

(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
02. Juli 2020 (02.07.2020)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2020/136130 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 239/54 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2019/086766

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

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
18248115.0 28. Dezember 2018 (28.12.2018) EP

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

(72) Erfinder: GROSSMANN, Andre; Feldgärtenstr. 40, 50735 Köln (DE). KRAHWINKEL, Ralf; Zum Stadion 85, 40764 Langenfeld (DE).

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

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

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

(54) Title: IMPROVED PROCESS FOR PREPARING 4,6-DIHYDROXYPYRIMIDINE

(54) Bezeichnung: VERBESSERTES VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 4,6-DIHYDROXYPYRIMIDIN

(57) Abstract: The method relates to a process for preparing 4,6-dihydroxypyrimidine by reacting malonic acid esters of formula (II) with a formic acid derivative of formula (III) in the presence of an alkaline metal alcoholate of formula (I) at an elevated temperature. The condensation product formed in this way is crystallized after having been brought into contact with acid. After phase separation and distillation, the alcohol of formula (V) is recovered from the two-phase filtrate resulting from this process, which alcohol can be used for preparing the alkaline metal alcoholate of formula (I).

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4,6-Dihydroxypyrimidin durch Umsetzung von Malonsäureester der Formel (II) mit einem Ameisensäurederivat der Formel (III) in Gegenwart eines Alkalimetallalkoholats der Formel (I) bei erhöhter Temperatur. Das so gebildete Kondensationsprodukt wird nach Inkontaktbringen mit Säure kristallisiert. Aus dem dabei anfallenden zweiphasigen Filtrat wird nach einer Phasentrennung und Destillation der Alkohol der Formel (V) wiedergewonnen, der für die Herstellung des Alkalimetallalkoholats der Formel (I) verwendet werden kann.



WO 2020/136130 A1

Verbessertes Verfahren zur Herstellung von 4,6-Dihydroxypyrimidin

Gegenstand der Erfindung ist ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von 4,6-Dihydroxypyrimidin (DHP), in seiner tautomeren Form auch 1H-Pyrimidin-4,6-dion genannt, aus Malonsäureestern, einem Ameisensäurederivat, beispielsweise Formamid, Formamidin oder Formamidiniumsalzen und Alkoholaten. DHP ist ein wertvolles Zwischenprodukt für Wirkstoffsynthesen. So kann man aus 4,6-Dihydroxypyrimidin 4,6-Dichlorpyrimidin herstellen, das seinerseits zu verschiedenen, hochwirksamen Fungiziden verarbeitet werden kann (EP-A1 0382375, EP-A1 0393861, EP-A1 0468684, EP-A1 0468695, EP-A1 2809658). Die meisten frühen Verfahren zur DHP-Herstellung basieren auf der Umsetzung von Malonsäurediamid mit Formamid in Gegenwart eines Natriumalkoholats, meistens Natriummethanolat oder Natriumethanolat, in dem entsprechenden Alkohol als Lösungsmittel (D. J. Brown in J. Chem. Soc. 1956, 2312-2314; A. Sömmer in DE-OS-1200308; V. A. Zasonov et al. in Pharmaceutical Chemistry Journal, Vol. 8, No. 12, 741-744, 1974).

Das oben beschriebenen DHP-Verfahren hat dabei zwei Eigenschaften, die als nachteilig gesehen werden können. Zum einen ist die Verwertung der Stickstoffquellen (Formamid bzw. Malonsäurediamid) schlecht, so dass mit deutlich höheren Überschüssen der Reagenzien gearbeitet werden muss und wodurch viel Ammoniak bzw. Ammoniumsalz als Abfallstrom generiert wird. Zum anderen wird eine feinkristalline Dinatrium-DHP-Zwischenstufe bei der Kristallisation durchlaufen, weshalb die Filtration des Produktes gegebenenfalls sehr langsam verläuft und Taktzeit des Prozesses sehr lang wird.

Ein verbessertes Verfahren beschreiben dagegen die beiden Patente von Degussa AG (EP-A-0 816 345 und EP-A-1 284 261). So ist in EP-A-1 284 261 das Verfahren zu DHP so dargelegt, dass nur noch 2,25 mol Formamid auf 1 mol Malonsäuredimethylester benötigt wird. Durch die Verwendung von Natriummethanolat als Base in einem Autoklaven unter Druck entsteht so das DHP in Ausbeuten von 84 bis 91 Prozent der Theorie.

Formamidin und Formamidiniumsalze (Acetat oder Hydrochlorid) sind ebenfalls als Stickstoffquellen statt Formamid zur Synthese von DHP in ähnlichen Verfahren bereits bekannt (CN 103 319 420).

Nach dem aktuellen Stand der Technik haben alle soweit bekannten Verfahren zur Herstellung des DHP zwei weitere Nachteile, die bisher nicht behoben waren. Zur Herstellung eines Pyrimidin-Derivates aus Formamid und einem Malonsäureester werden stets aus chemisch fundamentalen Gründen mindestens drei Äquivalente Alkoholat, bezogen auf Malonsäureester gerechnet, benötigt. Nach der Reaktion zum Pyrimidin entstehen aus diesen Basen die entsprechenden Alkohole, die mit diversen Aminverbindungen aus Nebenreaktionen und wässrigen Salzlösung verunreinigt sind. Zum Beispiel fallen pro kg DHP laut Beispiel 3 des Patentes EP-A-0 816 345 3,83 kg Methanol an, das aufwendig aus der Mutterlauge destillativ wiedergewonnen und in anderen Verfahren etwaige Verwendung finden muss. Alternativ muss dieses verunreinigte Methanol entsorgt werden, beispielsweise durch Verbrennung. Eine direkte Verwendung des

Alkohols zur Herstellung von DHP ist dagegen kaum möglich, da die Herstellung von Methanolaten, Ethanolaten und Propylaten nur über Elektrolyse von Alkalihalogeniden in Methanol, Ethanol bzw. Propanol erfolgen kann und für diesen elektrochemischen Vorgang eine dedizierte Anlage benötigt wird. Alternativ können Alkoholate durch die Reaktion des Alkohols mit

5 metallischem Natrium hergestellt werden, wobei jedoch Wasserstoff erzeugt wird und daher in einem industriellen Herstellungsprozess sicherheitstechnische Aspekte dagegen sprechen. Die aktuellen Verfahren zu DHP haben somit klare wirtschaftliche und umwelttechnische Nachteile.

Es bestand daher die Aufgabe, ein Verfahren zur Herstellung von 4,6-Dihydroxypyrimidin bereitzustellen, das zum einen das Produkt in hoher Ausbeute liefert und vor allem diese beiden

10 Nachteile nicht aufweist.

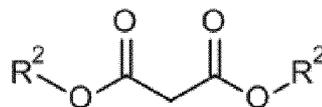
Es wurde nun ein weiterhin verbessertes Verfahren zur Herstellung von 4,6-Dihydroxypyrimidin gefunden, umfassend zumindest die Schritte

- a) Bereitstellung eines Alkalimetallalkoholats der Formel (I),



15 in der R^1 für n-Butyl, Isobutyl und sec-Butyl und M für Natrium und Kalium steht,

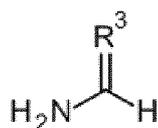
- b) Umsetzung von Malonsäureester der Formel (II),



(II)

in der R^2 für C_1 bis C_4 Alkyl steht,

mit einem Ameisensäurederivat der Formel (III),



(III)

20 in der der Rest R^3 für O, HN oder NH^+X^- steht, wobei X^- für das Anion einer Säure, bevorzugt für Chlorid oder Acetat steht,

in Gegenwart des Alkalimetallalkoholats der Formel (I).

Bevorzugt wird in Schritt a) ein Alkalimetallalkoholat der Formel (I) bereitgestellt, in der Rest R^1 für

25 n-Butyl und der Rest M für Natrium oder Kalium steht.

Bevorzugt wird in Schritt b) ein Malonsäureester der Formel (II) verwendet, in dem der Rest R^2 für Methyl, Ethyl oder n-Butyl steht.

Besonders bevorzugt ist das Ameisensäurederivat der Formel (III) Formamid (Rest R^3 steht für O), Formamidin (Rest R^3 steht für N), Formamidiniumsalze (Rest R^3 steht für NH^+X^-), wobei der Rest X für das Anion einer Säure, beispielsweise im Fall von Formamidiniumchlorid für Chlorid oder im Fall von Formamidiniumacetat für Acetat steht.

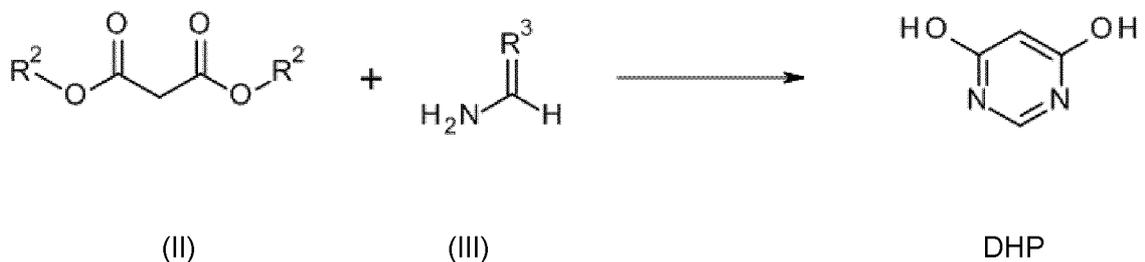
In einem Schritt c) erfolgt üblicherweise die Reaktion der bei Schritt b) resultierenden Mischung bei einer Temperatur von 50 bis 110°C, bevorzugt von 60 bis 80°C. Bevorzugt erfolgt Schritt c) nach Schritt b) und oder gleichzeitig zu Schritt b).

Während der Schritte b) und c) erfolgt die Kondensationsreaktion zwischen Malonsäureester und Ameisensäurederivat zu einem 4,6-Dihydropyrimidiniumsalz (DHP-Salz), das pro Molekül DHP-Salz zwei Kationen M^+ aufweist.

Das erfindungsgemäße Verfahren weist eine Reihe von überraschenden Vorteilen gegenüber den Verfahren des Standes der Technik auf. Der bei der Reaktion entstehende Alkohol lässt sich im Gegensatz zu Methanol und Ethanol leicht aus dem zweiphasigen Filtrat, das nach der Abtrennung des DHP aus dem Reaktionsgemisch erhalten wird und das neben Alkohol, Wasser und Salze enthält, durch einfache Phasentrennung wiedergewinnen. Eine aufwändige destillative Aufarbeitung eines Filtrats, das Alkohol und Wasser in einer Phase enthält, nach der Isolierung des gewünschten Produkts DHP ist nicht mehr erforderlich.

Weiterhin und ebenfalls in Gegensatz zu den Verfahren gemäß dem Stand der Technik kann aus dem Alkohol der Formel (V) und Natronlauge durch einfache azeotrope Destillation die Natriumalkoholat-Base leicht wiedergewonnen werden. Unter dem Strich vereinfacht sich also die Massenbilanz der DHP-Synthese dahingehend, dass als Base letztendlich Natronlauge dient und fast kein Abfall in Form von etwaigen organischen Verbindungen, beispielsweise Alkohole, mehr anfällt.

Die Reaktion von Malonsäureester der Formel (II) mit Ameisensäurederivat der Formel (III) ist nachfolgend schematisch dargestellt. Die Reaktion erfolgt in Gegenwart von Alkalimetallalkoholat der Formel (I) mit nachfolgender Freisetzung des DHP durch Säure.



In dem Reaktionsschema steht der Rest R^3 in dem Ameisensäurederivat der Formel (III) für O im Fall von Formamid und für HN im Fall von Formamidin und für NH^+X^- im Fall von Formamidiniumsalzen. Der Rest X steht dabei für das Anion einer Säure, beispielsweise für Chlorid bei Formamidiniumhydrochlorid oder Acetat bei Formamidiniumacetat.

- 5 Ein zusätzlicher Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist, dass dieses Reaktionsgemisch bei den benötigten Reaktionstemperaturen keinen Druck aufbaut und somit der apparativer Aufwand des Verfahrens vereinfacht wird.

Weiterhin ist es im erfindungsgemäßen Verfahren möglich das Produkt so zu kristallisieren, dass das nicht hydrolysierte Reaktionsgemisch parallel mit einer wässrigen Salzsäure auf Wasser
10 dosiert werden kann. Überraschenderweise kann hierdurch im neuen Verfahren die bisher höchste in der Literatur beschriebene Ausbeute von DHP von 92,5% der Theorie und mit einem Gehalt von >98 Gew.% (HPLC-ESTD Methode) die bisher höchste in der Literatur beschriebene Qualität erreicht werden.

Im Folgenden wird das erfindungsgemäße Verfahren detaillierter beschrieben:

- 15 Als Alkalimetallalkoholat der Formel (I) werden vorzugsweise Natrium- und Kalium-Alkoholate, insbesondere Natriumalkoholate verwendet. Der Rest R^1 im Alkalimetallalkoholat der Formel (I) R^1-OM steht vorzugsweise für n-Butyl-, sec-Butyl und iso-Butyl. Alkohole mit weniger Kohlenstoffatomen sind für dieses Verfahren ebenso wenig geeignet wie Alkohole mit mehr als vier Kohlenstoffatomen. Alkalimetallalkoholate der Formel (I) basierend auf tert.-Butanol sind für
20 das erfindungsgemäße Verfahren ebenfalls nicht geeignet. Besonders bevorzugt ist Natrium-n-butanolat.

Erfindungsgemäß ist daher ein Verfahren zur Herstellung von 4,6-Dihydroxypyrimidin bevorzugt,

in dem das Alkalimetallalkoholat der Formel (I) in Schritt a)

durch Umsetzung von zumindest einem Alkalihydroxid der Formel (IV),

- 25 $M-OH$ (IV)

in der M die in Formel (I) angegebene Bedeutung hat,

mit einem Alkohol der Formel (V),



- 30 in der R^1 die in Formel (I) genannte Bedeutung hat, entweder in Reinsubstanz oder in Form einer Mischung,

unter Abdestillieren von Wasser und Alkohol der Formel (V), bis der Destillationsrückstand einen Gehalt an Alkalihydroxid der Formel (IV) von maximal 1000 mg/kg, bevorzugt von

maximal 300 mg/kg, bezogen auf das Gesamtgewicht der Mischung, aufweist, bereitgestellt wird.

Das Alkalimetallalkoholat der Formel (I) kann dabei aus einem Gemisch des entsprechenden Alkohols R^1-OH und Alkalihydroxids $M-OH$ hergestellt werden. Dies gelingt beispielsweise sowohl
5 durch eine Azeotropierung, beispielsweise in einem Batchreaktor, wie auch durch eine kontinuierliche Destillation, beispielsweise in einem Rohrreaktor. Für das Verfahren zur Herstellung von DHP ist es wichtig, dass das gebildete Alkalimetallalkoholat maximal einen Restgehalt an Alkalihydroxid von 1000 mg/kg, bevorzugt von maximal 300 mg/kg, erhält, da sich höhere Gehalte negativ auf die Qualität von DHP auswirken. Das Alkalimetallalkoholat der Formel
10 (I) kann direkt nach seiner Herstellung in Schritt a) bereitgestellt oder auch zeitlich vorher hergestellt und dann gelagert werden. Allerdings ist zu beachten, dass beispielsweise eine Lösung von Natrium-n-butanolat in Butanol mit einem Gehalt an Natrium-n-butanolat von mindestens 25 Gew.% bei Temperaturen unter $60^{\circ}C$ zu einer Schmelze erstarrt und gegenüber Luftsauerstoff nicht stabil ist. Für die Umsetzung zu DHP wird das Alkalimetallalkoholat der Formel (I) deshalb
15 vorzugsweise entweder unter Sauerstoffausschluss, beispielsweise unter Schutzgas, aufbewahrt oder direkt weiter zu DHP umgesetzt.

Die Qualität des Alkalimetallalkoholats der Formel (I) in Bezug auf den Restgehalt an Natriumhydroxid wird indirekt mittels Wasserbestimmung nach Karl-Fischer verifiziert. Hierzu wird eine entnommene Probe des Alkalimetallalkoholats der Formel (I), beispielsweise von Natrium-n-
20 butanolat in Form seiner Schmelze, in wasserfreier, organischer Säure, bevorzugt Essigsäure, zunächst aufgelöst, wobei das entsprechende Natriumsalz der Säure, beispielsweise Natriumacetat, und Wasser entstehen, und das Wasser über die Karl-Fischer-Methode bestimmt wird.

In dem Malonsäureester der Formel (II) steht der Rest R^2 bevorzugt für C_1 bis C_4 -Alkyl, besonders
25 bevorzugt für Methyl oder Ethyl.

Alle Reagenzien und Edukte können sowohl in Form hochreiner als auch technischer Produkte verwendet werden.

Im erfindungsgemäßen Verfahren erfolgt die Umsetzung von Malonsäureester der Formel (II) mit dem Ameisensäurederivat der Formel (III) in Gegenwart des Alkalimetallalkoholats der Formel (I)
30 in Schritt b) bei einer Temperatur von 50 bis $110^{\circ}C$, bevorzugt von 60 bis $80^{\circ}C$.

In diesem Schritt b) liegt üblicherweise das Alkalimetallalkoholat der Formel (I) in Form einer Suspension, einer Schmelze oder als Lösung, vorzugsweise mit dem korrespondierenden Alkohol der Formel (V) als Lösungsmittel, vor.

Bevorzugt erfolgt die Umsetzung von Malonsäureester der Formel (II) und Ameisensäurederivat der Formel (III) in Gegenwart des Alkalimetallalkoholats der Formel (I) derart, dass
35 Alkalimetallalkoholat der Formel (I) vorgelegt und Malonsäureester der Formel (II) und

Ameisensäurederivat der Formel (III) zu dem Alkalimetallalkoholat der Formel (I) zugegeben werden.

Üblicherweise kann das Ameisensäurederivat der Formel (III) entweder allein oder gleichzeitig mit der gesamten oder einer Teilmenge des Malonsäureester der Formel (II), portionsweise oder kontinuierlich dem Alkalimetallalkoholat der Formel (I) und gegebenenfalls der gesamten oder der restlichen Teilmenge des Ameisensäurederivats der Formel (III) zugefügt werden. Es ist dabei vorteilhaft Malonsäureester der Formel (II) und Ameisensäurederivat der Formel (III) als Gemisch kontinuierlich zu dosieren. Dabei ist im erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugt, dass in Schritt b) die Umsetzung von Malonsäureester der Formel (II) und Ameisensäurederivat der Formel (III) in Gegenwart des Alkalimetallalkoholats der Formel (I) derart erfolgt, dass während eines beliebigen Zeitpunktes der Umsetzung das molare Verhältnis der Summe des bis zu diesem Zeitpunkt zugegebenen Ameisensäurederivats der Formel (III) zu der Summe des bis zu diesem Zeitpunkt zugegebenen Malonsäureesters der Formel (II) mindestens 2,05, bevorzugt mindestens 2,5 bis 3,5, beträgt.

Dieses molare Verhältnis wird beispielsweise in einer Ausführungsform dadurch erreicht, dass die gesamte Menge an Ameisensäurederivat der Formel (III) zu dem Alkalimetallalkoholat der Formel (I) zugegeben wird, bevor der Malonsäureester der Formel (II) dieser daraus entstandenen Mischung zugegeben wird. Werden beispielsweise 2,05 Mol, oder bevorzugt 2,5 Mol, Ameisensäurederivat der Formel (III) dem Alkalimetallalkoholat der Formel (I) zugegeben, bevor irgendeine Menge an Malonsäureester der Formel (II) zugegeben wurde, dürfen anschließend maximal 1,0 mol Malonsäureester der Formel (II) zugegeben werden, damit am Ende der Zugabe, also an einem beliebigen Zeitpunkt der Zugabe, das molare Verhältnis der Summe des bis zu diesem Zeitpunkt zugegebenen Ameisensäurederivats der Formel (III) zu der Summe des bis zu diesem Zeitpunkt zugegebenen Malonsäureesters der Formel (II) mindestens 2,05, oder bevorzugt 2,5, beträgt. Während der Zugabe von Malonsäureester der Formel (II) ist das molare Verhältnis zu jedem früheren Zeitpunkt größer als 2,05, oder bevorzugt 2,5. In einer anderen Ausführungsform können beispielsweise zunächst 0,1 Mol Ameisensäurederivat der Formel (III) dem Alkalimetallalkoholat der Formel (I) zugegeben werden, bevor irgendeine Menge an Malonsäureester der Formel (II) zugegeben wurde. Danach können beispielsweise Ameisensäurederivat der Formel (III) und Malonsäureester der Formel (II) der entstandenen Mischung im molaren Verhältnis von 2,05, oder bevorzugt von 2,5, simultan zudosiert werden. Auch dann beträgt zu einem beliebigen Zeitpunktes der Zugabe das molare Verhältnis der Summe des bis zu diesem Zeitpunkt zugegebenen Ameisensäurederivats der Formel (III), zu der Summe des bis zu diesem Zeitpunkt zugegebenen Malonsäureesters der Formel (II) mindestens 2,05, bevorzugt mindestens 2,5 bis 3,5. Weitere Ausführungsformen können in der diskontinuierlichen oder kontinuierlichen Zugabe der beiden Reaktanden zu dem Alkalimetallalkoholat der Formel (I) bestehen, solange das oben definierte molare Verhältnis zu jedem Zeitpunkt der Zugabe zumindest eines der Reaktanden eingehalten wird. Erfindungsgemäß wird dabei kontinuierliche Zugabe derart definiert, dass sie ohne Unterbrechung erfolgt. Diskontinuierliche Zugabe bedeutet erfindungsgemäß, dass die Zugabe, beispielsweise in mehreren diskreten Portionen, mit

Unterbrechungen erfolgt. Dabei können bei der diskontinuierlichen Zugabe sowohl zeitliche Phasen kontinuierlicher und ebenso zeitliche Phasen mit diskontinuierlicher Zugabe enthalten sein.

5 Die Temperatur im Reaktionsgemisch, das in Schritt b) vorliegt, wird zweckmäßig im Bereich von 50 bis 110 °C, insbesondere von 60 bis 80 °C gehalten. Die Reaktion ist schwach exotherm, so dass gegebenenfalls gekühlt werden muss, sobald mit der Zugabe von Malonsäureester der Formel (II) begonnen wurde. Je nach den eingesetzten Stoffmengen kann die Zugabe des Malonsäureester der Formel (II) und gegebenenfalls des Ameisensäurederivats der Formel (III) im
10 allgemeinen etwa von 10 bis 120 Minuten, bevorzugt von 20 bis 30 Minuten in Anspruch nehmen. Längere Dosierzeiten sind ebenfalls vorstellbar, bringen aber neben Zeitverlust keinen Vorteil für das Verfahren mit sich. Weiterhin vorteilhaft wird das Reaktionsgemisch in Schritt b) nach beendeter Zugabe einige Zeit, beispielsweise von 20 bis 60 Minuten, bevorzugt von 30 bis 40 Minuten, bei einer Temperatur von 50 bis 110°C, bevorzugt von 60 bis 80°C, weiter vermischt. Das Vermischen kann beispielsweise mechanisch, vorzugsweise mit einem Rührer, oder
15 hydraulisch, vorzugsweise durch Umpumpen, erfolgen.

Das abreagierte Reaktionsgemisch aus Schritt c), das das Produkt DHP in der Form des Dialkalimetallsalz mit M^+ als Kation enthält, wird in das Produkt DHP durch Inkontaktbringen mit Säure überführt. Vorzugsweise erfolgt in Schritt

20 d) das Inkontaktbringen von anorganischer Säure und Wasser mit der Reaktionsmischung aus Schritt c), die ausreicht, um die Mischung auf einen pH-Wert von 2 bis 5, bevorzugt von pH 3 bis 4, zu bringen.

Das Inkontaktbringen kann dabei beispielsweise durch Vermischen erfolgen, wobei das Vermischen vorzugsweise mechanisch, besonders bevorzugt mit einem Rührer, oder hydraulisch, besonders bevorzugt durch Umpumpen, erfolgen. Das Inkontaktbringen von anorganischer Säure
25 und Wasser zu der Mischung aus Schritt c) in Schritt d) kann dabei diskontinuierlich oder kontinuierlich erfolgen. Durch das Vermischen von anorganischer Säure und Wasser mit der Reaktionsmischung aus Schritt c) wird eine homogene Einstellung des pH-Wertes innerhalb des daraus entstehenden Reaktionsgemisches erreicht. Die dadurch erreichte Hydrolyse des Dialkalimetallsalzes vom DHP kann in demselben Reaktor durchgeführt werden, in dem zuvor die
30 Kondensationsreaktion erfolgte. Hierbei kann zunächst Wasser zu dem Reaktionsgemisch gegeben und dann mit wässriger Säure der pH auf 3 bis 4 eingestellt werden. Diese Vorgehensweise hat aber gegebenenfalls negative Auswirkungen auf die Qualität und Filtrierbarkeit des Produktes. In einer bevorzugten Ausführungsform von Schritt d) wird Wasser vorgelegt, dann zunächst das Reaktionsmischung aus Schritt c) und nachfolgend Säure,
35 gegebenenfalls gelöst in Wasser, zugegeben, bis der erforderliche pH-Wert der daraus resultierenden Mischung erreicht wurde. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform von Schritt d) wird das Reaktionsmischung aus Schritt c) vorgelegt, dann zunächst Wasser und nachfolgend Säure, gegebenenfalls gelöst in Wasser, zugegeben, bis der erforderliche pH-Wert der daraus resultierenden Mischung erreicht wurde. In einer besonders bevorzugten

Ausführungsform von Schritt d) wird Wasser vorgelegt und dann parallel unter Vermischung die Reaktionsmischung aus Schritt c) und Säure, gegebenenfalls gelöst in Wasser, derart zugegeben, dass dabei der pH bei 2 bis 5, bevorzugt bei pH 3 bis 4, gehalten wird. Als Säure wird üblicherweise ein anorganische Säure, bevorzugt Chlornwasserstoff, besonders bevorzugt wässrige Salzsäure, in Schritt c) eingesetzt.

Das in Schritt d) erhaltenen Reaktionsgemisch enthält als Feststoff ausgefälltes DHP, das in zwei flüssigen Phasen suspendiert ist. In Schritt e) des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgt die Trennung des aus Schritt d) erhaltenen Reaktionsgemisches, wobei 4,6-Dihydroxypyrimidin als Feststoff und ein zweiphasiges Filtrat erhalten wird, wobei eine Phase zumindest überwiegend den Alkohol der Formel (V) enthält. Die zweite flüssige Phase enthält überwiegend Wasser.

Diese Trennung erfolgt üblicherweise durch Filtration oder Zentrifugation. Das isolierte DHP wird üblicherweise mit Wasser gewaschen und zweckmäßig bei erhöhter Temperatur, beispielsweise von 50 bis 90°C, und unter vermindertem Druck, beispielsweise von 2 bis 20 KPa, getrocknet. Man erhält mit dem erfindungsgemäßen Verfahren das Reaktionsprodukt in einer Reinheit von mindestens 98 Gew.% mit Ausbeuten, die üblicherweise 90% der Theorie überschreiten.

Das erfindungsgemäße Verfahren hat neben der hohen erzielten Ausbeute und hohem chemischen Reinheit des darüber hergestellten DHP den wesentlichen Vorteil, dass das in Schritt e) nach der Abtrennung des 4,6-Dihydroxypyrimidins verbleibende zweiphasige Filtrat in eine wässrige und eine organische Phase, die zumindest überwiegend den Alkohol der Formel (V) enthält, aufgetrennt werden kann. Danach wird bevorzugt die organische Phase einmal ohne Fraktionierung destilliert, wobei als Rückstand Salze und andere feste organische Verunreinigungen zurückbleiben. Das Destillat weist dann üblicherweise einen Anteil an Alkohol der Formel (V) von 80 bis 99 Gew.-% auf, was mittels Gaschromatographie überprüft werden kann. Das Destillat kann dann bevorzugt als Alkohol der Formel (V) zur Herstellung des Alkalimetallalkoholats der Formel (I) verwendet werden, das anschließend in einen weiteren Schritt b) zur Herstellung von DHP nach dem erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden kann. Dadurch wird ein wesentlich effizienteres Verfahren erreicht, in dem die bei der Abtrennung des Reaktionsprodukts entstehende organische flüssige Phase überwiegend wiedergewonnen und in eine nachfolgende Reaktion des gleichen Typs eingesetzt werden kann. Das Produkt DHP wird aufgrund seiner der vielfältigen Anwendungen im Kilotonnenmaßstab benötigt. Durch das erfindungsgemäße Verfahren wird dadurch eine wesentliche Menge an Abfallstoffen reduziert, die ansonsten kostenintensiv und unter CO₂-Emissionen, beispielsweise durch Verbrennung, entsorgt werden müssen. Die Qualität des mit dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Produkt DHP wird überraschenderweise durch diese Rezyklierung nicht nachteilig beeinflusst.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung der Alkohole der Formel (V) und/oder ihrer Alkalimetallalkoholate der Formel (I) zur Herstellung von 4,6-Dihydroxypyrimidin.

Beispiele

Beispiel 1 – Natrium-n-butanolat Herstellung (erfindungsgemäß)

In einem 1-L Planschlifftopf, der mit einer Kolonne mit mindestens 10 theoretischen Böden und oberhalb der Kolonne mit einem Wasserabscheider versehen wurde, wurden 80 g 50%ige Natronlauge (1,00 mol) und 800 g n-Butanol (10,79 mol) vorgelegt. Das Gemisch wurde zum Siedepunkt (ca. 90 °C) bei 200 mbar erhitzt und solange azeotropiert, bis sich kein Wasser mehr abschied. Anschließend wurde das Gemisch zusätzlich destillativ so aufkonzentriert, bis die Temperatur im Sumpf bei 200 mbar von 104 bis 105°C erreicht wurde. Die gebildete Natrium-n-butanolat-Schmelze erstarrt bei unter 60 °C und ist gegenüber Luftsauerstoff nicht stabil. Für die Umsetzung zu DHP wurde sie entweder unter strikten Sauerstoffausschluss aufbewahrt oder direkt weiter zu DHP umgesetzt. Das so hergestellte Natrium-n-butanolat wies einen Natrium-n-butanolat-Gehalt von 33 Gew.-% und Natriumhydroxid-Restgehalt von unter 1000 mg/kg auf.

Beispiel 2 – Natrium-n-butanolat Herstellung (erfindungsgemäß)

Beispiel 1 wurde mit einer organischen flüssigen Phase aus einer vorherigem Herstellung von DHP als Ersatz für reines n-Butanol wiederholt, wobei die organische Phase nach Abtrennung der wässrigen Phase nach einer Destillation ohne Fraktionierung erhalten wurde. Die organische flüssigen Phase wies einen Gehalt von n-Butanol von 85,6 Gew.-% auf. Das so hergestellte Natrium-n-butanolat-Schmelze wies einen Natrium-n-butanolat-Gehalt von 33 Gew.-% und Natriumhydroxid-Restgehalt von unter 1000 mg/kg auf. Die Fremdbestandteile im recycelten n-Butanol, hauptsächlich Methanol aus dem Malonsäuredimethylester, wurden mit dem abgeschiedenen Wasser bei der azeotropen Destillation über Kopf der Kolonne entfernt.

Beispiel 3 – Herstellung von 4,6-Dihydroxypyrimidin mit Formamid (erfindungsgemäß)

In einem 1-L Planschlifftopf wurden 450 g Natrium-n-butanolat (33 Gew.-% Gehalt; 1,55 mol) in Butanol vorgelegt und auf 70 °C temperiert. Anschließend wurden 1,18 Mol Formamid und 0,40 Mol Dimethylmalonat als Gemisch über 60 min zudosiert. Nach Abschluss der Dosierung wurde das Reaktionsgemisch 30 min nachgerührt und auf 30 °C abgekühlt.

In zweiten 1-L Planschlifftopf wurden 250 g entsalztes Wasser vorgelegt. Die Reaktionssuspension aus dem ersten Reaktor wurde dann parallel mit wässriger Salzsäure (30 Gew.-%ig) in den zweiten Reaktor so zudosiert, dass der pH bei 3-4 lag und die Temperatur unter 30 °C blieb. Die wässrige Produktsuspension wurde 60 min bei unter 30 °C nachgerührt und abgesaugt. Das Produkt wurde drei Mal mit jeweils 50 g entsalzten Wasser nachgewaschen und bei 70 °C und ca. 100 mbar getrocknet. Die Ausbeute an DHP betrug 41,7 g, entsprechend 92,5% der Theorie. Der Gehalt lag bei 99,5 Gew.-% (absolute Gehaltsbestimmung über HPLC mit externem Standard).

Die Mutterlauge aus der DHP-Filtration wurde phasengetreunt und die organische Phase wurde einmal ohne Kolonne thermisch überführt, um die Salze und feste organischen Verunreinigungen abzutrennen. Das so wiedergewonnene Butanol wurde analog zu Beispiel 1 anschließend erneut zur Herstellung von Natrium-n-butanolats ohne Nachteile gegenüber einem kommerziell erhältlichen n-Butanol verwendet werden (siehe Beispiel 2).

5

Patentansprüche

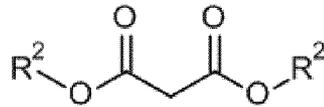
1. Verfahren zur Herstellung von 4,6-Dihydroxypyrimidin umfassend zumindest die Schritte

a) Bereitstellung eines Alkalimetallalkoholats der Formel (I),



5 in der R^1 für n-Butyl, Isobutyl und sec-Butyl und M für Natrium und Kalium steht,

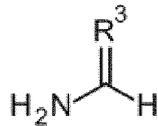
b) Umsetzung von Malonsäureester der Formel (II),



(II)

in der R^2 für C_1 bis C_4 -Alkyl steht,

mit einem Ameisensäurederivat der Formel (III),



(III)

10 in der der Rest R^3 für O, HN oder NH^+X^- steht, wobei X^- für das Anion einer Säure, bevorzugt für Chlorid oder Acetat steht,

in Gegenwart des Alkalimetallalkoholats der Formel (I).

15 2. Verfahren zur Herstellung von 4,6-Dihydroxypyrimidin nach Anspruch 1, in dem das Alkalimetallalkoholat der Formel (I) in Schritt a)

durch Umsetzung von zumindest einem Alkalihydroxid der Formel (IV),



in der M die in Formel (I) angegebene Bedeutung hat,

mit einem Alkohol der Formel (V),



20 in der R^1 die in Formel (I) genannte Bedeutung hat, entweder in Reinsubstanz oder in Form einer Mischung,

unter Abdestillieren von Wasser und Alkohol der Formel (V), bis der Destillationsrückstand einen Gehalt an Alkalihydroxid der Formel (IV) von maximal 1000 mg/kg, bevorzugt von maximal 300 mg/kg, bezogen auf das Gesamtgewicht der Mischung, aufweist,

bereitgestellt wird.

- 5 3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei die Umsetzung von Malonsäureester der Formel (II) und Ameisensäurederivat der Formel (III) in Gegenwart des Alkalimetallalkoholats der Formel (I) in Schritt b) bei einer Temperatur von 50 bis 110°C, bevorzugt von 60 bis 80°C, erfolgt.
- 10 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei in Schritt b) das Alkalimetallalkoholat der Formel (I) in Form einer Suspension, einer Schmelze oder als Lösung, vorzugsweise mit dem korrespondierenden Alkohol der Formel (V) als Lösungsmittel, vorliegt.
- 15 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei in Schritt b) die Umsetzung von Malonsäureester der Formel (II) und Ameisensäurederivat der Formel (III) in Gegenwart des Alkalimetallalkoholats der Formel (I) derart erfolgt, dass Malonsäureester der Formel (II) und Ameisensäurederivat der Formel (III) zu dem Alkalimetallalkoholat der Formel (I) zugegeben werden, wobei während eines beliebigen Zeitpunktes der Zugabe das molare Verhältnis der Summe des bis zu diesem Zeitpunkt zugegebenen Ameisensäurederivats der Formel (III) zu der Summe des bis zu diesem Zeitpunkt zugegebenen Malonsäureesters der Formel (II) mindestens 2,05, bevorzugt mindestens 2,5 bis 3,5, beträgt.
- 20 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei in einem Schritt
- c) die bei Schritt b) resultierende Mischung bei einer Temperatur von 50 bis 110°C, bevorzugt von 60 bis 80°C, umgesetzt wird.
- 25 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, umfassend den Schritt
- d) Inkontaktbringen von anorganischer Säure und Wasser mit der Reaktionsmischung aus Schritt c) in einer Menge, die ausreicht, um die Mischung auf einen pH-Wert von 2 bis 5, bevorzugt von pH 3 bis 4, zu bringen.
- 30 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7 umfassend den Schritt
- e) Trennung des aus Schritt d) erhaltenen Reaktionsgemisches, wobei 4,6-Dihydroxypyrimidin als Feststoff und ein zweiphasiges Filtrat erhalten wird, wobei eine Phase zumindest überwiegend den Alkohol der Formel (V) enthält.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 8, in dem das gemäß Schritt e) erhaltene zweiphasige Filtrat aufgetrennt wird und die dabei erhaltene zumindest überwiegend den Alkohol der Formel (V) enthaltende Phase destilliert und wieder zur Herstellung des Alkalimetallalkoholats der Formel (I) gemäß Anspruch 2 eingesetzt wird.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei in Schritt b) die Umsetzung durch die Zugabe von Malonsäureester der Formel (II) und Ameisensäurederivat der Formel (III) zu dem Alkalimetallalkoholat der Formel (I) diskontinuierlich oder kontinuierlich erfolgt.
- 5 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei in dem in Schritt a) hergestellten Alkalimetallalkoholat der Formel (I) der Rest R¹ für n-Butyl und der Rest M für Natrium oder Kalium steht.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, in dem das Ameisensäurederivat der Formel (III) ein Formamidiniumsalz ausgewählt aus Formamidiniumacetat oder Formamidiniumhydrochlorid ist.
- 10 13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei das Inkontaktbringen von anorganischer Säure und Wasser zu der Mischung aus Schritt c) in Schritt d) diskontinuierlich oder kontinuierlich erfolgt.
- 15 14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass als Malonsäureester der Formel (II) der Dimethyl-, der Diethyl- oder der Di-n-butylester von Malonsäure verwendet wird.
15. Verwendung der Alkohole der Formel (V) und/oder ihrer Alkalimetallalkoholate der Formel (I) zur Herstellung von 4,6-Dihydroxypyrimidin.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2019/086766

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <i>C07D 239/54</i> (2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0816345 A1 (HUELS CHEMISCHE WERKE AG [DE]) 07 January 1998 (1998-01-07) cited in the application	1,15
A	page 4, line 2 - page 4, line 3; claims; examples	2-14
X	EP 1284261 A1 (DEGUSSA [DE]) 19 February 2003 (2003-02-19) cited in the application	1,15
A	paragraph [0006]; claims; examples	2-14
A	CN 103319420 A (YANGZHOU TIANHE PHARMACEUTICAL CO LTD) 25 September 2013 (2013-09-25) cited in the application	1-15
	claims; examples	
A	WO 9708152 A1 (LONZA AG [CH]; SCHMIDT BEAT [CH] ET AL.) 06 March 1997 (1997-03-06) claims; examples	1-15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 06 March 2020		Date of mailing of the international search report 16 March 2020
Name and mailing address of the ISA/EP European Patent Office p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk Netherlands Telephone No. (+31-70)340-2040 Facsimile No. (+31-70)340-3016		Authorized officer Schmid, Arnold Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/EP2019/086766

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
EP	0816345	A1	07 January 1998	AT	231843	T	15 February 2003
				CN	1175576	A	11 March 1998
				EP	0816345	A1	07 January 1998
				ES	2188816	T3	01 July 2003
				JP	H1067755	A	10 March 1998
				US	5847139	A	08 December 1998
EP	1284261	A1	19 February 2003	CN	1406934	A	02 April 2003
				DE	10140269	A1	27 February 2003
				EP	1284261	A1	19 February 2003
				US	2003060628	A1	27 March 2003
CN	103319420	A	25 September 2013	NONE			
WO	9708152	A1	06 March 1997	AT	197150	T	15 November 2000
				AU	6985796	A	19 March 1997
				CA	2227949	A1	06 March 1997
				DE	59606057	D1	30 November 2000
				DK	0852580	T3	20 November 2000
				EP	0852580	A1	15 July 1998
				ES	2152563	T3	01 February 2001
				JP	2000507911	A	27 June 2000
				PT	852580	E	28 February 2001
				US	6248571	B1	19 June 2001
				WO	9708152	A1	06 March 1997

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. C07D239/54
 ADD.

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 816 345 A1 (HUELS CHEMISCHE WERKE AG [DE]) 7. Januar 1998 (1998-01-07) in der Anmeldung erwähnt	1,15
A	Seite 4, Zeile 2 - Seite 4, Zeile 3; Ansprüche; Beispiele	2-14
X	EP 1 284 261 A1 (DEGUSSA [DE]) 19. Februar 2003 (2003-02-19) in der Anmeldung erwähnt	1,15
A	Absatz [0006]; Ansprüche; Beispiele	2-14
A	CN 103 319 420 A (YANGZHOU TIANHE PHARMACEUTICAL CO LTD) 25. September 2013 (2013-09-25) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Beispiele	1-15
	----- -/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. März 2020

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

16/03/2020

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Schmid, Arnold

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 97/08152 A1 (LONZA AG [CH]; SCHMIDT BEAT [CH] ET AL.) 6. März 1997 (1997-03-06) Ansprüche; Beispiele -----	1-15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2019/086766

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0816345	A1	07-01-1998	AT 231843 T 15-02-2003
			CN 1175576 A 11-03-1998
			EP 0816345 A1 07-01-1998
			ES 2188816 T3 01-07-2003
			JP H1067755 A 10-03-1998
			US 5847139 A 08-12-1998

EP 1284261	A1	19-02-2003	CN 1406934 A 02-04-2003
			DE 10140269 A1 27-02-2003
			EP 1284261 A1 19-02-2003
			US 2003060628 A1 27-03-2003

CN 103319420	A	25-09-2013	KEINE

WO 9708152	A1	06-03-1997	AT 197150 T 15-11-2000
			AU 6985796 A 19-03-1997
			CA 2227949 A1 06-03-1997
			DE 59606057 D1 30-11-2000
			DK 0852580 T3 20-11-2000
			EP 0852580 A1 15-07-1998
			ES 2152563 T3 01-02-2001
			JP 2000507911 A 27-06-2000
			PT 852580 E 28-02-2001
			US 6248571 B1 19-06-2001
			WO 9708152 A1 06-03-1997
