(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 2003 (24.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/106432 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07D 239/030

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/05778

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. Juni 2003 (03.06.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 26 220.9 13. Juni 2002 (13.06.2002) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 50, 40789 Monheim (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **GELLER, Thomas** [DE/DE]; Mutzbroicher Str. 22, 51519 Odenthal (DE). **WEINTRITT, Holger** [DE/DE]; Louveciennestr. 91, 40764 Langenfeld (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT**; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(regional)*: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, 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) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*

— *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer iii) für alle Bestimmungsstaaten*

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*

— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

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.

WO 03/106432 A1

(54) **Title:** METHOD FOR PRODUCING 4,6-DICHLORO-5-FLUOROPYRIMIDINE

(54) **Bezeichnung:** VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 4,6-DICHLOR-5-FLUORPYRIMIDIN

(57) **Abstract:** The invention relates to a method for producing 4,6-dichloro-5-fluoropyrimidine.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4,6-Dichlor-5-fluor-pyrimidin.

Verfahren zur Herstellung von 4,6-Dichlor-5-fluorpyrimidin

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 4,6-Dichlor-5-fluorpyrimidin.

4,6-Dichlor-5-fluor-pyrimidin ist ein Zwischenprodukt, das beispielsweise für die Herstellung von Pflanzenschutzmitteln (vgl. EP-A-0 882 043) eingesetzt werden kann.

Ein Verfahren zur Herstellung von 4,6-Dichlor-5-fluor-pyrimidin ist bereits in EP-A-1 077 210 beschrieben.

In diesem Verfahren wird 4,6-Dihydroxy-5-fluor-pyrimidin oder dessen Alkalisalz mit Phosphoroxychlorid umgesetzt. Das dabei entstehende Reaktionsgemisch 1 wird mit Chlor in Gegenwart von Phosphortrichlorid umgesetzt. Aus dem dabei entstehenden Reaktionsgemisch wird das Produkt 4,6-Dihydroxy-5-fluor-pyrimidin von Phosphoroxychlorid abgetrennt. Nachteilig bei diesem Verfahren ist die Zurückführung von Phosphoroxychlorid durch eine aufwendige Destillation sowie die lange Reaktionsdauer.

Aus dem Stand der Technik sind Verfahren zur Chlorierung von Hydroxypyrimidinen bekannt. In diesen Verfahren werden unsubstituierte oder substituierte Hydroxypyrimidine mit Chlor und Phosphortrichlorid oder Phosphoroxychlorid zu den entsprechenden Chlor-substituierten Pyrimidinen umgesetzt (vgl. z.B. DE-A1-196 42533, DE-A1-195 242 83).

Die Verwendung von Phosgen als Chlorierungsreagenz zur Herstellung von Chlor-substituierten Pyrimidinen aus Hydroxy-substituierten Pyrimidinen ist dagegen außergewöhnlich.

Ein Verfahren zur Herstellung von 4,6-Dichlorpyrimidin, das in 5-Stellung nicht substituiert ist, wird in WO 95/29166 beschrieben. Bei diesem Verfahren wird 4,6-Dihydroxypyrimidin mit Phosgen in Gegenwart einer Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels umgesetzt.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von unsubstituiertem 4,6-Dichlorpyrimidin wird in WO 02/00628 beschrieben. In diesem Verfahren wird 4,6-Dihydroxypyrimidin mit Phosgen in Gegenwart eines quartären Ammoniumsalzes oder quartären Phosphoniumsalzes als Katalysator mit Phosgen umgesetzt.

Aus WO 00/46212 ist ein Verfahren zur Herstellung von in 2-Stellung substituiertem 4-Chlorpyrimidin bekannt. Bei diesem Verfahren wird ein in 2-Stellung substituiertes 4-Hydroxypyrimidin mit Phosgen in Gegenwart eines Phosphans oder Phosphanoxids als Katalysator und gegebenenfalls eines Phasentransferkatalysators umgesetzt.

In diesen Verfahren werden als Ausgangsverbindungen entweder unsubstituierte oder in 2-Stellung substituierte Hydroxypyrimidine verwendet.

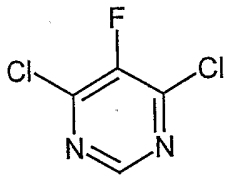
Nur in FR-A-1310810 wird ein Verfahren offenbart, welches die Chlorierung von in 5-Stellung durch Aryl- oder Alkyl-substituierten Hydroxypyrimidinen mit Phosgen ermöglicht. Beispielhaft wird die Umsetzung von 5-Phenyl-4,6-dihydroxypyrimidin in *o*-Dichlorbenzol als Lösungsmittel und Dimethylformamid als Katalysator zu 5-Phenyl-4,6-dichlorypyrimidin beschrieben. Nachteilig bei diesem Verfahren ist, dass Phosgen mit Dimethylformamid ein krebserregendes Zwischenprodukt bildet.

Es ist kein Verfahren bekannt, das die Chlorierung von in 5-Stellung Halogen-substituierten Hydroxypyrimidinen mit Phosgen erlaubt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es nun, ein Verfahren zur Herstellung von 4,6-Dichlor-5-fluor-pyrimidin bereitzustellen, das die Darstellung in großtech-

nischem Maßstab in besseren Ausbeuten, höherer Reinheit und kürzeren Reaktionszeiten ermöglicht. Insbesondere sollte ein Verfahren gefunden werden, bei dem eine aufwendige Destillation und die Rückführung bzw. Entsorgung von Phosphoroxychlorid vermieden werden.

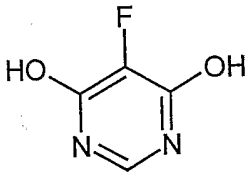
Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass man das 5-Fluor-substituierte 4,6-Dichlorpyrimidin der Formel



(I)

erhält, wenn man

4,6- Dihydroxy-5-fluor-pyrimidin der Formel (II) oder dessen Alkalisalz



(II)

mit Phosgen in Gegenwart eines Lösungsmittels, gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators und gegebenenfalls in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators umsetzt.

Die Umsetzung kann beispielsweise in Chlorbenzol, Nitrobenzol, Acetonitril oder Dichlorethan als Lösungsmittel durchgeführt werden.

Es ist besonders überraschend, dass bei Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens in Nitrobenzol als Lösungsmittels 4,6-Dichlor-5-fluor-pyrimidin auch

ohne Zusatz eines Katalysators bzw. Katalysators/Phasentransferkatalysators erhalten werden kann. In einer bevorzugten Variante wird daher die Umsetzung in Nitrobenzol als Lösungsmittel durchgeführt.

In einer besonders bevorzugten Variante wird die Umsetzung in Gegenwart von Nitrobenzol als Lösungsmittel und in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) als einzigem Katalysator durchgeführt.

Ein deutlicher Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens liegt darin, dass 4,6-Dichlor-5-fluor-pyrimidin im Vergleich zu dem einzigen bekannten Herstellungsverfahren (vgl. EP-A-1 077 210) in wesentlich höheren Ausbeuten erhalten wird.

Ein weiterer Vorteil ist, dass der Anteil an Nebenprodukten sehr gering ist.

Bei der Produktisolierung ist es ein deutlicher Vorteil, dass bei der Durchführung des Verfahrens in Nitrobenzol als Lösungsmittel und 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) als Katalysator das 4,6-Dichlor-5-fluor-pyrimidin als erste Komponente des Reaktionsgemisches abdestilliert werden kann und der Destillationssumpf aus Nitrobenzol, DMAP und gegebenenfalls vorhandenen Nebenkomponenten für eine weitere Umsetzung wiederverwendet werden kann.

4,6-Dihydroxy-5-fluor-pyrimidin der Formel (II) ist bekannt und kann durch einfache Verfahren hergestellt werden (vgl. EP-A-1 079 210).

Alle anderen Ausgangsverbindungen sind gängige Handelsprodukte oder können durch einfache Verfahren aus diesen hergestellt werden.

Phosgen kann gasförmig oder in gelöster Form verwendet werden.

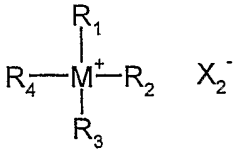
Als Verdünnungsmittel zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens kommen neben Nitrobenzol halogenierte Kohlenwasserstoffe wie beispielsweise Chlor-

benzol, Dichlorbenzol, Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlormethan, Dichlorethan oder Trichlorethan; Nitrile, wie beispielsweise Acetonitril, Propionitril, n-Butyronitril, i-Butyronitril oder Benzonitril in Betracht. Bevorzugt werden Chlorbenzol, Nitrobenzol, Acetonitril oder Dichlorethan als Lösungsmittel verwendet. Besonders bevorzugt wird Nitrobenzol verwendet.

Als Katalysatoren des erfindungsgemäßen Verfahrens kommen Triarylphosphanoxide wie beispielsweise Triphenylphosphanoxid; Trialkylphosphanoxide wie beispielsweise Tri-n-octylphosphanoxid, Tri-n-butylphosphanoxid; Triarylphosphane wie beispielsweise Triphenylphosphan; Trialkyl-phosphane wie beispielsweise Tri-n-octylphosphan; substituierte Harnstoffe wie beispielsweise Tetrabutylharnstoff, Tetramethylharnstoff; N,N-Dimethylformamid; oder Amine wie beispielsweise 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) oder Piperidin in Betracht. Bevorzugt wird DMAP verwendet.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird gegebenenfalls in Gegenwart eines geeigneten Phasentransferkatalysators durchgeführt. Hierzu gehören Beispielhaft und vorzugsweise quartäre Ammonium- und Phosphoniumsalze, Kronenether, wie beispielsweise Dibenzo-18-krone-6, Guanidiniumsalze, wie beispielsweise Hexaalkylguanidiniumchlorid, sowie Polyethylenglykolderivate.

Beispiele bevorzugter quartärer Ammonium- und quartärer Phosphonium-Katalysatoren umfassen Verbindungen der Formel (III)



(III),

in welcher

R_1, R_2, R_3 und R_4 unabhängig voneinander für verzweigtes oder lineares C_1-C_{16}-Alkyl, für gegegenenfalls durch Nitro, Methyl, Ethyl, n- oder i-

Propyl, n-, i, s- oder t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethyl, Trifluormethyl, Allyl oder Propargyl substituiertes Benzyl, Capryl, Phenyl oder Trityl stehen,

M für P oder N steht, und

X_2 für Halogenid, Hydrogensulfat, Tetrafluoroborat, Trifluormethansulfonat, Acetat, Perchlorat, Dihydrogenphosphat, oder Nitrat steht.

C_1-C_{16}-Alkyl ist im allgemeinen repräsentativ für gesättigte, geradkettige oder verzweigte C_1-C_{16}-Kohlenwasserstoffketten, bevorzugt sind, falls nicht anders angegeben, Kohlenwasserstoffketten mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen wie Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl und 1-Ethyl-2-methylpropyl.

Hierunter fallen beispielsweise Tetrabutylammoniumbromid, -chlorid, -hydrogensulfat oder -sulfat, Methyl-trioctylammoniumbromid oder -chlorid, -hydrogensulfat oder -sulfat oder 4-Dimethylamino-N-(2-ethyl-hexyl)pyridiniumbromid oder -chlorid, -hydrogensulfat oder -sulfat, quartäre Phosphoniumsalze, wie beispielsweise Tributyl-tetradecyl-phosphoniumbromid oder -chlorid, Tetraphenylphosphoniumbromid oder -chlorid.

Besonders bevorzugte Phasentransferkatalysatoren sind Tetrabutylammoniumchlorid, Tetramethylammoniumchlorid, Tetraoctylammoniumchlorid sowie Tricaprylmethylammoniumchlorid (ALIQUAT 336).

Die Reaktionstemperaturen können bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens in einem größeren Bereich variiert werden. Im Allgemeinen arbeitet man in einem Temperaturbereich von 40°C bis Rückflusstemperatur der jeweiligen Mischung, vorzugsweise in einem Temperaturbereich von 60 bis 120°C.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird bei Normaldruck oder bei erhöhtem Druck durchgeführt, insbesondere bei Drücken von 1 bis 4 bar, bevorzugt bei Drücken von Normaldruck bis 3 bar.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) setzt man pro Mol der Verbindung der Formel (II) im allgemeinen 2 bis 20 Mol, vorzugsweise 2 bis 10 Mol, besonders bevorzugt 2 bis 6 Mol Phosgen ein.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) setzt man pro Mol der Verbindung der Formel (II) im allgemeinen 0 bis 30 Mol-%, vorzugsweise 0 bis 10 Mol-%, besonders bevorzugt 0 bis 5 Mol-% des Katalysators ein.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) setzt man pro Mol der Verbindung der Formel (II) im allgemeinen 0-30 Mol-%, vorzugsweise 0-10 Mol-%, besonders bevorzugt 0-5 Mol-% des Phasentransferkatalysators ein.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens geht man im Allgemeinen wie folgt vor:

Die Verbindung der Formel (II) wird in einem Lösungsmittel, gegebenenfalls mit einem Katalysator vorgelegt. Es wird Phosgen eingeleitet oder gegebenenfalls in flüssiger Form zugesetzt und die Reaktionsmischung zwischen einer und 24 Stunden erhitzt. Anschließend erfolgt eine destillative Aufarbeitung.

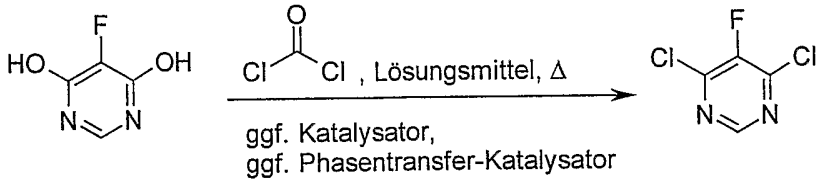
Das erfindungsgemäße Verfahren wird zur Herstellung von 4,6-Dichlor-5-fluor-pyrimidin (I) verwendet, das ein wichtiges Zwischenprodukt für die Herstellung von Schädlingsbekämpfungsmitteln ist. Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man 4,6-Dichlor-5-fluor-pyrimidin mit konstant hohen Reinheiten und sehr guten Ausbeuten erhalten. Das neue Verfahren erleichtert daher die Herstellung von bekannten und neuen Schädlingsbekämpfungsmitteln.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung. Die Erfindung ist jedoch nicht auf die Beispiele limitiert.

Beispiele

Beispiele 1 bis 38

Allgemeine Vorschrift 1 für die Herstellung von 4,6-Dichlor-5-fluorpyrimidin aus 4,6-Dihydroxy-5-fluorpyrimidin



In einem Dreihalskolben mit Rührer, Innenthermometer sowie einem auf -30°C gekühlten Rückflusskühler mit aufgesetzter Gasableitungskappe und Anschluss an einen Waschturm werden 1.30 g (10 mmol) 4,6-Dihydroxy-5-fluorpyrimidin vorgelegt und gegebenenfalls (ggf.) mit Katalysator versetzt (Art und Äquivalente: siehe Tabelle). Nach Zugabe von 40 g einer 15 %igen Lösung von Phosgen in einem Lösungsmittel (= 6 eq. Phosgen, Lösungsmittel: siehe Tabelle) wird der Ansatz bei einer Badtemperatur von 95°C (Chlorbenzol, Nitrobenzol) bzw. 75°C (Acetonitril) erhitzt und für 20 Stunden unter Phosgenrückfluss gerührt. Die Ausbeute wird durch Auswaage und Gehaltsbestimmungen der Reaktionsmischung gegen Standard (Reinsubstanz, GC/MS silyliert) ermittelt.

Tabelle 1:

Beispiel	Lösungsmittel	Katalysator 1 (eq)	Katalysator 2 (eq)	Ausbeute d.Th.[%]
1	Chlorbenzol	/	/	/
2	Chlorbenzol	Triphenylphosphanoxid (0,1)	/	82
3	Chlorbenzol	Triphenylphosphanoxid (0,1)	$(n\text{-}C_4H_9)_4NCl$ (0,1)	88
4	Chlorbenzol	Triphenylphosphanoxid (0,1)	$(n\text{-}C_8H_{17})_4NCl$ (0,1)	89
5	Chlorbenzol	Triphenylphosphanoxid (0,1)	$(CH_3)_4NCl$ (0,1)	78
6	Chlorbenzol	Triphenylphosphanoxid (0,1)	Aliquat 336 (0,1)	88
7	Chlorbenzol	Triphenylphosphanoxid (0,1)	Aliquat 175 (0,1)	76
8	Chlorbenzol	Triphenylphosphanoxid (0,1)	4-Dimethylaminopyridin (0,1)	72
9	Chlorbenzol	/	4-Dimethylaminopyridin (0,1)	74
10	Chlorbenzol	/	Tetrabutylharnstoff (0,1)	84
11	Chlorbenzol	Tributylphosphanoxid (0,1)	/	86

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Beispiel	Lösungsmittel	Katalysator 1 (eq)	Katalysator 2 (eq)	Ausbeute d.Th.[%]
12	Chlorbenzol	Trioctylphosphanoxid (0,1)	/	88
13	Chlorbenzol	Trioctylphosphanoxid (0,1)	Aliquat 336 (0,1)	81
14	Chlorbenzol	Triphenylphosphan (0,1)	$(n\text{-}C_4H_9)_4NCl$ (0,1)	87
15	Chlorbenzol	/	N,N-Dibutylformamid (0,1)	62
16	Chlorbenzol	Triphenylphosphanoxid (0,1)	Tetra-n-butylharnstoff (0,1)	91
17	Chlorbenzol	/	Harnstoff (0,1)	43
18	Chlorbenzol	/	Tetra-n-methylharnstoff (0,1)	72
19	Chlorbenzol	/	Tetra-n-butylharnstoff (0,1)	75
20	Chlorbenzol	/	1,3-Dimethylimidazolin-2-on (0,1)	52
21	Chlorbenzol	/	N-Methylpyrrolidon (0,1)	22
22	Chlorbenzol	Tri-n-octylphosphanoxid (0,1)	Tetra-n-butylharnstoff (0,1)	90
23	Nitrobenzol	/	/	66

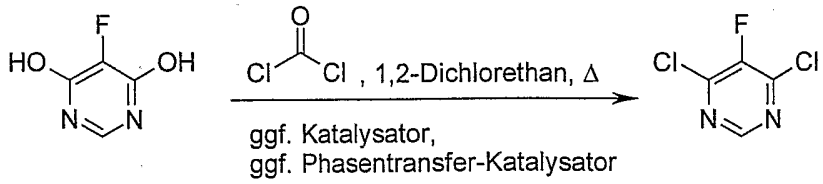
Tabelle 1 (Fortsetzung)

Beispiel	Lösungsmittel	Katalysator 1 (eq)	Katalysator 2 (eq)	Ausbeute d.Th.[%]
24	Nitrobenzol	/	4-Dimethylaminopyridin (0,1)	93
25	Nitrobenzol	/	4-Dimethylaminopyridin (0,05)	94
26	Nitrobenzol	/	4-Dimethylaminopyridin (0,025)	94
27	Nitrobenzol	/	4-Dimethylaminopyridin (0,01)	81
28	Nitrobenzol	Triphenylphosphanoxid (0,1)	$(n\text{-}C_4H_9)_4NCl$ (0,1)	87
29	Nitrobenzol	Tri-n-butylphosphanoxid (0,1)	/	88
30	Nitrobenzol	Tri-n-octylphosphanoxid (0,1)	/	90
31	Nitrobenzol	Triphenylphosphanoxid (0,1)	/	88
32	Nitrobenzol	Tri-n-octylphosphanoxid (0,1)	Tetramethylharnstoff (0,1)	84
33	Nitrobenzol	/	Pyridin (0,1)	79

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Beispiel	Lösungsmittel	Katalysator 1 (eq)	Katalysator 2 (eq)	Ausbeute d.Th.[%]
34	Nitrobenzol	/	Imidazol (0,1)	83
35	Acetonitril	Triphenylphosphanoxid (0,1)	$(n\text{-}C_4H_9)_4NCl$ (0,1)	72
36	Acetonitril	Triphenylphosphanoxid (0,1)	4-Dimethylaminopyridin (0,1)	79
37	Acetonitril	/	Tetra-n-butylharnstoff (0,1)	55
38	Acetonitril	/	Teramethylharnstoff (0,1)	53

Allgemeine Vorschrift 2 für die Herstellung von 4,6-Dichlor-5-fluorpyrimidin aus 4,6-Dihydroxy-5-fluorpyrimidin



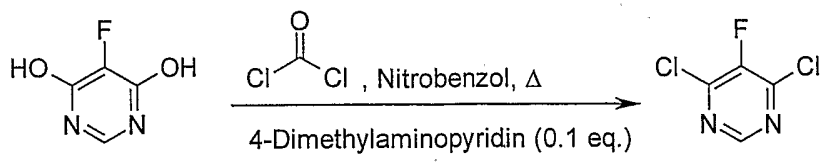
In einem Dreihalskolben mit Rührer, Innenthermometer sowie einem auf -30°C gekühlten Rückflusskühler mit aufgesetzter Gasableitungskappe und Anschluss an einen Waschturm werden 6.5 g (50 mmol) 4,6-Dihydroxy-5-fluorpyrimidin vorgelegt und mit Katalysator versetzt (Art und Äquivalente: siehe Tabelle). Nach Zugabe von 175 ml 1,2-Dichlorethan werden 4 eq. Phosgen bei ca. 70 - 80°C eingeleitet und für 6 Stunden unter Phosgenrückfluss und anschließend für ca. 14 Stunden ohne Phosgenrückfluss (Kühler abgeschaltet) gerührt. Die Ausbeute wird durch Auswaage

und Gehaltsbestimmungen der Reaktionsmischung gegen Standard (Reinsubstanz, GC/MS silyliert) ermittelt.

Tabelle 2:

Beispiel	Lösungsmittel	Katalysator 1 (eq)	Katalysator 2 (eq)	Ausbeute d.Th.[%]
39	1,2-Dichlorethan	Triphenylphosphanoxid (0,1)	/	65
40	1,2-Dichlorethan	Triphenylphosphanoxid (0,1)	Aliquat 336 (0,1)	80
41	1,2-Dichlorethan	Triphenylphosphanoxid (0,1)	Tetraphenylphosphoniumchlorid (0,1)	83
42	1,2-Dichlorethan	Triphenylphosphanoxid (0,1)	$(CH_3)_4NCl$ (0,1)	77
43	1,2-Dichlorethan	Triphenylphosphanoxid (0,1)	$(n\text{-}C_8H_{17})_4NCl$ (0,1)	80
44	1,2-Dichlorethan	Triphenylphosphanoxid (0,1)	Aliquat 175 (0,1)	77
45	1,2-Dichlorethan	4-Dimethylaminopyridin 0,1	/	81
46	1,2-Dichlorethan	/	Tetrabutylharnstoff (0,1)	44

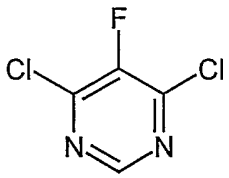
Beispiel 47 für die Herstellung von 4,6-Dichlor-5-fluorpyrimidin aus 4,6-Dihydroxy-5-fluorpyrimidin



In einem Dreihalskolben mit Rührer, Innenthermometer sowie einem auf -30°C gekühlten Rückflusskühler mit aufgesetzter Gasableitungskappe und Anschluss an einen Waschturm werden 26 g (200 mmol) 4,6-Dihydroxy-5-fluorpyrimidin in 234 g Nitrobenzol vorgelegt und mit 2.4 g 4-Dimethylaminopyridin als Katalysator versetzt. Anschließend werden über 3 Stunden 5 eq. Phosgen bei ca. 85 - 70°C eingeleitet und für 19 Stunden bei 70°C unter Phosgenrückfluss gerührt. Vor der Aufarbeitung wird überschüssiges Phosgen bei abgeschaltetem Kühler weitestgehend abgeleitet (Waschturm). Das Produkt wird durch Destillation unter vermindertem Druck erhalten. Die Ausbeute wird durch Auswaage und Gehaltsbestimmungen des Destillats gegen Standard (Reinsubstanz, GC/MS silyliert) ermittelt und beträgt 91 % d. Th..

Patentansprüche

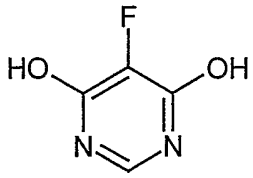
1. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel



(I),

dadurch gekennzeichnet, dass man

4,6- Dihydroxy-5-fluor-pyrimidin der Formel (II) oder dessen Alkalisalz



(II)

mit Phosgen in Gegenwart eines Lösungsmittels, gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators und gegebenenfalls in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungsmittel Nitrobenzol verwendet wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als Katalysator 4-Dimethylaminopyridin verwendet.

4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren ohne Katalysator und ohne Phasentransferkatalysator durchgeführt wird.

5. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren mit 4-Dimethylaminopyridin als Katalysator unter Verzicht auf einen Phasentransferkatalysator durchgeführt wird.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren bei Temperaturen von 40°C bis Rückflusstemperatur der jeweiligen Mischung durchgeführt wird.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) pro Mol der Verbindung der Formel (II) 2 bis 20 Mol Phosgen eingesetzt werden.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) pro Mol der Verbindung der Formel (II) 0 bis 30 mol-%, des Katalysators verwendet werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/05778

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D239/030

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)
IPC 7 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)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1 077 210 A (BAYER AG) 21 February 2001 (2001-02-21) cited in the application column 1, line 3 - line 5 Spalte 1, Formel (I) Spalte 2, Formel (III) column 2, line 54 -column 3, line 4 example 5 claims 1,4-6 --- -/--	1-8

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in 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	Date of mailing of the international search report
15 October 2003	24/10/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
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	Hoepfner, W .

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 95 29166 A (BOWDEN MARTIN CHARLES ;ZENECA LTD (GB); BROWN STEPHEN MARTIN (GB);) 2 November 1995 (1995-11-02) cited in the application page 1, line 3 - line 14 page 1, line 22 page 2, line 6 - line 10 page 2, line 12,13 page 2, line 30,31 example 5	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/05778

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1077210 A	21-02-2001	DE 19948933 A1	22-02-2001
		BR 0003698 A	27-03-2001
		CN 1285349 A	28-02-2001
		EP 1077210 A2	21-02-2001
		JP 2001072667 A	21-03-2001
		US 6255486 B1	03-07-2001
WO 9529166 A	02-11-1995	AT 240301 T	15-05-2003
		BR 9507481 A	12-08-1997
		CA 2182522 A1	02-11-1995
		CN 1146766 A	02-04-1997
		CZ 9603126 A3	15-01-1997
		DE 69530765 D1	18-06-2003
		DK 757678 T3	21-07-2003
		EP 1273574 A1	08-01-2003
		EP 0757678 A1	12-02-1997
		WO 9529166 A1	02-11-1995
		HU 74713 A2	28-02-1997
		IL 113143 A	24-09-1998
		JP 9512263 T	09-12-1997
		PL 317019 A1	03-03-1997
		RO 117450 B1	29-03-2002
		RU 2156240 C2	20-09-2000
		SK 137196 A3	07-05-1997
		TW 388759 B	01-05-2000
		US 5750694 A	12-05-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/05778

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D239/030

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 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)
CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 1 077 210 A (BAYER AG) 21. Februar 2001 (2001-02-21) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1, Zeile 3 - Zeile 5 Spalte 1, Formel (I) Spalte 2, Formel (III) Spalte 2, Zeile 54 -Spalte 3, Zeile 4 Beispiel 5 Ansprüche 1,4-6 --- -/--	1-8

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] 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
15. Oktober 2003	24/10/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
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	Hoepfner, W

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/05778

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 95 29166 A (BOWDEN MARTIN CHARLES ;ZENECA LTD (GB); BROWN STEPHEN MARTIN (GB);) 2. November 1995 (1995-11-02) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 3 - Zeile 14 Seite 1, Zeile 22 Seite 2, Zeile 6 - Zeile 10 Seite 2, Zeile 12,13 Seite 2, Zeile 30,31 Beispiel 5 -----	1-8

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/05778

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1077210 A	21-02-2001	DE 19948933 A1	22-02-2001
		BR 0003698 A	27-03-2001
		CN 1285349 A	28-02-2001
		EP 1077210 A2	21-02-2001
		JP 2001072667 A	21-03-2001
		US 6255486 B1	03-07-2001
WO 9529166 A	02-11-1995	AT 240301 T	15-05-2003
		BR 9507481 A	12-08-1997
		CA 2182522 A1	02-11-1995
		CN 1146766 A	02-04-1997
		CZ 9603126 A3	15-01-1997
		DE 69530765 D1	18-06-2003
		DK 757678 T3	21-07-2003
		EP 1273574 A1	08-01-2003
		EP 0757678 A1	12-02-1997
		WO 9529166 A1	02-11-1995
		HU 74713 A2	28-02-1997
		IL 113143 A	24-09-1998
		JP 9512263 T	09-12-1997
		PL 317019 A1	03-03-1997
		RO 117450 B1	29-03-2002
		RU 2156240 C2	20-09-2000
		SK 137196 A3	07-05-1997
		TW 388759 B	01-05-2000
		US 5750694 A	12-05-1998