(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 655 519**

(51) Int. Cl.:
***C07D 239/52*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.08.2010 PCT/JP2010/004899**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **10.02.2011 WO11016228**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2010 E 10806228 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017 EP 2463277**

(54) Título: **Método para la producción de 4,6-dialcoxi-2-cianometilpirimidina e intermedio sintético de la misma**

(30) Prioridad:

**07.08.2009 JP 2009183939**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**20.02.2018**

(73) Titular/es:

**KUMIAI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD. (100.0%)**
**1-4-26 Ikenohata, Taito-ku**
**Tokyo 110-0008, JP**

(72) Inventor/es:

**KAWAZOE, KENTARO**

(74) Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 655 519 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Método para la producción de 4,6-dialcoxi-2-cianometilpirimidina e intermedio sintético de la misma

### Campo Técnico

La presente invención se refiere a un método para la producción de una 4,6-dialcoxi-2-cianometilpirimidina y un intermedio para la síntesis del compuesto.

### Antecedentes de la Técnica

Se sabe que 4,6-dialcoxi-2-cianometilpirimidina es un intermedio para la síntesis de herbicidas (se hace referencia a las Literaturas de Patente 1 y 2). Para la producción de esta 4,6-dialcoxi-2-cianometilpirimidina, se conoce un método para la reacción de un éster de ácido cianoacético con una 4,6-sustituida-2 metilsulfonilpirimidina en presencia de una base para obtener un éster del ácido 2-ciano-2-(4,6-disustituido-pirimidin-2-il)acético y después el sometimiento del éster a la hidrólisis a 150 ºC y la descarboxilación subsiguiente en un disolvente aprótico en presencia de 2 equivalentes de agua y una cantidad catalítica de una sal inorgánica tal como cloruro de sodio o similar (se hace referencia a la Literatura de Patente 1). Sin embargo, este método ha tenido problemas en que se requiere una alta temperatura de 150 ºC y el rendimiento es bajo, de 50 a 60%.

También se conoce un método para la reacción de 2-clorometil-4,6-dimetoxipirimidina con cianato de sodio (se hace referencia a la Literatura de Patente 2). Sin embargo, este método también es de bajo rendimiento (58%) y no es adecuado para la aplicación industrial.

Por lo tanto, para la producción de 4,6-dialcoxi-2-cianometilpirimidina, no se ha conocido ningún método que utilice la alta reactividad del 2-ciano-2-(4,6-dialcoxipirimidin-2-il)acetato de terc-butilo en la presencia de un ácido. Este 2-ciano-2-(4,6-dialcoxipirimidin-2-il)acetato de terc-butilo es un compuesto nuevo que no se describe de manera específica en las Literaturas de Patente 1 y 2.

### Literatura de la Técnica Anterior

### Literaturas de Patente

Literatura de Patente 1: WO 95/25730

Literatura de Patente 2: JP-A-1990-282371

### Síntesis de la Invención

### Tarea que Debe Lograr la Invención

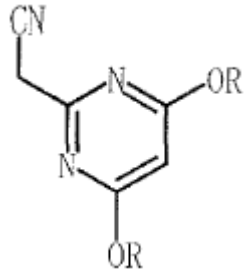
La presente invención se ha llevado a cabo con el fin de resolver los problemas mencionados con anterioridad de la técnica anterior y proporcionar un método para la producción de una 4,6-dialcoxi-2-cianometilpirimidina, que es adecuada para la aplicación industrial, y un intermedio para la síntesis del compuesto.

### Medios para Lograr la Tarea

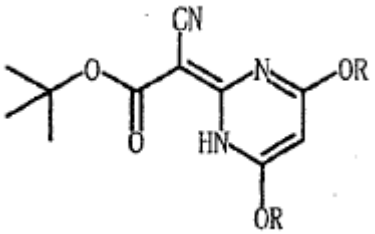
En vista de la situación anterior, el presente inventor hizo un estudio sobre el método para la producción de la 4,6-dialcoxi-2-cianometilpirimidina. Como resultado, se encontró inesperadamente que la tarea anterior se podría lograr por medio de la reacción de cianoacetato de terc-butilo con una 4,6-dialcoxi-2-metanosulfonilpirimidina en presencia de una base para obtener un 2-ciano-2-(4,6-dialcoxipirimidin-2-il)acetato de terc-butilo y, a continuación el sometimiento del compuesto a una desprotección en la que se generan isobuteno y dióxido de carbono, o la hidrólisis y la posterior descarboxilación. Este hallazgo ha llevado a la terminación de la presente invención.

La presente invención ha logrado la tarea anterior por medio del suministro de las invenciones descriptas en los siguientes puntos [1] a [4].

[1] Un método para la producción de una 4,6-dialcoxi-2-cianometilpirimidina representada por la siguiente fórmula general (2)


(2)

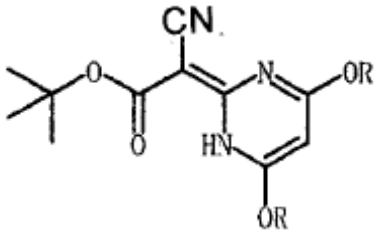
(en la que R es un grupo alquilo), que comprende la reacción de un derivado de cianoacetato de terc-butilo representado por la siguiente fórmula general (1)


(1)

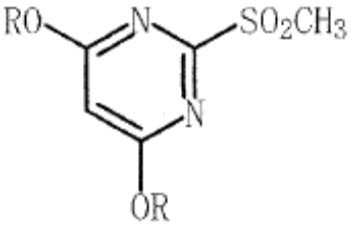
(en la que R tiene el mismo significado que el presentado con anterioridad), en presencia de un ácido.

[2] Un método para la producción de una 4,6-dialcoxi-2-cianometilpirimidina, de acuerdo con el punto [1], en el que la reacción en presencia de un ácido es la desprotección en la que se generan isobuteno y dióxido de carbono, o la hidrólisis y la descarboxilación.

[3] Un método para la producción de una 4,6-dialcoxi-2-cianometilpirimidina, de acuerdo con el punto [1], en el que el derivado de cianoacetato de terc-butilo representado por la siguiente fórmula general (1)

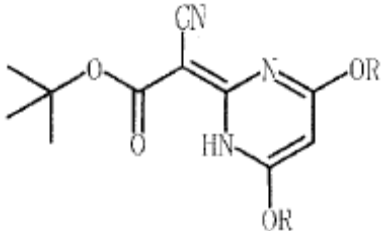

(1)

(en la que R es un grupo alquilo) se produce por medio de la reacción de cianoacetato de terc-butilo con una 4,6-dialcoxi-2-cianometilpirimidina representada por la siguiente fórmula general (3)


(3)

(en la que R tiene el mismo significado que el presentado con anterioridad).

[4] Un derivado de cianoacetato de terc-butilo representado por la siguiente fórmula general (1)


(1)

(en la que R es un grupo alquilo).

**Efecto de la Invención**

La presente invención proporciona un nuevo método para la producción de una 4,6-dialcoxi-2-cianometilpirimidina de manera industrial. Con el presente método, una 4,6-dialcoxi-2-cianometilpirimidina destinada se puede producir con materias primas de buena disponibilidad, sin necesidad de utilizar ningún reactor especial y en condiciones suaves, con una alta selectividad, de manera eficiente, y en una operación sencilla.

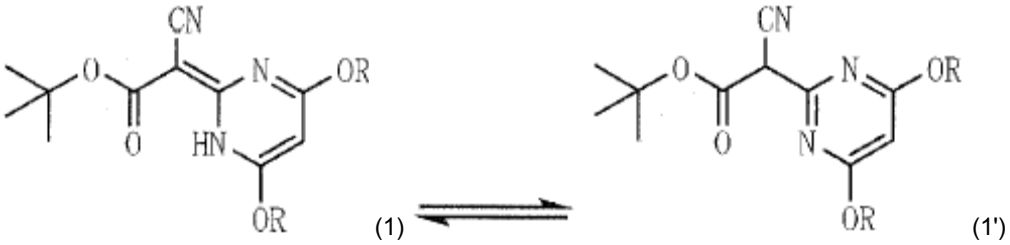
**Mejor Modo de Llevar a Cabo la Invención**

La presente invención se describe en detalle a continuación.

La presente invención se encuentra en un derivado de cianoacetato de terc-butilo representado por la fórmula general (1) y un método para la producción de una 4,6-dialcoxi-2-cianometilpirimidina representada por la fórmula general (2), por el uso del derivado. La presente invención se basa en la alta reactividad del éster de terc-butilo en el derivado de cianoacetato de terc-butilo con un ácido, y el derivado se debe distinguir de otro derivado de éster de alquilo tal como un derivado de éster de etilo (se hace referencia al Ejemplo Comparativo 1).

A continuación, se hace una descripción del derivado de cianoacetato de terc-butilo representado por la fórmula general (1).

En el derivado de cianoacetato de terc-butilo representado por la fórmula general (1), de acuerdo con lo mostrado en la siguiente fórmula




(en la que R tiene el mismo significado que el presentado con anterioridad)

están presentes un tautómero, es decir, un 2-ciano-2-(4,6-dialcoxipirimidin-2-il)acetato de terc-butilo representado por la general fórmula (1'). En la presente revelación, el nombre específico del derivado de cianoacetato de terc-butilo representado por la fórmula general (1) se menciona y describe con base en la estructura de su tautómero correspondiente, es decir, el 2-ciano-2-(4,6-dialcoxipirimidin-2-il)acetato de terc-butilo representado por la fórmula general (1').

Por cierto, R en el derivado de cianoacetato de terc-butilo representado por la fórmula general (1) tiene el mismo significado que el presentado con anterioridad y es un grupo alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo n-hexilo o similares, o un grupo alquilo inferior cíclico tal como un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo o similares.

Por lo tanto, como ejemplos específicos del derivado de cianoacetato de terc-butilo representado por la fórmula general (1), se pueden mencionar 2-ciano-2-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)acetato de terc-butilo, 2-ciano-2-(4,6-dietoxipirimidin-2-il)acetato de terc-butilo, 2-ciano-2-(4,6-di-n-propoxipirimidin-2-il)acetato de terc-butilo, 2-ciano-2-(4,6-di-isopropoxipirimidin-2-il)acetato de terc-butilo, 2-ciano-2-(4,6-di-n-butoxipirimidin-2-il)acetato de terc-butilo, 2-ciano-2-(4,6-di-sec-butoxipirimidin-2-il)acetato de terc-butilo, 2-ciano-2-(4,6-di-terc-butoxipirimidin-2-il)acetato de terc-butilo, 2-ciano-2-(4,6-di-n-pentiloxipirimidin-2-il)acetato de terc-butilo, 2-ciano-2-(4,6-di-n-hexiloxipirimidin-2-il)acetato de terc-butilo, 2-ciano-2-(4,6-diciclopropoxipirimidin-2-il)acetato de terc-butilo, 2-ciano-2-(4,6-diciclobutoxipirimidin-2-il)acetato de terc-butilo, 2-ciano-2-(4,6-diciclopentiloxipirimidin-2-il)acetato de terc-butilo, y 2-ciano-2-(4,6-diciclohexiloxipirimidin-2-il)acetato de terc-butilo.

A continuación, se hace una descripción sobre el método para la producción de una 4,6-dialcoxi-2-cianometilpirimidina representada por la fórmula general (2).

La 4,6-dialcoxi-2-cianometilpirimidina representada por la fórmula general (2) se puede producir por medio de la reacción de un derivado de cianoacetato de terc-butilo representado por la fórmula general (1) con un ácido para dar lugar a la desprotección en la que se generan isobuteno y dióxido de carbono, o la hidrólisis y la descarboxilación.

El ácido utilizado en la reacción se elige entre ácidos sulfónicos que incluyen ácidos sulfónicos alifáticos, tales como ácido metanosulfónico y similares, y ácidos sulfónicos aromáticos tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-clorobencenosulfónico y similares; ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido

sulfúrico, ácido nítrico y similares; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico, ácido acético; ácidos de Lewis tales como complejo de trifluoruro de boro-tetrahidrofurano (THF), cloruro de aluminio, cloruro de zinc y similares; y ácidos sólidos tales como montmorillonita K-10 y similares. En cuanto al ácido utilizado en la reacción, se prefieren los ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares, ácidos minerales tales como tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y similares, y ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico, ácido acético, desde el punto de vista de la buena disponibilidad y facilidad de manejo, capacidad de reacción, etc.; y más preferidos son los ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares, y ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y similares. Estos ácidos se pueden utilizar solos, o en dos o más tipos en cualquier proporción.

En cuanto a la relación molar del ácido utilizado en la reacción, la reacción procede en cualquier relación molar con respecto al derivado de cianoacetato de terc-butilo representado por la fórmula general (1). Sin embargo, el ácido de manera típica se utiliza una cantidad de, por ejemplo, 0,01 a 100,0 moles, con preferencia de 0,1 a 20,0 moles, con mayor preferencia de 0,2 a 10,0 moles, con respecto a 1 mol del derivado de cianoacetato de terc-butilo representado por la fórmula general (1).

La reacción se puede llevar a cabo sin utilizar disolvente. Sin embargo, un disolvente se utiliza con preferencia para el buen progreso de la reacción. El disolvente utilizado en la reacción puede ser cualquier disolvente con la condición de que no impida la reacción. Se pueden mencionar, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno, clorobenceno y similares; disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAC), acetonitrilo, carbonato de propileno y similares; éteres tales como fenil éter, tetrahidrofurano (THF) y similares; disolventes que contienen halógeno tales como diclorometano y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, etilenglicol y similares; agua; e hidrocarburos alifáticos tales como pentano, n-hexano y similares. Se prefiere el uso de un hidrocarburo aromático tal como tolueno, xileno o similares, y en particular se prefiere el uso de tolueno.

Los disolventes se pueden utilizar solos o en disolvente mixto de cualquier proporción de mezcla.

La cantidad del disolvente utilizado puede ser cualquier cantidad con la condición de que permita una agitación suficiente del sistema de reacción. Sin embargo, el disolvente de manera típica se utiliza en una cantidad de 0 a 10 litros, con preferencia de 0,2 a 2 litros con relación a un mol del derivado de cianoacetato de terc-butilo representado por la fórmula general (1).

La temperatura de la reacción es de 10 a 100 ºC.

El tiempo de la reacción no está restringido en particular, pero con preferencia es de 1 a 30 horas desde el punto de vista de, por ejemplo, la prevención de la formación de subproductos.

A continuación, se hace una descripción sobre la 4,6-dialcoxi-2-cianometilpirimidina representada por la fórmula general (2), que se produce por el método presente invención.

El grupo R en la fórmula general (2) de 4,6-dialcoxi-2-cianometilpirimidina tiene el mismo significado que el presentado con anterioridad.

Por lo tanto, como ejemplos específicos de la 4,6-dialcoxi-2-cianometilpirimidina representada por la fórmula general (2), se puede mencionar 2-cianometil-4,6-dimetoxipirimidina, 2-cianometil-4,6-dietoxipirimidina, 2-cianometil-4,6-di-n-propoxipirimidina, 2-cianometil-4,6-diisopropoxipirimidina, 4,6-di-n-butoxi-2-cianometilpirimidina, 4,6-di-sec-butoxi-2-cianometilpirimidina, 4,6-di-terc-butoxi-2-cianometilpirimidina, 2-cianometil-4,6-di-n-pentiloxipirimidina, 2-cianometil-4,6-di-n-hexiloxipirimidina, 2-cianometil-4,6-diciclopropoxipirimidina, 2-cianometil-4,6-diciclopropoxipirimidina, 2-cianometil-4,6-diciclobutoxipirimidina, 2-cianometil-4,6-diciclopentiloxipirimidina, y 2-cianometil-4,6-diciclohexiloxipirimidina.

A continuación, se hace una descripción sobre el método para la producción de un derivado de cianoacetato de terc-butilo representado por la fórmula general (1), que es una materia prima en el método de la presente invención.

El derivado de cianoacetato de terc-butilo representado por la fórmula general (1) se puede producir por medio de la reacción de cianoacetato de terc-butilo con una 4,6-dialcoxi-2-metanosulfonilpirimidina representada por la fórmula general (3). Por cierto, el cianoacetato de terc-butilo es un compuesto conocido.

El grupo R en la fórmula general (3) de 4,6-dialcoxi-2-metanosulfonilpirimidina tiene el mismo significado que el presentado con anterioridad.

Por lo tanto, como ejemplos específicos de la 4,6-dialcoxi-2-metanosulfonilpirimidina representada por la fórmula general (3), se pueden mencionar 4,6-dimetoxi-2-metanosulfonilpirimidina, 4,6-dietoxi-2-metanosulfonilpirimidina, 4,6-di-n-propoxi-2-metanosulfonilpirimidina, 4,6-diisopropoxi-2-metanosulfonilpirimidina, 4,6-di-n-butoxi-2-metanosulfonilpirimidina, 4,6-di-sec-butoxi-2-metanosulfonilpirimidina, 4,6-di-terc-butoxi-2-metanosulfonilpirimidina, 2-metanosulfonil-4,6-di-n-pentanoxipirimidina, 4,6-di-n-hexanoxi-2-metanosulfonilpirimidina, 4,6-diciclopropoxi-2-metanosulfonilpirimidina, 4,6-diciclobutoxi-2-metanosulfonilpirimidina, 4,6-diciclopentanoxi-2-metanosulfonil-

pirimidina, y 4,6-diciclohexanoxi-2-metanosulfonilpirimidina.

La relación molar del cianoacetato de terc-butilo y la 4,6-dialcoxi-2-metanosulfonilpirimidina representada por la fórmula general (3), ambos utilizados en la reacción, puede ser cualquier relación molar y la reacción transcurre de manera satisfactoria. Sin embargo, la cantidad de uso de la 4,6-dialcoxi-2-metanosulfonilpirimidina representada por la fórmula general (3) de manera típica puede ser, por ejemplo, de 0,1 a 10,0 moles, con preferencia de 0,5 a 2,0 moles, con mayor preferencia de 0,8 a 1,2 moles con relación a 1 mol del cianoacetato de terc-butilo.

La reacción se puede llevar a cabo sin utilizar base. Sin embargo, se prefiere el uso de una base para el buen progreso de la reacción. Como ejemplos específicos de la base utilizada en la reacción, se pueden mencionar bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y similares; y compuestos de amina terciaria tal como piridina, N,N-diisopropiletilamina, trietilamina y similares. Estas bases se pueden utilizar de manera individual o en mezcla de cualesquiera proporciones. Las bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y similares con preferencia se utilizan desde el punto de vista de la buena disponibilidad y manejabilidad, reactividad, etc., y con mayor preferencia se utilizan carbonato de potasio y carbonato de sodio.

La relación molar de la base utilizada en la reacción puede ser cualquier relación molar con respecto al cianoacetato de terc-butilo y la reacción transcurre de manera satisfactoria. Sin embargo, la cantidad utilizada de la base de manera típica puede ser, por ejemplo, de 0 a 10,0 moles, con preferencia de 0,33 a 3,0 moles, con mayor preferencia de 1,5 a 2,5 moles con relación a 1 mol del cianoacetato de terc-butilo.

La reacción se puede llevar a cabo sin utilizar disolvente. Sin embargo, se prefiere el uso de disolvente para un buen progreso de la reacción. El disolvente utilizado en la reacción puede ser cualquier disolvente con la condición de que no inhiba la reacción. Se pueden citar, por ejemplo, disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAC), acetonitrilo, carbonato de propileno y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, etilenglicol y similares; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno, clorobenceno y similares; éteres tales como fenil éter, tetrahidrofurano (IHF) y similares; disolventes que contienen halógeno tales como diclorometano y similares; e hidrocarburos alifáticos tales como pentano, n-hexano y similares. Con preferencia, se utilizan alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, etilenglicol y similares, o disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAC), acetonitrilo, carbonato de propileno y similares; con mayor preferencia se utilizan disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAC), acetonitrilo, carbonato de propileno y similares; con preferencia en particular se utiliza N,N dimetilformamida (DMF).

Los disolventes se pueden utilizar solos o en mezcla de cualesquiera proporciones de mezcla.

La cantidad del disolvente utilizado puede ser cualquier cantidad con la condición de que permita una agitación suficiente del sistema de reacción. Sin embargo, el disolvente de manera típica se utiliza en una cantidad de 0 a 10 litros, con preferencia de 0,2 a 2 litros relativa a un mol de cianoacetato de terc-butilo.

La temperatura de la reacción es de 10 a 100 ºC.

El tiempo de la reacción no está restringido en particular, pero con preferencia es de 1 a 30 horas desde los puntos de vista de, por ejemplo, la prevención de la formación de subproductos.

Por cierto, la 4,6-dialcoxi-2-metanosulfonilpirimidina representada por la fórmula general (3) es un compuesto conocido, o se puede producir, por ejemplo, por medio de la reacción de malonato de dietilo con tiourea y luego dar lugar a la metilación del grupo mercapto, la cloración del grupo hidroxilo, la alcoxilación del grupo cloro, y la oxidación del grupo sulfuro de metilo.

De acuerdo con la presente invención, por el uso de, como materia prima, un derivado de cianoacetato de terc-butilo representado por la fórmula general (1) que se puede producir con facilidad a partir de cianoacetato de terc-butilo y una 4,6-dialcoxi-2-metanosulfonilpirimidina representada por la fórmula general (3), una 4,6-dialcoxi-2-cianometilpirimidina destinada representada por la fórmula general (2) se puede producir sin necesidad de utilizar ningún reactor especial y en condiciones suaves, con una alta selectividad, de manera eficiente y en una operación sencilla. La 4,6-dialcoxi-2-cianometilpirimidina representada por la fórmula general (2) es un compuesto que es útil como un intermedio para la síntesis de herbicidas.

**Ejemplos**

A continuación, se describe el método para la producción del compuesto de la presente invención de manera específica a continuación por medio de ejemplos. Sin embargo, la presente invención de ninguna manera está limitada por estos ejemplos.

Ejemplo 1

A: Producción de 2-ciano-2-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)acetato de terc-butilo

En un matraz de 100 ml con forma de berenjena equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se añadieron 6,08 g (44 mmol) de carbonato de potasio, 4,36 g (20 mmol) de 2-metanosulfonil-4,6-dimetoxipirimidina, 3,11 g (22 mmol) de cianoacetato de terc-butilo y 10 ml de N,N-dimetilformamida. El sistema interior se purgó con nitrógeno y se agitó durante 2 horas a 60 ºC y durante 4 horas a 70 ºC. La suspensión de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 30 ml de una solución de ácido clorhídrico acuoso al 5%. A esto se añadieron 50 ml de agua, y se dejó caer ácido clorhídrico concentrado hasta que el sistema se volvió ácido, seguido por una agitación suficiente. A continuación, se llevaron a cabo una filtración y un lavado con 30 ml de agua. Los cristales obtenidos se secaron para obtener 2-ciano-2-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)acetato de terc-butilo como cristales de color blanco de 5,4 g. Pureza de acuerdo con HPLC: 99,3%. Rendimiento: 97%.

Punto de descomposición: 188 ºC

RMN de $^1$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ:

13,24 (br, 1H), 5,35 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 1,53 (s, 9H) ppm

LC-MS $(M+1)^+$ = 280,1

B: Producción de 2-cianometil-4,6-dimetoxipirimidina

En un matraz de 50 ml con forma de berenjena equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se añadieron 2,79 g (10 mmol) de 2-ciano-2-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)acetato de terc-butilo, 10 ml de tolueno y luego 0,38 g (4 mmol) de ácido metanosulfónico. El sistema interior se purgó con nitrógeno y se agitó durante 2 horas a 100 ºC. Después de la terminación de una reacción, el sistema se enfrió a temperatura ambiente; se añadieron 30 ml de agua y 30 ml de acetato de etilo para la separación de fases; y se llevó a cabo una nueva extracción por el uso de 20 ml de acetato de etilo. Se combinaron dos fases de acetato de etilo, se lavaron con agua saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después, el acetato de etilo se separó por destilación a presión reducida para obtener 2-cianometil-4,6-dimetoxipirimidina como un cristal blanco de 1,45 g. Pureza de acuerdo con HPLC: 95,7%. Rendimiento: 81%.

Punto de fusión: de 71 a 72 ºC

RMN de $^1$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ:

5,97 (s, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,88 (s, 2H) ppm

LC-MS $(M+1)^+$ = 180,4

Ejemplo 2 (La invención que se describe en el punto [1])

Producción de 2-cianometil-4,6-dimetoxipirimidina

En un reactor de tipo tubo de ensayo de 15 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se añadieron 0,28 g (1 mmol) de 2-ciano-2-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)acetato de terc-butilo, 1 ml de tolueno y 0,5 g (5 mmol) de ácido clorhídrico al 35%, seguido por agitación durante 5 horas a 100 ºC. En este caso, la mezcla de reacción contenía 84,8% de 2-cianometil-4,6-dimetoxipirimidina en términos de la relación de área de HPLC (UV: 254 nm) con exclusión del tolueno.

LC-MS $(M+1)^+$ = 180.4

Ejemplo Comparativo 1

Producción de 2-cianorretil-4,6-dimetoxipirimidina

En un reactor de tipo tubo de ensayo de 15 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se añadieron 0,25 g (1 mmol) de 2-ciano-2-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)acetato de etilo, 1 ml de tolueno y 0,04 g (0,4 mmol) de ácido metanosulfónico, seguido por agitación durante 3,5 horas a 100 ºC. En este caso, la mezcla de reacción contenía 0,9% de 2-cianometil-4,6 dimetoxipirimidina en términos de la relación de área de HPLC (UV: 254 nm) con exclusión del tolueno, y allí se mantuvo 59,2% de 2-ciano-2-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)acetato de etilo, que era una materia prima.

Ejemplo Comparativo 2

Producción de 2-cianometil-4,6-dimetoxipirimidina (el método de producción de la Literatura de Patente 1)

436 g (2 mol) de 2-metanosulfonil-4,6-dimetoxipirimidina y 218 g (2,2 mol) de cianoacetato de metilo se disolvieron

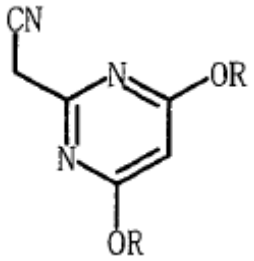
en 2,0 litros de N,N-dimetilformamida. A esto se añadieron gradualmente 304 g (2,2 mol) de carbonato de potasio a 80 ºC, seguido por agitación durante 3 horas a la misma temperatura. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y toda la mezcla se hizo ácida (pH = 1) por el uso de ácido clorhídrico concentrado, seguido por agitación durante 1 hora. El precipitado (cristales) se separó por filtración y se lavó con agua. El 2-ciano-2-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)acetato de metilo hidratado obtenido se suspendió en 1,5 litros de dimetilsulfóxido, seguido por agitación durante 3 horas a 150 ºC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. El precipitado (cristales) se separó por filtración, se lavó con agua, y se secó. Se obtuvo 2-cianometil-4,6-dimetoxipirimidina con un rendimiento del 60%.

**Aplicabilidad Industrial**

La presente invención proporciona un nuevo método para la producción industrial de 4,6-dialcoxi-2-cianometilpirimidina. Con el método de la presente invención, por el uso, como materia prima, de un derivado de cianoacetato de terc-butilo representado por la fórmula general (1) que se puede producir con facilidad a partir de cianoacetato de terc-butilo por su buena disponibilidad, y una 4,6-dialcoxi-2-metanosulfonilpirimidina representada por la fórmula general (3), una 4,6-dialcoxi-2-cianometilpirimidina destinada representada por la fórmula general (2) se puede producir sin necesidad de utilizar ningún reactor especial y en condiciones suaves, con una alta selectividad, de manera eficiente, y en una operación sencilla. Además, la presente método de la invención no genera residuos nocivos derivados del catalizador o el metal de transición, en consecuencia es fácil en cuanto a la eliminación de residuos y amigable con el medio ambiente, y tiene un alto valor industrial.

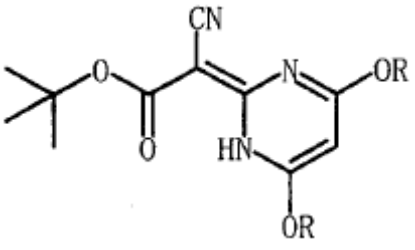
**REIVINDICACIONES**

**1.** Un método para la producción de una 4,6-dialcoxi-2-cianometilpirimidina representada por la siguiente fórmula general (2)




(2)

(en la que R es un grupo alquilo), que comprende la reacción de un derivado de cianoacetato de terc-butilo representado por la siguiente fórmula general (1)




(1)

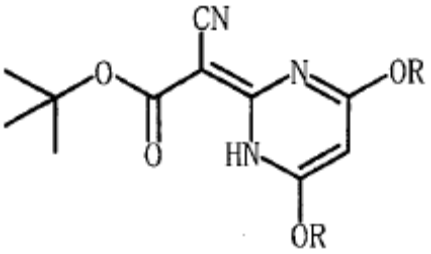
(en la que R tiene el mismo significado que el presentado con anterioridad), en presencia de un ácido,

en el que el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácidos sulfónicos, ácidos minerales, ácidos carboxílicos seleccionados de ácido fórmico y ácido acético, ácidos de Lewis y ácidos sólidos, y

en el que la temperatura de la reacción es un intervalo de 10 a 100 ºC.

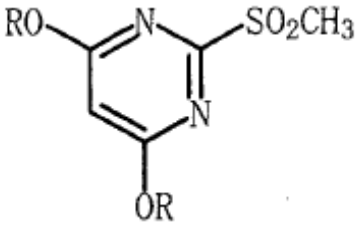
**2.** Un método para la producción de una 4,6-dialcoxi-2-cianometilpirimidina, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción en presencia de un ácido es la desprotección en la que se generan isobuteno y dióxido de carbono, o la hidrólisis y la descarboxilación.

**3.** Un método para la producción de una 4,6-dialcoxi-2-cianometilpirimidina, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de cianoacetato de terc-butilo representado por la siguiente fórmula general (1)




(1)

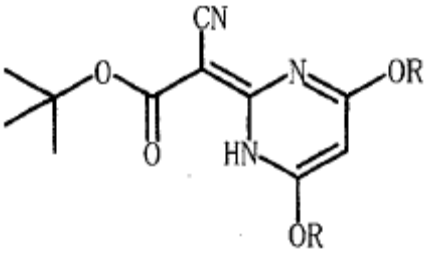
(en la que R es un grupo alquilo) se produce por medio de la reacción de cianoacetato de terc-butilo con una 4,6-dialcoxi-2-metanosulfonilpirimidina representada por la siguiente fórmula general (3)




(3)

(en la que R tiene el mismo significado que el presentado con anterioridad).

**4.** Un derivado de cianoacetato de terc-butilo representado por la siguiente fórmula general (1)




(1)

(en la que R es un grupo alquilo).