum Stickstoffatom im Rest A bedeutet,

- 10 Y für einen Rest aus der Reihe Fluor, Chlor, Brom oder Iod, Cyano, Methyl, Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Difluorchlormethyl, Difluorbrommethyl, 2,2-Difluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, Pentafluorethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Difluormethylthio, Trifluormethylthio, Difluormethylsulfinyl, Trifluormethylsulfinyl, Difluormethylsulfonyl, Trifluormethylsulfonyl, N-Triazolyl und N-Pyrazolyl, das gegebenenfalls mit einem Substituenten aus der Reihe Fluor, Chlor, Iod, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy und Methylthio substituiert ist, steht,

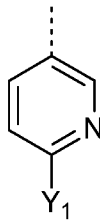
n für eine Zahl aus der Reihe 0, 1 und 2 steht, oder

(β) für den Rest



A-1 steht, und

R für den Rest

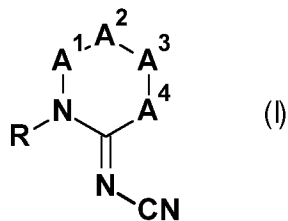


B-3' steht,

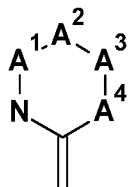
worin

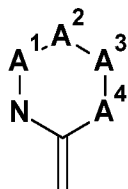
- 5 Y₁ für einen Rest aus der Reihe Cyano-fluormethyl, Cyano-difluormethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Difluormethylthio, Trifluormethylthio, Difluormethylsulfinyl, Trifluormethylsulfinyl, Difluormethylsulfonyl, Trifluormethylsulfonyl, H₃C-O-F₂C, H₃C-S-F₂C, H₃C-S(O)-F₂C, H₃C-O₂S-F₂C, H₃C-S-H₂C, H₃C-S(O)-H₂C, H₃C-O₂S-H₂C, 1-Fluorocyclopropyl, 1-Cyanocyclopropyl und 1-
10 Trifluormethylcyclopropyl steht.

Auch ganz besonders bevorzugt werden Verbindungen der Formel (I)



hergestellt, worin die Struktureinheit der Formel





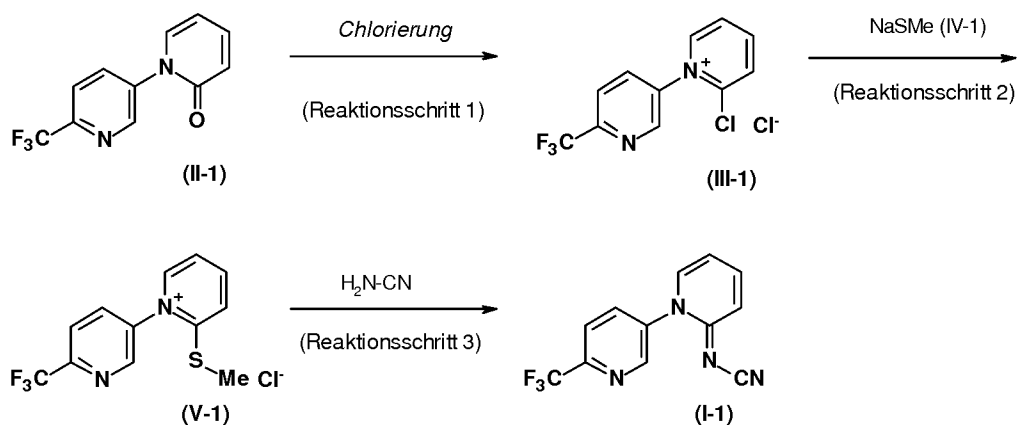
und R die oben genannten Bedeutungen. Hal steht für ein Halogenatom wie Chlor oder Brom. X⁻ steht für ein Halogenidion wie Chlorid oder Bromid. M⁺ steht für Natrium⁺, Kalium⁺, Caesium⁺, ½ Calcium⁺⁺ oder für ein Tetramethylammonium-ion, Tetraethylammonium-ion oder ein Tetraphenylphosphonium-ion. R¹ steht für C₁-C₆ Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, oder für Benzyl.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren reagieren die Verbindungen der Formel (II) in einem ersten Reaktionsschritt in Gegenwart eines geeigneten Halogenierungsmittels unter Bildung von aktivierten Halogenverbindungen der Formel (III), die dann in einem zweiten Reaktionsschritt zu Verbindungen der Formel (V) umgesetzt werden, die anschließend in einem dritten Reaktionsschritt zu Verbindungen der Formel (I) reagieren.

Die Verbindungen der Formel (II), in denen R, A₁, A₂, A₃ und A₄ die oben genannten Bedeutungen haben, und ihre Herstellung sind bekannt (vgl. WO 2017/005673 A1 und europäische Patentanmeldung mit der Anmeldenummer 17204401.8).

Wird beim erfindungsgemäßen Verfahren als Verbindung der Formel (II) 6'-Trifluormethyl-[1(2H), 3'-bipyridin]-2-on (A₁, A₂, A₃, A₄ = CH; R = 6-Trifluormethyl-pyridin-3-yl) (II-1) eingesetzt, so entsteht durch Umsetzung mit einem Chlorierungsreagenz zunächst 2-Chlor-1-(6-trifluormethyl-pyridin-3-yl)-pyridinium-chlorid (III-1) (Hal = Cl, X⁻ = Cl⁻), das im zweiten Reaktionsschritt, beispielsweise mit Natriummethylthiolat (IV-1), zu [1-[6-Trifluormethyl-pyridin-3-yl]-2-(methylthio)-pyridinium-chlorid (V-1) (X⁻ = Cl⁻) reagiert. Die nachfolgende Reaktion mit Cyanamid führt zu [1-[6-Trifluormethyl-pyridin-3-yl]-2(1H)-pyridinyliden]-cyanamid (R = 6-Trifluormethyl-pyridin-3-yl; A₁, A₂, A₃, A₄ = CH) der Formel (I-1) (Schema 6, vgl. Herstellungsbeispiel 1).

Schema 6



Reaktionsschritt 1

Erfindungsgemäß wird die Aktivierung (Halogenierung, Reaktionsschritt 1) mit Halogenierungsmitteln wie Thionylchlorid, Phosgen, Diphosgen, Triphosgen, Oxalylchlorid, Phosphorylchlorid, Phosphorpentachlorid und Phosphorylbromid durchgeführt. Bevorzugt werden Phosphorylchlorid und Thionylchlorid. Bei Verwendung von Phosphorylbromid oder Phosphorpentabromid werden die entsprechenden substituierten Pyridiniumbromide ($X^- = Br^-$) gebildet. Der Halogenierungsschritt wird durch Zusatz von Katalysatoren beschleunigt. Geeignete Katalysatoren sind *N,N*-Dimethylformamid, *N,N*-Dibutylformamid, Pyridin oder Picolin. Der Reaktionsschritt 1 wird in der Regel unter Normaldruck durchgeführt. Es ist auch möglich die Reaktion unter Druck durchzuführen z. B. bei der Verwendung von Phosgen oder Thionylchlorid. Im Reaktionsschritt 1 kann das molare Verhältnis des verwendeten Halogenierungsmittels zur Verbindung der Formel (II) beispielsweise im Bereich von etwa 12 bis etwa 1 liegen. Vorzugsweise liegt es im Bereich von etwa 10 bis etwa 2, besonders bevorzugt im Bereich von etwa 6 bis 2. Der Einsatz größerer Mengen an Halogenierungsmittel ist grundsätzlich möglich, jedoch in der Regel unwirtschaftlich.

Geeignete Lösungs- bzw. Verdünnungsmittel für den Reaktionsschritt 1 sind Methylenchlorid, Dichlorethan, Chloroform, Toluol, Chlorbenzol, Isopropylacetat und Acetonitril.

Der Reaktionsschritt 1 wird gewöhnlich in einem Temperaturbereich von 20 °C bis 120 °C und gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungs- oder Verdünnungsmittel durchgeführt. Vorzugsweise wird die Umsetzung bei etwa 80 °C ohne Lösungs- oder Verdünnungsmittel durchgeführt.

Reaktionsschritt 2

Im zweiten Reaktionsschritt werden die Verbindungen der Formel (III) durch Umsetzung mit Alkylthiolaten der Formel (IV) zu Verbindungen der Formel (V) umgesetzt.

Im Reaktionsschritt 2 kann das molare Verhältnis des Alkylthiolats (IV) zu der Halogenverbindung der Formel (III) im Bereich von etwa 6 bis etwa 1 liegen. Vorzugsweise liegt es im Bereich von etwa 4,5 bis etwa 1,5, besonders bevorzugt im Bereich von etwa 3,5 bis 2. Der Einsatz größerer Mengen an Alkylthiolat (IV) ist grundsätzlich möglich, jedoch in der Regel unwirtschaftlich.

- 5 Geeignete Alkylthiolate sind Natrium-methyl- oder ethylthiolate (z.B. NaSMe, NaSEt), Kalium-methyl- oder ethylthiolate (z. B. KSMe, KSEt) oder PhCH₂SNa. Es ist auch möglich die Thioverbindungen (R¹SH) in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriummethylat oder Natriummethylat, Natrium- oder Kalium-*tert*-butanolate einzusetzen. Alkylthiole und Alkylthiolate sind kommerziell erhältlich. Im Reaktionsschritt 2 kann das molare Verhältnis des Alkylthiolats (IV) zu der
- 10 Base im Bereich von etwa 1 bis 0,5 liegen. Vorzugsweise werden die Basen und Alkylthiolate in stöchiometrischen Mengen eingesetzt.

Die Dauer der Reaktion für den Reaktionsschritt 2 liegt im Bereich von etwa 2 bis etwa 25 Stunden, vorzugsweise im Bereich von 4 bis 20 Stunden.

- Der Reaktionsschritt 2 wird gewöhnlich in einem Temperaturbereich von 0 °C bis 40 °C durchgeführt.
- 15 Vorzugsweise wird die Umsetzung bei Raumtemperatur in einem Lösungs- oder Verdünnungsmittel durchgeführt.

Reaktionsschritt 3

- Im Reaktionsschritt 3 kann das molare Verhältnis des Cyanamids zu der Verbindung der Formel (V) im Bereich von etwa 5 bis etwa 1 liegen. Vorzugsweise liegt es im Bereich von etwa 4 bis etwa 1,5,
- 20 besonders bevorzugt im Bereich von etwa 3 bis 2. Der Einsatz größerer Mengen an Cyanamid ist grundsätzlich möglich, jedoch in der Regel unwirtschaftlich.

- Der Reaktionsschritt 3 wird in der Regel in Gegenwart einer Base durchgeführt. Geeignet sind anorganische Basen wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Lithiumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Caesiumcarbonat, Caesiumhydroxid,
- 25 Natriumacetat, Kaliumacetat, Natriummethanolat, Natriummethanolat, Natrium-*tert*-butanolat, Kalium-*tert*-butanolat oder Kaliumfluorid oder organische Basen wie Trialkylamine, Pyridine, Alkylpyridine (Picoline), Phosphazene und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecene (DBUs). Bevorzugt sind Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Kaliumacetat und Natriummethanolat,

- In der Stufe 3 wird Cyanamid der Formel NH₂CN eingesetzt. Es ist auch möglich Natrium- oder
- 30 Kaliumhydrogencyanamide (NaNHCN oder KNHCN) separat herzustellen und ohne zusätzliche Base im Reaktionsschritt 3 einzusetzen.

Der Reaktionsschritt 3 wird gewöhnlich in einem Temperaturbereich von 0 °C bis 40 °C durchgeführt. Vorzugsweise wird die Umsetzung bei Raumtemperatur in einem Lösungs- oder Verdünnungsmittel durchgeführt.

5 Als geeignete Lösungs- oder Verdünnungsmittel für die Reaktionsschritte 1, 2 und 3 kommen alle unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel in Betracht, beispielsweise aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe (wie Petrolether, Toluol), halogenierte Kohlenwasserstoffe (wie
10 Chlortoluol, Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan), Ether (wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan), Ester (wie Essigsäureethylester oder -methylester), Nitrokohlenwasserstoffe (wie Nitromethan, Nitroethan, Nitrobenzol), Nitrile (wie Acetonitril, Benzonitril), Amide (wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamide, N-Methyl-formanilid, N-Methylpyrrolidon, Hexamethylphosphorsäure-triamid) sowie Dimethylsulfoxid oder Wasser oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Bevorzugte Lösungs- bzw. Verdünnungsmittel für den Reaktionsschritt 1 sind Methylenchlorid, Dichlorethan, Chloroform, Toluol, Chlorbenzol, Isopropylacetat, Tetrahydrofuran und Acetonitril.

15 Die Reaktionsdauer der Reaktion für den Reaktionsschritt 3 liegt im Bereich von etwa 1 bis etwa 4 Stunden. Eine längere Reaktionsdauer ist möglich, jedoch wirtschaftlich in der Regel nicht sinnvoll.

Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wird das Lösungs- oder Verdünnungsmittel abgetrennt und der verbleibende Rückstand mit Wasser verrührt. Die Verbindungen der Formel (I) können anschließend isoliert werden, beispielsweise durch Abtrennen der ausgefallenen Kristalle (vgl. Herstellungsbeispiel 1)
20 oder durch chromatographische Reinigung.

Die Verbindungen der Formel (I) werden mit dem erfindungsgemäßen Verfahren mit guten Ausbeuten und in hoher Reinheit erhalten. Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren können signifikant bessere Ausbeuten erzielt werden als mit den in WO 2017/005673 A1 bzw. der europäischen Patentanmeldung mit der Anmeldenummer 17204401.8 beschriebenen Verfahren.

25 Es wurde weiter gefunden, dass sich das erfindungsgemäße Verfahren in einer bevorzugten Ausführungsform als Eintopfverfahren durchführen lässt. Dabei werden die Zwischenprodukte der Formeln (III) und (V) nicht isoliert und gegebenenfalls gereinigt. Es ist auch möglich, das Verfahren so durchzuführen, dass man das Zwischenprodukt der Formel (III) isoliert, nicht aber das Zwischenprodukt der Formel (V). Es ist auch möglich, das Verfahren so durchzuführen, dass man das Zwischenprodukt
30 der Formel (III) nicht isoliert, wohl aber das Zwischenprodukt der Formel (V).

Erläuterung der Verfahren und Zwischenprodukte

Die Produkte wurden mittels $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie und/oder LC/MS (Liquid Chromatography Mass Spectrometry) charakterisiert.

Die Bestimmung der logP Werte erfolgte gemäß OECD Guideline 117 (EC Directive 92/69/EEC) durch
5 HPLC (High Performance Liquid Chromatography) an reversed-phase (RP) Säulen (C18), mit nachfolgenden Methoden:

[a] Die Bestimmung mit der LC-MS im sauren Bereich erfolgt bei pH 2,7 mit 0,1 % wässriger Ameisensäure und Acetonitril (enthält 0,1% Ameisensäure) als Eluenten; linearer Gradient von 10% Acetonitril bis 95% Acetonitril.

10 [b] Die Bestimmung mit der LC-MS im neutralen Bereich erfolgt bei pH 7.8 mit 0,001 molarer wässriger Ammoniumhydrogencarbonat-Lösung und Acetonitril als Eluenten; linearer Gradient von 10 % Acetonitril bis 95 % Acetonitril.

Die Eichung erfolgt mit unverzweigten Alkan-2-onen (mit 3 bis 16 Kohlenstoffatomen), deren logP-Werte bekannt sind (Bestimmung der logP-Werte anhand der Retentionszeiten durch lineare
15 Interpolation zwischen zwei aufeinander folgenden Alkanonen).

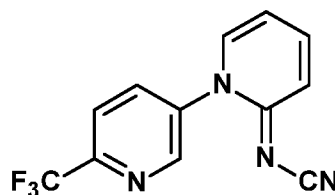
Die NMR-Spektren wurden mit einem Bruker Avance 400, ausgestattet mit einem Durchflussprobenkopf (60 μl Volumen), bestimmt. In Einzelfällen wurden die NMR Spektren mit einem Bruker Avance II 600 gemessen.

Beispiele:

20 Die vorliegende Erfindung wird anhand der nachfolgenden Beispiele näher erläutert, ohne die Erfindung dabei auf diese einzuschränken.

Beispiel 1: (erfindungsgemäß)

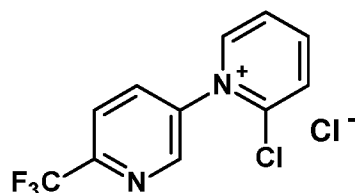
[1-[6-Trifluormethyl-pyridin-3-yl]-2-(1*H*)-pyridinylidene]cyanamid (I-1)



25 **Schritt 1:** Synthese von Verbindungen der Formel (III)

2-Chlor-1-(6-trifluormethyl-pyridin-3-yl)-pyridinium-chlorid (III-1)

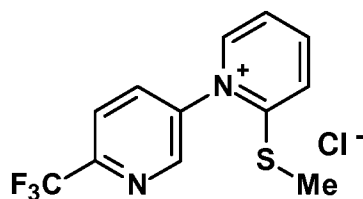
- 21 -



1,0 g (4,16 mmol) 6'-Trifluormethyl-[1(2*H*),3'-bipyridin]-2-on (II-1) (zur. Herstellung vgl. WO 2017/005673 A1) wurden mit 4,93 g (32,18 mmol; 3,0 ml) Phosphorylchlorid 1,5 Stunden bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt und das
 5 erhaltene 2-Chloro-1-(6-trifluormethyl-pyridin-3-yl)-pyridinium-chlorid (II-1) gemäß Schritt 2 direkt weiter umgesetzt.

Schritt 2: Synthese von Verbindungen der Formel (V)

[1-[6-Trifluormethyl-pyridin-3-yl]-2-(methylthio)-pyridinium-chlorid (V-1)]



10 1,23 g (4,16 mmol) 2-Chloro-1-(6-trifluormethyl-pyridin-3-yl)-pyridinium-chlorid (III-1) wurden in 20 ml Acetonitril vorgelegt, mit 0,87 g (12,48 mmol) Natriummethylthiolat (IV-1) versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz ohne Isolierung des gebildeten [1-[6-Trifluormethyl-pyridin-3-yl]-2-(methylthio)-pyridinium-chlorids (V-1) gemäß Schritt 3 direkt weiter umgesetzt.

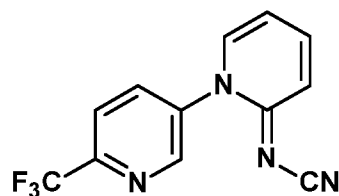
15 **Schritt 3: [1-[6-Trifluormethyl-pyridin-3-yl]-2(1*H*)-pyridinylidene]cyanamid (I-1)**

1,28 g (4,16 mmol) [1-[6-Trifluormethyl-pyridin-3-yl]-2-(methylthio)-pyridinium-chlorid (V-1) aus Schritt 2, gelöst in 20 ml Acetonitril, wurden mit 0,53 g (8,31 mmol) Natriumhydrogencyanamid versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Reaktionsansatz im Vakuum eingeeengt und der verbleibende Rückstand mit Wasser verrührt. Die ausgefallenen Kristalle
 20 wurden abgetrennt und getrocknet. Man erhielt 981 mg (93,1 % Reinheit, 89,27 % Ausbeute) [1-[6-Trifluormethyl-pyridin-3-yl]-2(1*H*)-pyridinylidene]cyanamid (I-1).

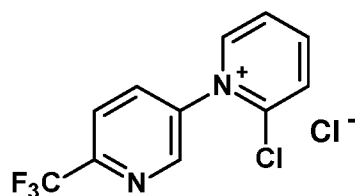
Beispiel 2: (beschrieben in WO 2017/005673 A1)

[1-[6-Trifluormethyl-pyridin-3-yl]-2-(1*H*)-pyridinylidene]cyanamid (3)

- 22 -



Synthese des 2-Chlor-1-(6-trifluormethyl-pyridin-3-yl)-pyridinium-chlorids (2)



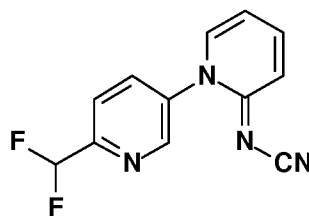
Zu 1,0 g (4,16 mmol) 6'-Trifluormethyl-[1(2*H*),3'-bipyridin]-2-on (1), gelöst in 40 ml Dichlormethan, wurden nacheinander 1,9 ml (20,8 mmol) Phosphorylchlorid und ein Tropfen *N,N*-Dimethylformamid gegeben. Danach wurde das Reaktionsgemisch 6 Stunden unter Rückflußtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz im Vakuum bis zur Trockne eingengt und das isolierte 2-Chlor-1-(6-trifluormethyl-pyridin-3-yl)-pyridinium-chlorid (2) gemäß Schritt 3 direkt weiter umgesetzt.

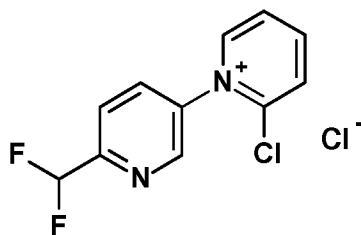
Synthese des [1-[6-Trifluormethyl-pyridin-3-yl]-2(1*H*)-pyridinylidene]cyanamids (3)

1,2 g (4,16 mmol) 2-Chlor-1-(6-trifluormethyl-pyridin-3-yl)-pyridinium-chlorid (2) wurden in 80 ml Acetonitril verrührt, mit 192,4 mg (4,57 mmol) Cyanamid sowie 661,1 mg (4,78 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und ca. 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden die ausgefallenen Salze abfiltriert. Anschließend wurde der gesamte Reaktionsansatz im Vakuum eingengt und das zurückbleibende Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan – Aceton Gradient) gereinigt. Man erhielt 310 mg (99,04 % Reinheit, 28,2 % Ausbeute) [1-[6-Trifluormethyl-pyridin-3-yl]-2(1*H*)-pyridinylidene]cyanamid.

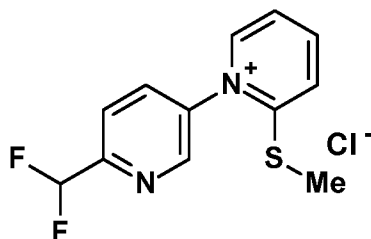
Beispiel 3: (erfindungsgemäß)

[1-[6-Difluormethyl-pyridin-3-yl]-2-(1*H*)-pyridinylidene]cyanamid (I-2)



Schritt 1: Synthese von Verbindungen der Formel (III)**2-Chlor-1-(6-difluormethyl-pyridin-3-yl)-pyridinium-chlorid (III-2)**

1,08 g (4,87 mmol) 6'-Difluormethyl-[1(2*H*),3'-bipyridin]-2-on (II-2) (zur. Herstellung vgl. europäischer Patentanmeldung mit der Anmeldenummer 17204401.8) wurden mit 5,77 g (37,65 mmol; 3,0 ml) Phosphorylchlorid 1,5 Stunden bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt und man erhielt 1,35 g (99,9 % der Theorie) 2-Chloro-1-(6-difluormethyl-pyridin-3-yl)-pyridinium-chlorid (III-2), das gemäß Schritt 2 direkt weiter umgesetzt wurde.

10 **Schritt 2: Synthese von Verbindungen der Formel (V)****[1-[6-Difluormethyl-pyridin-3-yl]-2-(methylthio)-pyridinium-chlorid (V-2)**

1,35 g (4,87 mmol) 2-Chloro-1-(6-difluormethyl-pyridin-3-yl)-pyridinium-chlorid (III-2) wurden in 30 ml Acetonitril vorgelegt, mit 0,68 g (9,73 mmol) Natriummethylthiolat (IV-1) versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration des Reaktionsansatzes wurde eingeeengt und die gebildeten 1,41 g (99,8% der Theorie) [1-[6-Difluormethyl-pyridin-3-yl]-2-(methylthio)-pyridinium-chlorid (V-2) gemäß Schritt 3 direkt weiter umgesetzt.

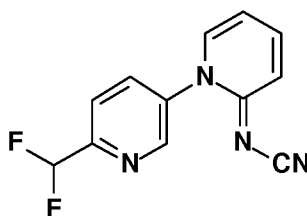
Schritt 3: [1-[6-Difluormethyl-pyridin-3-yl]-2(1*H*)-pyridinylidene]cyanamid (I-2)

1,40 g (4,86 mmol) [1-[6-Difluormethyl-pyridin-3-yl]-2-(methylthio)-pyridinium-chlorid (V-2) aus Schritt 2, gelöst in 15 ml Acetonitril, wurden mit 0,62 g (8,31 mmol) Natriumhydrogencyanamid versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Reaktionsansatz im

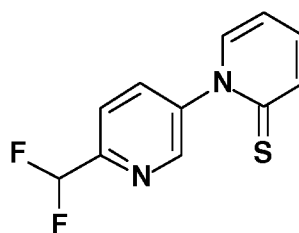
Vakuum eingeengt und der verbleibende Rückstand auf Kieselgur gezogen und mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan – Aceton Gradient) gereinigt. Man erhielt 510 mg (99,4 % Reinheit, 42,3 % Ausbeute) [1-[6-Difluormethyl-pyridin-3-yl]-2-(1*H*)-pyridinylidene]cyanamid (I-2).

- 5 **Beispiel 4:** (beschrieben in der europäischen Patentanmeldung mit der Anmeldenummer 17204401.8)

[1-[6-Difluormethyl-pyridin-3-yl]-2-(1*H*)-pyridinylidene]cyanamid (7)

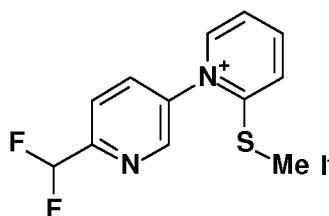


Synthese des 6'-Difluormethyl-[1(2*H*), 3'-bipyridin]-2-thions (5)



- 10 1,20 g (5,4 mmol) 6'-Difluormethyl-[1(2*H*), 3'-bipyridin]-2-on (4) und 4,53 g (54,0 mmol) Natriumhydrogencarbonat wurden in 40 ml 1,4-Dioxan verrührt. Nach Zugabe von 6,00 g (27,0 mmol) Diphosphorpentasulfid wurde der Reaktionsansatz ca. 18 Stunden bei 80 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Reaktionsansatz nach dem Abkühlen über Celite filtriert, es wurde mit Dichlormethan nachgespült und im Vakuum bis zur Trockne eingeengt. Der verbleibende Rückstand wurde mittels
- 15 Säulenchromatographie an Kieselgel (Gradient: Cyclohexan-Aceton) gereinigt. Man erhielt 0,88 g (68,3 % der Theorie) 6'-Difluormethyl-[1(2*H*), 3'-bipyridin]-2-thion (5).

Synthese des [1-[6-Difluormethyl-pyridin-3-yl]-2-(methylthio)-pyridinium-iodids (6)



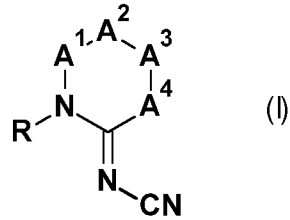
850,0 mg (3,5 mmol) 6'-Difluormethyl-[1(2H), 3'-bipyridin]-2-thion (5) wurden in 50 ml Acetonitril vorgelegt, mit 5063,6 mg (35,6 mmol) Iodmethan versetzt und ca. 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Kontrolle mittels LC-MS zeigte, dass die Reaktion beendet war. Anschließend wurde der Reaktionsansatz im Vakuum eingeengt und das verbleibende Rohprodukt (6) ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt umgesetzt.

Synthese des [1-[6-Difluormethyl-pyridin-3-yl]-2-(1H)-pyridinylidene]cyanamids (7)

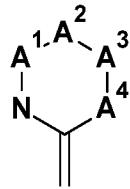
Zu 1330,6 mg (3,5 mmol) [1-[6-Difluormethyl-pyridin-3-yl]-2-(methylthio)-pyridinium-iodid (6), gelöst in 50 ml Acetonitril, wurden 448,1 mg (7,0 mmol) Natriumhydrogencyanamid gegeben. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Reaktionsansatz filtriert, die organische Phase im Vakuum eingeengt und der verbleibende Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel Gradient: Cyclohexan : Aceton Gradient). Man erhielt 789,0 mg (91,5 % der Theorie) [1-[6-Difluormethyl-pyridin-3-yl]-2(1H)-pyridinylidene]cyanamid (7).

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I)

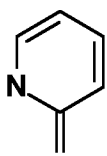


worin die Struktureinheit der Formel

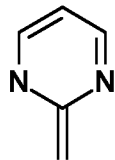


5

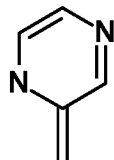
(α) für einen Rest A aus der Reihe



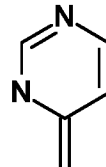
A-1



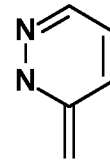
A-2



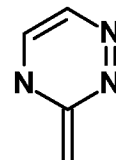
A-3



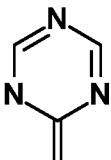
A-4



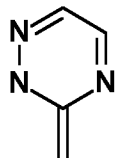
A-5



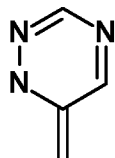
A-6



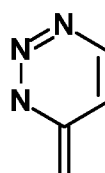
A-7



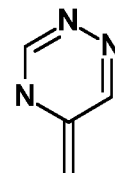
A-8



A-9



A-10



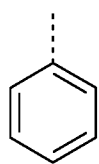
A-11

steht, wobei diese Reste m Substituenten X tragen,

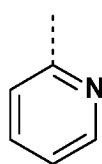
X für einen Rest aus der Reihe Halogen, Cyano (CN), Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfoxy, Alkylsulfonyl, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfonyl, Alkoxy-carbonyl, Alkyl-carbonyl, Cycloalkyl-carbonyl steht,

m für eine Zahl aus der Reihe 0, 1 und 2 steht,

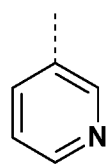
R für einen Rest B aus der Reihe



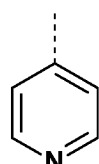
B-1



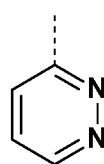
B-2



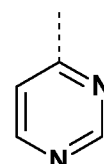
B-3



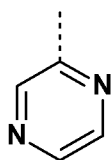
B-4



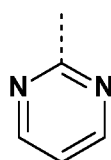
B-5



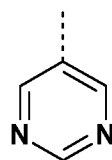
B-6



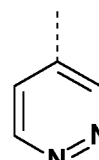
B-7



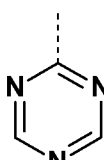
B-8



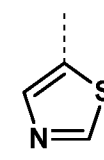
B-9



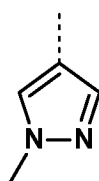
B-10



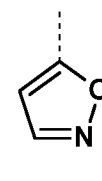
B-11



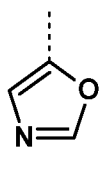
B-12



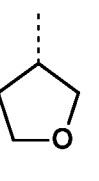
B-13



B-14



B-15



B-16

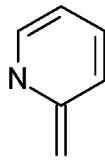
5 steht, wobei diese Reste n Substituenten Y tragen und die gestrichelte Linie die Bindung zum Stickstoffatom im Rest A bedeutet,

Y für einen Rest aus der Reihe Halogen, Cyano, Nitro, Amino, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Halogenalkyl, Alkoxy, Halogenalkoxy, Alkylthio, Halogenalkylthio, Alkylsulfoxy, Halogenalkylsulfoxy, Alkylsulfonyl, Halogenalkylsulfonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyl, 10 Cycloalkylcarbonyl, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylaminosulfonyl, Dialkylaminosulfonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkylcarbonylamino, Alkoxyalkylcarbonylamino, Halogenalkylcarbonylamino, jeweils gegebenenfalls substituiertes Aryl und Hetaryl steht,

n für eine Zahl aus der Reihe 0, 1 und 2 steht, oder

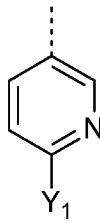
(β) für den Rest

- 28 -



A-1 steht,

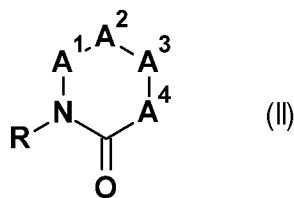
R für den Rest



B-3' steht.

worin die gestrichelte Linie die Bindung zum Stickstoffatom im Rest A-1 bedeutet, und

- 5 Y₁ für einen Rest aus der Reihe durch Cyano substituiertes Halogenalkyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Halogenalkylthio, C₁-C₄-Halogenalkylsulfinyl, C₁-C₄-Halogenalkylsulfonyl, gegebenenfalls durch Halogen substituiertes C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, gegebenenfalls durch Halogen substituiertes C₁-C₄-Alkylthio-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-Alkylsulfinyl-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-Alkylsulfonyl-C₁-C₄-alkyl und durch Halogen, Cyano, Alkyl oder Halogenalkyl substituiertes Cycloalkyl steht,
- 10 das dadurch gekennzeichnet ist, dass man in einem ersten Reaktionsschritt Verbindungen der Formel (II)

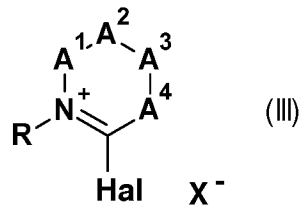


(II)

in welchen R, A¹, A², A³ und A⁴ die oben genannten Bedeutungen haben,

mit Hilfe eines Halogenierungsmittels in Verbindungen der Formel (III)

- 29 -



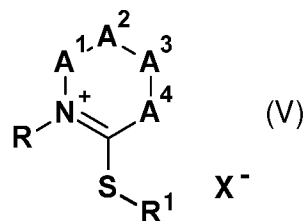
worin Hal für ein Halogenatom und X⁻ für ein Halogenidanion steht,

überführt und diese anschließend in einem zweiten Reaktionsschritt mit einem Alkylthiolat der Formel (IV)

5 R¹-S⁻ M⁺ (IV),

worin R¹ für einen Alkylrest und M⁺ für ein Kation steht,

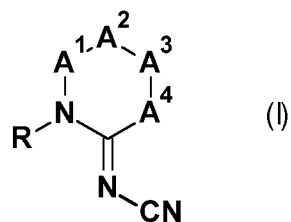
zu Verbindungen der Formel (V)



10 umsetzt, und diese anschließend in einem dritten Reaktionsschritt in Gegenwart eines Cyanamids und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt.

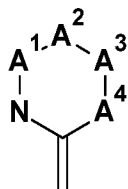
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, welches ohne Isolierung der Verbindungen der Formeln (III) und (V) durchgeführt wird.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I)

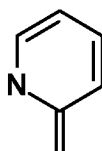


15 worin die Struktureinheit der Formel

- 30 -

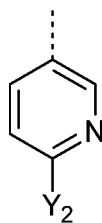


für den Rest A-1



A-1 steht,

R für den Rest



5

B-3'' steht und

Y₂ für einen Rest aus der Reihe Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Difluorchlormethyl, Difluorbrommethyl, 2,2-Difluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl und Pentafluorethyl steht.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2019/061535

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <i>C07D 401/04</i> (2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2017005673 A1 (BAYER CROPSCIENCE AG [DE]) 12 January 2017 (2017-01-12) cited in the application reaction scheme I; page 19 examples 3, 24	1-3
A	WO 2007131179 A1 (MILLENNIUM PHARM INC [US]; SCARBOROUGH CARROLL [US]; SONG YONGHONG [US]) 15 November 2007 (2007-11-15) paragraph [0249]	1-3
A	WO 0190071 A2 (BAYER AG [DE]; MUELLER KLAUS HELMUT [DE]; DREWES MARK WILHELM [DE]; DA) 29 November 2001 (2001-11-29) compound (I) page 11, line 20 - page 14, line 18	1-3
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 31 May 2019		Date of mailing of the international search report 24 June 2019
Name and mailing address of the ISA/EP European Patent Office p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk Netherlands Telephone No. (+31-70)340-2040 Facsimile No. (+31-70)340-3016		Authorized officer Sarakinos, Georgios Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/EP2019/061535

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)				
WO	2017005673	A1	12 January 2017	AR	105322	A1	27 September 2017				
				AU	2016289413	A1	25 January 2018				
				BR	112018000276	A2	04 September 2018				
				CA	2991261	A1	12 January 2017				
				CL	2018000052	A1	13 July 2018				
				CN	107848975	A	27 March 2018				
				EP	3319943	A1	16 May 2018				
				JP	2018521066	A	02 August 2018				
				KR	20180025927	A	09 March 2018				
				PE	11732018	A1	20 July 2018				
				PH	12018500010	A1	09 July 2018				
				TW	201716384	A	16 May 2017				
				US	2018201600	A1	19 July 2018				
				UY	36768	A	31 January 2017				
				WO	2017005673	A1	12 January 2017				
				<hr/>							
				WO	2007131179	A1	15 November 2007	AR	060768	A1	10 July 2008
AU	2007247928	A1	15 November 2007								
BR	PI0711296	A2	23 August 2011								
CA	2651303	A1	15 November 2007								
CN	101490036	A	22 July 2009								
EA	200802288	A1	28 April 2009								
EP	2016072	A1	21 January 2009								
HK	1126490	A1	16 January 2015								
IL	194891	A	30 June 2014								
JP	5227311	B2	03 July 2013								
JP	2009536218	A	08 October 2009								
KR	20090010098	A	28 January 2009								
NZ	572418	A	26 August 2011								
TW	200813017	A	16 March 2008								
US	2007259924	A1	08 November 2007								
US	2009030045	A1	29 January 2009								
US	2010249117	A1	30 September 2010								
US	2012088795	A1	12 April 2012								
WO	2007131179	A1	15 November 2007								
ZA	200809362	B	25 January 2012								
ZA	201007095	B	29 June 2011								
<hr/>											
WO	0190071	A2	29 November 2001	AR	028393	A1	07 May 2003				
				AU	6227101	A	03 December 2001				
				BR	0110824	A	06 January 2004				
				CA	2409142	A1	15 November 2002				
				CN	1430608	A	16 July 2003				
				DE	10024938	A1	22 November 2001				
				EP	1286968	A2	05 March 2003				
				JP	2004525067	A	19 August 2004				
				KR	20030016252	A	26 February 2003				
				MX	PA02011370	A	06 June 2003				
				PL	363841	A1	29 November 2004				
				UA	73173	C2	17 March 2003				
				US	2004029881	A1	12 February 2004				
				US	2006122062	A1	08 June 2006				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/EP2019/061535

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
<hr/> <p style="text-align: center;">WO 0190071 A2 29 November 2001</p>			

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. C07D401/04
 ADD.

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 C07D

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

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

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2017/005673 A1 (BAYER CROPSCIENCE AG [DE]) 12. Januar 2017 (2017-01-12) in der Anmeldung erwähnt Reaktionsschema I; Seite 19 Beispiele 3, 24	1-3
A	WO 2007/131179 A1 (MILLENNIUM PHARM INC [US]; SCARBOROUGH CARROLL [US]; SONG YONGHONG [US]) 15. November 2007 (2007-11-15) Absatz [0249]	1-3
A	WO 01/90071 A2 (BAYER AG [DE]; MUELLER KLAUS HELMUT [DE]; DREWES MARK WILHELM [DE]; DA) 29. November 2001 (2001-11-29) Verbindung (I) Seite 11, Zeile 20 - Seite 14, Zeile 18	1-3



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

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

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

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

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

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

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

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

31. Mai 2019

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

24/06/2019

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Sarakinos, Georgios

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2019/061535

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2017005673 A1	12-01-2017	AR 105322 A1	27-09-2017
		AU 2016289413 A1	25-01-2018
		BR 112018000276 A2	04-09-2018
		CA 2991261 A1	12-01-2017
		CL 2018000052 A1	13-07-2018
		CN 107848975 A	27-03-2018
		EP 3319943 A1	16-05-2018
		JP 2018521066 A	02-08-2018
		KR 20180025927 A	09-03-2018
		PE 11732018 A1	20-07-2018
		PH 12018500010 A1	09-07-2018
		TW 201716384 A	16-05-2017
		US 2018201600 A1	19-07-2018
		UY 36768 A	31-01-2017
WO 2017005673 A1	12-01-2017		
WO 2007131179 A1	15-11-2007	AR 060768 A1	10-07-2008
		AU 2007247928 A1	15-11-2007
		BR PI0711296 A2	23-08-2011
		CA 2651303 A1	15-11-2007
		CN 101490036 A	22-07-2009
		EA 200802288 A1	28-04-2009
		EP 2016072 A1	21-01-2009
		HK 1126490 A1	16-01-2015
		IL 194891 A	30-06-2014
		JP 5227311 B2	03-07-2013
		JP 2009536218 A	08-10-2009
		KR 20090010098 A	28-01-2009
		NZ 572418 A	26-08-2011
		TW 200813017 A	16-03-2008
		US 2007259924 A1	08-11-2007
		US 2009030045 A1	29-01-2009
		US 2010249117 A1	30-09-2010
		US 2012088795 A1	12-04-2012
		WO 2007131179 A1	15-11-2007
		ZA 200809362 B	25-01-2012
ZA 201007095 B	29-06-2011		
WO 0190071 A2	29-11-2001	AR 028393 A1	07-05-2003
		AU 6227101 A	03-12-2001
		BR 0110824 A	06-01-2004
		CA 2409142 A1	15-11-2002
		CN 1430608 A	16-07-2003
		DE 10024938 A1	22-11-2001
		EP 1286968 A2	05-03-2003
		JP 2004525067 A	19-08-2004
		KR 20030016252 A	26-02-2003
		MX PA02011370 A	06-06-2003
		PL 363841 A1	29-11-2004
		UA 73173 C2	17-03-2003
		US 2004029881 A1	12-02-2004
		US 2006122062 A1	08-06-2006
		WO 0190071 A2	29-11-2001