

(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
4. Januar 2007 (04.01.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/000249 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 213/61 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/005718

(22) Internationales Anmeldedatum:
14. Juni 2006 (14.06.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 030 402.8 27. Juni 2005 (27.06.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): ARCHIMICA GMBH [DE/DE]; Brüningsstrasse 50, 65929 Frankfurt Am Main (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LEHNEMANN, Bernd [DE/DE]; Schweizer Strasse 25, 60594 Frankfurt am Main (DE). JUNG, Jörg [DE/DE]; Hauptstrasse 9, 65439 Flörsheim (DE). MEUDT, Andreas [DE/DE]; Fischbacher Weg 24, 65719 Hofheim (DE).

(74) Anwälte: SCHWEITZER, Klaus usw.; Zounek Plate Schweitzer, Patentanwaltskanzlei, Postfach 3540, 65174 Wiesbaden (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

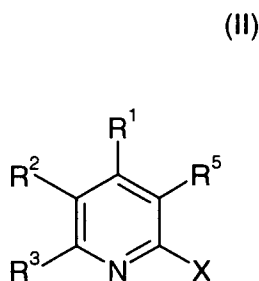
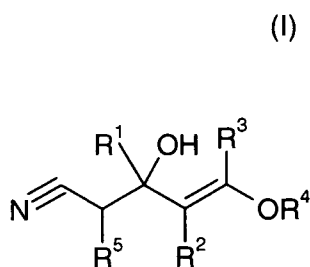
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING SUBSTITUTED HALOPYRIDINES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON SUBSTITUIERTEN HALOGENPYRIDINEN



(57) Abstract: The invention relates to a method for producing substituted halopyridines (II) by reacting a β -hydroxy- γ -acyl butyronitrile (I) or a suitable acyl-protected derivative with hydrogen halides, or substances or mixtures that can release hydrogen halides. In the formulae (I) and (II): R, R⁴ represent H, a linear or branched alkyl group, optionally a substituted aryl group, an aralkyl group, or optionally a substituted heteroaryl group; R¹, R², R³ represent H, a linear or branched alkyl group, optionally a substituted

aryl, aralkyl, optionally a substituted heteroaryl group or one of the following groups C_nH_(2n+1-m)X_m, COOR, or CN; R⁵ represents H, a linear or branched alkyl group, optionally a substituted aryl group, an aralkyl, optionally a substituted heteroaryl or one of the following groups C_nH_(2n+1-m)X_m, COOR, CN, SO₂R, SOR, PO(OR)₂; n represents a positive whole number; m represents a positive whole number that is less than or equal to 2n+1; and X represents F, Cl, Br, or I.

(57) Zusammenfassung: Verfahren zur Herstellung von substituierten Halogenpyridinen Verfahren zur Herstellung von Halogenpyridinen (II) durch Umsetzung eines β -Hydroxy- γ -acylbutyronitrils (I) oder eines geeigneten Acyl-geschützten Derivates mit Halogenwasserstoffen oder Substanzen oder Mischungen, die Halogenwasserstoffe freisetzen können, (I) HX oder Substanzen/ Mischungen, die HX freisetzen können (II) R, R⁴: steht für H, linearer oder verzweigter Alkylrest, gegebenenfalls substituierter Arylrest, Aralkylrest, gegebenenfalls substituierter Heteroarylrest; R¹, R², R³: steht für H, linearer oder verzweigter Alkylrest, gegebenenfalls substituierter Aryl, Aralkyl, gegebenenfalls substituierter Heteroarylrest oder einen der folgenden Reste C_nH_(2n+1-m)X_m, COOR, CN R⁵: H, linearer oder verzweigter Alkylrest, gegebenenfalls substituierter Arylrest, Aralkyl, gegebenenfalls substituierter Heteroaryl oder einen der folgenden Reste C_nH_(2n+1-m)X_m, COOR, CN, SO₂R, SOR, PO(OR)₂ n: ist eine positive ganze Zahl m: ist eine positive ganze Zahl kleiner oder gleich 2n+1 X: ist F, Cl Br, I.

WO 2007/000249 A1

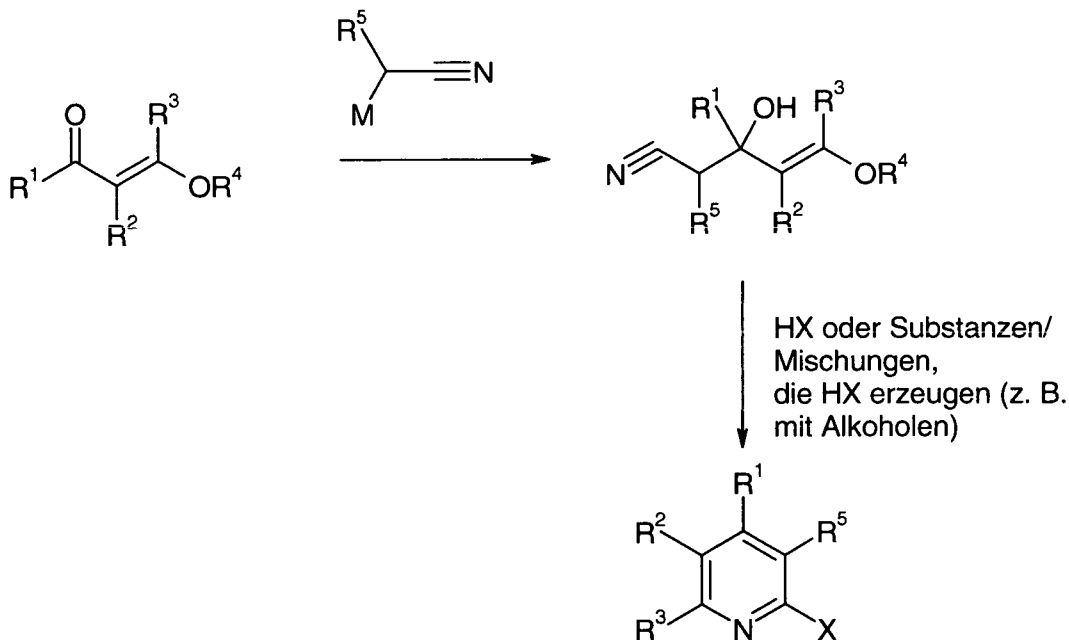


Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Beschreibung

Verfahren zur Herstellung von substituierten Halogenpyridinen

- 5 Verfahren zur Herstellung von substituierten Halogenpyridinen durch
 Aufbaureaktion aus substituierten β -Hydroxy- γ -acylbutyronitrilen oder geeignet
 Acyl-geschützten Derivaten, die ihrerseits aus gegebenenfalls geeignet
 geschützten
 1,3-Dicarbonylverbindungen und Salzen von substituierten Acetonitrilen hergestellt
 10 werden können.

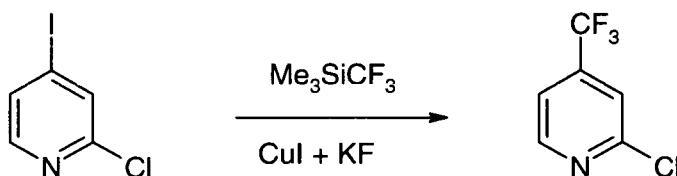


- Substituierte Pyridine sind wichtige Substrukturen in einer Vielzahl von Produkten
 15 der chemischen und pharmazeutischen Industrie. Besonders attraktiv als
 Zwischenprodukte für viele Wirkstoffe ist die Klasse der Halogenpyridine, die sich
 leicht weiter umsetzen lassen, z. B. in Kupplungsreaktionen wie der Suzuki-
 Miyaura- oder der Sonogashira-Kupplung. Ebenso ist es leicht möglich,
 Halogenatome besonders in der 2- und 4-Position hydrogenolytisch zu entfernen,
 20 so dass aus den Halogenpyridinen die entsprechenden Stammverbindungen meist
 sehr gut zugänglich sind.

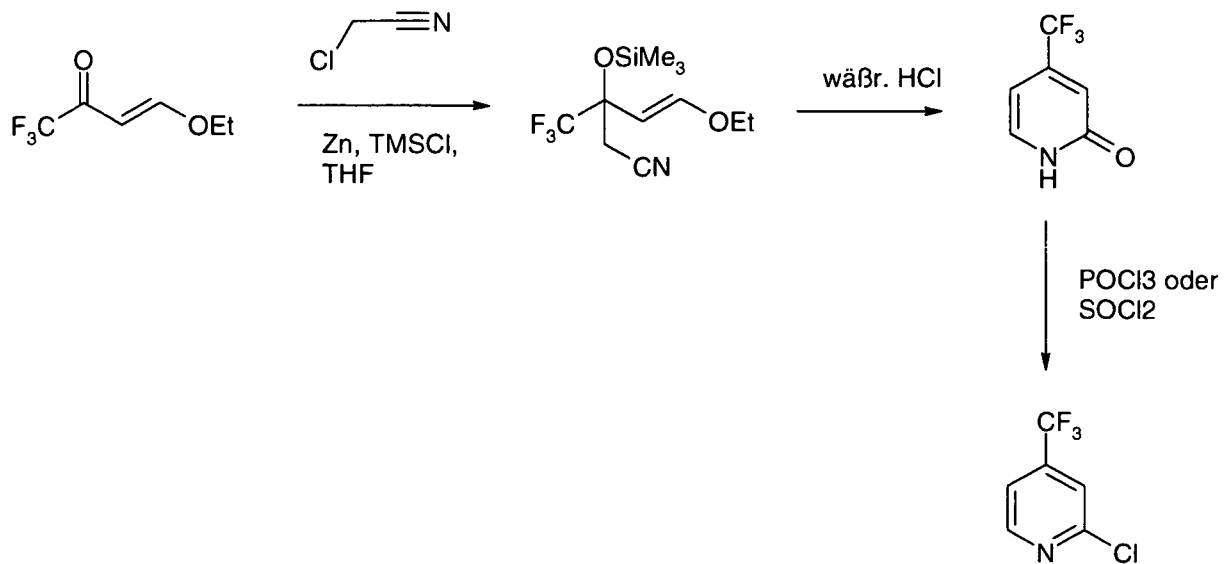
Eine große Anzahl von Zugängen zu dieser Substanzklasse ist auch bereits in der Literatur beschrieben. Diese basieren oft auf der Umsetzung von geeignet substituierten Pyridonen mit Phosphoroxychlorid oder Gemischen aus Phosphoroxychlorid (POCl_3) und Phosphorpentachlorid (PCl_5 ; vgl. Houben-Weyl).

- 5 Trotzdem sind viele Halogenpyridine immer noch relativ schlecht zugänglich, insbesondere wenn sie schwierig einzuführende Substituenten wie etwa Trifluormethyl-Gruppen tragen.

- So beschreiben z. B. Schlosser et al. (Eur. J. Org. Chem. 2002, 327-330) die
10 Herstellung von 2-Chlor-4-(trifluormethyl)pyridin aus 2-Chlor-4-iodpyridin und (Trifluormethyl)trimethylsilan. Nachteil dieser Reaktion ist die aufwendige Herstellung des Eduktes und die notwendige Vorbehandlung des Katalysators bei hohen Temperaturen, die im größeren Maßstab spezielle Apparaturen nötig machen. Außerdem besteht die Möglichkeit, dass Trifluormethan anfällt, was
15 besondere Maßnahmen bei der Abluftentsorgung erforderlich macht.

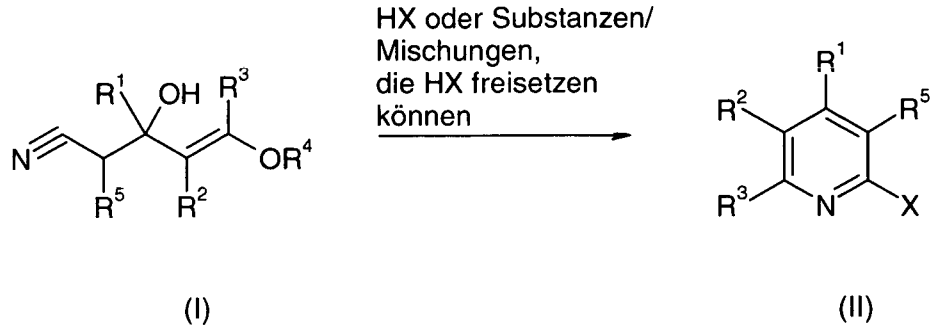


- Ein anderer Zugang zum 2-Chlor-4-(trifluormethyl)pyridin wird von Jiang et al.
20 beschrieben (Organic Process Research & Development 2001, 5, 531-534). Bei diesem Zugang wird der Pyridinring aufgebaut und das Chloratom auf die übliche Weise über eine Reaktion des substituierten Pyridons mit einem anorganischen Säurechlorid (es wird hier Phosphorylchlorid oder Thionylchlorid verwendet) eingeführt.



- Ein Nachteil dieses Verfahrens ist die schlechte Reproduzierbarkeit der ersten
- 5 Stufe. So konnte diese Umsetzung in unserem Labor niemals nachvollzogen werden, obwohl die bekannten Verfahren (vgl. E. Nakamura in M. Schlosser (Ed.): Organometallics in Synthesis, Wiley, 2. Auflage, 2002, Seiten 579 ff.) zur Zink-Aktivierung angewandt wurden und hochreines Zink verwendet wurde. Au\u00dferdem besteht beim zweiten Schritt dieses Verfahrens die M\u00f6glichkeit, dass die
- 10 Trifluormethylgruppe unter den recht drastischen Bedingungen (siedende w\u00e4ssrige Salzs\u00e4ure) zumindest teilweise gespalten wird, was die Verwendung eines speziellen Reaktionsbeh\u00e4lters n\u00f6tig machen w\u00fcrde, der sowohl gegen Salzs\u00e4ure als auch gegen Flusss\u00e4ure korrosionsstabil sein m\u00fcsste.
- 15 Es w\u00e4re daher w\u00fcnschenswert, ein Verfahren zur Verf\u00fcgung zu haben, das Halogenpyridine mit schwierig zug\u00e4nglichen Substitutionsmustern wie z.B. 2-Chlor-4-(trifluormethyl)pyridin in einem zuverl\u00e4ssigen, m\u00f6glichst kurzen Verfahren unter milden Bedingungen mit guten Ausbeuten liefert.
- 20 Die vorliegende Erfindung l\u00f6st diese Aufgabe und betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Halogenpyridinen (II) durch Umsetzung eines β -Hydroxy- γ -acylbutyronitrils (I) oder eines geeigneten Acyl-gesch\u00fctzten Derivates mit

Halogenwasserstoffen oder Substanzen oder Mischungen, die Halogenwasserstoffe freisetzen können,



5

R, R⁴: steht für H, linearer oder verzweigter Alkylrest, gegebenenfalls substituierter Arylrest, Aralkylrest, gegebenenfalls substituierter Heteroarylrest;

R¹, R², R³: steht für H, linearer oder verzweigter Alkylrest, gegebenenfalls substituierter Aryl, Aralkyl, gegebenenfalls substituierter Heteroarylrest oder einen der folgenden Rest C_nH_(2n+1-m)X_m, COOR, CN, wobei R¹ insbesondere für eine Trifluormethylgruppe steht;

10

R⁵: H, linearer oder verzweigter Alkylrest, gegebenenfalls substituierter Arylrest, Aralkyl, gegebenenfalls substituierter Heteroaryl oder einen der folgenden Reste C_nH_(2n+1-m)X_m, COOR, CN, SO₂R, SOR, PO(OR)₂

15

n: ist eine positive ganze Zahl

m: ist eine positive ganze Zahl kleiner oder gleich 2n+1

X: ist F, Cl, Br, I

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist nicht nötig, das β-Hydroxy-γ-

20

acylbutyronitril (oder das Acyl-geschützte Derivat) zunächst zum Pyridon zu

cyclisieren und dann das Halogenatom auf dem in der Literatur beschriebenen

Wege z.B. mit Phosphoroxchlorid einzuführen. Die Umsetzung gelingt vielmehr

direkt und in guten Ausbeuten unter milden Bedingungen durch Verwendung von

Halogenwasserstoffen in nicht wässrigem Medium oder durch Verwendung von

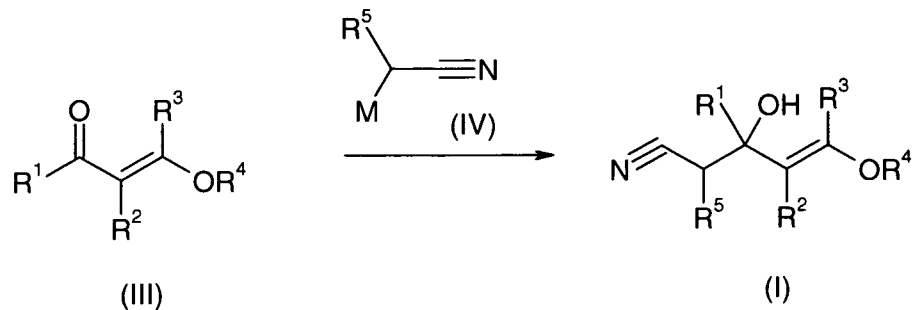
25

Substanzen, die mit Alkoholen Halogenwasserstoffe liefern, wie z.B.

anorganischen oder organischen Säurehalogeniden in wasserfreiem Medium oder in Substanz.

Die benötigten β -Hydroxy- γ -acylbutyronitrile (I) können bequem und unter gut reproduzierbaren Bedingungen durch Umsetzung einer 1,3-Dicarbonylverbindung (III) oder eines geeigneten monogeschützten Derivates mit einem metallierten Acetonitril-Derivat (IV) erzeugt werden.

5



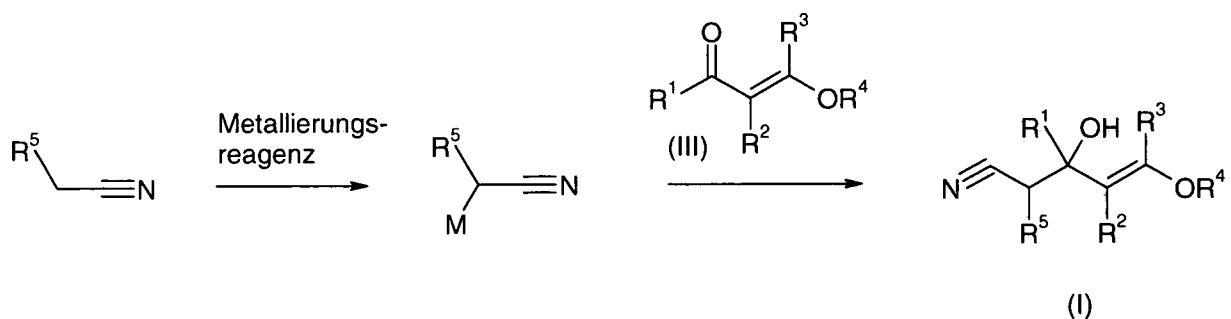
Y: X, OR, O-CO-R

M: Li, Na, K, MgY, $Mg_{0,5}$, CaY, $Ca_{0,5}$, ZnY, $Zn_{0,5}$, CdY, $Cd_{0,5}$, Cu, AlY_2 , TiY_3 :

10 Dadurch wird das gesuchte Halogenpyridin in nur 2 Schritten aus den meist einfach herzustellenden 1,3-Dicarbonylverbindungen zugänglich.

Dazu wird zunächst Acetonitril oder ein substituiertes Derivat in einem geeigneten Lösungsmittel metalliert und das entstandene Salz (IV) dann mit einer 1,3-

15 Dicarbonyl-Verbindung (III) oder einem geeignet monogeschützten Derivat umgesetzt.



20

Für diese Reaktion sind alle Lösungsmittel geeignet, die für Metallierungsreaktionen eingesetzt werden können, insbesondere unpolar, aprotische und protische Lösungsmittel. Dies sind insbesondere Ether wie

Tetrahydrofuran, 2-Methyltetrahydrofuran, Diethylether, Diisopropylether, Di-n-butylether, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, Diethylenglycoldimethylether, Diethylenglycoldi-n-butylether, Tetraethylenglycoldimethylether oder Mischungen dieser Lösungsmittel untereinander oder mit einem inerten anderen Lösungsmittel

5 wie Benzol, Toluol, Xylol, Cyclohexan oder Petrolethern (Kohlenwasserstoffgemische). In besonderen Fällen können aber auch reine Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Cyclohexan oder Petrolether geeignet sein oder im Falle von stark aciden Acetonitril-Derivaten (R^5 starker Akzeptor-Substituent) sogar Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol oder

10 Butanole.

Als Metallierungsreagenzien kommen alle Basen in Frage, die ausreichend basisch sind, um ein Wasserstoffatom von dem gegebenenfalls substituierten Acetonitril zu abstrahieren. Bei Acetonitril selbst oder alkylsubstituierten Acetonitrilen kommen dafür hauptsächlich sehr starke Basen wie n-Butyllithium, sec-Butyllithium, t-Butyllithium, n-Hexyllithium, Lithium-N,N-diisopropylamid (LDA),

15 Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid (Li-TMP), Lithiumhexamethyldisilazan (LiHMDS), Natriumhexamethyldisilazan (NaHMDS) oder Kaliumhexamethyldisilazan (KHMDS) in Frage. Bei etwas acideren Acetonitril-Derivaten wie beispielsweise Aryl-substituierten ($R^5 = \text{Aryl}$) sind Basen wie

20 Natriumamid, Lithiumhydrid, Natriumhydrid oder Kaliumhydrid zusätzlich zu den oben genannten geeignet. Bei den am stärksten aciden Acetonitril-Derivaten ($R^5 = \text{COOR, CN, SO}_2\text{R, SOR, PO(OR)}_2$) sind zusätzlich zu den bereits genannten starken Basen auch Alkoxide wie die Lithium-, Natrium-, oder Kaliumsalze von Methanol, Ethanol oder t-Butanol als Basen geeignet.

25 Die Reaktionsbedingungen, die bei der Metallierung einzuhalten sind, hängen wiederum von den verwendeten Acetonitrilen ab. So wird bei den am wenigsten aciden Acetonitrilen ($R^5 = \text{Alkyl oder Wasserstoff}$) bevorzugt bei Temperaturen unter -25°C gearbeitet und besonders bevorzugt unter -45°C , um die Zersetzung

30 der gebildeten Salze zu vermeiden. Die acideren Acetonitril-Derivate können wegen der größeren Stabilität der gebildeten Salze auch bei höheren Temperaturen metalliert werden

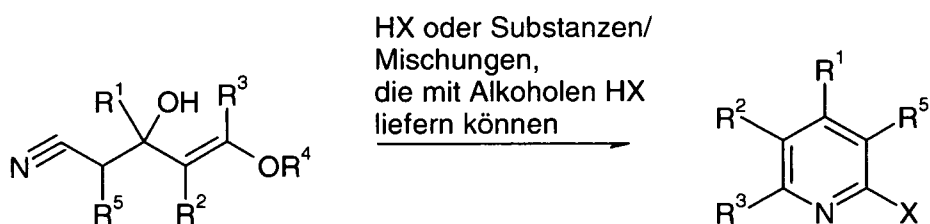
(R⁵ = Aryl bis zu ca. 0°C; R⁵ = CN, COOR, SO₂R, SOR auch bei Raumtemperatur oder sogar darüber).

Die sich anschließende Umsetzung mit geeigneten 1,3-Dicarbonyl-Verbindungen
 5 (oder entsprechenden Derivaten wie Enolethern) wird am besten bei der gleichen Temperatur durchgeführt wie die Metallierung und erfolgt im allgemeinen durch einfache Zugabe der 1,3-Dicarbonylverbindung (oder eines Derivates) zum metallierten Acetonitril-Derivat. Die Zugabe-Reihenfolge kann jedoch auch umgekehrt sein. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches schließlich erfolgt
 10 meist durch Neutralisieren der enthaltenen Base mit einer geeigneten Säure (z.B. Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, Salzsäure) und Entfernen des gebildeten Salzes mit Wasser. Das so entstandene Produkt wird mit üblichen Techniken wie Destillation oder Kristallisation gereinigt oder kann oft auch roh in die Folgestufe eingesetzt werden.

15

Die Cyclisierungsreaktion der β-Hydroxy-γ-acylbutyronitrile zu den Halogenpyridinen kann entweder direkt mit Halogenwasserstoffen durchgeführt werden oder mit Substanzen, die mit Alkoholen Halogenwasserstoffe bilden.

20



R, R⁴: Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl

R¹, R², R³: H, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, C_nH_(2n+1-m)X_m, COOR, CN

R⁵: H, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, C_nH_(2n+1-m)X_m, COOR, CN, SO₂R, SOR,

25 PO(OR)₂

n: positive ganze Zahl

m: positive ganze Zahl kleiner oder gleich 2n+1

X: F, Cl, Br, I

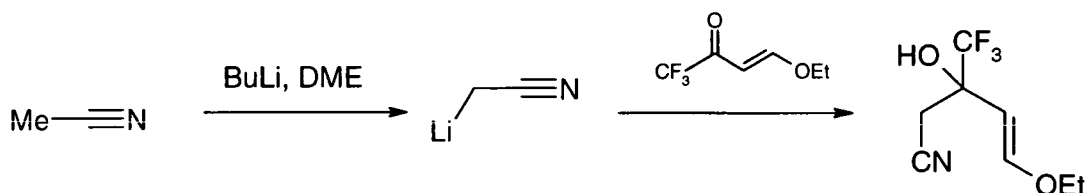
Es wird bei Verwendung von HX meist in einem Lösungsmittel gearbeitet. Dieses Lösungsmittel muss unter den Reaktionsbedingungen inert gegenüber dem verwendeten Halogenwasserstoff sein und sollte ihn hinreichend lösen. Besonders geeignet sind z.B. Essigsäure, Acetanhydrid, Dichlormethan, Chloroform, 5 Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan oder 1,2-Dibromethan. Der Halogenwasserstoff wird gasförmig unter wasserfreien Bedingungen in das Reaktionsgemisch eingeleitet, wobei sich direkt das gewünschte Produkt bildet. Die erforderliche Temperatur hängt neben dem Substrat vor allem vom verwendeten Halogenwasserstoff ab. So kann mit Bromwasserstoff oder 10 Iodwasserstoff im Allgemeinen bei Raumtemperatur oder leicht darunter gearbeitet werden, während die Reaktion mit Chlorwasserstoff Temperaturen etwas über Raumtemperatur erfordert und meist erst bei 25 bis 45°C anspringt. Die gasförmigen Halogenwasserstoffe können dabei vorteilhaft im Überschuss eingesetzt werden, da sie nach der Reaktion einfach aus dem Reaktionsgemisch 15 zu entfernen sind, ohne die Aufarbeitung zu erschweren. Es werden jedoch bevorzugt mindestens 2 Äquivalente Halogenwasserstoff eingesetzt, da 1 Äquivalent mit dem entstehenden Pyridin ein Salz bilden kann und der Reaktion dann nicht mehr zur Verfügung steht. Besonders bevorzugt werden 2 bis 4 Äquivalente verwendet, was einen vollständigen Umsatz sichert. Die Reaktion der 20 β -Hydroxy- γ -acylbutyronitrile mit den Halogenwasserstoffen ist im Allgemeinen schnell und bei den angegebenen Temperaturen in weniger als 8 h, meist sogar in weniger als 4 h abgeschlossen. Ein besonderer Vorteil dieser Sequenz ist die direkte Zugänglichkeit von Brom- oder Iodpyridinen, die durch die Reaktion der Pyridone mit Phosphoroxybromid oder -iodid wegen des hohen Preises dieser 25 Reagenzien meist nicht wirtschaftlich zugänglich sind. Eine zweite Variante der Cyclisierung verwendet Verbindungen als Reagenzien, die mit Alkoholen Halogenwasserstoffsäuren freizusetzen vermögen. Geeignete Verbindungen sind insbesondere Säurehalogenide von anorganischen Säuren wie z.B. Thionylchlorid, Sulfurylchlorid, Phosphoroxychlorid, Phosphortrichlorid, Thionylbromid, 30 Phosphorylbromid oder auch Halogenide von organischen Säuren wie Acetylchlorid, Acetylbromid, Benzoylchlorid oder Benzoylbromid. Der Vorteil dieses Prozesses gegenüber dem oben beschriebenen ist, dass keine Gase gehandhabt werden müssen. Die Umsetzungen werden dabei typischerweise in

dem verwendeten Säurehalogenid als Lösungsmittel durchgeführt. Die Menge an Säurehalogenid wird dabei so gewählt, dass die Umsetzung vollständig ablaufen kann und das Gemisch am Ende der Reaktion noch gut rührbar ist. Dazu ist im Allgemeinen mindestens ein Äquivalent Säurehalogenid nötig oder bevorzugt werden 2 Äquivalente Säurehalogenid verwendet. Größere Mengen können ebenfalls ohne negative Effekte auf Ausbeute und Produkt-Reinheit verwendet werden, erschweren aber naturgemäß die Aufarbeitung. Die Temperatur richtet sich nach dem verwendeten Säurechlorid und liegt üblicherweise im Bereich von 0 bis 130°C. Bei Thionylchlorid wird beispielsweise bevorzugt zwischen 20 und 70°C gearbeitet, während Phosphoroxychlorid höhere Temperaturen von 60 bis 110°C erfordert, um eine hinreichend schnelle Umsetzung zu gewährleisten. Die Aufarbeitung der Reaktionsgemische erfolgt durch wässriges Quenchen in einem geeigneten pH-Bereich, der hauptsächlich durch die Stabilität des Produktes bestimmt wird. Nach dem Quenchen wird das Produkt mit einem geeigneten Lösungsmittel extrahiert und destillativ, chromatographisch oder über Kristallisation gereinigt.

Vorzugsweise erfolgt die Umsetzung der 1,3-Dicarbonylverbindung (III) mit dem metallierten Acetonitril-Derivat (IV) und die anschließende Umsetzung des erhaltenen β -Hydroxy- γ -acylbutyronitrils (I) mit Halogenwasserstoff HX oder einer Substanz oder Mischung, die Halogenwasserstoffe freisetzen kann, zu einem Halogenpyridin (II) in einer Eintopftopfreaktion.

Nachfolgend soll die Erfindung anhand einiger Beispiele erläutert werden, ohne auf diese Beispiele zu beschränken.

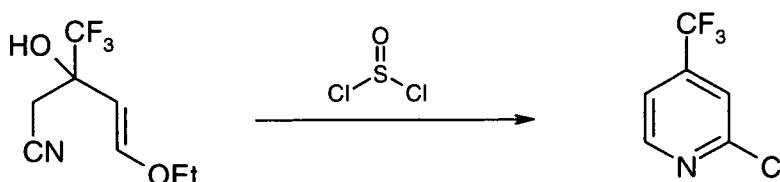
Beispiel 1: Herstellung von 5-Ethoxy-3-hydroxy-3-(trifluormethyl)-pent-4-enitril



- 5 500 ml 1,2-Dimethoxyethan wurden auf -72°C gekühlt und bei dieser Temperatur zunächst mit 126 ml n-BuLi (2,5 molar in Hexan) und dann innerhalb von 2 h ebenfalls bei -72°C mit 12,8 g Acetonitril versetzt. Das Gemisch wurde nun 90 min nachrühren gelassen, um die Bildung des Anions zu vervollständigen.
- Anschließend wurde bei -72°C innerhalb von 2 h mit einer Lösung von 50 g
- 10 1,1,1-Trifluoro-but-3-en-2-one (Herstellung gemäß Chem. Ber. 1989, 122, 1179 – 1186) in 100 ml 1,2-Dimethoxyethan versetzt und dann 1 h bei dieser Temperatur nachrühren gelassen. Anschließend wurde das Gemisch auf 0°C erwärmt und zum Neutralisieren mit einer Lösung von 16,1 g Schwefelsäure (96 %ig) in 50 ml Wasser versetzt. Anschließend wurden 500 ml Toluol
- 15 zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit weiteren 100 ml Toluol gegenextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und dann am Rotationsverdampfer konzentriert.
- Schließlich wurde das Produkt im vollen Ölpumpenvakuum (ca. 0,2 mbar)
- 20 destilliert. Es konnten so 48,5 g Produkt (78 %) vom Siedepunkt 95 bis 110°C gewonnen werden. Dieses wurde anhand seines Massenspektrums identifiziert ($M^+ = 209$, weitere Fragmente bei $m/e = 169$, 141 und 71).

Beispiel 2: Herstellung von 2-Chlor-4-(trifluormethyl)pyridin aus 5-Ethoxy-3-hydroxy-3-(trifluormethyl)-pent-4-enitril mit Thionylchlorid

25



Es wurden 50 g 5-Ethoxy-3-hydroxy-3-(trifluormethyl)-pent-4-en-nitril mit 100 g Thionylchlorid gemischt und 24 h bei 50°C rühren gelassen. Das Gemisch wurde dann zu einer ausreichenden Menge Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben, so dass sich am Ende des Quenchens ein pH-Wert von 6,5 bis 8 einstellte.

- 5 Anschließend wurde das Produkt mit 250 ml Dichlormethan aus der wässrigen Phase extrahiert und die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde am Rotationsverdampfer vorsichtig vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand dann bei 50 mbar über eine kurze Kolonne destilliert. Es konnten so 29,9 g Produkt (69 %) vom Siedepunkt 64°C gewonnen werden. Die
- 10 spektroskopischen Daten stimmten mit den in der Literatur angegebenen überein (Eur. J. Org. Chem. 2002, 327-330).

Beispiel 3: Herstellung von 2-Chlor-4-(trifluormethyl)pyridin aus 5-Ethoxy-3-hydroxy-3-(trifluormethyl)-pent-4-ennitril mit Phosphoroxchlorid

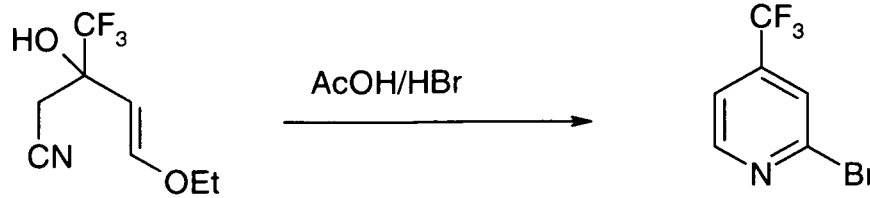
15

Es wurden 50 g 5-Ethoxy-3-hydroxy-3-(trifluormethyl)-pent-4-ennitril mit 130 g Phosphoroxchlorid gemischt und 3 h bei 105°C rühren gelassen. Das Gemisch wurde dann durch Zugabe zu einer ausreichenden Menge

- Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequenchet, so dass sich am Ende des
- 20 Quenchens ein pH-Wert von 6,5 bis 8 einstellte. Anschließend wurde das Produkt mit 500 ml Dichlormethan aus der wässrigen Phase extrahiert und die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde am Rotationsverdampfer vorsichtig vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand dann bei 50 mbar über eine kurze Kolonne destilliert. Es konnten so 26,5 g
- 25 Produkt (61 %) vom Siedepunkt 64°C gewonnen werden. Die spektroskopischen Daten stimmten mit den in der Literatur gegebenen überein (Eur. J. Org. Chem. 2002, 327-330).

Beispiel 4: Herstellung von 2-Brom-4-(trifluormethyl)pyridin aus 5-Ethoxy-3-hydroxy-3-(trifluormethyl)-pent-4-ennitril mit HBr in Essigsäure

30

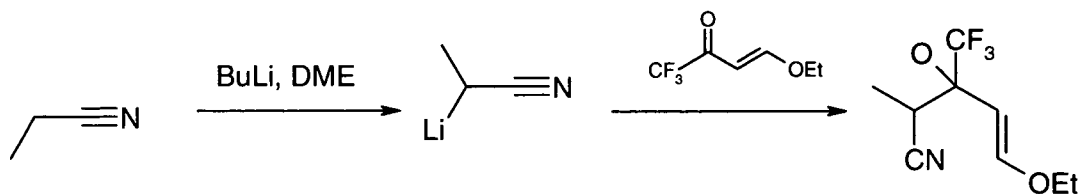


Es wurden 100 g Bromwasserstoff in Eisessig (33 %ig) vorgelegt und durch Außenkühlung mit Eis auf 0 bis 5°C abgekühlt. Zu diesem Gemisch wurden nun langsam 10 g 5-Ethoxy-3-hydroxy-3-(trifluormethyl)-pent-4-en-nitril innerhalb von 1 h zugetropft. Der Umsatz wurde dann per HPLC überwacht und nachdem sich der Gehalt an Produkt im Reaktionsgemisch nicht weiter vergrößerte, wurde das Gemisch wie in den vorherigen Beispielen durch wässrige Aufarbeitung, Extraktion und Destillation isoliert und gereinigt. Es wurden so 3,5 g (32 %) Produkt gewonnen, dessen Struktur mit Hilfe des Massenspektrums und durch Vergleich mit den spektroskopischen Daten der analogen Chlorverbindung bestätigt wurde.

Beispiel 5: Herstellung von 2-Brom-4-(trifluormethyl)pyridin aus 5-Ethoxy-3-hydroxy-3-(trifluormethyl)-pent-4-ennitril mit HBr-Gas in Dichlormethan

in eine Lösung von 5 g 5-Ethoxy-3-hydroxy-3-(trifluormethyl)-pent-4-ennitril in 100 ml Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur trockenes HBr-Gas eingeleitet. Der Umsatz wurde dann per HPLC überwacht und nachdem sich der Gehalt an Produkt im Reaktionsgemisch nicht weiter vergrößerte, wurde das Gemisch durch wässrige Aufarbeitung und Destillation isoliert und gereinigt. Ausbeute: 3,9 g (73 %)

Beispiel 6: Herstellung von 5-Ethoxy-3-hydroxy-2-methyl 3-(trifluormethyl)-pent-4-ennitril

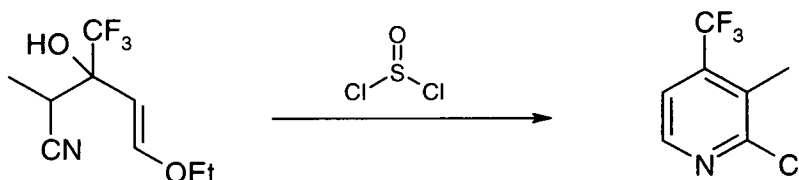


25

Die Reaktion wurde vollkommen analog zu der in Beispiel 1 beschriebenen durchgeführt; es wurde lediglich statt Acetonitril eine äquimolare Menge Propionitril verwendet (17,2 g statt 12,8 g). Die Ausbeute war ebenfalls vergleichbar und betrug 49,1 g (74 %).

5

Beispiel 7: Herstellung von 2-Chlor-3-methyl-4-(trifluormethyl)pyridin aus 5-Ethoxy-3-hydroxy-2-methyl-3-(trifluormethyl)-pent-4-enitril mit Thionylchlorid

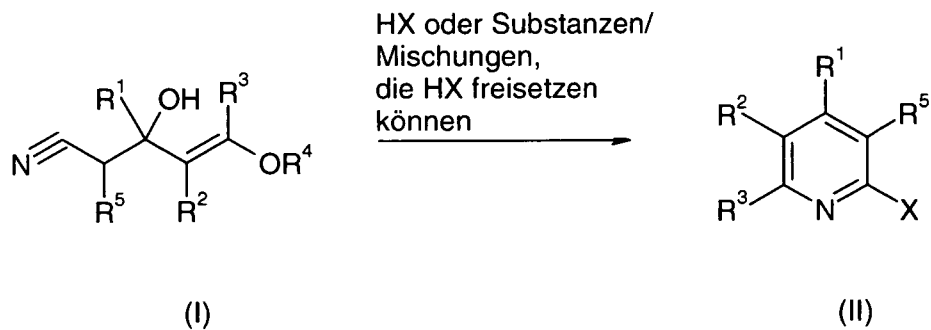


10

Die Reaktion wurde analog zu der in Beispiel 2 beschriebenen durchgeführt, jedoch mit kleinerer Ansatzgröße (Es wurden nur 10 g statt 50 g Edukt eingesetzt). Das erwartete Produkt konnte so mit einer Ausbeute von 54 % isoliert werden.

Patentansprüche:

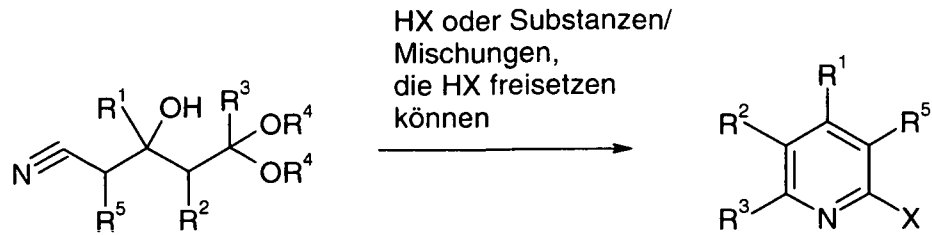
1. Verfahren zur Herstellung von Halogenpyridinen (II) durch Umsetzung eines β -Hydroxy- γ -acylbutyronitrils (I) oder eines geeigneten Acyl-geschützten Derivates
5 mit Halogenwasserstoffen oder Substanzen oder Mischungen, die Halogenwasserstoffe freisetzen können,



- 10 R, R⁴: steht für H, linearer oder verzweigter Alkylrest, gegebenenfalls substituierter Arylrest, Aralkylrest, gegebenenfalls substituierter Heteroarylrest;
R¹, R², R³: steht für H, linearer oder verzweigter Alkylrest, gegebenenfalls substituierter Aryl, Aralkyl, gegebenenfalls substituierter Heteroarylrest oder einen der folgenden Reste C_nH_(2n+1-m)X_m, COOR, CN
- 15 R⁵: H, linearer oder verzweigter Alkylrest, gegebenenfalls substituierter Arylrest, Aralkyl, gegebenenfalls substituierter Heteroaryl oder einen der folgenden Reste C_nH_(2n+1-m)X_m, COOR, CN, SO₂R, SOR, PO(OR)₂
- n: ist eine positive ganze Zahl
m: ist eine positive ganze Zahl kleiner oder gleich 2n+1
- 20 X: ist F, Cl, Br, I.

2. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem die Acyl-Funktion als Enolether geschützt ist und R⁴ ungleich Wasserstoff ist.

- 25 3. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem die Acyl-Funktion als Ketal oder Acetal geschützt ist

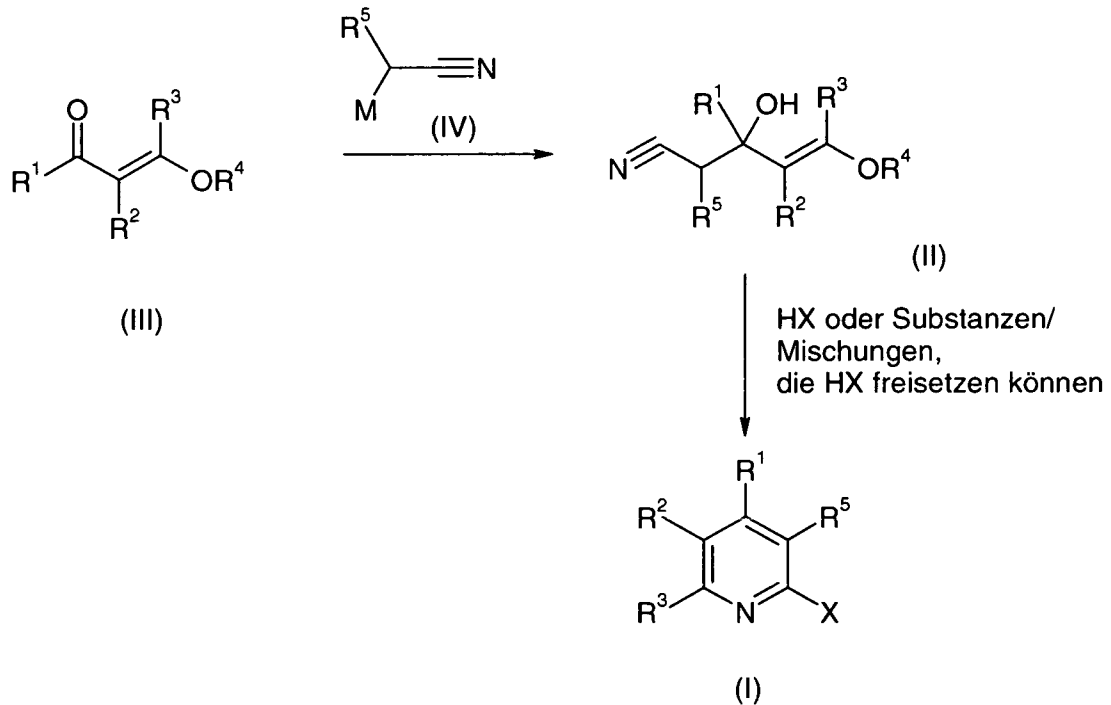


4. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1, 2 und 3, bei dem der Halogenwasserstoff HX Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Iodwasserstoff ist und X für Cl, Br oder I steht.
5. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1, 2 und 3, bei dem der Halogenwasserstoff HX durch Reaktion von Alkoholen mit Thionylchlorid oder Phosphoroxychlorid erzeugt wird.
6. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, bei dem R¹ eine Trifluormethylgruppe ist.
7. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die Reaktion in einem Lösungsmittel durchgeführt wird, das inert gegenüber dem verwendeten Lösungsmittel ist.
8. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei der Halogenwasserstoff HX gasförmig unter wasserfreien Bedingungen in das Reaktionsgemisch eingeleitet oder erzeugt wird.
9. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei das β -Hydroxy- γ -acylbutyronitril (I) durch Umsetzung einer 1,3-Dicarbonylverbindung (III) oder eines geeigneten monogeschützten Derivates mit einem metallierten Acetonitril-Derivat (IV) erzeugt wird und anschließende Umsetzung des erhaltenen β -Hydroxy- γ -acylbutyronitrils (I) mit einem Halogenwasserstoff HX oder einer Substanz oder Mischung, die Halogenwasserstoffe freisetzen kann, zu einem

Halogenpyridin (II), wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und X die vorstehend genannte Bedeutung haben und

M: für Li, Na, K, MgY, $Mg_{0,5}$, CaY, $Ca_{0,5}$, ZnY, $Zn_{0,5}$, CdY, $Cd_{0,5}$, Cu, AlR_2 oder TiY_3 steht, und

5 Y: X, OR, O-CO-R ist



10 10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei die Umsetzung der 1,3-Dicarbonylverbindung (III) mit (IV) in einem unpolar, aprotischen oder protischen Lösungsmittel.

11. Verfahren nach Anspruch 9 und/oder 10, bei dem die Umsetzung der
 15 1,3-Dicarbonylverbindung (III) mit dem metallierten Acetonitril-Derivat (IV) und die anschließende Umsetzung des erhaltenen β -Hydroxy- γ -acylbutyronitrils (I) mit Halogenwasserstoff HX oder einer Substanz oder Mischung, die Halogenwasserstoffe freisetzen kann, zu einem Halogenpyridin (II) in einer Eintopfreaktion erfolgt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/005718

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D213/61		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JIANG B ET AL: "CONVENIENT APPROACHES TO 4-TRIFLUOROMETHYLPYRIDINE" ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, CAMBRIDGE, GB, vol. 5, no. 5, 2001, pages 531-534, XP002357699 cited in the application scheme 3, step "b"	1-11
A	F. COTTET, M. SCHLOSSER: "Trifluoro-Substituted Pyridines Through Displacement of Iodine by in situ Generated (Trifluoromethyl)copper" EUR. J. ORG. CHEM., 2002, pages 327-330, XP002401287 cited in the application table 2, corresponding examples on pages 329 and 330	1-11
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*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	
E earlier document but published on or after the international filing date	*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	
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)	*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.	
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*&* document member of the same patent family	
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search <p align="center">2 October 2006</p>	Date of mailing of the international search report <p align="center">26/10/2006</p>	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <p align="center">Schmid, Arnold</p>	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/005718

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D213/61		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchiertes 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, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	JIANG B ET AL: "CONVENIENT APPROACHES TO 4-TRIFLUOROMETHYLPYRIDINE" ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, CAMBRIDGE, GB, Bd. 5, Nr. 5, 2001, Seiten 531-534, XP002357699 in der Anmeldung erwähnt scheme 3, step "b"	1-11
A	F. COTTET, M. SCHLOSSER: "Trifluoro-Substituted Pyridines Through Displacement of Iodine by in situ Generated (Trifluoromethyl)copper" EUR. J. ORG. CHEM., 2002, Seiten 327-330, XP002401287 in der Anmeldung erwähnt table 2, corresponding examples on pages 329 and 330	1-11
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :		
A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist		
E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist		
L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)		
O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht		
P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		
T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist		
X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden		
Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist		
& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
2. Oktober 2006		26/10/2006
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Schmid, Arnold