

(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
24. Dezember 2008 (24.12.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/155003 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 413/04 (2006.01)

Lubbertus [NL/DE]; Auf dem Gellenkamp 44, 58135
Hagen-Haspe (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/004214

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. Mai 2008 (28.05.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
07011966.4 19. Juni 2007 (19.06.2007) EP

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

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **BAYER CROPSCIENCE AG** [DE/DE]; Alfred-No-
bel-Str. 50, 40789 Monheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **PAZENOK, Sergiy**
[UA/DE]; Wipperaue Strasse 57, 42699 Solingen (DE).
STELZER, Uwe [DE/US]; Manufacturing Americas, P.O.
Box 4913, 8400 Hawthorn Road, Kansas City, MO 64120
(US). **BLASCHKE, Harry** [DE/DE]; Herderstrasse 62,
42327 Wuppertal (DE). **NEEFF, Arnd** [DE/DE]; Scharp-
enbergerstrasse 23a, 58256 Ennepetal (DE). **MULDER,**

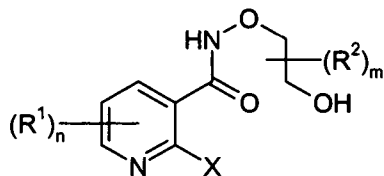
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MT, NL, NO, 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

(54) Title: NICOTINAMIDE DERIVATIVES AS SYNTHESIS UNITS FOR PRODUCING AGROCHEMICAL SUBSTANCES,
AND METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: NICOTINAMID-DERIVATE ALS SYNTHESBAUSTEINE ZUR HERSTELLUNG VON AGROCHEMI-
SCHEN WIRKSTOFFEN UND VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG



(1)

(57) Abstract: The invention relates to nicotinamide
compounds of general formula (1) and methods for producing
same. Nicotinamide derivatives are important synthesis units
for producing agrochemical active ingredients, especially
for producing dioxazine derivatives specifically from
dioxazine-pyridinyl-sulfonyl ureas.

(57) Zusammenfassung: Beschrieben werden Nicotinamid-
Verbindungen der allgemeinen Formel (1) und Verfahren zu

deren Herstellung. Nicotinamid-Derivate sind wichtige Synthesebausteine zur Herstellung von agrochemischen Wirkstoffen, insbe-
sondere zur Herstellung von Dioxazinderivate speziell von Dioxazin-Pyridinyl-Sulfonylharnstoffen.

WO 2008/155003 A1

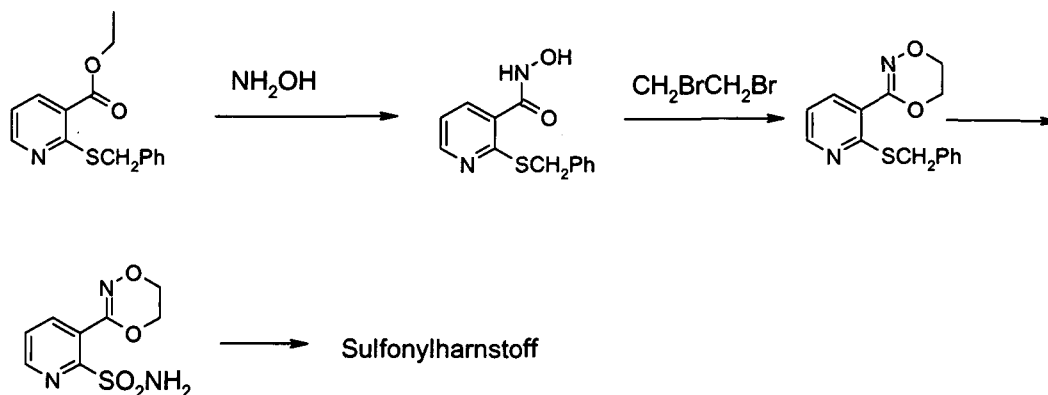
NICOTINAMID-DERIVATE ALS SYNTHESBAUSTEINE ZUR HERSTELLUNG VON AGROCHEMISCHEN
WIRKSTOFFEN UND VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG

5 Beschreibung

Die Erfindung betrifft spezifische Nicotinamid-Verbindungen sowie Verfahren zu deren Herstellung.

10 Nicotinamid-Derivate sind wichtige Synthesebausteine zur Herstellung von agrochemischen Wirkstoffen, insbesondere zur Herstellung von Dioxazinderivaten, speziell von Dioxazin-Pyridinyl-Sulfonylharnstoffen.

Entsprechende Dioxazin-Pyridinyl-Sulfonylharnstoffe werden zum Beispiel in
15 US 5,476,936 beschrieben. Die Synthese von solchen Verbindungen verläuft über die Umsetzung von Nicotinsäureestern mit Hydroxylamin und anschließende Umsetzung mit Dibrommethan gemäß nachfolgender Reaktionsgleichung:



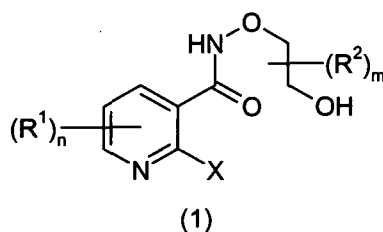
20

Die isolierte Ausbeute von 21 % und die Anwendung des hochtoxischen und umweltschädigenden Dibrommethans macht die Realisierung eines solchen Verfahrens zum Aufbau von einem Dioxazin-Ring in entsprechenden Nicotinamid-Verbindungen (d.h. in einem mit einem Dioxazin-Ring substituiertem Pyridin)
25 unattraktiv und teuer.

2

Daher besteht Bedarf nach einem alternativen Zugang zu einem Dioxazin-Ring, welcher kostengünstig und umweltschonend ist und die gewünschten Nicotinamid-Verbindungen mit guter Ausbeute und hoher Reinheit liefert.

- 5 In der zeitgleich eingereichten europäischen Patentanmeldung EP 07011965.6 der Anmelderin (Bayer CropScience AG) mit dem Titel „Verfahren zur Herstellung von Dioxazin-Derivaten“ wird ein kostengünstiger präparativer Zugang zu entsprechenden Nicotinamid-Verbindungen (d.h. mit einem Dioxazin-Ring substituierte Pyridine) beschrieben. Dieser präparative Zugang geht von einem
10 Nicotinamid-Derivat der allgemeinen Formel (1) aus



- und ermöglicht die effiziente Herstellung entsprechender Nicotinamid-Verbindungen unter Verzicht auf die Verwendung von umweltschädigenden Substanzen wie
15 Dibromethan mit hoher Ausbeute und Reinheit.

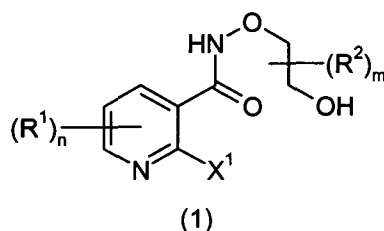
- Um entsprechende Dioxazin-Ringe in Nicotinamid-Verbindungen gemäß diesem neuen Zugang aufzubauen, sind jedoch entsprechende Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (1) erforderlich. Bisher gibt es keinen effizienten Zugang zu
20 Verbindungen der allgemeinen Formel (1).

- Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, Nicotinamid-Derivate der allgemeinen Formel (1) bereitzustellen, welche in entsprechende Nicotinamid-Verbindungen umgewandelt werden können.

- 25 Darüber hinaus besteht die Aufgabe der vorliegenden Erfindung darin, Verfahren zur Herstellung von solchen Nicotinamid-Derivaten der allgemeinen Formel (1) zur Verfügung zu stellen, welche in entsprechende Nicotinamid-Verbindungen (d.h. mit einem Dioxazin-Ring substituierte Pyridine) umgewandelt werden können. Das

Verfahren sollte dabei vorzugsweise mit guten Ausbeuten verlaufen und die gewünschten Zielverbindungen sollten vorzugsweise kostengünstig und vorzugsweise mit hoher Reinheit erhalten werden.

- 5 Die zuvor beschriebene Aufgabe wird zunächst durch Verbindungen der allgemeinen Formel (1) gelöst,



- 10 in welchen die Substituenten die folgende Bedeutung aufweisen:

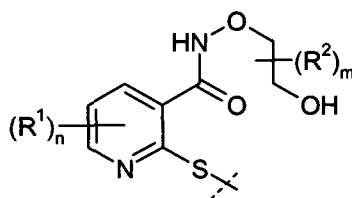
X^1 Fluor, Chlor, Brom, Iod, SCN, oder $S-R^3$, wobei

R^3 für Wasserstoff;

gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl;

gegebenenfalls substituiertes C_3 - C_6 -Cycloalkyl;

- 15 $-(CH_2)_r-C_6H_5$ mit r = ganzzahlige Zahl von 0 bis 6, wobei der Alkylrest $-(CH_2)_r$ gegebenenfalls substituiert sein kann; oder



(d.h. Dimerstruktur der allgemeinen Formel (1)) steht;

- 20 R^1 Halogen; Cyano; Thiocyanato; oder für jeweils gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkylamino, Alkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Alkylaminocarbonyl, Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl und Heterocyclyl, wobei in den vorgenannten Resten die Alkyl- und Alkylengruppen jeweils 1 bis 6 C-Atome, die Alkenyl- und Alkynylgruppen jeweils 2 bis 6 C-Atome, die Cycloalkylgruppen jeweils 3 bis 6 C-Atome und die Arylgruppen jeweils 6 oder 10 C-Atome enthalten können;
- 25

4

- n eine ganzzahlige Zahl von 0 bis 2;
 R^2 unabhängig voneinander jeweils gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, wobei die Substituenten
 5 unabhängig voneinander ausgewählt sein können aus Halogen, Cyano, Nitro, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Haloalkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_1 - C_4 -Alkylsulfinyl, C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl, (C_1 - C_6 -Alkoxy)carbonyl, (C_1 - C_6 -Alkyl)carbonyl oder C_3 - C_6 -Trialkylsilyl; und
 m eine ganzzahlige Zahl von 0 bis 4.

10

In einer ersten bevorzugten Ausführungsform weisen die einzelnen Substituenten des Nicotin-Derivats der allgemeinen Formel (1) die folgende Bedeutung auf:

- X^1 Chlor, $S-R^3$, wobei
 R^3 für gegebenenefalls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl;
 15 gegebenenefalls substituiertes C_3 - C_6 -Cycoalkyl;
 $-(CH_2)_r-C_6H_5$ mit $r = 1$ bis 4 steht, wobei der Alkylrest
 $-(CH_2)_r$ gegebenenefalls substituiert sein kann;
 R^1 Halogen; Cyano; Thiocyanato; oder für jeweils gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Alkylthio,
 20 Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkylamino, Alkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Alkylaminocarbonyl, Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl und Heterocyclyl, wobei in den vorgenannten Resten die Alkyl- und Alkylengruppen jeweils 1 bis 6 C-Atome, die Alkenyl- und Alkynylgruppen jeweils 2 bis 6 C-Atome, die Cycloalkylgruppen jeweils 3 bis 6 C-Atome und die
 25 Arylgruppen jeweils 6 oder 10 C-Atome enthalten können;
 n 0 oder 1;
 R^2 jeweils unabhängig voneinander für gegebenenefalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, wobei die Substituenten unabhängig voneinander
 30 ausgewählt sein können aus Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Haloalkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_1 - C_4 -Alkylsulfinyl und C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl; und

m eine ganzzahlige Zahl von 0 bis 2.

In einer zweiten, noch weiter bevorzugten Ausführungsform weisen die einzelnen Substituenten des Nicotin-Derivats der allgemeinen Formel (1) die folgende

5 Bedeutung auf:

X^1 Chlor, S- R^3 , wobei

R^3 für gegebenene falls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl;
 gegebenene falls substituiertes C_3 - C_6 -Cycoalkyl;
 $-(CH_2)_r-C_6H_5$ mit $r = 1$ oder 2 steht, wobei der Alkylrest
 10 $-(CH_2)_m$ - gegebenene falls substituiert sein kann;

R^1 Halogen; Cyano; Thiocyanato; oder für jeweils gegebenene falls durch
 Halogen substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Alkylthio,
 Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkylamino, Alkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl,
 Alkylaminocarbonyl, Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl und Heterocyclyl,
 15 wobei in den vorgenannten Resten die Alkyl- und Alkylengruppen
 jeweils 1 bis 6 C-Atome, die Alkenyl- und Alkynylgruppen jeweils 2 bis 6
 C-Atome, die Cycloalkylgruppen jeweils 3 bis 6 C-Atome und die
 Arylgruppen jeweils 6 oder 10 C-Atome enthalten können;

n 0 oder 1;

20 R^2 gegebenene falls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden
 substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl, wobei die Substituenten unabhängig
 voneinander ausgewählt sein können aus Halogen, Cyano, Nitro,
 C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Haloalkoxy; und

m 0 oder 1.

25

In einer dritten, noch weiter bevorzugten Ausführungsform weisen die einzelnen Substituenten des Nicotin-Derivats der allgemeinen Formel (1) die folgende

Bedeutung auf:

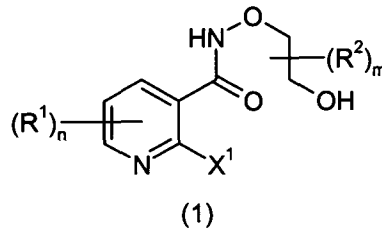
X^1 S- $CH_2-C_6H_5$;

30 n 0; und

m 0.

6

Die zuvor beschriebene Aufgabe wird erfindungsgemäß darüber hinaus durch ein Verfahren zur Herstellung der zuvor beschriebenen Nicotinamid-Derivate der allgemeinen Formel (1) gelöst



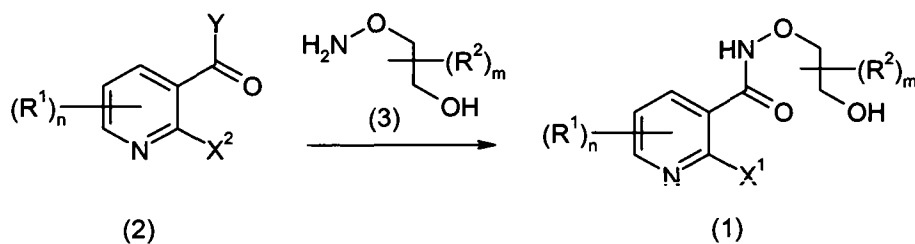
wobei die einzelnen Substituenten und Indizes die nachstehend definierten Bedeutungen aufweisen.

Erste Ausführungsform

In einer ersten Ausführungsform ist das erfindungsgemäße Verfahren dadurch gekennzeichnet, dass zur Herstellung der gewünschten Nicotinamid-Derivate der allgemeinen Formel (1) Nicotinsäurechloride oder -ester der allgemeinen Formel (2) mit Aminoglykol der allgemeinen Formel (3) umgesetzt werden.

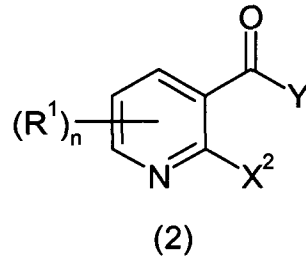
Die erfindungsgemäß vorgesehene Umsetzung von Nicotinsäurechloriden oder -estern mit Aminoglykolen entspricht dabei der folgenden allgemeinen

Reaktionsgleichung:



Im Folgenden werden nunmehr die Eduktverbindungen der allgemeinen Formeln (2) und (3) näher beschrieben.

In den erfindungsgemäß als Edukt vorgesehenen Nicotinsäurechloriden oder -estern der allgemeinen Formel (2)



bedeutet

Y Chlor oder gegebenenfalls substituiertes -O(C₁-C₆-Alkyl);

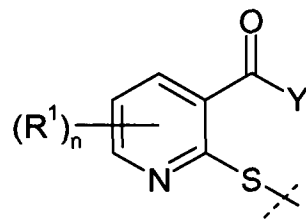
X² Fluor, Chlor, Brom, Iod, SCN, oder S-R^{3'}, wobei

R^{3'} für Wasserstoff;

gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl;

gegebenenfalls substituiertes C₃-C₆-Cycoalkyl;

-(CH₂)_r-C₆H₅ mit r = 0 bis 6, wobei der Alkylrest -(CH₂)_r- gegebenfalls substituiert sein kann; oder



mit Y gleich Chlor oder gegebenenfalls substituiertes -O(C₁-C₆-Alkyl) (d.h. Dimerstruktur der allgemeinen Formel (2)) steht;

R¹ Halogen; Cyano; Thiocyanato; oder für jeweils gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkylamino, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl und Heterocyclyl, wobei in den vorgenannten Resten die Alkyl- und Alkylengruppen jeweils 1 bis 6 C-Atome, die Alkenyl- und Alkynylgruppen jeweils 2 bis 6 C-Atome, die Cycloalkylgruppen jeweils 3

bis 6 C-Atome und die Arylgruppen jeweils 6 oder 10 C-Atome enthalten können; und

n eine ganzzahlige Zahl von 0 bis 2.

- 5 Auch Salze der zuvor genannten Nicotinsäurechloride bzw. -ester der allgemeinen Formel (2) können verwendet werden.

Von den Nicotinsäurechloriden und -estern sind die entsprechenden Nicotinsäurechloride aufgrund ihrer höheren Reaktivität bevorzugt.

10

Als Nicotinsäurechlorid insbesondere bevorzugte Verbindungen sind Verbindungen der allgemeinen Formel (2) und deren Salze, worin

Y für Chlor steht

X² für Chlor, S-R^{3'} steht, wobei

- 15 R^{3'} für gegebenene falls substituiertes C₁-C₆-Alkyl;
gegebenene falls substituiertes C₃-C₆-Cycoalkyl;
-(CH₂)_r-C₆H₅ mit r = 1 bis 4 steht, wobei der Alkylrest -(CH₂)_r-
gegebenene falls substituiert sein kann;

- 20 R¹ für Halogen; Cyano; Thiocyanato; oder für jeweils gegebenene falls durch
Halogen substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl,
Alkylsulfonyl, Alkylamino, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl,
Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl und Heterocyclyl, wobei in den vorgenannten
Resten die Alkyl- und Alkylengruppen jeweils 1 bis 6 C-Atome, die Alkenyl-
und Alkynylgruppen jeweils 2 bis 6 C-Atome, die Cycloalkylgruppen jeweils 3
25 bis 6 C-Atome und die Arylgruppen jeweils 6 oder 10 C-Atome enthalten
können, steht; und
n für 0 oder 1 steht.

- 30 Als Nicotinsäurechloride der allgemeinen Formel (2) besonders bevorzugt sind
Verbindungen der Formel (2), worin

Y für Chlor steht;

X² für Chlor, S-CH₂-C₆H₅ steht; und

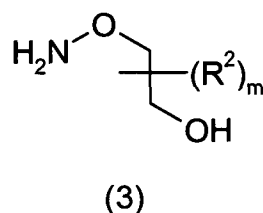
n für 0 steht.

Entsprechende Nicotinsäurechloride der allgemeinen Formel (2) können ausgehend von den korrespondierenden Nicotincarbonsäuren durch Umsetzung mit einem Chlorierungsmittel wie Phosphoroxychlorid, Oxalylchlorid, Thionylchlorid, Phosgen, Phosphortrichlorid, oder Phosphorpentachlorid erhalten werden.

Entsprechende Nicotinsäureester der allgemeinen Formel (2) können ausgehend von den korrespondierenden Nicotincarbonsäuren durch klassische Veresterung, beispielsweise durch Umsetzung mit Methanol, erhalten werden.

Die entsprechende Thiofunktionalisierung in ortho-Position zum Pyridin-Stickstoffatom in entsprechenden Nicotincarbonsäuren kann gemäß Vorschriften durchgeführt werden, welche in US 5,476,936 beschrieben sind.

In dem in der ersten Ausführungsform als Edukt vorgesehenem Aminoglykol der allgemeinen Formel (3)



bedeutet

R^2 unabhängig voneinander jeweils gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sein können aus Halogen, Cyano, Nitro, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Haloalkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_1 - C_4 -Alkylsulfinyl, C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl, (C_1 - C_6 -Alkoxy)carbonyl, (C_1 - C_6 -Alkyl)carbonyl oder C_3 - C_6 -Trialkylsilyl; und m eine ganzzahlige Zahl von 0 bis 3.

Als Aminoglykol der allgemeinen Formel (3) bevorzugte Verbindungen sind Verbindungen der allgemeinen Formel (3), worin

R^2 jeweils unabhängig voneinander für gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl steht, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sein können aus Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Haloalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylsulfinyl und C₁-C₄-Alkylsulfonyl; und m für eine ganzzahlige Zahl von 0 bis 2 steht.

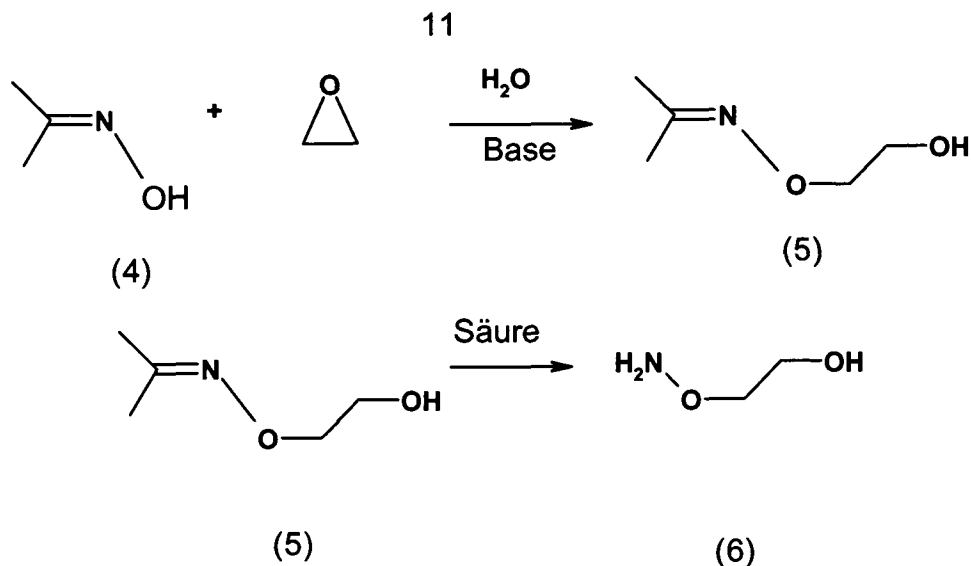
Als Aminoglykol der allgemeinen Formel (3) besonders bevorzugte Verbindungen sind Verbindungen der allgemeinen Formel (3), worin

R^2 für gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes C₁-C₄-Alkyl steht, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sein können aus Halogen, Cyano, Nitro, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Haloalkoxy; und m für 0 oder 1 steht.

Als Aminoglykol der allgemeinen Formel (3) insbesondere bevorzugte Verbindungen sind Verbindungen der allgemeinen Formel (3), worin m für 0 steht.

Dieser als Edukt für die erfindungsgemäße Umsetzung gemäß erster Ausführungsform verwendete Aminoglykol kann durch Umsetzung von Acetonoxim mit Ethylencarbonat in Gegenwart von DBU und anschließender Spaltung mit Salzsäure, wie in EP 0 655 437 beschrieben, hergestellt werden.

Aminoglykol kann darüber hinaus vorzugsweise auch durch Umsetzung von Ketonoximen der allgemeinen Formel (4) mit Ethylenoxid in wässriger Lösung und in Gegenwart einer Base hergestellt werden (vgl. US 4,687,849).



In beiden Fällen wird der Aminoglykol im letzten Verfahrensschritt durch Umsetzung mit einer Säure, üblicherweise Salzsäure (HCl) freigesetzt und liegt somit als saure wässrige Hydrochlorid-Lösung vor. In der erfindungsgemäßen Umsetzung gemäß erster Ausführungsform kann der Aminoglykol in einer entsprechenden sauren wässrigen Lösung eingesetzt werden. Durch das Entfernen von Wasser (z.B. durch Aseotropieren mit Toluol) kann Aminoglykolhydrochlorid jedoch auch als Feststoff isoliert werden und dann in isolierter Form in der erfindungsgemäßen Umsetzung gemäß erster Ausführungsform eingesetzt werden.

Die Umsetzung zwischen dem Nicotinsäurechlorid oder -ester der allgemeinen Formel (2) und dem Aminoglykol der allgemeinen Formel (3) selbst kann in verschiedenen Lösemitteln durchgeführt werden und unterliegt in dieser Hinsicht keiner besonderen Beschränkung. Entsprechende Beispiele für geeignete Lösemittel sind somit Wasser, Dichlorethan, Dichlormethan, Dimethoxyethan, Diglym, Acetonitril, Butyronitril, THF, Dioxan, Ethylacetat, Butylacetat, Dimethylacetamid, Toluol und Chlorbenzol.

In einer besonderen Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung wird die Umsetzung gemäß erster Ausführungsform jedoch in einem Zweiphasen-System, bestehend aus Wasser und einem organischen Lösemittel durchgeführt, wobei grundsätzlich die zuvor genannten Lösemittel als organisches Lösemittel in Frage kommen.

Besonders bevorzugt ist dabei die Umsetzung in einem Zweiphasen-System aus

Ethylacetat/Wasser, Toluol/Wasser, Chlorbenzol/Wasser oder Dichlorethan/Wasser.

Die der vorliegenden Erfindung unter anderem zugrunde liegende Erkenntnis, dass die Umsetzung gemäß erster Ausführungsform zwischen dem Nicotinsäurechlorid und dem Aminoglykol tatsächlich in Gegenwart von Wasser durchgeführt werden kann, ist überraschend, da in der Umsetzung als ein Edukt ein Säurechlorid
5 verwendet wird, welches nach der allgemeinen Auffassung in entsprechenden wässrigen Systemen nicht hydrolysestabil ist.

Falls ein entsprechendes Zweiphasen-System verwendet wird, so kann das System
10 darüber hinaus auch mindestens einen Phasentransferkatalysator umfassen.

Von verschiedenen Klassen von Verbindungen ist bekannt, dass sie als Phasentransferkatalysatoren wirken können; beispielsweise sind dies quaternäre Ammoniumverbindungen und Phosphoniumverbindungen.

15 Phasentransferkatalysatoren im Sinne der vorliegenden Erfindung umfassen Tetrabutylammoniumbromid, Tetrabutylammoniumhydroxid, Tetrabutylammoniumhydrogensulfat, TEBA, Tricaprylmethylammoniumchlorid, wie Aliquat® 336 (hergestellt von Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI), Dodecylsulfat, Natriumsalz, wie z. B. Natriumlaurylsulfat,
20 Tetrabutylammoniumhydrogensulfat, Hexadecyltributylphosphoniumbromid oder Hexadecyltrimethylammoniumbromid, sind aber nicht hierauf beschränkt. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung können als Phasentransfer-Katalysator auch Kronenether, wie zum Beispiel 15-Krone-5, 18-Krone-6 und Benzo-18-Krone-6, verwendet werden.

25 Darüber hinaus ist es möglich, die Reaktion in einem im Wesentlichen homogenen Gemisch aus Wasser und Lösemitteln durchzuführen, falls das organische Lösemittel mit Wasser mischbar ist.

30 Die erfindungsgemäße Umsetzung gemäß erster Ausführungsform wird vorzugsweise bei Raumtemperatur durchgeführt. Es können jedoch auch Temperaturen oberhalb von Raumtemperatur, beispielsweise bis 50 °C, und

Temperaturen unterhalb Raumtemperatur, beispielsweise bis 0 °C, angewendet werden.

In der ersten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird der Aminoglykol der
5 allgemeinen Formel (3) vorzugsweise als wässrige Lösung, insbesondere als saure
wässrige Lösung, eingesetzt. Der Gewichtsanteil an Aminoglykol der allgemeinen
Formel (3) in der wässrigen Lösung kann dabei in weiteren Bereichen variieren und
beträgt vorzugsweise 15 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt 10 bis 40 Gew.-%,
insbesondere 12 bis 35 Gew.-%. Höhere Gewichtsanteile an Aminoglykol sollten auf
10 jeden Fall vermieden werden, da der Aminoglykol bei einer Temperatur von ca.
100°C eine heftige Zersetzungsreaktion zeigt und eventuell schlagempfindlich ist.

Da das gewünschte Nicotinamid der allgemeinen Formel (1) in der Struktur selbst
sowohl ein freies Stickstoffatom an der Amidfunktion sowie eine freie
15 Hydroxylfunktion aufweist, besteht in dem Reaktionssystem grundsätzlich auch das
Problem, dass es zu weiteren Reaktionen mit den Verbindungen der allgemeinen
Formel (2) kommen kann. Überraschenderweise wurde jedoch in der vorliegenden
Erfindung herausgefunden, dass diese Nebenreaktionen im Wesentlichen dadurch
unterdrückt werden können, wenn der pH-Wert während der Reaktion im Bereich
20 von vorzugsweise 6 bis 9, besonders bevorzugt 6 bis 8,5, ganz besonders bevorzugt
6 bis 8, gehalten wird. Wenn die erfindungsgemäße Reaktion gemäß erster
Ausführungsform bei diesem pH-Wert-Bereich durchgeführt wird, kann eine weitere
Acylierung im Wesentlichen vermieden werden. Der pH-Wert kann dabei durch die
Zugabe von einer Base wie beispielsweise LiOH, NaOH, NaHCO₃, Na₂CO₃, KOH,
25 K₂CO₃ in dem gewünschten Bereich gehalten werden, wobei die Base auch vor der
Zugabe des Säurechlorids vorgelegt werden kann.

Darüber hinaus hat es sich als besonders bevorzugt herausgestellt, wenn zur
Durchführung der Umsetzung das Aminoglykolhydrochlorid und NaOH in Wasser,
30 dem Lösemittel oder Mischungen davon vorgelegt werden, und dann das
entsprechende Nicotinsäurechlorid bzw. der entsprechende Nicotinsäureester
langsam, beispielsweise tropfenweise, zugegeben wird.

Nach Vervollständigung der Reaktion wird das erhaltene Reaktionsprodukt im Allgemeinen so aufgearbeitet, dass der entstandene Niederschlag abfiltriert, gewaschen und im Vakuum getrocknet wird.

- 5 Das gewünschte Nicotinamid-Derivat der allgemeinen Formel (1) kann darüber hinaus auch durch eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung gewonnen werden, welche nunmehr näher erläutert wird.

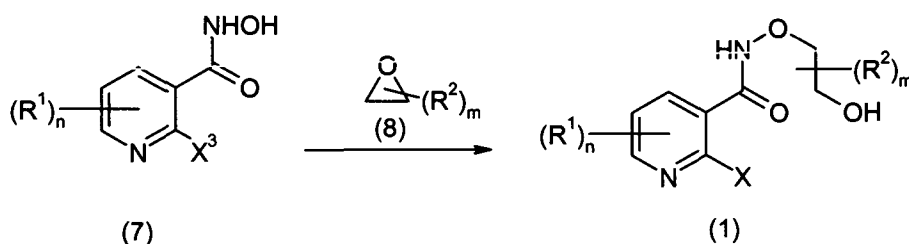
10 Zweite Ausführungsform

So ist in einer zweiten Ausführungsform das erfindungsgemäße Verfahren dadurch gekennzeichnet, dass Pyridin-Derivate mit einer Hydroxamsäurefunktion der allgemeinen Formel (7) mit Ethylenoxid der allgemeinen Formel (8) umgesetzt werden.

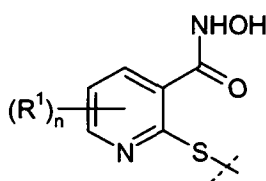
- Erfindungsgemäß wurde nämlich herausgefunden, dass Nicotinamid-Derivate der allgemeinen Formel (1) durch Umsetzung von Pyridin-Derivate mit einer Hydroxamsäurefunktion der allgemeinen Formel (7) mit Ethylenoxid der Formel (8) unter Ethoxylierung der OH-Gruppe der Hydroxamsäure hergestellt werden können.

Das Ethylenoxid kann dabei ein- bis vierfach substituiert sein, wobei in unten dargestellter Reaktionsgleichung nur eine zweifache Substitution vorgesehen ist.

- 25 Das erfindungsgemäße Verfahren gemäß zweiter Ausführungsform kann anhand des folgenden Schemas verdeutlicht werden:



Hinsichtlich der einzelnen Substituenten R^1 und R^2 sowie den Indizes m und n der Hydroxamsäure der allgemeinen Formel (7) und des Ethylenoxids der Formel (8) kann auf obige Ausführungen hinsichtlich der Verbindung der allgemeinen Formel (1) verwiesen werden. Darüber hinaus steht X^3 für Fluor, Chlor, Brom, Iod, SCN, oder $S-R^3$, wobei R^3 für Wasserstoff; gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl; gegebenenfalls substituiertes C_3 - C_6 -Cycoalkyl; $-(CH_2)_r-C_6H_5$ mit $r = 0$ bis 6, wobei der Alkylrest $-(CH_2)_m$ - gegebenenfalls substituiert sein kann; oder für den Rest



(d.h. Dimerstruktur der allgemeinen Formel (7), wobei der Rest R^1 wie oben stehend definiert sein kann).

Die Synthese der Hydroxamsäuren der allgemeinen Formel (7) ist aus der US 5,476,936 bekannt.

15

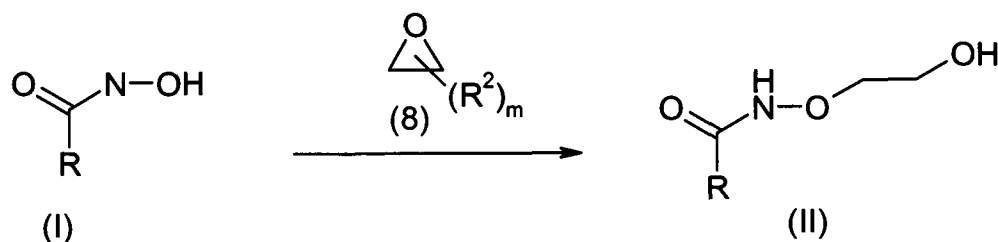
Die Umsetzung entsprechender Pyridin-Derivate mit Hydroxamsäurefunktion mit Ethylenoxid unter Ausbildung eines gewünschten Nicotinamid-Derivats der Formel (1) ist für den Fachmann an sich überraschend, da Ethylenoxid grundsätzlich auch mit der freien Hydroxylfunktion des Nicotinamid-Derivats der allgemeinen Formel (1), also mit dem gewünschten Produkt der erfindungsgemäßen Umsetzung, weiterreagieren kann. Die Bildung entsprechender Nebenprodukte unterbleibt jedoch im Wesentlichen, wenn die erfindungsgemäße Umsetzung gemäß zweiter Ausführungsform angewendet wird.

20

Darüber hinaus sind aus dem Stand der Technik im Allgemeinen keine Umsetzungen von Hydroxamsäure-Funktionalitäten mit Ethylenoxid bekannt. Die vorliegende Erfindung betrifft daher im Allgemeinen auch ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (II) durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit Ethylenoxid der Formel (8):

25

16



wobei der Rest R einen beliebigen aromatischen, cyclischen, heteroaromatischen, heterocyclischen oder aliphatischen organischen Rest, vorzugsweise einen aromatischen oder heteroaromatischen Rest, besonders bevorzugt Pyridin, darstellt.

5

Die erfindungsgemäße Umsetzung gemäß zweiter Ausführungsform wird vorzugsweise in einem Lösemittel durchgeführt, welches ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Wasser und mit Wasser mischbaren Lösemitteln, wie zum Beispiel Aceton, Methanol, Ethanol und Acetonitril. Auch Lösemittelgemische der

10

Der pH-Wert, bei welchen die erfindungsgemäße Umsetzung gemäß zweiter Ausführungsform durchgeführt wird, liegt vorzugsweise in einem Bereich von 7,5 bis 12,5, besonders bevorzugt 8 bis 12, insbesondere 9 bis 10. Dieser pH-Wert-Bereich

15

hat sich erfindungsgemäß als vorteilhaft herausgestellt, da in diesem Fall eine weitere Ethoxylierung im Wesentlichen vermieden werden kann. Der pH-Wert kann durch die Zugabe einer Base in diesem Bereich gehalten werden.

Die Umsetzung der Hydroxamsäure mit dem Ethylenoxid erfolgt daher vorzugsweise in Gegenwart einer Base. Als Basen können sowohl organische wie auch anorganische Basen verwendet werden. Bevorzugt werden anorganische Basen wie beispielsweise LiOH, NaOH, KOH, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, $\text{Ba}(\text{OH})_2$, Li_2CO_3 , K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaHCO_3 , oder organische Basen wie Amine (wie beispielsweise bevorzugt Triethylamin, Diethylisopropylamin), Bu_4NOH , Piperidin, Morpholin, Alkylpyridine,

20

25

verwendet. Besonders bevorzugt werden anorganische Basen, ganz besonders bevorzugt, LiOH, NaOH und KOH verwendet.

Die Umsetzung wird im Allgemeinen so durchgeführt, dass die Hydroxamsäure in

dem entsprechenden Lösemittel oder Wasser vorgelegt wird. Dabei werden vorzugsweise 15 bis 40 gew.-%ige Suspensionen oder Lösungen verwendet. Das Ethylenoxid wird über einen gewissen Zeitraum in die Lösung bzw. Dispersion der Hydroxamsäure eingespeist. Dabei liegt die Temperatur vorzugsweise in einem Bereich von 15 bis 35 °C. Im Allgemeinen werden dabei 1,2 bis 4 Moläquivalente Ethylenoxid, bezogen auf das Pyridin-Derivat mit Hydroxamsäurefunktion, verwendet. Nach vollständiger Zugabe des Ethylenoxids, welche sich über einen Zeitraum von 1 bis 2 Stunden erstrecken kann, kann die Reaktionslösung noch eine gewisse Zeit, beispielsweise für einen Zeitraum von 4 bis 12 Stunden nachgerührt werden.

Die Aufarbeitung erfolgt im Allgemeinen in der Gestalt, dass die Reaktionsmischung auf einen pH-Wert von vorzugsweise 4 bis 7, besonders bevorzugt 4,5 bis 6,5, insbesondere 5 bis 6, eingestellt wird und der Niederschlag abfiltriert wird.

Die Einstellung des pH-Wertes auf den zuvor genannten Bereich erfolgt vorzugsweise durch Zugabe einer Säure. Als Säuren können sowohl organische wie auch anorganische Säuren verwendet werden. Bevorzugt werden anorganische Säuren wie beispielsweise HCl, HBr, HF, H₂SO₄, H₃PO₄ oder organische Säuren wie CF₃COOH, CH₃COOH, p-Toluolsulfonsäure verwendet. Besonders bevorzugt werden anorganische Säuren, ganz besonders bevorzugt HCl und H₂SO₄ verwendet.

Abschließend wird der Niederschlag abfiltriert, mit einem geeigneten Lösemittel gewaschen und abschließend getrocknet.

Für beide Ausführungsformen gilt, dass im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung substituierte Reste einfach oder mehrfach substituiert sein können, wobei bei Mehrfachsubstitutionen die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

Die erfindungsgemäß vorgesehenen Verbindungen können als Mischungen verschiedener möglicher isomerer Formen, insbesondere von Stereoisomeren, wie

z.B. E- und Z-, syn und anti, sowie optischen Isomeren, gegebenenfalls aber auch von Tautomeren vorliegen. Es werden sowohl die E- als auch die Z-Isomeren, sowie die optischen Isomeren, beliebige Mischungen dieser Isomeren, sowie die möglichen tautomeren Formen beansprucht.

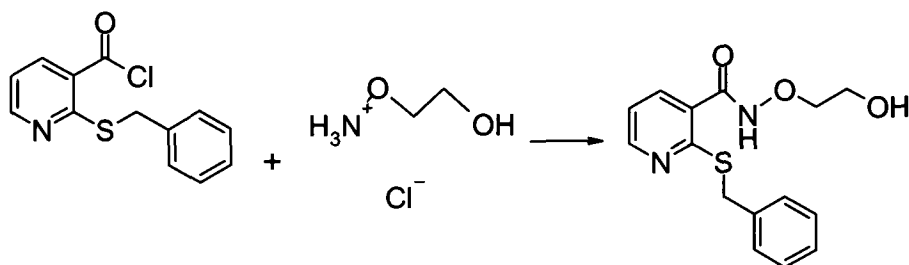
5 Weiterhin ist als vorteilhaft zu erwähnen, dass die aus der ersten und zweiten Ausführungsform erhaltenen Produkte ohne zwischenzeitliche Aufreinigung/Isolation für nachfolgende Umsetzungen verwendet werden können. Allerdings sind auch Aufreinigungen wie beispielsweise durch Kristallisation, Chromatographie etc.
10 möglich.

Die Erfindung soll anhand der nachfolgenden Ausführungsbeispiele näher erläutert werden, ohne sie jedoch auf diese zu beschränken.

15 Erste Ausführungsform

Beispiel 1:

2-(Benzylthio)-N-(2-hydroxyethoxy)nicotinamid



20 140 g Aminoglykolhydrochlorid wurden als ca. 18 %-ige Lösung in Wasser vorgelegt, und die Lösung wurde mit 20%-igen NaOH-Lösung auf einen pH-Wert von 6,8 - 6.9 eingestellt. 100 ml Essigester wurden zu dem Gemisch zugegeben, und dann wurden 107 g an 2-[(Phenylthio)methyl]nicotinoyl-chlorid in Ethylacetat langsam
25 zugegeben. Der pH-Wert wurde während der Reaktion bei 7 mit Hilfe von 20%-iger NaOH-Lösung stabil gehalten. Der weiße Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei 50 °C getrocknet.

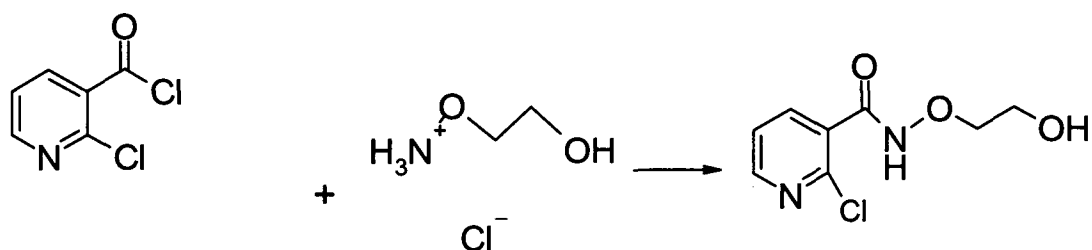
Ausbeute: 114.2 g, 91 % der Theorie, Smp. 141 – 142 °C.

¹ H NMR (DMSO d₆) 3.6 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.4 (s, 2H), 7.2-7.4 (m, 6H), 7.8 (dd, 1H), 8.5 (dd, 1H).

5

Beispiel 2:

2-Chlor-N-(2-hydroxyethoxy)nicotinamid



10 Man arbeitet wie in Beispiel 1 beschrieben, verwendet jedoch 2-Chlornicotinsäurechlorid als Edukt.

Ausbeute 85 %, Öl.

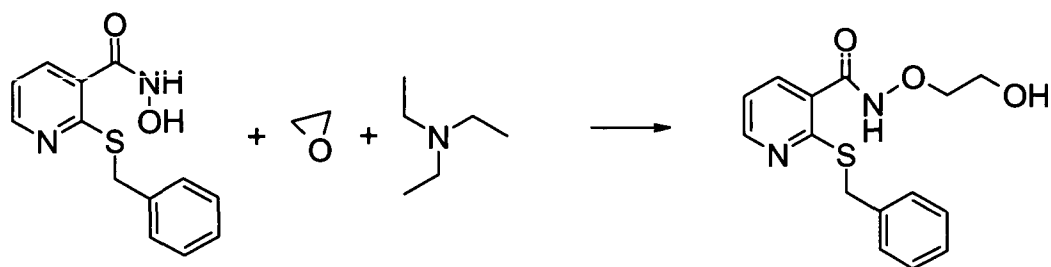
15 ¹ H NMR (DMSO d₆) 3.6 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 8.5 (m, 1H).

Zweite Ausführungsform

20

Beispiel 3:

2-(Benzylthio)-N-(2-hydroxyethoxy)nicotinamid

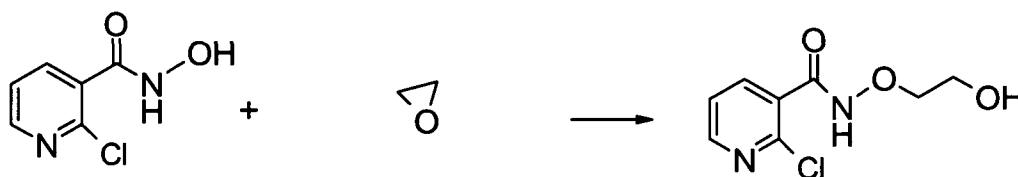


Hydroxamsäure 26 g und Triethylamin 22 g wurden in 400 ml Wasser vorgelegt, und 25 g Ethylenoxid binnen 2 Std. eingeleitet. Das Gemisch wurde danach 8 Std. bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Reaktionslösung wurde bei 20 °C mit
5 Essigsäure auf einem pH-Wert von 5 bis 6 eingestellt und der weißer Niederschlag wurde abfiltriert, gewaschen und getrocknet.

Ausbeute 30 g, (84 % der Theorie), Reinheit 95 %. Smp. 140-143°C.

10 Beispiel 4:

2-Chlor-N-(2-hydroxyethoxy)nicotinamid



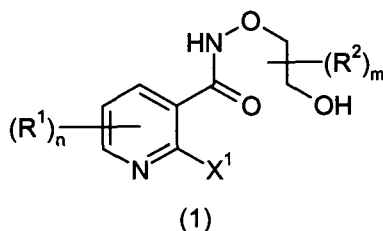
15 Man arbeitet wie in Beispiel 3 beschrieben, verwendet jedoch 2-Pyridin-3-hydroxamsäure als Edukt.

Ausbeute 85 %, Öl.

20 ¹H NMR (DMSO d₆) 3.6 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 8.5 (m, H).

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (1),



in welchen die Substituenten die folgende Bedeutung aufweisen:

X^1 Fluor, Chlor, Brom, Iod, SCN, oder $S-R^3$, wobei

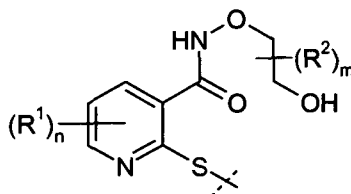
R^3 für Wasserstoff;

gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl;

gegebenenfalls substituiertes C_3 - C_6 -Cycoalkyl;

$-(CH_2)_r-C_6H_5$ mit $r = 0$ bis 6, wobei der Alkylrest $-(CH_2)_r$

gegebenenfalls substituiert sein kann; oder



steht;

R^1 Halogen; Cyano; Thiocyanato; oder für jeweils gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkylamino, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl und Heterocyclyl, wobei in den vorgenannten Resten die Alkyl- und Alkylengruppen jeweils 1 bis 6 C-Atome, die Äikenyl- und Alkynylgruppen jeweils 2 bis 6 C-Atome, die Cycloalkylgruppen jeweils 3 bis 6 C-Atome und die Arylgruppen jeweils 6 oder 10 C-Atome enthalten können;

n eine ganzzahlige Zahl von 0 bis 2;

- R^2 unabhängig voneinander jeweils gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sein können aus Halogen, Cyano, Nitro, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Haloalkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_1 - C_4 -Alkylsulfinyl, C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl, $(C_1$ - C_6 -Alkoxy)carbonyl, $(C_1$ - C_6 -Alkyl)carbonyl oder C_3 - C_6 -Trialkylsilyl; und
 m eine ganzzahlige Zahl von 0 bis 4.
2. Verbindungen der allgemeinen Formel (1) nach Anspruch 1, wobei die einzelnen Substituenten die folgende Bedeutung aufweisen:
- X^1 Chlor, $S-R^3$, wobei
 R^3 für gegebenfalls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl;
 gegebenfalls substituiertes C_3 - C_6 -Cycoalkyl;
 $-(CH_2)_r-C_6H_5$ mit $r = 1$ bis 4 steht, wobei der Alkylrest
 $-(CH_2)_r$ gegebenfalls substituiert sein kann;
- R^1 Halogen; Cyano; Thiocyanato; oder für jeweils gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkylamino, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl und Heterocyclyl, wobei in den vorgenannten Resten die Alkyl- und Alkylengruppen jeweils 1 bis 6 C-Atome, die Alkenyl- und Alkynylgruppen jeweils 2 bis 6 C-Atome, die Cycloalkylgruppen jeweils 3 bis 6 C-Atome und die Arylgruppen jeweils 6 oder 10 C-Atome enthalten können;
- n 0 oder 1;
- R^2 jeweils unabhängig voneinander für gegebenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sein können aus Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Haloalkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_1 - C_4 -Alkylsulfinyl und C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl; und
 m eine ganzzahlige Zahl von 0 bis 2.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (1) nach Anspruch 1 oder 2, wobei die einzelnen Substituenten die folgende Bedeutung aufweisen:

X^1 Chlor, $S-R^3$, wobei

R^3 für gegebenene falls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl;
 gegebenene falls substituiertes C_3 - C_6 -Cycoalkyl;
 $-(CH_2)_r-C_6H_5$ mit $r = 1$ oder 2 steht, wobei der Alkylrest
 $-(CH_2)_r$ gegebenene falls substituiert sein kann;

R^1 Halogen; Cyano; Thiocyanato; oder für jeweils gegebenene falls durch Halogen substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkylamino, Alkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Alkylaminocarbonyl, Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl und Heterocyclyl, wobei in den vorgenannten Resten die Alkyl- und Alkylengruppen jeweils 1 bis 6 C-Atome, die Alkenyl- und Alkynylgruppen jeweils 2 bis 6 C-Atome, die Cycloalkylgruppen jeweils 3 bis 6 C-Atome und die Arylgruppen jeweils 6 oder 10 C-Atome enthalten können;

n 0 oder 1;

R^2 gegebenene falls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sein können aus Halogen, Cyano, Nitro, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Haloalkoxy; und

m 0 oder 1.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die einzelnen Substituenten die folgende Bedeutung aufweisen::

X^1 $S-CH_2-C_6H_5$;

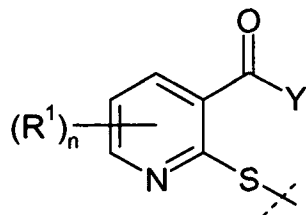
n 0; und

m 0.

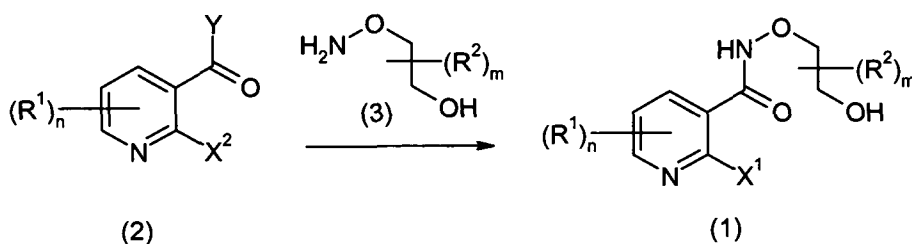
5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (1), nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass Nicotinsäurechloride oder -ester der allgemeinen Formel (2) mit Aminoglykol

der allgemeinen Formel (3) umgesetzt werden, wobei der Substituent Y für Chlor oder gegebenenfalls substituiertes -O(C₁-C₆-Alkyl) steht, die Substituenten R¹, R² und X¹ sowie die Indizes m und n dieselbe Bedeutung wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 aufweisen und X² für Fluor, Chlor, Brom, Iod, SCN, oder S-R^{3'} steht, wobei

R^{3'} für Wasserstoff;
 gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl;
 gegebenenfalls substituiertes C₃-C₆-Cycoalkyl;
 -(CH₂)_r-C₆H₅ mit r = 0 bis 6, wobei der Alkylrest -(CH₂)_r-
 gegebenenfalls substituiert sein kann; oder den Rest



mit Y gleich Chlor oder gegebenenfalls substituiertes -O(C₁-C₆-Alkyl) steht und wobei R¹ und n in dem Rest eine Bedeutung wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 aufweisen:



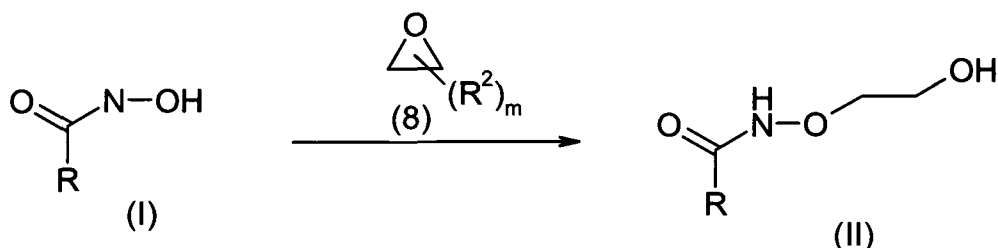
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem Zweiphasen-System aus Ethylacetat/Wasser, Toluol/Wasser, Chlorbenzol/Wasser oder Dichlorethan/Wasser als Lösemittelsystem durchgeführt wird.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Zweiphasen-System darüber hinaus auch mindestens einen Phasentransferkatalysator umfasst.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Aminoglykol der allgemeinen Formel (3) als wässrige Lösung, vorzugsweise als saure wässrige Lösung, eingesetzt wird.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Aminoglykol der allgemeinen Formel (3) als wässrige Lösung, vorzugsweise als Hydrochloridsalz-Lösung, eingesetzt wird.

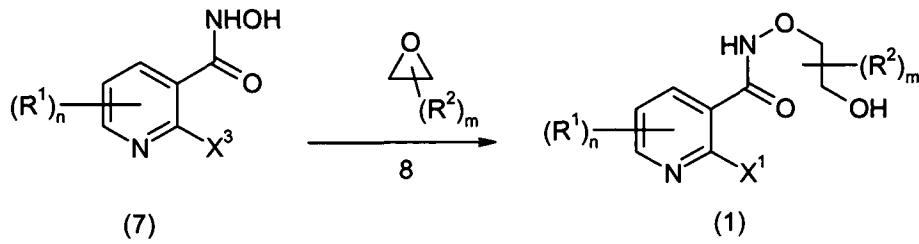
10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



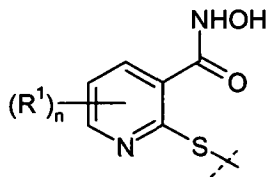
durch Umsetzung von Hydroxamsäureresten der allgemeinen Formel (I) mit Ethylenoxid der Formel (8), wobei der Rest R einen beliebigen aromatischen, cyclischen, heteroaromatischen, heterocyclischen oder aliphatischen organischen Rest darstellt und R^2 und m dieselbe Bedeutung wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 aufweisen.

11. Verfahren nach Anspruch 10 zur Herstellung von Nicotinamiden der allgemeinen Formel (1), dadurch gekennzeichnet, dass Hydroxamsäurederivate der allgemeinen Formel (7) mit Ethylenoxid der Formel (8) unter Ringöffnung des Ethylenoxids umgesetzt werden

26



wobei die Substituenten R^1 , R^2 und X^1 sowie die Indizes n und m dieselbe Bedeutung wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 aufweisen und X^3 für Fluor, Chlor, Brom, Iod, SCN, oder $S-R^{3''}$, wobei $R^{3''}$ für Wasserstoff; gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl; gegebenenfalls substituiertes C_3 - C_6 -Cycoalkyl; $-(CH_2)_r-C_6H_5$ mit $r = 0$ bis 6, wobei der Alkylrest $-(CH_2)_m-$ gegebenenfalls substituiert sein kann; oder für den Rest



steht, wobei R^1 und der Index n in dem Rest wie oben stehend definiert sein kann.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung bei einem pH-Wert in einem Bereich von 8 bis 13 durchgeführt wird.

13. Verfahren nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem Lösemittel durchgeführt wird, welches ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Wasser und mit Wasser mischbaren Lösemitteln, insbesondere Aceton, Methanol, Ethanol, N,N-Dimethylformamid und Acetonitril.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/004214

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D413/04

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, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/031213 A (BAYER CROPS SCIENCE AG [DE]) 22 March 2007 (2007-03-22) claims 7,14,18	1-13
A	EP 0 645 386 A1 (BAYER AG [DE]) 29 March 1995 (1995-03-29) cited in the application * Reaktionschema, Seite 13 * * Verfahren Beispiel VII-1, Seite 64 * * Beispiel VII-2, Seite 65 *	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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

E earlier document but published on or after the international filing date

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)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 September 2008

Date of mailing of the international search report

29/09/2008

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

Cortés, José

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/004214

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007031213 A	22-03-2007	AR 056196 A1	26-09-2007
		AU 2006291708 A1	22-03-2007
		DE 102005044108 A1	29-03-2007
		EP 1926728 A1	04-06-2008
		KR 20080046694 A	27-05-2008
EP 0645386 A1	29-03-1995	AU 7417694 A	06-04-1995
		BR 9403858 A	30-05-1995
		CA 2132790 A1	28-03-1995
		CN 1108656 A	20-09-1995
		DE 4336875 A1	30-03-1995
		ES 2110673 T3	16-02-1998
		JP 7118269 A	09-05-1995
		US 5476936 A	19-12-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/004214

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D413/04

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, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2007/031213 A (BAYER CROPS SCIENCE AG [DE]) 22. März 2007 (2007-03-22) Ansprüche 7,14,18	1-13
A	EP 0 645 386 A1 (BAYER AG [DE]) 29. März 1995 (1995-03-29) in der Anmeldung erwähnt * Reaktionschema, Seite 13 * * Verfahren Beispiel VII-1, Seite 64 * * Beispiel VII-2, Seite 65 *	1-13



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* 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
- *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. September 2008

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

29/09/2008

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

Cortés, José

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/004214

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2007031213 A	22-03-2007	AR 056196 A1	26-09-2007
		AU 2006291708 A1	22-03-2007
		DE 102005044108 A1	29-03-2007
		EP 1926728 A1	04-06-2008
		KR 20080046694 A	27-05-2008
EP 0645386 A1	29-03-1995	AU 7417694 A	06-04-1995
		BR 9403858 A	30-05-1995
		CA 2132790 A1	28-03-1995
		CN 1108656 A	20-09-1995
		DE 4336875 A1	30-03-1995
		ES 2110673 T3	16-02-1998
		JP 7118269 A	09-05-1995
		US 5476936 A	19-12-1995