

(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
25. Juni 2020 (25.06.2020)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2020/128020 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 213/73 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2019/086760

(22) Internationales Anmeldedatum:
20. Dezember 2019 (20.12.2019)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
18215577.0 21. Dezember 2018 (21.12.2018) EP

(71) Anmelder: SALTIGO GMBH [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Allee 40, 51369 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder: VAN DEM BRUCH, Karsten; Fährstr. 1e, 51371 Leverkusen (DE).

(74) Anwalt: MATZKE, Michael; LANXESS Deutschland GmbH, LEX-IP Kennedyplatz 1, 50569 Köln (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)

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING 2-ALKOXY-4-AMINO-5-METHYL-PYRIDINES AND/OR 2-ALKOXY-4-ALKYLAMINO-5-METHYL-PYRIDINES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 2-ALKOXY-4-AMINO-5-METHYL-PYRIDINEN UND/ODER VON 2-ALKOXY-4-ALKYLAMINO-5-METHYL-PYRIDINEN

(57) Abstract: The invention relates to a process for preparing 2-alkoxy-4-amino-5-methyl-pyridines of the formula (I) and/or 2-alkoxy-4-alkylamino-5-methyl-pyridines of the formula (II) from the corresponding 2-halogen-amino-pyridines and the corresponding alcohols in the presence of a base, and to the corresponding resulting compounds.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Alkoxy-4-amino-5-methyl-pyridinen der Formel (I) und/oder von 2-Alkoxy-4-alkylamino-5-methyl-pyridinen der Formel (II) aus den entsprechenden 2-Halogen-amino-pyridinen und den entsprechenden Alkoholen in Gegenwart von Base, sowie die daraus resultierenden Verbindungen.



WO 2020/128020 A2

Verfahren zur Herstellung von 2-Alkoxy-4-amino-5-methyl-pyridinen und/oder von 2-Alkoxy-4-alkylamino-5-methyl-pyridinen

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Alkoxy-4-amino-5-methyl-pyridinen der Formel (I) und/oder von 2-Alkoxy-4-alkylamino-5-methyl-pyridinen der Formel (II) aus den entsprechenden 2-Halogen-amino-pyridinen und den entsprechenden Alkoholen in Gegenwart von Base oder den entsprechenden Alkoholaten, sowie die daraus resultierenden Verbindungen.

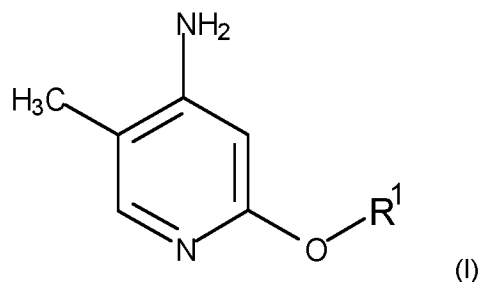
2-Alkoxy-4-amino-5-methyl-pyridine und 2-Alkoxy-4-alkylamino-5-methyl-pyridinen stellen Edukte zur Synthese von pharmazeutischen und agrochemischen Wirkstoffen dar. Solche Strukturelemente finden sich beispielsweise in Acetyl-CoA-Carboxylase-Inhibitoren in WO2014/114578 A2, die zur Behandlung von beispielsweise Diabetes oder Adipositas eingesetzt werden können. Ferner sind solche 2-Alkoxy-4-amino-5-methyl-pyridine der Formel (I) als Edukte in der Herstellung von Wirkstoffen aus der Gruppe der ERK-Kinase-Inhibitoren als Wirkstoffe in WO 2014/124230 A2, die zur Behandlung von Krebs eingesetzt werden können, offenbart.

Aus der Literatur ist bisher kein Verfahren zur Herstellung von solchen 2-Alkoxy-4-amino-5-methyl-pyridinen und/oder 2-Alkoxy-4-alkylamino-5-methyl-pyridinen bekannt.

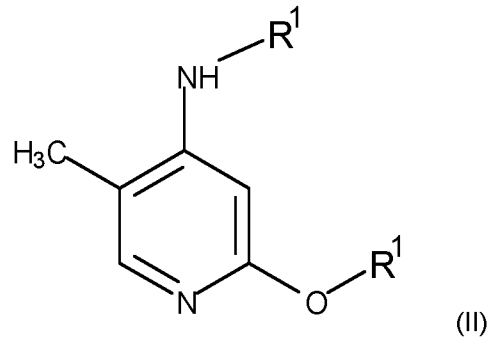
Es bestand daher ein Bedürfnis nach einem Verfahren zur Herstellung von 2-Alkoxy-4-amino-5-methyl-pyridinen der Formel (I) und/oder von 2-Alkoxy-4-alkylamino-5-methyl-pyridinen der Formel (II), mit dem diese Pyridinderivate in effizienter Weise in technischen Prozessen hergestellt werden können.

Überraschend wurde ein Verfahren zur Herstellung von 2-Alkoxy-4-amino-5-methyl-pyridinen der Formel (I) und/oder von 2-Alkoxy-4-alkylamino-5-methyl-pyridinen der Formel (II) gefunden, das die Umsetzung von 2-Halogen-4-amino-5-methylpyridinen der Formel (III) in Gegenwart von Alkoholen und Base zu diesen Produkten in guten Ausbeuten und hohen Reinheiten umfasst.

Ein Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I)



und/oder Verbindungen der Formel (II),

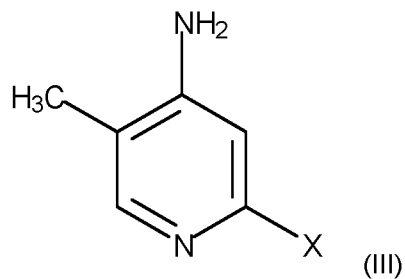


in der R^1 für lineares oder verzweigtes C_1 - C_{10} -Alkyl steht, bevorzugt für lineares oder verzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, das unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann,

5 oder in der R^1 für C_3 - C_8 -Cycloalkyl steht, das unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann,

oder in der R^1 für Aralkyl steht, das unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann,

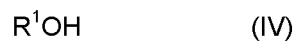
umfassend zumindest die Umsetzung von Verbindungen der Formel (III),



10

in der X für Cl oder Br, bevorzugt für Cl, steht,

mit einer Verbindung der Formel (IV),



15 in der der Rest R^1 die für Formel (I) genannte Bedeutung hat,

in Gegenwart von Base und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösungsmittel.

In den Verbindungen der Formel (II) sind die Reste R^1 , die in dem Substituenten „O- R^1 “ an 2-Position des Pyridinringes und in dem Substituenten „NH- R^1 “ an 4-Position des Pyridinringes in einem Molekül bevorzugt identisch. Falls in das erfindungsgemäße Verfahren Mischungen aus Verbindungen der Formeln (IV) und/oder (V) mit unterschiedlichen Resten R^1 eingesetzt werden, können auch Verbindungen erzeugt werden, die in einem Molekül unterschiedliche Reste R^1 enthalten.

Lineares C_1 - C_{10} -Alkyl gemäß R^1 ist beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl oder n-Decyl.

Bevorzugt steht unsubstituiertes lineares oder verzweigtes C_1 - C_{10} -Alkyl gemäß Rest R^1 für Methyl, Ethyl, oder n-Propyl. Bevorzugt ist substituiertes lineares Alkyl gemäß Rest R^1 Cyclopropylmethyl oder 1,1-Difluorethyl.

Lineares oder verzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl gemäß R^1 steht beispielsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl, n-Pentyl, sec-Pentyl, 3-Pentyl, 2-Methylbutyl, 1-Hexyl, 2-Hexyl, 3-Hexyl, 2-Methyl-1-pentyl, 3-Methyl-1-pentyl, 4-Methyl-1-pentyl, 2-Methyl-2-pentyl, 3-Methyl-2-pentyl, 4-Methyl-2-pentyl, 2-Methyl-3-pentyl, 3-Methyl-3-pentyl, 2,2-Dimethyl-1-butyl, 2,3-Dimethyl-1-butyl, 3,3-Dimethyl-1-butyl, 2,3-Dimethyl-2-butyl, 3,3-Dimethyl-2-butyl oder 3-Ethyl-1-butyl.

Das lineare oder verzweigte C_1 - C_{10} -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkyl kann unsubstituiert sein. Es kann auch einfach oder mehrfach substituiert sein. Beispiele für einfach substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl sind 2-Methoxy-1-ethyl, 2-Ethoxy-1-ethyl, 3-Methoxy-1-propyl, 3-Ethoxy-1-propyl oder 1-Cyclopropylmethyl, 1-Cyclopropylethyl, 1-Cyclobutylethyl, 1-Cyclopentylethyl, 1-Cyclohexylethyl, 2-Cyclopropylethyl, 2-Cyclobutylethyl, 2-Cyclopentylethyl, 2-Cyclohexylethyl, 1,1-Difluorethyl oder 2,2-Difluorocyclopropylmethyl.

C_3 - C_8 -Cycloalkyl gemäß R^1 ist beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl,

C_3 - C_8 -Cycloalkyl kann unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein. Beispiele für einfach substituiertes C_3 - C_8 -Cycloalkyl sind 2-Methyl-cyclobutyl, 3-Methyl-cyclobutyl, 2-Methyl-cyclopentyl, 3-Methyl-cyclopentyl, 2-Methyl-cyclohexyl, 3-Methyl-cyclohexyl, 4-Methyl-cyclohexyl, 2-Methyl-cycloheptyl, 3-Methyl-cycloheptyl, 4-Methyl-cycloheptyl, 2-Ethyl-cyclobutyl, 3-Ethyl-cyclobutyl, 2-Ethyl-cyclopentyl, 3-Ethyl-cyclopentyl, 2-Ethyl-cyclohexyl, 3-Ethyl-cyclohexyl, 4-Ethyl-cyclohexyl, 2-Propyl-cyclobutyl, 3-Propyl-cyclobutyl, 2-Propyl-cyclopentyl, 3-Propyl-cyclopentyl, 2-Butyl-cyclobutyl, 3-Butyl-cyclobutyl, 2-Hydroxycyclopropyl, 2-Fluorcyclopropyl steht,

Aralkyl gemäß R^1 umfasst sowohl Alkylreste, die mit aromatischen oder mit heteroaromatischen Resten substituiert sind und steht beispielsweise für Benzyl, Phenethyl, 2-Furylmethyl, 3-Furylmethyl, 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Pyridylmethyl, 1-Naphthylmethyl oder 2-Naphthyl-

methyl. Bevorzugt steht Aralkyl gemäß R^1 für Benzyl, 2-Furyl-methyl, 3-Furyl-methyl oder 3-Pyridyl-methyl.

In dem erfindungsgemäßen Verfahren ist die Base aus Alkalihydroxiden, Erdalkalihydroxiden Alkalicarbonaten oder Erdalkalicarbonaten oder Verbindungen der Formel (V)

5 R^1OM (V),

in der der Rest R^1 die für Formel (I) genannte Bedeutung hat, und M für ein Alkalimetall, insbesondere für Kalium oder Natrium, besonders bevorzugt für Natrium steht,

oder Mischungen davon ausgewählt. Die Base kann in sowohl in fester oder flüssiger Form, in Reinsubstanz, als auch in flüssigen Medien gelöster oder suspendierter Form in das
10 erfindungsgemäße Verfahren eingesetzt werden. Die in die Reaktion eingesetzten Alkalimetallalkoholate der Formel (V) werden üblicherweise in Form ihrer alkoholischen Lösungen oder in Substanz eingesetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird üblicherweise in Gegenwart von Lösungsmittel durchgeführt. Dabei können zu Beginn, während oder zum Ende der Reaktion durchaus ungelöste
15 Bestandteile in der Reaktionsmischung auftreten. Als Lösungsmittel sind Toluol, o-, m-, p-Xylol, Ethylbenzol, Ethoxybenzol, Verbindungen der Formel (IV), Wasser oder Mischungen davon geeignet. Bevorzugt wird für das erfindungsgemäße Verfahren als Lösungsmittel Toluol, p-Xylol oder die Verbindungen der Formel (IV), Wasser oder Mischungen davon eingesetzt.

Die Umsetzung der Reaktionspartner, d.h. der Verbindungen der Formel (III) und der
20 Verbindungen der Formel (IV), erfolgt in dem erfindungsgemäßen Verfahren beispielsweise bei Temperaturen von 100 bis 180°C, bevorzugt von 120 bis 160°C. Dabei können die Reaktionspartner zunächst einzeln oder getrennt sowohl in Reinsubstanz als auch in Lösungsmittel gelöst oder suspendiert bei Raumtemperatur vermischt werden. Anschließend kann das Reaktionsgemisch auf die erforderliche Reaktionstemperatur erhitzt werden, wobei gleichzeitiges
25 und/oder phasenweises Abdestillieren von Lösungsmittel erfolgen kann oder eben nicht. In einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens kann die Base zusammen mit der Mischung der Verbindung der Formel (III) mit dem Lösungsmittel bereits auf eine Temperatur über Umgebungstemperatur aufgeheizt werden und anschließend die Verbindung der Formel (IV) zugegeben werden. Diese Zugabe erfolgt beispielsweise portionsweise oder kontinuierlich.
30 Bevorzugt erfolgt die Zugabe der Verbindung der Formel (IV) kontinuierlich.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird das erfindungsgemäße Verfahren so durchgeführt, dass in einem Schritt a) zumindest die Base, bevorzugt Verbindungen der Formel (V),
beispielsweise als Lösung im entsprechenden Alkohol oder in Substanz, und gegebenenfalls Lösungsmittel vorgelegt wird, und in einem Schritt b) die Verbindung der Formel (III) zu der
35 Mischung aus Schritt a) bei Temperaturen von 0 bis 170°C, bevorzugt von 20 bis 160°C, zugegeben oder in Substanz oder als Lösung zugegeben wird, und die aus Schritt b) resultierende

Mischung in einem Schritt c) bei Temperaturen von 120 bis 170°C, bevorzugt von 130 bis 160°C umgesetzt wird. Die Zugabe der Verbindung der Formel (III) erfolgt üblicherweise in einem Schritt, in mehreren Schritten oder kontinuierlich.

5 Üblicherweise wird das erfindungsgemäße Verfahren so durchgeführt, dass pro mol Verbindung der Formel (III) 1 bis 10 mol, bevorzugt 1 bis 6 mol, besonders bevorzugt 2 bis 4 mol, der Verbindung der Formel (IV) eingesetzt werden.

Ebenfalls üblicherweise werden in dem erfindungsgemäßen Verfahren pro mol Verbindung der Formel (III) 1,5 bis 6 mol, bevorzugt 2 bis 5 mol, besonders bevorzugt 2,5 bis 4 mol, der Base eingesetzt.

10 In dem erfindungsgemäßen Verfahren kann beispielsweise in einem Schritt a) zumindest die Base ausgewählt aus Verbindung der Formel (V), NaOH oder KOH, bevorzugt als Lösung im entsprechenden Alkohol oder in Substanz, ein Alkohol der Formel (IV) und gegebenenfalls Lösungsmittel vorgelegt werden. In einem Schritt b) kann die Verbindung der Formel (III),
15 gegebenenfalls als Mischung mit der Verbindung der Formel (IV), zu der Mischung aus Schritt a) bei Temperaturen von 120 bis 170°C, bevorzugt von 130 bis 160°C, zugegeben werden. Die Zugabe der Verbindung der Formel (III) erfolgt üblicherweise in einem Schritt, in mehreren Schritten oder kontinuierlich. Die aus Schritt b) resultierende Mischung kann bei Temperaturen von 120 bis 170°C, bevorzugt von 130 bis 160°C, umgesetzt werden. Dabei kann gleichzeitiges und/oder phasenweises Abdestillieren von Lösungsmittel erfolgen oder eben nicht. Üblicherweise
20 erfolgen die Schritte a), b) und c) nacheinander.

In dem erfindungsgemäßen Verfahren wird beispielsweise und in einer weiteren bevorzugten Ausführungsform die Base, gegebenenfalls Lösungsmittel und Verbindung der Formel (III) gemischt und diese Mischung auf 120 bis 170°C, bevorzugt von 130 bis 160°C erhitzt. Dabei kann gleichzeitiges und/oder phasenweises Abdestillieren von Lösungsmittel erfolgen oder eben nicht.
25 Das Reaktionsgemisch wird bevorzugt auf dieser Temperatur gehalten, bis keine weitere Umsetzung mehr erfolgt. Die chemische Umsetzung wird üblicherweise mit Gaschromatographie, Dünnschichtchromatographie, Infrarotspektroskopie oder HPLC verfolgt.

Vorzugsweise und beispielsweise kann in dem erfindungsgemäßen Verfahren zumindest die Base, ausgewählt aus Verbindung der Formel (V), NaOH oder KOH, Lösungsmittel, ausgewählt aus
30 Toluol, o-, m-, p-Xylol, Ethylbenzol, Ethoxybenzol oder Wasser, und die Verbindung der Formel (IV) zunächst, vorzugsweise bei Umgebungstemperatur gemischt und diese Mischung auf 120 bis 170°C, bevorzugt von 130 bis 160°C, erhitzt werden. Wird als Base die Verbindung der Formel (V) verwendet, wird bevorzugt die Verbindung der Formel (IV) als Lösungsmittel eingesetzt, der den zu Formel (V) identischen Rest R¹ enthält. Beispielsweise wird in dieser Ausführungsform bei
35 Natriumbenzylat als Base Benzylalkohol als Lösungsmittel verwendet.

In dem erfindungsgemäßen Verfahren kann beispielsweise zumindest die Verbindung der Formel (III) und gegebenenfalls das Lösungsmittel vorgelegt und nachfolgend die Base und die

Verbindung der Formel (IV) zugegeben werden. Bei der Zugabe kann die Base entweder in Reinsubstanz, in gelöster oder suspendierter Form vorliegen.

5 Bevorzugt wird das erfindungsgemäße Verfahren so durchgeführt, dass zumindest die Verbindung der Formel (III) und Lösungsmittel ausgewählt aus Toluol, o-, m-, p-Xylol, Ethylbenzol, Ethoxybenzol, vorgelegt werden und nachfolgend die Verbindung der Formel (V) als Base, und die Verbindung der Formel (IV) zugegeben werden. Vorzugsweise wird in dem erfindungsgemäßen Verfahren während der Umsetzung eine flüssige Phase abdestilliert. Dabei kann das Abdestillieren während der Umsetzung bei Umgebungsdruck, erhöhtem oder vermindertem Druck erfolgen. Bevorzugt erfolgt das Abdestillieren während der Umsetzung bei einem Druck von 10 0,0001 bis 0,1 MPa. Der Fachmann wählt den Druck üblicherweise abhängig vom Siedepunkt des Lösungsmittels und von der erforderlichen Reaktionstemperatur aus.

Liegt die Reaktionstemperatur über dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches oder der einzelnen Komponenten des Reaktionsgemisches bei Umgebungsdruck, wird die Reaktion üblicherweise in druckdichten Apparaturen, beispielsweise in Autoklaven, unter erhöhtem Eigendruck oder unter 15 Aufdrücken, beispielsweise von Stickstoff, durchgeführt.

Bevorzugt wird das erfindungsgemäße Verfahren in Abwesenheit von Kupferverbindungen, beispielsweise in Abwesenheit von Kupferiodid, durchgeführt. In einer alternativen Ausführungsform wird das erfindungsgemäße Verfahren in Abwesenheit von Katalysatoren, beispielsweise in Abwesenheit von Übergangsmetallverbindungen, durchgeführt. 20 Überraschenderweise werden mit dem erfindungsgemäßen Verfahren die Verbindungen der Formel (I) und/oder die Verbindungen der Formel (II) in hohen Ausbeuten auch in Abwesenheit von Kupferverbindungen, beispielsweise Kupferiodid, und/oder in Abwesenheit von Katalysatoren, beispielsweise von Übergangsmetallverbindungen, erhalten.

Nach Beendigung der Umsetzung der Verbindung der Formel (III) werden die Reaktionsprodukte, also die Verbindungen der Formel (I) und/oder die Verbindungen der Formel (II), beispielsweise aus dem Reaktionsgemisch erhalten, indem 25

- a) das auf Umgebungstemperatur bis Reaktionstemperatur temperierte, bevorzugt auf von 15°C bis 100°C abgekühlte, Reaktionsgemisch mit Wasser und versetzt wird, und
- b) durch Zugabe von Säure, beispielsweise Salzsäure, der pH-Wert der Mischung, 30 beispielweise auf pH 7 bis 9, eingestellt wird, und
- c) die Mischung mit Wasser und einem wenig mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, beispielsweise Toluol oder Xylol, versetzt und die entstehende Mischung vermischt wird, und
- d) nachfolgend nach Phasentrennung die organische Phase isoliert, gegebenenfalls mit 35 Wasser gewaschen und anschließend gegebenenfalls von Wasser befreit wird, und

- e) nachfolgend die flüchtigen Bestandteile der organischen Phase, beispielsweise durch Destillation, abgetrennt werden, wobei das Rohprodukt erhalten wird, und
- f) nachfolgend aus dem Rohprodukt entweder durch fraktionierte Destillation oder Kristallisation das Produkt isoliert wird.

5 In dieser Variante kann nach Schritt a) und vor Schritt b) - falls das erfindungsgemäße Verfahren in Gegenwart von Lösungsmittel der Formel (IV) durchgeführt wurde - das Lösungsmittel der Formel (IV), beispielsweise durch Destillation, vom Reaktionsgemisch abgetrennt werden. In einer weiteren Variante wird beispielsweise - falls das erfindungsgemäße Verfahren in Gegenwart von Lösungsmittel der Formel (IV) durchgeführt wurde,

- 10 a) der pH-Wert der Reaktionsmischung durch Zugabe von Säure, beispielsweise Salzsäure, beispielweise auf pH 7 bis 9, eingestellt, und
- b) nachfolgend die Reaktionsmischung mit weiterem Lösungsmittel der Formel (IV), beispielsweise Ethanol versetzt, wobei das Produkt als Feststoff ausfallen kann, und
- c) nachfolgend das Reaktionsgemisch von flüchtigen Bestandteilen, beispielsweise durch
15 Destillation befreit, wodurch das Rohprodukt erhalten wird, und
- d) gegebenenfalls nachfolgend aus dem Rohprodukt entweder durch fraktionierte Destillation oder Kristallisation das Produkt isoliert.

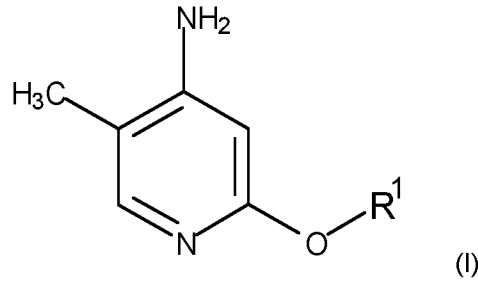
In einer weiteren Variante werden die Verbindungen der Formel (I) und/oder die Verbindungen der Formel (II) beispielsweise aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt, indem

- 20 a) das als Feststoff ausgefallene Rohprodukt von dem auf Umgebungstemperatur bis Reaktionstemperatur temperierten, bevorzugt auf 15°C bis 70°C abgekühlten, Reaktionsgemisch abgetrennt wird, vorzugsweise durch Filtration, und
- b) gegebenenfalls nachfolgend aus dem Rohprodukt entweder durch fraktionierte Destillation oder Kristallisation das Produkt isoliert wird.

25 In dieser Variante kann vor Schritt a) optional ein Lösungsmittel, beispielsweise Ethanol, zu dem auf Umgebungstemperatur bis Reaktionstemperatur temperierten, bevorzugt auf von 15°C bis 70°C abgekühlten, Reaktionsgemisch gegeben werden. Weiterhin kann in diesem Fall vor Schritt a) optional durch Zugabe von Säure, beispielsweise Salzsäure, der pH-Wert der Mischung, beispielweise auf pH 7 bis 9, eingestellt werden.

30 Die Erfindung umfasst außerdem Verbindungen der Formel (I) oder Formel (II), die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhalten werden.

Bevorzugt umfasst die Erfindung Verbindungen der Formel (I),



5 in der R¹ für lineares oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, bevorzugt C₃-C₆-Alkyl, oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl, n-Pentyl, sec-Pentyl, 3-Pentyl, 2-Methyl-1-butyl, 1-Hexyl, 2-Hexyl, 3-Hexyl, 2-Methyl-1-pentyl, 3-Methyl-1-pentyl, 4-Methyl-1-pentyl, 2-Methyl-2-pentyl, 3-Methyl-2-pentyl, 4-Methyl-2-pentyl, 2-Methyl-3-pentyl, 3-Methyl-3-pentyl, 2,2-Dimethyl-1-butyl, 2,3-Dimethyl-1-butyl, 3,3-Dimethyl-1-butyl, 2,3-Dimethyl-2-butyl, 3,3-Dimethyl-2-butyl oder 3-Ethyl-1-butyl

10 steht,

wobei das lineare oder verzweigte C₁-C₆-Alkyl unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann,

oder in der R¹ für C₃-C₈-Cycloalkyl ausgewählt aus der Gruppe

Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl,

15 2-Methyl-cyclobutyl, 3-Methyl-cyclobutyl,

2-Methyl-cyclopentyl, 3-Methyl-cyclopentyl,

2-Methyl-cyclohexyl, 3-Methyl-cyclohexyl, 4-Methyl-cyclohexyl,

2-Methyl-cycloheptyl, 3-Methyl-cycloheptyl, 4-Methyl-cycloheptyl,

2-Ethyl-cyclobutyl, 3-Ethyl-cyclobutyl,

20 2-Ethyl-cyclopentyl, 3-Ethyl-cyclopentyl,

2-Ethyl-cyclohexyl, 3-Ethyl-cyclohexyl, 4-Ethyl-cyclohexyl,

2-Propyl-cyclobutyl, 3-Propyl-cyclobutyl,

2-Propyl-cyclopentyl, 3-Propyl-cyclopentyl,

2-Butyl-cyclobutyl, 3-Butyl-cyclobutyl,

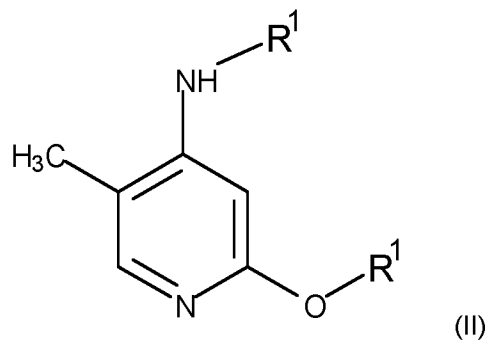
2-Hydroxycyclopropyl oder 2-Fluorcyclopropyl steht,

wobei das C₃-C₈-Cycloalkyl unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann,

oder in der R¹ für Aralkyl, bevorzugt für Benzyl, Phenethyl, 2-Furyl-methyl, 3-Furyl-methyl, 2-Pyridyl-methyl, 3-Pyridyl-methyl, 4-Pyridyl-methyl, 1-Naphthylmethyl oder 2-Naphthylmethyl steht,
5 das unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann.

Diese Verbindungen der Formel (I) sind über das oben beschriebene erfindungsgemäße Verfahren in hohen Ausbeuten und Reinheiten zugänglich.

Die Erfindung umfasst bevorzugt ebenfalls Verbindungen der Formel (II),



10 in der R¹ für lineares oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, bevorzugt C₃-C₆-Alkyl, oder für einen Rest

ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl, n-Pentyl, sec-Pentyl, 3-Pentyl, 2-Methyl-1-butyl, 1-Hexyl, 2-Hexyl, 3-Hexyl, 2-Methyl-1-pentyl, 3-Methyl-1-pentyl, 4-Methyl-1-pentyl, 2-Methyl-2-pentyl, 3-Methyl-2-pentyl, 4-Methyl-2-pentyl, 2-Methyl-3-pentyl, 3-Methyl-3-pentyl, 2,2-Dimethyl-1-butyl, 2,3-Dimethyl-1-butyl, 3,3-Dimethyl-1-butyl, 2,3-Dimethyl-2-butyl, 3,3-Dimethyl-2-butyl, 3-Ethyl-1-butyl

15

steht,

wobei das lineare oder verzweigte C₃-C₆-Alkyl unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann,

oder in der R¹ für C₃-C₈-Cycloalkyl ausgewählt aus der Gruppe

20

Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl,

2-Methyl-cyclobutyl, 3-Methyl-cyclobutyl,

2-Methyl-cyclopentyl, 3-Methyl-cyclopentyl,

2-Methyl-cyclohexyl, 3-Methyl-cyclohexyl, 4-Methyl-cyclohexyl,

2-Methyl-cycloheptyl, 3-Methyl-cycloheptyl, 4-Methyl-cycloheptyl,

2-Ethyl-cyclobutyl, 3- Ethyl-cyclobutyl,

2- Ethyl-cyclopentyl, 3- Ethyl-cyclopentyl,

2- Ethyl-cyclohexyl, 3- Ethyl-cyclohexyl, 4- Ethyl-cyclohexyl,

2-Propyl-cyclobutyl, 3- Propyl-cyclobutyl,

5 2-Propyl-cyclopentyl, 3-Propyl-cyclopentyl,

2-Butyl-cyclobutyl, 3- Butyl-cyclobutyl,

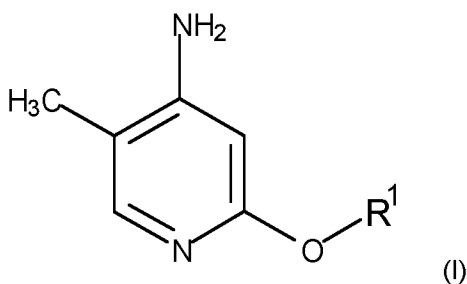
2-Hydroxycyclopropyl oder 2-Fluorcyclopropyl steht,

wobei das C₁-C₈-Cycloalkyl unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann,

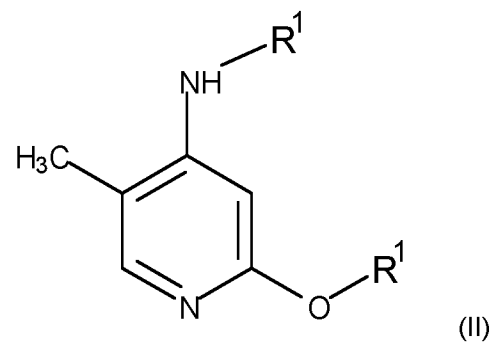
10 oder in der R¹ für Aralkyl, bevorzugt für Benzyl, Phenethyl, 2-Furyl-methyl, 3-Furyl-methyl, 2-Pyridyl-methyl, 3-Pyridyl-methyl, 4-Pyridyl-methyl, 1-Naphthylmethyl oder 2-Naphthylmethyl, steht, das unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann.

15 Diese Verbindungen der Formel (II) sind über das oben beschriebene erfindungsgemäße Verfahren ebenfalls zugänglich. Üblicherweise werden höhere Ausbeuten der Verbindungen der Formel (II) erhalten, in denen der Rest R¹ sterisch weniger anspruchsvoll ist, beispielsweise Methyl oder Ethyl, wenn entweder alle Komponenten der Reaktion, nämlich die Verbindung der Formel (I), die Verbindung der Formel (IV) in der Funktion als Lösungsmittel, als Base und als Reaktand die Verbindung der Formel (V), vorzugsweise bei Umgebungstemperatur, gemischt werden und die Mischung dann auf 120 bis 170°C, bevorzugt von 130 bis 160°C, erhitzt wird. Ist der einzuführende Rest R¹ sterisch anspruchsvoller, beispielsweise Benzyl, werden höhere Ausbeuten der Verbindungen der Formel (II) beispielsweise dann erhalten, wenn die Verbindung der Formel (III), gegebenenfalls in dem entsprechenden Alkohol der Formel (IV) gelöst, zu einer Lösung des Alkoholats der Formel (V) bei einer Temperatur von 120 bis 170°C, bevorzugt von 130 bis 160°C, gegeben wird.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I)



und/oder der Formel (II),



in der R¹ für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, Cyclopropylmethyl, 2,2-Difluorocyclopropylmethyl, Benzyl, 1-Methoxyethoxy oder 1,1-Difluorethyl steht.

Beispiele

Beispiel 1a: Herstellung von 4-Amino-2-benzyloxy-5-methyl-pyridin / 4-Benzylamino-2-benzyloxy-5-methyl-pyridin (erfindungsgemäß)

- 5 Eine Mischung aus 60 g (0,55 mol) Benzylalkohol und 40 g (0,22 mol) einer 30%-igen methanolischen Natriummethylat-Lösung wurde auf ca. 150°C aufgeheizt und das dabei anfallende Methanol abdestilliert. Nach Erreichen der 150°C wurde unter fortgesetzter Destillatabnahme ein Vakuum von 90 mbar angelegt und unter diesen Bedingungen für 1 h nachgerührt. Anschließend wurde bei 150°C das Vakuum verbessert bis Destillation einsetzt.
- 10 Unter diesen Bedingungen wurde destilliert, bis die Kopftemperatur 100°C erreichte bzw. überschritt.
- Bei 150°C und unter Normaldruck wurde dann die Lösung von 10 g (0,07 mol) 4-Amino-2-chlor-5-methyl-pyridin in 20 g (0,18 mol) Benzylalkohol über 2 h zudosiert. Nach Dosierende wurde die Reaktionsmischung bis zum vollständigen Umsatz bei 150°C nachgerührt.
- 15 Nach Abkühlung auf Raumtemperatur und Zugabe von 40 g Wasser sowie 60 g Toluol wurde mit 30%-iger wässriger Salzsäure auf pH 9 angesäuert. Die nach Abtrennung der wässrigen Phase verbleibende organische Phase wurde einmal mit 40 g Wasser gewaschen.
- Nach Einengen der organischen Phase im Vakuum bis 140°C Sumpftemperatur und 10 mbar verblieben 18 g eines beigen Öls enthaltend 40 Gew.-% 4-Amino-2-benzyloxy-5-methyl-pyridin (0,03 mol) und 55 Gew.-% 4-Benzylamino-2-benzyloxy-5-methyl-pyridin (0,03 mol) (48% bzw. 46% Ausbeute der Theorie.). ¹H-NMR und GC-MS belegen die chemische Strukturen.
- 20

Beispiel 1b: Herstellung von 4-Amino-2-benzyloxy-5-methyl-pyridin / 4-Benzylamino-2-benzyloxy-5-methyl-pyridin (erfindungsgemäß)

- 25
- Eine Mischung aus 60 g (0,55 mol) Benzylalkohol und 9 g (0,22 mol) Natriumhydroxid wurde unter Destillatabnahme auf ca. 150°C aufgeheizt. Nach Erreichen der 150°C wurde unter fortgesetzter Destillatabnahme ein Vakuum von 90 mbar angelegt und unter diesen Bedingungen für 1 h nachgerührt. Anschließend wurde bei 150°C das Vakuum verbessert bis Destillation einsetzte.
- 30 Unter diesen Bedingungen wurde destilliert bis die Kopftemperatur 100°C erreichte bzw. überschritt.
- Bei 150°C und unter Normaldruck wurde dann die Lösung von 10 g (0,07 mol) 4-Amino-2-chlor-5-methyl-pyridin in 20 g (0,18 mol) Benzylalkohol über 2 h zudosiert. Nach Dosierende wurde die Reaktionsmischung bis zum vollständigen Umsatz bei 150°C nachgerührt.
- 35 Nach Abkühlung auf Raumtemperatur und Zugabe von 40 g Wasser sowie 60 g Toluol wurde mit 30%-iger wässriger Salzsäure auf pH 9 angesäuert. Die nach Abtrennung der wässrigen Phase verbleibende organische Phase wurde einmal mit 40 g Wasser gewaschen.
- Nach Einengen der organischen Phase im Vakuum bis 140°C Sumpftemperatur und 10 mbar verblieben 17 g eines beigen Öls enthaltend 45 Gew.-% 4-Amino-2-benzyloxy-5-methyl-pyridin
- 40

(0,04 mol) und 49 Gew.-% 4-Benzylamino-2-benzyloxy-5-methyl-pyridin (0,03 mol) (53% bzw. 40% Ausbeute der Theorie).

5 Beispiel 1c: Herstellung von 4-Amino-2-benzyloxy-5-methyl-pyridin / 4-Benzylamino-2-benzyloxy-5-methyl-pyridin (erfindungsgemäß)

10 Eine Mischung aus 60 g (0,55 mol) Benzylalkohol und 18 g (0,22 mol) einer wässrigen 50%-igen Natronlauge wurde unter Destillatabnahme auf ca. 150°C aufgeheizt. Nach Erreichen der 150°C wurde unter fortgesetzter Destillatabnahme ein Vakuum von 90 mbar angelegt und unter diesen Bedingungen für 1 h nachgerührt. Anschließend wurde bei 150°C das Vakuum verbessert bis Destillation einsetzt. Unter diesen Bedingungen wurde destilliert bis die Kopf-
temperatur 100°C erreichte bzw. überschritt.

15 Bei 150°C und unter Normaldruck wurde dann die Lösung von 10 g (0,07 mol) 4-Amino-2-chlor-5-methyl-pyridin in 20 g (0,18 mol) Benzylalkohol über 2 h zudosiert. Nach Dosierende wurde die Reaktionsmischung bis zum vollständigen Umsatz bei 150°C nachgerührt.

Nach Abkühlung auf Raumtemperatur und Zugabe von 40 g Wasser sowie 60 g Toluol wurde mit 30%-iger wässriger Salzsäure auf pH 9 angesäuert. Die nach Abtrennung der wässrigen Phase verbleibende organische Phase wurde einmal mit 40 g Wasser gewaschen.

20 Nach Einengen der organischen Phase im Vakuum bis 140°C Sumpftemperatur und 10 mbar verblieben ca. 17 g eines beigen Öls enthaltend 60 Gew.-% 4-Amino-2-benzyloxy-5-methyl-pyridin (0,05 mol) und 35 Gew.-% 4-Benzylamino-2-benzyloxy-5-methyl-pyridin (0,02 mol) (65% bzw. 28% Ausbeute der Theorie).

25 Beispiel 1d: Herstellung von 4-Amino-2-benzyloxy-5-methyl-pyridin (erfindungsgemäß)

30 Eine Mischung aus 57,5 g (0,53 mol) Benzylalkohol, 65 g (0,61 mol) Xylol, 19 g (0,47 mol) Natriumhydroxid sowie 25 g (0,18 mol) 4-Amino-2-chlor-5-methyl-pyridin wurde unter Normaldruck unter Destillatabnahme auf 147°C aufgeheizt und bis zum vollständigen Umsatz bei dieser Temp. nachgerührt.

Nach Abkühlung auf ca. 100°C wurden das angefallene Destillat sowie 20 g Xylol und 60 g Wasser zugesetzt und der Ansatz auf ca. 60°C temperiert. Nach Abtrennung der unteren Phase bei ca. 60°C wurde die verbleibende organische Phase einmal mit 75 g Wasser gewaschen.

35 Nach Einengen der organischen Phase im Vakuum bis 60°C Sumpftemperatur und 20 mbar verbleiben ca. 79 g einer beigen Flüssigkeit enthaltend 40 Gew.-% 4-Amino-2-benzyloxy-5-methyl-pyridin (0,15 mol, 88% Ausbeute der Theorie). Der Verhältnis von 4-Amino-2-benzyloxy-5-methyl-pyridin zu 4-Benzylamino-2-benzyloxy-5-methyl-pyridin lag bei ca. 98:2.

40

Beispiel 1e: Herstellung von 4-Amino-2-benzyloxy-5-methyl-pyridin (erfindungsgemäß)

23 g (0,21 mol) Benzylalkohol wurden auf ca. 120°C aufgeheizt. Bei ca. 120°C und unter Normaldruck wurde dann die Lösung von 10 g (0,07 mol) 4-Amino-2-chlor-5-methyl-pyridin in 53 g Methanol über 2-3 h so zudosiert, dass das Methanol zügig abdestillierte. Nach Dosierende wurde unter Aufheizen weiter destilliert bis bei einer Innentemperatur von ca. 120°C kein Destillat mehr anfiel.

Nach Zugabe von 24 g Xylol und 14,2 g (0,18 mol) einer wässrigen 50%-igen Natronlauge wurde langsam auf 144°C aufgeheizt und die dabei im zweiphasigen Destillat anfallende wässrige Phase ausgekreist. Anschließend wurde auf volle Destillatabnahme umgestellt und weiter auf 147°C aufgeheizt.

Die Reaktionsmischung wurde für 16 h bei 147°C verrührt, dann auf 90-100°C abgekühlt und mit 13 g Xylol sowie 26 g entsalztem Wasser versetzt. Nach Abkühlung auf ca. 60°C wurde die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase mit 30 g entsalztem Wasser versetzt. Nach Ansäuern mit 30%-iger wässriger Salzsäure auf pH 8-9 wurde erneut die wässrige Phase abgetrennt.

Nach Einengen der organischen Phase im Vakuum bis 60°C Sumpftemperatur und 100 mbar verblieben ca. 54 g einer rot-braunen Flüssigkeit enthaltend ca. 26 Gew.-% 4-Amino-2-benzyloxy-5-methyl-pyridin (0,07 mol) und 1,7 Gew.-% 4-Benzylamino-2-benzyloxy-5-methyl-pyridin (3 mmol) (93% bzw. 4% Ausbeute der Theorie).

Beispiel 2a: Herstellung von 4-Amino-2-ethoxy-5-methyl-pyridin (erfindungsgemäß)

In einem Autoklav wurde die Mischung aus 12 g (0,08 mol) 4-Amino-2-chlor-5-methyl-pyridin und 144 g (0,42 mol) einer 20%-igen ethanolischen Lösung von Natriumethylat unter Eigendruck auf 170°C aufgeheizt und für 15 h unter diesen Bedingungen nachgerührt.

Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit 30%-iger wässriger Salzsäure neutralisiert und mit 120 g Ethanol versetzt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und die Mutterlauge bis zur Trockne eingeeengt. Der nach dem Eindampfen der Mutterlauge verbleibende Feststoff wurde in Methylenchlorid aufgenommen und unlösliche Anteile wurden abfiltriert. Die Mutterlauge wurde erneut bis zur Trockne eingeeengt. Es verblieben ca. 8,4 g eines beigen Öls enthaltend 85 Gew.-% 4-Amino-2-ethoxy-5-methyl-pyridin (0,05 mol) neben 10 Gew.-% 4-Ethylamino-2-ethoxy-5-methyl-pyridin (4 mmol) (55% bzw. 5% Ausbeute der Theorie).

Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus tert.-Butylmethylether / n-Hexan weiter gereinigt werden. Man erhielt einen blass beigen Feststoff mit einem Gehalt von ca. 95 Gew.-% 4-Amino-2-ethoxy-5-methyl-pyridin.

Beispiel 2b: Herstellung von 4-Amino-2-ethoxy-5-methyl-pyridin (erfindungsgemäß)

Zu einer Mischung aus 25,2 g (0,18 mol) 4-Amino-2-chlor-5-methyl-pyridin und 86 g (0,70 mol) Phenetol wurde in ca. 2 h unter Destillatabnahme bei 120°C 120 g (0,35 mol) einer 20%-igen ethanolischen Lösung von Natriumethylat zudosiert. Nach Dosierende wurde auf 170°C aufgeheizt und bis zum vollständigen Umsatz bei dieser Temperatur nachgerührt.

Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit 150 g tert.-Butylmethylether sowie 150 g Wasser versetzt und die wässrige Phase abgetrennt. Die organische Phase wurde mit 150 g Wasser versetzt und die resultierende Mischung mit 30%-iger wässriger Salzsäure auf pH 8-9 eingestellt. Nach Abtrennung der wässrigen Phase wurde die organische Phase bis 50°C und 20 mbar bis zur Trockne eingeeengt.

Es verblieben ca. 88 g eines braunen Öls, das im Vakuum durch fraktionierte Destillation gereinigt wurde. Als höchst-siedende Fraktion erhielt man 16 g einer farblosen Flüssigkeit, die bei Abkühlung sofort zu einem farblosen Feststoff erstarrte, enthaltend 94 Gew.-% 4-Amino-2-ethoxy-5-methyl-pyridin (0,10 mol) und 4 Gew.-% 4-Ethylamino-2-ethoxy-5-methyl-pyridin (3 mmol) (56% bzw. 2% Ausbeute der Theorie).

Die Produktfraktion wurde durch Umkristallisation aus n-Hexan in einer Ausbeute von 97% Ausbeute der Theorie weiter gereinigt und weitgehend vom 4-Ethylamino-2-ethoxy-5-methyl-pyridin befreit.

Beispiel 2c: Herstellung von 4-Amino-2-ethoxy-5-methyl-pyridin (erfindungsgemäß)

In einem Autoklav wurde die Mischung aus 40 g (0,28 mol) 4-Amino-2-chlor-5-methyl-pyridin, 146 g (3,0 mol) Ethanol sowie 43 g (1,1 mol) Natriumhydroxid unter Eigendruck auf 145°C aufgeheizt und für 16 h unter diesen Bedingungen nachgerührt.

Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit 150 g Wasser versetzt und durch Destillation unter Normaldruck bis zu einer Sumpftemperatur von ca. 100°C vom Alkohol befreit. Der Destillationssumpf wurde mit 150 g Toluol versetzt und auf ca. 50°C temperiert. Bei dieser Temperatur wurde die wässrige Phase abgetrennt.

Nach Zugabe von weiteren 150 g Wasser wurde die resultierende Mischung mit 30%-iger wässriger Salzsäure auf pH 8-9 eingestellt. Anschließend wurde unter Normaldruck das Toluol ausgekreist, nach Abkühlung auf Raumtemp. der ausgefallene Feststoff abfiltriert und dieser einmal mit 100 g Wasser gewaschen.

Nach Trocknung im Vakuum erhielt man 36 g eines farblosen bis blass beigen Feststoffs mit einer Reinheit von ca. 99,8 Gew.-% (0,24 mol, entspricht 85% Ausbeute der Theorie).

Beispiel 3: Herstellung von 4-Amino-2-propoxy-5-methyl-pyridin (erfindungsgemäß)

In einem Autoklav wurde die Mischung aus 24 g (0,17 mol) 4-Amino-2-chlor-5-methyl-pyridin, 120 g (2,0 mol) n-Propanol sowie 25,8 g (0,65 mol) Natriumhydroxid unter Eigendruck auf 145°C aufgeheizt und für 24 h unter diesen Bedingungen nachgerührt.

Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit 150 g Wasser versetzt und durch Destillation unter Normaldruck bis zu einer Sumpftemperatur von ca. 110°C vom Alkohol befreit. Der Destillationssumpf wurde mit 90 g Toluol versetzt und auf ca. 50°C temperiert. Bei dieser Temperatur wurde die wässrige Phase abgetrennt.

Nach Zugabe von weiteren 90 g Wasser wurde die resultierende Mischung mit 30%-iger wässriger Salzsäure auf pH 8-9 eingestellt. Anschließend wurde unter Normaldruck das Toluol ausgekreist und die verbleibende Suspension bei ca. 70°C mit 12 g Isopropanol versetzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert und einmal mit 60 g Wasser gewaschen.

Nach Trocknung im Vakuum erhielt man 24,4 g eines farblosen bis blass beigen Feststoffs mit einer Reinheit von 99 Gew.-% (0,15 mol, entspricht 88% Ausbeute der Theorie.).

Beispiel 4: Herstellung von 4-Amino-2-isopropoxy-5-methyl-pyridin (erfindungsgemäß)

In einem Autoklav wurde die Mischung aus 24 g (0,17 mol) 4-Amino-2-chlor-5-methyl-pyridin, 120 g (2,0 mol) Isopropanol sowie 25,8 g (0,65 mol) Natriumhydroxid unter Eigendruck auf 145°C aufgeheizt und für 24 h unter diesen Bedingungen nachgerührt.

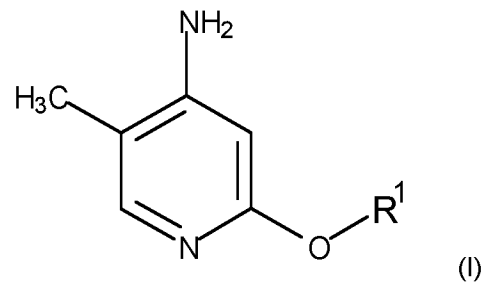
Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit 100 g Wasser versetzt und durch Destillation unter Normaldruck bis zu einer Sumpftemperatur von ca. 110°C vom Alkohol befreit. Der Destillationssumpf wurde mit 90 g Toluol versetzt und auf ca. 50°C temperiert. Bei dieser Temperatur wurde die wässrige Phase abgetrennt.

Nach Zugabe von weiteren 90 g Wasser wurde die resultierende Mischung mit 30%-iger wässriger Salzsäure auf pH 8-9 eingestellt. Anschließend wurde unter Normaldruck das Toluol ausgekreist und die verbleibende Suspension bei ca. 70°C mit 12 g Isopropanol versetzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert und einmal mit 60 g Wasser gewaschen.

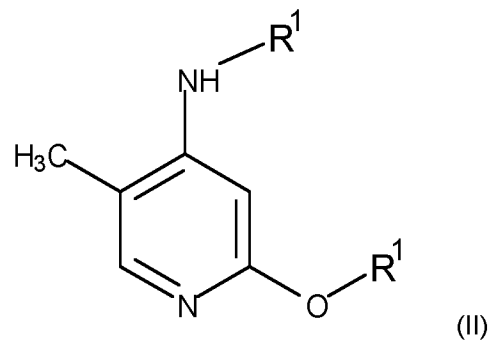
Nach Trocknung im Vakuum erhielt man 18,1 g eines farblosen bis blass beigen Feststoffs mit einer Reinheit von 99,1 Gew.-% (0,11 mol, entspricht 65% Ausbeute der Theorie).

Patentansprüche

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



5 und/oder Verbindungen der Formel (II),

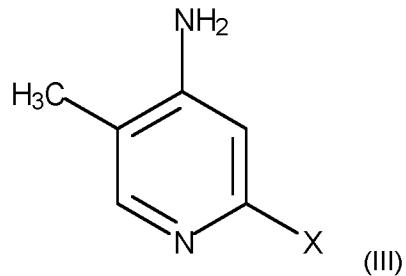


in der R¹ für lineares oder verzweigtes C₁-C₁₀-Alkyl steht, bevorzugt für lineares oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, das unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann,

10 oder in der R¹ für C₃-C₈-Cycloalkyl steht, das unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann,

oder in der R¹ für Aralkyl, steht, das unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann,

15 umfassend zumindest die Umsetzung von Verbindungen der Formel (III),



in der X für Cl oder Br steht,

mit einer Verbindung der Formel (IV),



in der der Rest R^1 die für Formel (I) genannte Bedeutung hat,

in Gegenwart von Base und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösungsmittel.

- 10 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Base aus Alkalihydroxiden, Erdalkalihydroxiden, Alkalicarbonaten oder Erdalkalicarbonaten, bevorzugt aus Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder Verbindungen der Formel (V),



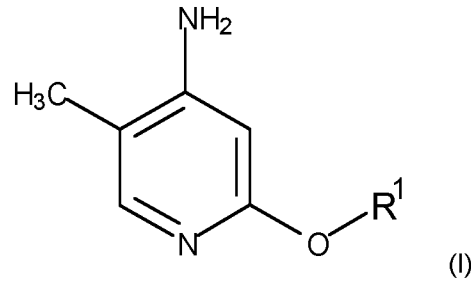
in der der Rest R^1 die für Formel (I) genannte Bedeutung hat, und M für ein Alkalimetall, insbesondere für Kalium oder Natrium, besonders bevorzugt für Natrium steht,

- 15 oder Mischungen davon ausgewählt ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel aus Toluol, o-, m-, p-Xylol, Ethylbenzol, Ethoxybenzol, Verbindungen der Formel (IV), Wasser oder Mischungen davon ausgewählt ist.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung bei Temperaturen von 100 bis 180°C, bevorzugt von 120 bis 160°C, erfolgt.
- 20 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass pro mol Verbindung der Formel (III) 1 bis 10 mol, bevorzugt 1 bis 6 mol, besonders bevorzugt 2 bis 4 mol, der Verbindung der Formel (IV) eingesetzt werden.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass pro mol Verbindung der Formel (III) 1,5 bis 6 mol, bevorzugt 2 bis 5 mol, besonders bevorzugt 2,5 bis 4 mol, der Base eingesetzt werden.
- 25

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass
- a) zumindest die Base, bevorzugt Verbindungen der Formel (V), bevorzugt als Lösung im entsprechenden Alkohol oder in Substanz, und gegebenenfalls Lösungsmittel vorgelegt wird, und
 - 5 b) die Verbindung der Formel (III) zu der Mischung aus Schritt a) bei Temperaturen von 0 bis 170°C, bevorzugt von 20 bis 160°C, in Substanz oder als Lösung zugegeben wird, und
 - c) die aus Schritt b) resultierende Mischung bei Temperaturen von 120 bis 170°C, bevorzugt von 130 bis 160°C umgesetzt wird.
- 10 8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass
- a) zumindest die Base ausgewählt aus Verbindung der Formel (V), NaOH oder KOH, die Verbindung der Formel (IV) und gegebenenfalls Lösungsmittel vorgelegt werden und
 - b) die Verbindung der Formel (III), gegebenenfalls als Mischung mit der Verbindung der Formel (IV), zu der Mischung aus Schritt a) bei Temperaturen von 120 bis 170°C, 15 bevorzugt von 130 bis 160°C, zugegeben wird und
 - c) die aus Schritt b) resultierende Mischung bei Temperaturen von 120 bis 170°C, bevorzugt von 130 bis 160°C umgesetzt wird.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest die Base, gegebenenfalls Lösungsmittel und Verbindung der Formel (III) gemischt werden und 20 diese Mischung auf 120 bis 170°C, bevorzugt von 130 bis 160°C, erhitzt wird.
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest die Base, ausgewählt aus Verbindung der Formel (V), NaOH oder KOH, Lösungsmittel, ausgewählt aus Toluol, o-, m-, p-Xylol, Ethylbenzol, Ethoxybenzol oder Wasser, und die Verbindung der Formel (IV) gemischt werden und diese Mischung auf 120 bis 170°C, bevorzugt von 130 bis 160°C, erhitzt 25 wird.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest Verbindung der Formel (III) und gegebenenfalls Lösungsmittel vorgelegt wird und nachfolgend Base und die Verbindung der Formel (IV) zugegeben wird.
12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest Verbindung der Formel (III) und Lösungsmittel ausgewählt aus Toluol, o-, m-, p-Xylol, Ethylbenzol, Ethoxybenzol oder Wasser, vorgelegt werden und nachfolgend die Verbindung der Formel (V) als Base und die Verbindung der Formel (IV) zugegeben werden. 30

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass während der Umsetzung eine flüssige Phase abdestilliert wird.
14. Verbindungen der Formel (I) und/oder Formel (II), wie in Anspruch 1 definiert.
15. Verbindungen nach Anspruch 14, wobei in Formel (I)



R^1 für lineares oder verzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, bevorzugt lineares oder verzweigtes C_3 - C_6 -Alkyl,

10 ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl, n-Pentyl, sec-Pentyl, 3-Pentyl, 2-Methylbutyl, 1-Hexyl, 2-Hexyl, 3-Hexyl, 2-Methyl-1-pentyl, 3-Methyl-1-pentyl, 4-Methyl-1-pentyl, 2-Methyl-2-pentyl, 3-Methyl-2-pentyl, 4-Methyl-2-pentyl, 2-Methyl-3-pentyl, 3-Methyl-3-pentyl, 2,2-Dimethyl-1-butyl, 2,3-Dimethyl-1-butyl, 3,3-Dimethyl-1-butyl, 2,3-Dimethyl-2-butyl, 3,3-Dimethyl-2-butyl, 3-Ethyl-1-butyl

15 steht,

wobei das lineare oder verzweigte C_1 - C_6 -Alkyl, bevorzugt C_3 - C_6 -Alkyl, unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann, beispielsweise 2-Methoxy-1-ethyl, 2-Ethoxy-1-ethyl, 3-Methoxy-1-propyl, 3-Ethoxy-1-propyl oder 1-Cyclopropylmethyl,

oder in der R^1 für C_3 - C_8 -Cycloalkyl ausgewählt aus der Gruppe

20 Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl,

2-Methyl-cyclobutyl, 3-Methyl-cyclobutyl,

2-Methyl-cyclopentyl, 3-Methyl-cyclopentyl,

2-Methyl-cyclohexyl, 3-Methyl-cyclohexyl, 4-Methyl-cyclohexyl,

2-Methyl-cycloheptyl, 3-Methyl-cycloheptyl, 4-Methyl-cycloheptyl,

25 2-Ethyl-cyclobutyl, 3-Ethyl-cyclobutyl,

2- Ethyl-cyclopentyl, 3- Ethyl-cyclopentyl,

2- Ethyl-cyclohexyl, 3- Ethyl-cyclohexyl, 4- Ethyl-cyclohexyl,

2-Propyl-cyclobutyl, 3- Propyl-cyclobutyl,

2-Propyl-cyclopentyl, 3-Propyl-cyclopentyl,

5 2-Butyl-cyclobutyl, 3- Butyl-cyclobutyl,

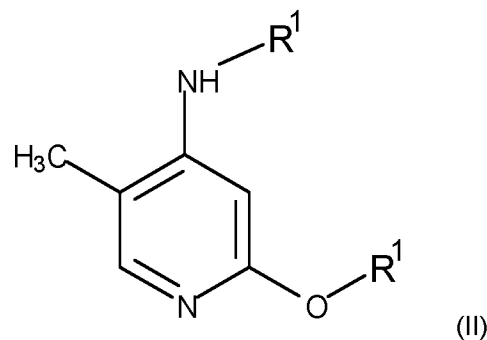
2-Hydroxycyclopropyl oder 2-Fluorcyclopropyl steht,

wobei das C₃-C₈-Cycloalkyl unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann,

oder in der R¹ für Aralkyl, bevorzugt für Benzyl, Phenethyl, 2-Furyl-methyl, 3-Furyl-methyl, 2-Pyridyl-methyl, 3-Pyridyl-methyl, 4-Pyridyl-methyl, 1-Naphthylmethyl oder 2-Naphthylmethyl
10 steht, das unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann,

bevorzugt in der R¹ für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, Cyclopropylmethyl, 2,2-Difluorcyclopropylmethyl Benzyl, 1-Methoxyethoxy oder 1,1-Difluorethyl steht.

16. Verbindungen nach Anspruch 14, wobei in Formel (II)



15 R¹ für lineares oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, bevorzugt lineares oder verzweigtes C₃-C₆-Alkyl,

ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl, n-Pentyl, sec-Pentyl, 3-Pentyl, 2-Methylbutyl, 1-Hexyl, 2-Hexyl, 3-Hexyl, 2-Methyl-1-pentyl, 3-Methyl-1-pentyl, 4-Methyl-1-pentyl, 2-Methyl-2-pentyl, 3-Methyl-2-pentyl, 4-Methyl-2-pentyl, 2-Methyl-3-pentyl, 3-Methyl-3-pentyl, 2,2-Dimethyl-1-butyl, 2,3-Dimethyl-1-butyl, 3,3-Dimethyl-1-butyl, 2,3-Dimethyl-2-butyl, 3,3-Dimethyl-2-butyl, 3-Ethyl-1-butyl

20

steht,

wobei das lineare oder verzweigte C₃-C₆-Alkyl unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann,

oder in der R¹ für C₁-C₈-Cycloalkyl ausgewählt aus der Gruppe

Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl,

5 2-Methyl-cyclobutyl, 3-Methyl-cyclobutyl,

2-Methyl-cyclopentyl, 3-Methyl-cyclopentyl,

2-Methyl-cyclohexyl, 3-Methyl-cyclohexyl, 4-Methyl-cyclohexyl,

2-Methyl-cycloheptyl, 3-Methyl-cycloheptyl, 4-Methyl-cycloheptyl,

2-Ethyl-cyclobutyl, 3- Ethyl-cyclobutyl,

10 2- Ethyl-cyclopentyl, 3- Ethyl-cyclopentyl,

2- Ethyl-cyclohexyl, 3- Ethyl-cyclohexyl, 4- Ethyl-cyclohexyl,

2-Propyl-cyclobutyl, 3- Propyl-cyclobutyl,

2-Propyl-cyclopentyl, 3-Propyl-cyclopentyl,

2-Butyl-cyclobutyl, 3- Butyl-cyclobutyl,

15 2-Hydroxycyclopropyl oder 2-Fluorcyclopropyl steht,

wobei das C₁-C₈-Cycloalkyl unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann,

oder in der R¹ für Aralkyl, bevorzugt für Benzyl, Phenethyl, 2-Furyl-methyl, 3-Furyl-methyl, 2-Pyridyl-methyl, 3-Pyridyl-methyl, 4-Pyridyl-methyl, 1-Naphthylmethyl oder 2-Naphthylmethyl, steht, das unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann.

20