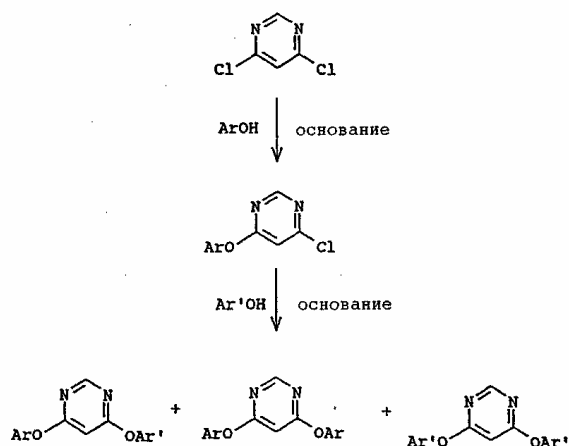


Симметричные и несимметричные 4,6-бис(арилокси)пиримидины, полезные в качестве пестицидов, описаны в WO 94/02470. Симметричные 4,6-бис(арилокси)пиримидины получают одностадийной реакцией 4,6-дигалогенпиримидина с двумя молярными эквивалентами фенола. В противоположность этому несимметричные 4,6-бис(арилокси)пиримидины получить значительно труднее, потому что арилоксигруппы нужно вводить с помощью отдельных реакций.

В WO 94/02470 описано, что несимметричные 4,6-бис(арилокси)пиримидины получают взаимодействием 4,6-дигалогенпиримидина с одним молярным эквивалентом первого фенола в присутствии основания и затем взаимодействием полученного соединения со вторым фенолом в присутствии основания. Однако этот способ не вполне удовлетворителен для промышленного производства несимметричных 4,6-бис(арилокси)пиримидинов. При использовании 4,6-дихлорпиримидина происходит смешанное замещение арилоксигруппами, в результате чего получаются, как показано в схеме реакций I, симметричные соединения, которые трудно отделить от целевого несимметричного продукта.

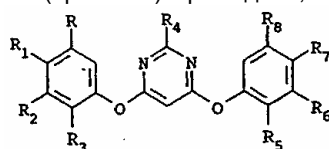
Схема реакций I



Для решения проблемы смешанного замещения, связанной с использованием 4,6-дихлорпиримидина, использовали 4,6-дифторпиримидин. Однако, 4,6-дифторпиримидин получают из 4,6-дихлорпиримидина галогенообменной реакцией, которая требует использования дорогих реагентов и расхода большого количества энергии.

Поэтому задачей настоящего изобретения является создание способа получения несимметричных 4,6-бис(арилокси)пиримидинов, который бы устранял недостатки известных способов.

Настоящее изобретение относится к способу получения несимметричного 4,6-бис(арилокси)пиримидина, имеющего структурную формулу I



(I)

где

R и R<sub>8</sub> каждый независимо представляет водород или галоген;

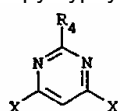
R<sub>1</sub> и R<sub>7</sub> каждый независимо представляет водород, галоген, циано, нитро, алкил, галоалкил, алкокси, алкилтио, amino, алкиламино, диалкиламино, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил или алкоксикарбонил;

R<sub>2</sub> и R<sub>6</sub> каждый независимо представляет водород, галоген, алкил, галоалкил, галоалкокси, галоалкилтио, галоалкенил, галоалкинил, галоалкоксиалкил, алкоксикарбонил, галоалкоксикарбонил, галоалкилсульфинил, галоалкилсульфонил, нитро или циано;

R<sub>3</sub> и R<sub>5</sub> каждый независимо представляет водород, галоген, алкил или алкокси; и

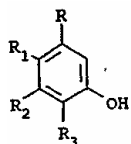
R<sub>4</sub> представляет водород, циано, алкил, галоалкил, алкокси, алкилтио, алкилсульфинил или фенил;

при условии, что по крайней мере один из радикалов R<sub>2</sub> и R<sub>6</sub> не является водородом и что арилоксигруппы не одинаковы; который включает взаимодействие 4,6-дигалогенпиримидина, имеющего структурную формулу II



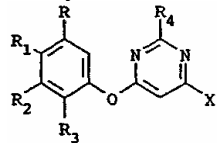
(II)

где R<sub>4</sub> такой, как указан выше, и X представляет Cl, Br или I, с одним или менее молярным эквивалентом первого фенола, имеющего структурную формулу III



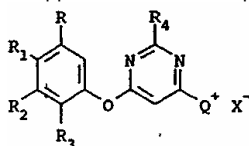
(III)

где R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> такие, как указаны выше, и первым основанием в присутствии первого растворителя с получением 4-гало-6-(арилокси)пиримидина, имеющего структурную формулу IV



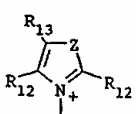
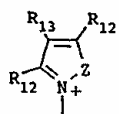
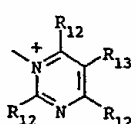
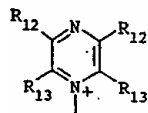
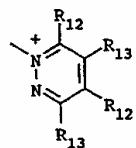
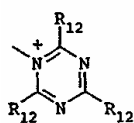
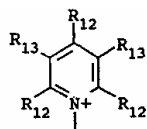
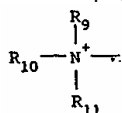
(IV)

где R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и X такие, как описаны выше, взаимодействие 4-гало-6-(арилокси)пиримидина с, по крайней мере, примерно одним молярным эквивалентом C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-триалкиламина, 5-6-членного насыщенного или 5-14-членного ненасыщенного гетероциклического амина, необязательно замещенного одной-тремя C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильными группами или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигруппами, в присутствии второго растворителя с получением соединения галогенида аммония, имеющего структурную формулу V



(V)

где R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и X такие, как описаны выше, Q<sup>+</sup> представляет собой



, или

;

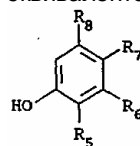
R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub> каждый независимо представляет C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, причем, взятые вместе, R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> могут образовывать 5- или 6-членное кольцо, в котором группа R<sub>9</sub>R<sub>10</sub> представлена структурой -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, необязательно разорванной O, S или NR<sub>14</sub>, где n представляет целое число 3, 4 или 5, при условии, что R<sub>11</sub> является C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом;

Z представляет собой O, S или NR<sub>14</sub>;

R<sub>12</sub> и R<sub>13</sub> каждый независимо представляет водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, причем, взятые вместе, R<sub>12</sub> и R<sub>13</sub> могут образовывать 5- или 6-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо, необязательно разорванное O, S или NR<sub>14</sub> и необязательно замещенное одной-тремя C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильными группами или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигруппами; и

R<sub>14</sub> представляет C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил; и

взаимодействие соединения галогенида аммония с, по крайней мере, примерно одним молярным эквивалентом второго фенола, имеющего структурную формулу VI



(VI)

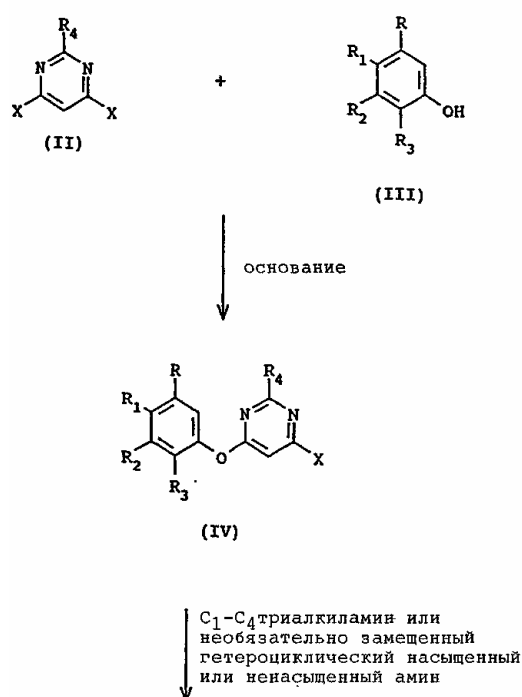
где R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> и R<sub>8</sub> такие, как описаны выше, и вторым основанием в присутствии третьего растворителя с получением целевого соединения формулы I.

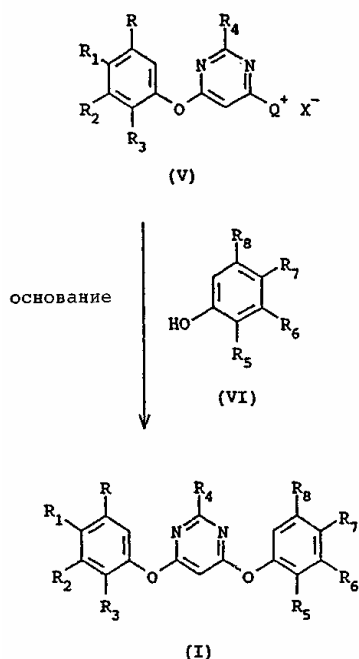
Преимуществом данного способа является то, что способ по настоящему изобретению дает

несимметричные бис(арилокси)пиримидины с более высоким выходом, чем известные способы, устраняет проблему смешанного замещения, связанную с использованием в известном способе 4,6-дихлорпиримидина, и позволяет использовать менее дорогие реагенты, чем известный способ с использованием 4,6-дифторпиримидина.

Способ предпочтительно включает взаимодействие описанного выше 4,6-дигалопиримидина формулы II с одним молярным эквивалентом описанного выше первого фенола формулы III и, по крайней мере, одним молярным эквивалентом первого основания в присутствии первого растворителя, предпочтительно, при температуре в интервале примерно от 0°C до 100°C с получением 4-гало-6-(арилокси)пиримидина формулы IV, описанного выше, взаимодействие соединения формулы IV с, по крайней мере, примерно одним молярным эквивалентом описанного выше амина в присутствии второго растворителя, предпочтительно, при температуре в интервале примерно от 0°C до 100°C с получением описанного выше соединения галогенида аммония формулы V и взаимодействие соединения формулы V с одним молярным эквивалентом второго фенола формулы VI и, по крайней мере, примерно одним молярным эквивалентом второго основания в присутствии третьего растворителя, предпочтительно, при температуре в интервале примерно от 0°C до 100°C с получением целевого несимметричного 4,6-бис(арилокси)пиримидина формулы I. Схема реакций показана на схеме реакции II.

Схема реакции II





Несимметричные 4,6-бис(арилокси)пиримидины могут быть выделены разбавлением реакционной смеси водой и фильтрования из водной смеси продукта формулы I. Полученные соединения формулы I можно также выделить экстрагированием водной смеси подходящим растворителем. Подходящие растворители для экстрагирования включают, по существу, не смешивающиеся с водой растворители, такие, как диэтиловый эфир, этилацетат, толуол, метиленхлорид и тому подобное.

Галогениды аммония являются особенно важным признаком настоящего изобретения. При взаимодействии галогенида аммония с вторым фенолом смешанного замещения арилоксигруппами не происходит. Неожиданным образом настоящее изобретение устранило недостаток, заключающийся в смешанном замещении арилоксигруппами без использования 4,6-дифторпиримидина.

Амины, которые могут быть использованы в способе по настоящему изобретению для получения галогенидов аммония, представляют собой алкиламины, 5-6-членные насыщенные и 5-14-членные ненасыщенные гетероциклические амины, необязательно замещенные одной-тремя C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкильными группами или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигруппами. Предпочтительными аминами являются C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>триалкиламины, 5- или 6-членные насыщенные гетероциклические амины и 5-14-членные ненасыщенные гетероциклические амины, в которых гетероциклическая кольцевая система содержит один-три атома азота и необязательно имеет в кольце атомы серы или кислорода.

Наиболее предпочтительные амины включают триметиламин, насыщенные гетероциклические амины, включающие пиридины, пикколины, пирозины, пиридазины, триазины, хинолины, изохинолины, имидазолы, бензотиазолы и бензимидазолы, необязательно замещенные одним-тремя C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкильными группами или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигруппами, и ненасыщенные гетероциклические амины, такие, как пирролидины, пиперидины, пиперазины, морфолины, тиазолидины и тиаморфолины.

Первые и вторые основания, пригодные для использования в способе по настоящему изобретению, включают карбонаты щелочных металлов, такие, как карбонат натрия и карбонат калия, карбонаты щелочно-земельных металлов, такие, как карбонат кальция и карбонат магния, гидроксиды щелочных металлов, такие, как гидроксид натрия и гидроксид калия, и гидроксиды щелочно-земельных металлов, такие, как гидроксид кальция и гидроксид магния, причем предпочтительными являются карбонаты щелочных металлов.

Пригодные для использования первые растворители включают простые эфиры, такие, как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран и диоксан, амиды карбоновых кислот, такие, как N,N-диметилформамид и N,N-диметилацетамид, галогенированные углеводороды, такие, как 1,2-дихлорэтан, тетрахлорид углерода, метиленхлорид и хлороформ, сульфоксиды, такие, как диметилсульфоксид, кетоны, такие, как ацетон и N-метилпирролидон, и их смеси. Вторые растворители, пригодные для использования в способе по настоящему изобретению, включают ароматические углеводороды, такие, как толуол, ксилолы и бензол, галогенированные ароматические углеводороды, такие, как хлорбензол и дихлорбензолы, и их смеси. Третьи растворители, пригодные для использования в предлагаемом способе, включают амиды карбоновых кислот, такие, как N,N-диметилформамид и N,N-диметилацетамид, сульфоксиды, такие, как диметилсульфоксид и их смеси.

Предпочтительные первые растворители включают амиды карбоновых кислот и кетоны. Предпочтительные вторые растворители включают ароматические углеводороды. И предпочтительные третьи растворители включают амиды карбоновых кислот.

В приведенной выше формуле I подходящей алкильной группой является группа с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащая до 8 углеродных атомов, например до 6 углеродных атомов. В соответствии с предпочтительным вариантом изобретения алкильная группа содержит до 4 углеродных

атомов. Алкильный фрагмент, образующий часть другой группы, например алкил галогеналкильной группы или каждый алкил алкоксиалкильной группы, является подходящим, когда имеет до 6 углеродных атомов, но предпочтительно содержит до 4 атомов углерода.

В приведенной выше формуле галогеном является фтор, хлор, бром или иод. Галогеналкил и галогеналкокси представляют собой, в частности, трифторметил, пentaфторэтил и трифторметокси.

Способ по настоящему изобретению особенно полезен для получения несимметричных 4,6-бис(арилокси)пиримидинов формулы I, где

R и R<sub>8</sub> одинаковы и каждый представляет водород или фтор;

R<sub>1</sub> и R<sub>7</sub> каждый независимо представляет водород, галоген, циано, нитро или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил;

R<sub>2</sub> и R<sub>6</sub> каждый независимо представляет водород, фтор, хлор, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>галоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>галоалкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-галоалкенил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксикарбонил или нитро;

R<sub>3</sub> и R<sub>5</sub> каждый независимо представляет водород, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил; и

R<sub>4</sub> представляет водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>галоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилтио, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилсульфинил или фенил;

при условии, что, по крайней мере, один из радикалов R<sub>2</sub> и R<sub>6</sub> не является водородом и что арилоксигруппы не одинаковы.

В частности, способ по настоящему изобретению используют для получения несимметричных 4,6-бис(арилокси)пиримидинов формулы I, где

R, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> и R<sub>8</sub> представляют водород;

один из радикалов R<sub>1</sub> и R<sub>7</sub> представляет водород, хлор или циано, а другой - фтор; и

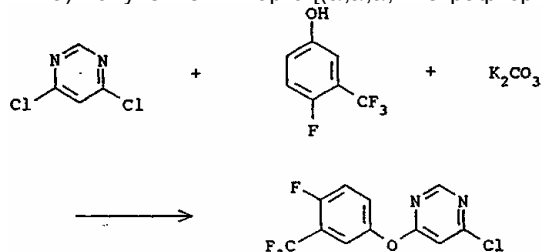
R<sub>2</sub> и R<sub>6</sub> представляют трифторметил.

Для лучшего понимания изобретения ниже представлены примеры, иллюстрирующие его более конкретно. Данные примеры не должны ограничивать объем изобретения, определенный в пунктах формулы изобретения.

#### ПРИМЕР 1

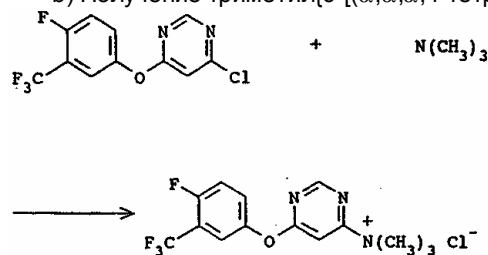
Получение 4-[(4-хлор- $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-м-толил)окси]-6-[( $\alpha,\alpha,\alpha$ -4-тетрафтор-м-толил)окси]пиримидина - способ по настоящему изобретению

а) Получение 4-хлор-6-[( $\alpha,\alpha,\alpha$ -4-тетрафтор-м-толил)окси]-пиримидина



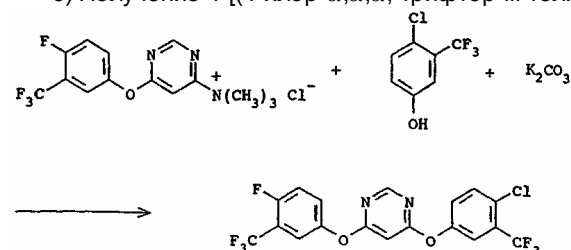
К смеси 4,6-дихлорпиримидина (1000,0г, 6,71моль) и карбоната калия (967,5г, 7,00моль) в N,N-диметилформамиде (10л) медленно добавляли ( $\alpha,\alpha,\alpha$ -4-тетрафтор-м-креозол (1208,9г, 6,71моль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, 2 часа при 45°C, 2 часа при 71°C и в течение ночи при комнатной температуре и выливали в воду (20л). Полученную водную смесь экстрагировали метилхлоридом. Органические экстракты объединяли, промывали последовательно водой, 5-% раствором гидроксидом натрия и рассолом, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме, получив в результате указанный в заголовке продукт в виде коричневого масла (1943,3г, выход 99%).

б) Получение триметил[6-[( $\alpha,\alpha,\alpha$ -4-тетрафтор-м-толил)окси]-4-пиримидил]аммонийхлорида



К раствору 4-хлор-6-[( $\alpha,\alpha,\alpha$ -4-тетрафтор-м-толил)окси]-пиримидина (2038,8г, 6,97моль) в толуоле (17л) добавляли сжиженный триметиламин (1255г, 21,24моль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и фильтровали. Полученное твердое вещество промывали последовательно толуолом и гексанами и сушили в течение ночи в вакуумной печи при 60 - 65°C, получив в результате указанный в заголовке продукт в виде белого твердого вещества (1962г, выход 80%).

с) Получение 4-[(4-хлор- $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-м-толил)окси]-6-[( $\alpha,\alpha,\alpha$ -4-тетрафтор-м-толил)окси]пиримидина



К смеси триметил 6-[( $\alpha,\alpha,\alpha$ -4-тетрафтор-м-толил)окси]-4-пиримидил аммонийхлорида (1962,0г, 5,58моль) и карбоната калия (793,2г, 5,74моль) в N,N-диметилформамиде (8,5л) добавляли  $\alpha,\alpha,\alpha$ -4-тетрафтор-м-креозол (1118,9г, 5,69моль). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при комнатной

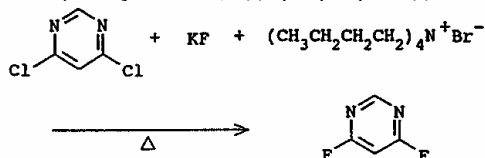
температуре, охлаждали до 5°C и медленно разбавляли водой (2,27л). Полученную водную смесь фильтровали с получением твердого вещества. Твердое вещество промывали последовательно водой, гексанами и водой, сушили в течение ночи в вакуумной печи при 40 - 45°C и перекристаллизовывали из гексанов, получив в результате указанный в заголовке продукт в виде желтого твердого вещества (1731,5г, выход 69%).

Как можно видеть из данных примера 1, целевой продукт получили с выходом 55% при использовании в качестве исходного реагента 4,6-дихлорпиримидин.

#### ПРИМЕР 2

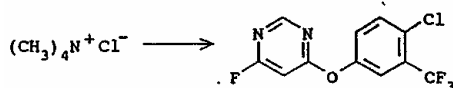
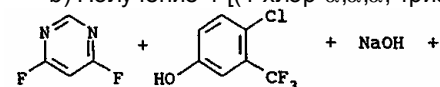
Получение 4-[(4-хлор- $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-м-толил)окси]-6-[( $\alpha,\alpha,\alpha$ ,4-тетрафтор-м-толил)окси]пиримидина - известный способ с использованием 4,6-дифторпиримидина

а) Получение 4,6-дифторпиримидина



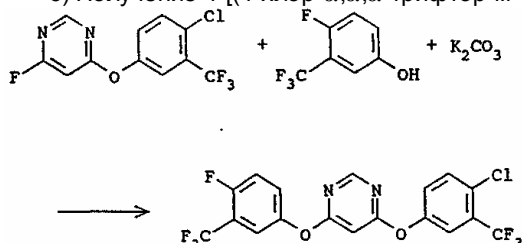
Смесь 4,6-дихлорпиримидина (223,5г, 1,5моль), фторида калия (279,6г, 4,8моль) и тетрабутиламмонийбромид (6,0г, 0,0186моль) в сульфолане (1л) нагревали при 180 - 190°C в течение 3,5 часов и перегоняли, получив в результате указанный в заголовке продукт в виде белой жидкости (115г, выход 66%).

б) Получение 4-[(4-хлор- $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-м-толил)окси]-6-фторпиримидина



К раствору 4,6-дифторпиримидина (44г, 0,379моль) и  $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-4-хлор-м-крезола (72,5г, 0,369моль) в метиленхлориде (270мл) медленно добавляли раствор гидроксида натрия (14,8г, 0,37моль) и тетраметиламмонийхлорида (0,928г, 0,00847моль) в воде (140мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и разделяли фазы. Водную фазу экстрагировали метиленхлоридом и органический экстракт объединяли с органической фазой. Полученный органический раствор промывали 1н. раствором гидроксида натрия, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме, получив в результате твердое вещество. Твердое вещество перекристаллизовывали из петroleйного эфира, что дало указанный в заголовке продукт в виде белых кристаллов (73,7г, выход 66%).

с) Получение 4-[(4-хлор- $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-м-толил)окси]-6-[( $\alpha,\alpha,\alpha$ ,4-тетрафтор-м-толил)окси]пиримидина



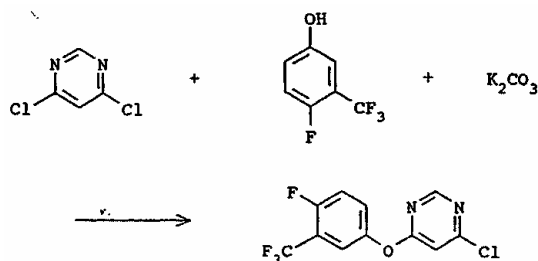
К смеси 4-[(4-хлор- $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-м-толил)окси]-6-фторпиримидина (97г, 0,33моль) и карбоната калия (91,5г, 0,66моль) в N,N-диметилформамиде (200мл) добавляли в течение 5 минут раствор  $\alpha,\alpha,\alpha$ ,4-тетрафтор-м-крезола (59,7г, 0,33моль) в N,N-диметилформамиде (150мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4,5 часов, обрабатывали дополнительным количеством  $\alpha,\alpha,\alpha$ ,4-тетрафтор-м-крезола (6г), перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа, обрабатывали дополнительным количеством  $\alpha,\alpha,\alpha$ ,4-тетрафтор-м-крезола (2г), перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, обрабатывали дополнительным количеством  $\alpha,\alpha,\alpha$ ,4-тетрафтор-м-крезола (1г), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и выливали в смесь воды со льдом (1780г). Полученную водную смесь перемешивали 2 часа и фильтровали с получением твердого вещества. Твердое вещество растворяли в метиленхлориде и полученный органический раствор промывали последовательно 2н. раствором гидроксида натрия и рассолом, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме, получив в результате белое твердое вещество. Белое твердое вещество перекристаллизовывали из гексанов, что дало указанный в заголовке продукт в виде белых кристаллов (136г, выход 91%).

Как можно видеть из данных в примере 2, известный способ с использованием 4,6-дифторпиримидина, с использованием в качестве исходного реагента 4,6-дихлорпиримидина дает целевой продукт с выходом 40%.

#### ПРИМЕР 3

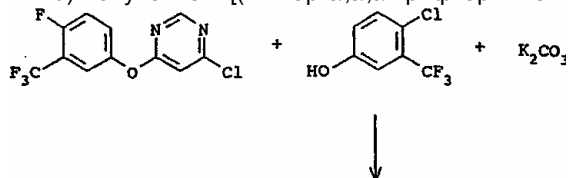
Получение 4-[(4-хлор- $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-м-толил)окси]-6-[( $\alpha,\alpha,\alpha$ ,4-тетрафтор-м-толил)окси]пиримидина - известный способ с использованием 4,6-дихлорпиримидина

а) Получение 4-хлор-6-[( $\alpha,\alpha,\alpha$ ,4-тетрафтор-м-толил)окси]-пиримидина



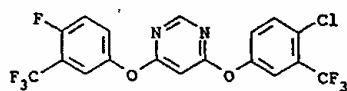
4-Хлор-6-[( $\alpha,\alpha,\alpha,4$ -тетрафтор-м-толил)окси]пиримидин получили с выходом 99% так, по методике, описанной в примере 1.

б) Получение 4-[(4-хлор- $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-м-толил)окси]-6-[( $\alpha,\alpha,\alpha,4$ -тетрафтор-м-толил)окси]пиримидина



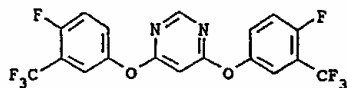
Отношение

4 части



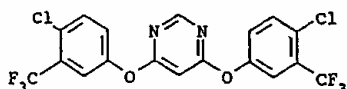
+

2 части



+

1 часть



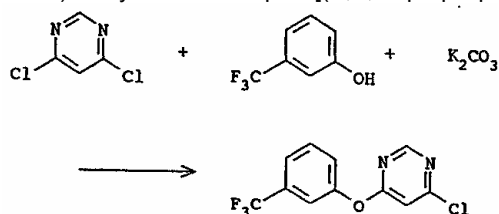
Раствор 4-хлор-6-[( $\alpha,\alpha,\alpha,4$ -тетрафтор-м-толил)окси]пиримидина (0,25г, 0,6ммоль),  $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-4-хлор-м-крезола (0,12г, 0,6ммоль) и карбоната калия (0,25г, 1,8ммоль) в N,N-диметилформамиде нагревали до 60°C с перемешиванием при этой температуре в течение 24 часов, охлаждали и выливали в воду. Водную смесь экстрагировали эфиром и органический экстракт промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме, получив в результате твердое вещество (0,21г). Твердое вещество, как было обнаружено, содержало указанные выше целевой продукт и два симметричных соединения в соотношении 4:2:1 (анализ методом ЯМР). Отделить целевое соединение от симметричных соединений трудно, но и до разделения явно, что выход целевого соединения составляет только примерно 30%.

Таким образом, преимущество способа по настоящему изобретению заключается в том, что он обеспечивает значительно более высокий выход (55% вместо 40% и 30%) 4-[(4-хлор- $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-м-толил)окси]-6-[( $\alpha,\alpha,\alpha,4$ -тетрафтор-м-толил)окси]пиримидина по сравнению с известными способами.

#### ПРИМЕР 4

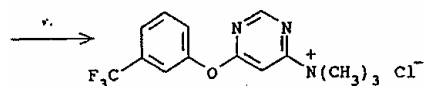
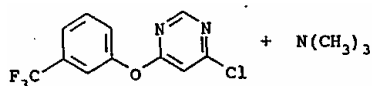
Получение 4-[( $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-4-нитро-м-толил)окси]-6-[( $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-м-толил)окси]пиримидина - способ по настоящему изобретению

а) Получение 4-хлор-6-[( $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-м-толил)окси]пиримидина



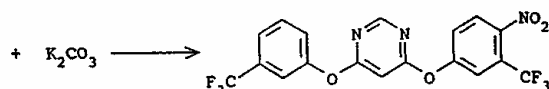
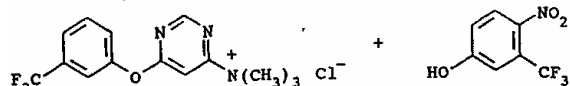
К смеси м-трифторметилфенола (16,2г, 0,1моль) и карбоната калия (14,5г, 0,105моль) в ацетоне (200мл) добавляли 4,6-дихлорпиримидин (14,9г, 0,1моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 дня, нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов, охлаждали и выливали в воду. Полученную водную смесь экстрагировали метилхлоридом. Органические экстракты объединяли, промывали последовательно 5%-ным раствором гидроксида натрия и водой, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме, получив в результате указанный в заголовке продукт в виде масла (27,4г, выход 99%).

б) Получение триметил 6-[( $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-м-толил)окси]-4-пиримидил аммонийхлорида



К раствору 4-хлор-6-[( $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-*m*-толил)окси]пиримидина (27,4г, 0,1моль) в толуоле (50л) добавляли в течение 10 минут раствор trimethylamine в толуоле (предварительно полученный добавлением 27,4мл сжиженного trimethylamine к толуолу (325мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и фильтровали с получением твердого вещества. Твердое вещество промывали гексаном и высушивали в течение ночи в вакуумной печи при 45 - 50°C, получив в результате указанный в заголовке продукт в виде не совсем белого твердого вещества (23,3г, выход 70%).

с) Получение 4-[( $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-4-нитро-*m*-толил)окси]-6-[( $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-*m*-толил)окси]пиримидина



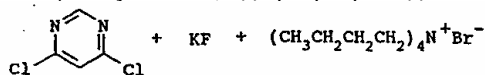
К смеси  $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-4-нитро-*m*-крезола (15,1г, 0,073моль) и карбоната калия (11,3г, 0,082моль) в N,N-диметилформамиде (9125мл) добавляли trimethyl {6-[( $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-*m*-толил)окси]-4-пиримидинил}аммонийхлорид (22,8г, 0,068моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и выливали в воду. Полученную водную смесь экстрагировали метиленхлоридом. Органические экстракты объединяли, промывали последовательно 5%-ным раствором гидроксида натрия, водой, 6н. хлороводородной кислотой и водой, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме, получив в результате желтое твердое вещество. Твердое вещество перекристаллизовывали из смешанного раствора гептан-этилацетат (20:1), что дало указанный в заголовке продукт в виде не совсем белого твердого вещества (28,2г, выход 93%).

Как можно видеть из данных в примере 4, способ по настоящему изобретению обеспечивает получение целевого продукта из 4,6-дихлорпиримидина с выходом 64%.

#### ПРИМЕР 5

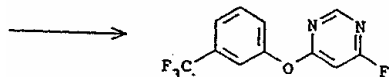
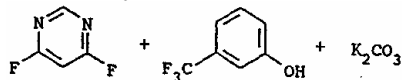
Получение 4-[( $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-4-нитро-*m*-толил)окси]-6-[( $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-*m*-толил)окси]пиримидина - известный способ с использованием 4,6-дифторпиримидина

а) Получение 4,6-дифторпиримидина



Смесь 4,6-дифторпиримидина (223,5г, 1,5моль), фторида калия (279,6г, 4,8моль) и тетрабутиламмонийбромид (6,0г, 0,0186моль) в сульфолане (1л) нагревали при 180-190°C в течение 3,5 часов и перегоняли, получив в результате указанный в заголовке продукт в виде бесцветной жидкости (115г, выход 66%).

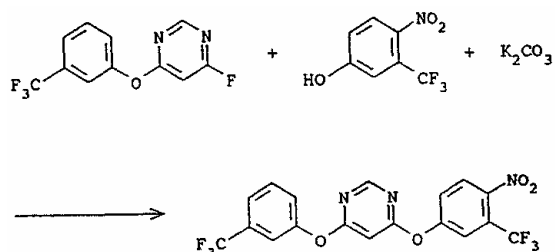
б) Получение 4-фтор-6-[( $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-*m*-толил)окси]пиримидина



К смеси 4,6-дифторпиримидина (53,8г, 0,46моль) и карбоната калия (60г, 0,43моль) в тетрагидрофуране (700мл) добавляли по каплям раствор *m*-трифторметилфенола (74,5г, 0,46моль) в тетрагидрофуране (300мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней и выливали в воду. Полученную водную смесь промывали 2н. раствором гидроксида натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме, получив в результате жидкость. Жидкость подвергали вакуумной перегонке с получением указанного в заголовке продукта в виде масла (87,4г, выход 74%).

с) Получение 4-[( $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-4-нитро-*m*-толил)окси]-6-[( $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-*m*-толил)окси]пиримидина





Смесь 4-фтор-6-[(α,α,α-трифтор-м-толил)окси]пиримидина (87,4г, 0,34моль), α,α,α-трифтор-4-нитро-м-крезола (84,9г, 0,41моль) и карбоната калия (55г, 0,40моль) в N,N-диметилформамиде (1л) перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не закончилась реакция согласно анализу с помощью тонкослойной хроматографии (смесь гексан-этилацетат в соотношении 8:1). Затем реакционную смесь выливали в воду и полученную водную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический экстракт сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением твердого вещества. Твердое вещество перекристаллизовывали из раствора этилацетат-гептан, что дало указанный в заголовке продукт в виде белого твердого вещества (108г, выход 71%).

Как можно видеть из данных в примере 5, известный способ с использованием 4,6-дифторпиримидина, с использованием в качестве исходного реагента 4,6-дихлорпиримидина дает получение целевого продукта с выходом 35%.

Таким образом, преимущество способа по настоящему изобретению состоит в том, что он обеспечивает значительно более высокий выход (64% вместо 35%) 4-[(α,α,α-трифтор-4-нитро-м-толил)окси]-6-[(α,α,α-трифтор-м-толил)окси]пиримидина по сравнению с известным способом.