

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 205**

51 Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 249/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.05.2013 PCT/EP2013/059418**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.11.2013 WO13167552**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2013 E 13720943 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 2847183**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de compuestos de triazol**

30 Prioridad:

08.05.2012 EP 12167152

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

08.11.2017

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**MILITZER, HANS-CHRISTIAN y
EGGERT, JOHANNES**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 641 205 T3

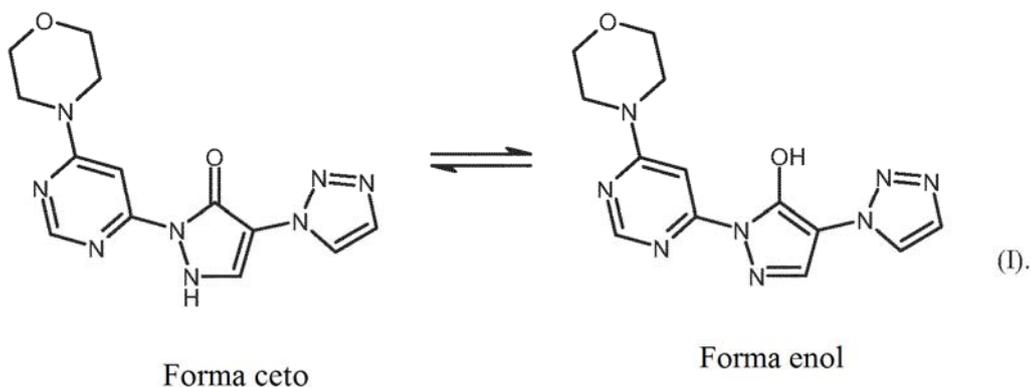
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

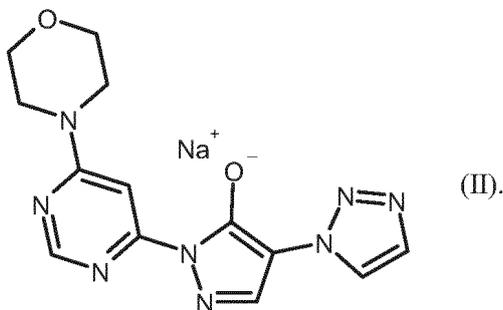
Procedimiento para la preparación de compuestos de triazol

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 1-[6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirazol-5-ol (I - forma enol) o bien 2-[6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona (I - forma ceto) y 1-[6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirazol-5-olato de sodio (II) partiendo de 1,2,3-triazol (III), bromoacetato de metilo (IV-Me-Br) o bromoacetato de etilo (IV-Et-Br), 4,6-dicloropirimidina (VIII), morfolina (IX) e hidrazina (XII).

El compuesto 1-[6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirazol-5-ol (forma enol) o bien 2-[6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona (forma ceto) se conoce por el documento WO 2008/067871 y corresponde a la fórmula (I)



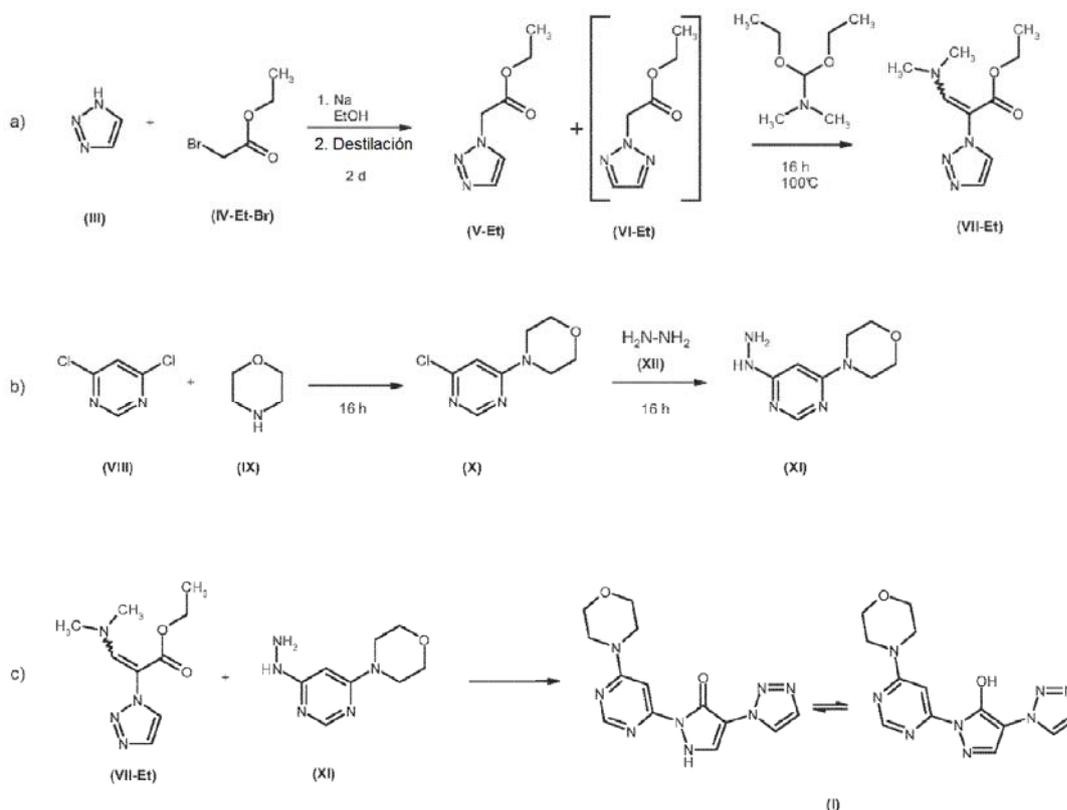
El compuesto 1-[6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirazol-5-olato de sodio corresponde a la fórmula (II)



Los compuestos de fórmulas (I) y (II) actúan como sustancia inhibidora de las HIF-prolil-4-hidroxilasas y debido a este mecanismo de acción específico *in vivo* tras administración parenteral u oral originan la inducción de genes diana HIF, como por ejemplo eritropoyetina, y de los procesos biológicos originados mediante esto, tal como por ejemplo eritropoyesis.

En el documento WO 2008/067871 se ha descrito una síntesis para la preparación del compuesto de fórmula (I) en el intervalo de gramos, partiendo de 1,2,3-triazol (III), bromoacetato de etilo (IV-Et-Br), 4,6-dicloropirimidina (VIII), morfolina (IX) e hidrazina (XII):

Esquema 1



Esta síntesis del compuesto de fórmula (I) puede dividirse en tres secciones:

- 5
- La preparación del compuesto de fórmula (VII-Et) partiendo de 1,2,3-triazol (III) y bromoacetato de etilo (IV-Et-Br) a través del compuesto de fórmula (V-Et).
 - La preparación del compuesto de fórmula (XI) partiendo de 4,6-dicloropirimidina (VIII), morfolina (IX) e hidrazina (XII).
 - La preparación del compuesto de fórmula (I) mediante reacción de los compuestos de fórmulas (VII-Et) y (XI).

Etapa a)

- 10 Para una realización técnica y la producción de cantidades en kg mayores son adecuados los procesos de preparación descritos en el documento WO 2008/067871 solo con limitaciones. Así se forman en la alquilación de 1,2,3-triazol (III) con bromoacetato de etilo (IV-Et-Br) con etilato de sodio en etanol además del compuesto deseado de fórmula (V-Et) también aproximadamente del 30 % al 40 % del compuesto isomérico de fórmula (VI-Et). El compuesto deseado de fórmula (V-Et) se separa por tanto mediante destilación a vacío del compuesto isomérico de fórmula (VI-Et). Por un lado, la baja selectividad conduce a un bajo rendimiento total (50 %), por otro lado se realiza la destilación a alto vacío y de manera próxima a los puntos de descomposición de los compuestos de fórmulas (V-Et) y (VI-Et), y por tanto representa a escala técnica un riesgo de la seguridad. El tiempo de reacción de la alquilación de 2 días es muy largo desde el punto de vista técnico, dado que mediante esto se ocupan partes de instalación técnicas caras y se elevan los costes de la producción. Para la preparación de acrilato de etil-3-(dimetilamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo) (VII-Et) se requiere igualmente un tiempo de reacción largo de 16 h. A través de ambas etapas se consigue únicamente un rendimiento del 50 %. La purificación del compuesto de fórmula (VII-Et) puede realizarse mediante cromatografía, tal como se describe en el documento WO 2008/067871 o mediante mezclado con agitación con dietiléter, tal como se describe en el documento DE 102008020113. La cromatografía significa a escala técnica un gasto mecánico muy alto, que se une a los correspondientes costes adicionales, y el mezclado con agitación con dietiléter se describe con pérdida adicional del rendimiento. En total, la baja selectividad de la alquilación del 1,2,3-triazol (III) con bromoacetato de etilo (IV-Et-Br) representa el inconveniente decisivo de este procedimiento y contribuye de manera totalmente esencial al bajo rendimiento de cómo máximo el 50 %.
- 15
- 20
- 25

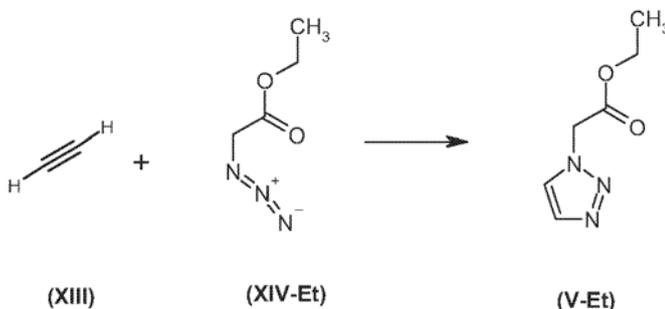
Se sabe que las alquilaciones de 1,2,3-triazol (III) discurren habitualmente solo con una baja selectividad a favor del producto sustituido en 1. Según H. Gold, Liebigs Annalen der Chemie (1965) 205 y siguientes, puede alquilarse

1,2,3-triazol (III) con haluros de alquilo solo con bajas selectividades. Normalmente se obtienen en los respectivos productos composiciones de los triazoles sustituidos en 1 y 2 de aproximadamente 3:2 a como máximo 4:1. Para la alquilación de 1,2,3-triazol (III) con bromoacetato de etilo (IV-Et-Br) en presencia de metilato de sodio se encontró una proporción de 3:2 (ejemplo 10 y 11 en H. Gold). Debido a la equivalencia aproximada de los átomos de nitrógeno en el 1,2,3-triazol (III) habría de esperarse una proporción de cantidad de 2:1 (isómero N-1 con respecto a isómero N-2), que se adapta justamente bien a los valores hallados de manera experimental. Se consiguieron proporciones más altas del isómero N-1 deseado en este caso por H. Gold en la alquilación de 1,2,3-triazol (III) con bromuro de propilo y bromuro de alilo, cuando se usó triazol en exceso. Sin embargo, a este respecto, las conversiones obtenidas son muy incompletas, los rendimientos son bajos y los tiempos de reacción muy largos.

En los documentos WO 2006/114706, WO 2006/123242 y US 20050154024 se describe igualmente la alquilación de 1,2,3-triazol(III) con bromoacetato de etilo (IV-Et-Br). En la realización seleccionada a este respecto con carbonato de potasio en etanol se observó sin embargo solo una selectividad muy baja de 5:6 (isómero N-1 con respecto al isómero N-2). La misma conversión con carbonato de sodio como base en acetona como disolvente se describe por M. Kume, J. Antibiot. 46 (1993) 177. Tras un tiempo de reacción de 5 días a 30 °C y purificación por medio de cromatografía se obtuvieron un 65 % del compuesto de fórmula (V-Et) y un 26 % del compuesto de fórmula (VI-Et), lo que equivale por ejemplo a una proporción de isómeros de 2,5:1.

Como alternativa puede prepararse acetato de etil-1H-1,2,3-triazol-1-ilo (V-Et) también mediante una cicloadición [3+2] de acetileno (XIII) y 2-azidoacetato de etilo (XIV-Et), en la que se produce solo el regioisómero deseado de fórmula (V-Et). El rendimiento de esta reacción se informa por L. Fisera y D. Pavlovic, Collection of Czech. Chem. Commun. 49 (1984) 1990 sin embargo con solo un 11 %. Un rendimiento del 74 % se informa por B. Rickborn, Organic Reactions 52 (1998). El acetileno (XIII) así como en particular 2-azidoacetato de etilo (XIV-Et) son compuestos muy ricos en energía. Las azidas orgánicas se descomponen ya con la alimentación de bajas cantidades de energía, como por ejemplo mediante impacto así como aumento de la presión o temperatura, con desarrollo de nitrógeno. A este respecto, éstas pueden descomponerse a modo de explosión. Para una reacción de acetileno (XIII) con 2-azidoacetato de etilo (XIV-Et) a escala técnica con presión han de cumplirse por tanto requerimientos de seguridad especialmente altos y se requieren autoclaves adecuados. Estos requerimientos se cumplen solo por muy pocas instalaciones técnicas.

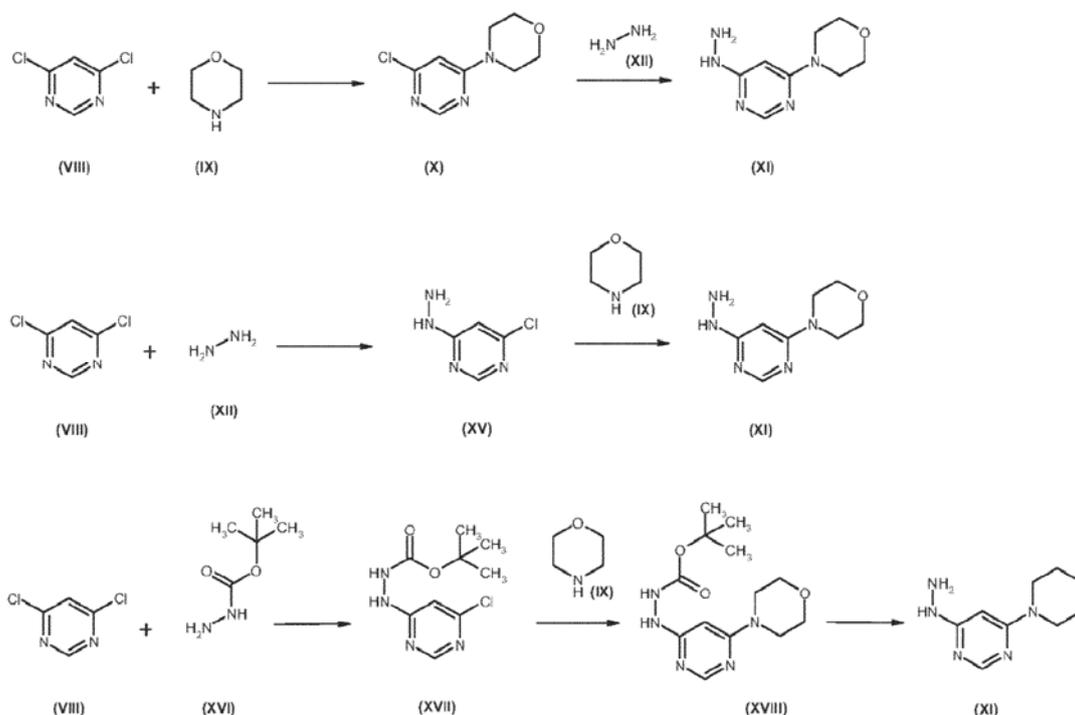
Esquema 2



30 Etapa b)

En la preparación descrita en el documento WO 2008/067871 de 4-(6-hidrazinopirimidin-4-il)morfolina (XI) partiendo de 4,6-dicloropirimidina (VIII), morfolina (IX) y 10 equivalentes molares de hidrato de hidrazina (XII-hidrato) se consigue un rendimiento del 58 % a través de ambas etapas tras tiempos de reacción de en cada caso 16 h. Para una conversión técnica no son satisfactorios el bajo rendimiento ni los largos tiempos de reacción. El uso del gran exceso de 10 equivalentes molares del hidrato de hidrazina tóxico y cancerígeno en ensayos con animales (XII-hidrato) es inadecuado para una conversión técnica, dado que ésta requiere un tratamiento costoso de aguas residuales y el producto está cargado por un contenido en hidrazina por encima de 100 ppm. En el documento WO 2004/046120 se selecciona la misma vía de síntesis para 4-(6-hidrazinopirimidin-4-il)morfolina (XI), sin embargo no se han indicado detalles para la preparación. En el documento WO 2003/101442 se usa igualmente la misma vía de síntesis, sin embargo en la segunda etapa de reacción con calentamiento en microondas a 120 °C se llevan a reacción 3 equivalentes molares de hidrato de hidrazina (XII-hidrato). El compuesto de fórmula (XI) se purifica mediante cromatografía preparativa. Un calentamiento con microondas no puede practicarse a escala técnica actualmente, la purificación cromatográfica necesaria significaría a escala técnica un gasto alto adicional.

Esquema 3



En el documento EP 121341 se describe la preparación del compuesto de fórmula (XI) mediante reacción del compuesto de fórmula (XV) con 2 equivalentes molares de morfolina (IX) en agua durante 16 h en condiciones de reflujo, posterior extracción del compuesto de fórmula (XI) con cloroformo y aislamiento mediante concentración del extracto. La extracción con cloroformo así como la obtención del producto mediante concentración del extracto son adecuadas para una conversión técnica solo de manera muy condicionada, dado que cloroformo es sospechoso de ser cancerígeno.

Postovskii, Smirnova y Kirov, Polytech. Inst., Sverdlovsk, Doklady Akademii Nauk SSSR (1966), 166(5),1136-9 describen igualmente la preparación en dos etapas del compuesto de fórmula (XI) a través del compuesto intermedio de fórmula (XV). El rendimiento conseguido inferior al 50 % a través de ambas etapas es sin embargo poco satisfactorio.

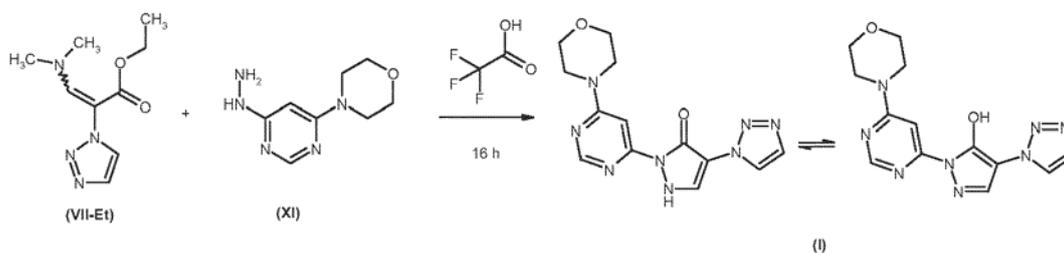
En estudios de seguridad del compuesto de fórmula (XV) se mostró que este compuesto es muy rico en energía y puede estar sujeto como sólido en forma de polvo a una deflagración. La posibilidad de una deflagración representa para el entorno con este material, en particular a escala técnica, un riesgo de seguridad y determina medidas preventivas de seguridad técnicas adicionales, siempre que este material deba manipularse en forma seca en recipientes con módulos móviles, como por ejemplo aparatos de secado con agitación mecánica, dado que en el caso de rozamiento, por ejemplo en caso de un contacto del agitador con la pared pueden producirse temperaturas suficientes para una ignición. Para una preparación a escala técnica se prefieren, sin embargo, aparatos de este tipo, dado que éstos permiten una manipulación cerrada también de cantidades mayores de productos secos hasta el envasado, sin que los trabajadores puedan entrar en contacto con el producto.

En el documento WO 2003/101442 se describe la preparación del compuesto de fórmula (XI) a través de la reacción del compuesto de fórmula (VIII) con carbazato de terc-butilo (XVI) a 120 °C con calentamiento con microondas para dar el compuesto intermedio de fórmula (XVII). El compuesto de fórmula (XVII) se hace reaccionar con morfolina (IX) para dar otro compuesto intermedio de fórmula (XVIII), a partir del cual se obtiene a continuación mediante separación del grupo protector y cromatografía preparativa el compuesto de fórmula (XI) con un rendimiento total del 50 %. De nuevo se habla tanto de calentamiento con microondas como también de la purificación cromatográfica necesaria contra una conversión técnica de este procedimiento.

Etapa c)

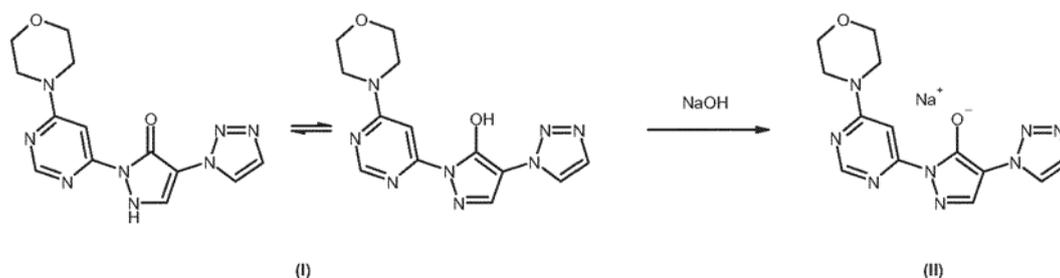
El rendimiento descrito en el documento WO 2008/067871 para la preparación del compuesto de fórmula (I) a partir de los compuestos de fórmulas (VII-Et) y (XI) del 61 % tras un tiempo de reacción de 16 h en acetato de etilo en ebullición y en presencia de ácido trifluoroacético no es satisfactorio para un procedimiento técnico. Además, el producto aislado a partir de acetato de etilo contiene sales incluidas del ácido trifluoroacético y no corresponde con ello a los requerimientos que se aplican en cuanto a la pureza de un principio activo farmacéutico.

Esquema 4



Una síntesis del compuesto de fórmula (II) aún no se ha descrito hasta ahora. Dado que el compuesto de fórmula (II) es la sal de sodio del compuesto de fórmula (I), debía poder conseguirse una preparación del compuesto de fórmula (II) mediante reacción del compuesto de fórmula (I) con una sal de sodio básica, como por ejemplo hidróxido de sodio:

Esquema 5

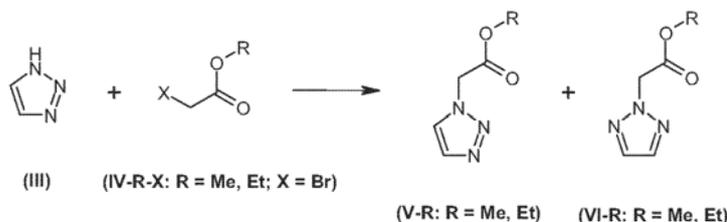


De esto resulta el objetivo de la presente invención, facilitar un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I) así como del compuesto de fórmula (II), que es adecuado en particular para la preparación de cantidades de producto mayores en buen rendimiento y con alta pureza.

Etapa a)

Sorprendentemente se ha encontrado ahora que la alquilación de 1,2,3-triazol (III) con bromoacetato de alquilo (IV-R-Br; R = metilo (Me), etilo (Et)) mediante el uso de etilidiisopropilamina como base conduce a selectividades de $\geq 6:1$ a favor del acetato de alquil-1H-1,2,3-triazol-1-ilo (V-R; R = metilo (Me), etilo (Et)) deseado, con respecto al acetato de alquil-2H-1,2,3-triazol-2-ilo (VI-R; R = metilo (Me), etilo (Et)), sin que a este respecto sean necesarios grandes excesos del agente de alquilación o se obtengan solo bajas conversiones de reacción. Esta medida de selectividad se encuentra claramente más alta que los valores informados hasta ahora para alquilaciones de 1,2,3-triazol (III). En particular permite la selectividad más alta de la alquilación también un rendimiento total más alto en la preparación del compuesto de fórmula (I) o bien compuesto de fórmula (II), con respecto a 1,2,3-triazol (III). La reacción se realiza en general en disolventes inertes.

Esquema 6



Preferentemente se realiza la reacción con bromoacetato de metilo (IV-Me-Br) o bromoacetato de etilo (IV-Et-Br), de manera muy especialmente preferente con bromoacetato de metilo (IV-Me-Br). Preferentemente se realiza la reacción en un éster alquílico de ácido acético de un alcohol de cadena corta (C-1 a C-4) como disolvente, de manera muy especialmente preferente en acetato de etilo como disolvente. De manera especialmente preferente se usan de 0,9 a 1,8 equivalentes molares, de manera muy especialmente preferente se usan de 1,1 a 1,3 equivalentes molares del éster alquílico del ácido bromoacético (IV-R-Br) con respecto a 1,2,3-triazol (III). Preferentemente se realiza la reacción a de 20 °C a 80 °C, de manera especialmente preferente a de 30 °C a 50 °C, de manera muy

especialmente preferente a de 35 °C a 45 °C. De manera especialmente preferente se usan de 1,2 a 3 equivalentes molares, de manera muy especialmente preferente se usan de 1,8 a 2,2 equivalentes molares de etildiisopropilamina. Preferentemente se dosifica el éster alquílico del ácido bromoacético (IV-R-Br) durante de 0,5 a 16 h a una mezcla agitada de 1,2,3-triazol (III) y etildiisopropilamina en un disolvente, de manera muy especialmente preferente se realiza esta dosificación a una temperatura de 30 °C a 40 °C. Preferentemente, tras la dosificación del éster alquílico del ácido bromoacético (IV-R-Br) se agita posteriormente la mezcla de reacción aún durante de 2 a 24 h a de 30 °C a 50 °C, de manera muy especialmente preferente se agita posteriormente la mezcla de reacción durante de 4 a 10 h a de 35 °C a 45 °C.

En una variante del procedimiento se usan preferentemente de 0,05 a 0,5 equivalentes molares o bien de manera muy especialmente preferente de 0,1 a 0,3 equivalentes molares de etildiisopropilamina en presencia de 1,0 a 2,0 equivalentes molares de hidrogenocarbonato de sodio como base.

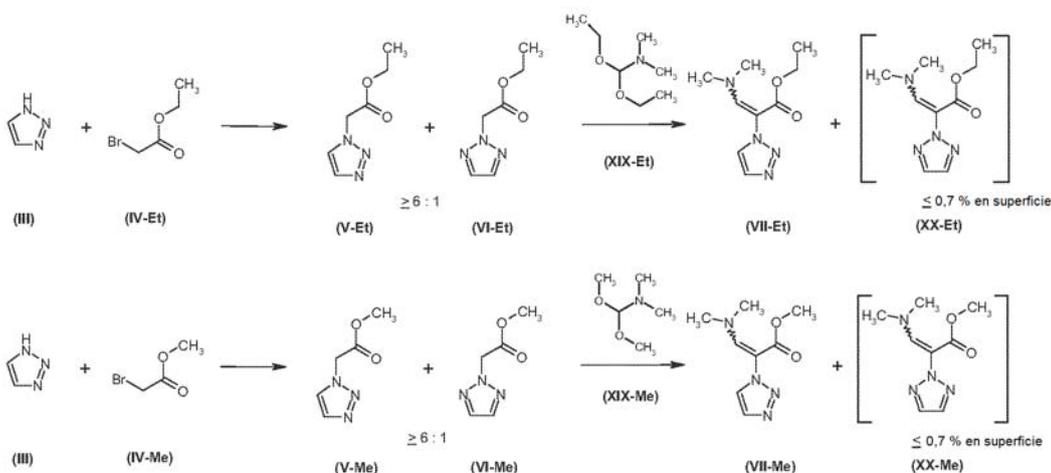
Las sales formadas en la reacción pueden separarse de los productos mediante filtración o disolución en agua. Preferentemente se realiza la separación de las sales mediante filtración de la mezcla de reacción a través de una unidad de filtro adecuada. De manera especialmente preferente se realiza esta filtración a una temperatura de -5 °C a 25 °C.

La solución así obtenida de la mezcla de productos puede concentrarse mediante destilación y puede purificarse por ejemplo mediante cristalización. Como alternativa y preferentemente se usa la solución de la mezcla de productos de los compuestos de fórmulas (V-R) y (VI-R) sin purificación adicional en la reacción para dar el compuesto de fórmula (VII-R). De manera muy especialmente preferente, antes de la conversión en el compuesto de fórmula (VII-R), se separa una parte del disolvente mediante destilación.

Además se encontró que en la alquilación de 1,2,3-triazol (III) con éster alquílico del ácido bromoacético (IV-R-Br; R = metilo (Me), etilo (Et)) también usando de 1,5 a 3 equivalentes de hidrogenocarbonato de sodio en acetonitrilo se consiguen altas selectividades de $\geq 6:1$. La reacción se realiza preferentemente en un intervalo de temperatura de 30 °C a 90 °C, de manera especialmente preferente en un intervalo de temperatura de 50 °C a 70 °C y un tiempo de reacción de 16 a 48 h, de manera especialmente preferente un tiempo de reacción de 20 a 30 h.

Sorprendentemente se encontró que los compuestos de fórmulas (VII-Me) o bien (VII-Et) pueden obtenerse en un procedimiento sencillo también en cantidades mayores y alta calidad del producto, en el que una solución de los productos brutos procedentes de la preparación de los compuestos de fórmulas (V-Me) y (VI-Me) o bien compuestos de fórmulas (V-Et) y (VI-Et), que se encuentran en una proporción de al menos 6:1 uno con respecto a otro, se hace reaccionar con dimetilacetal de dimetilformamida (XIX-Me) o bien dietilacetal de dimetilformamida (XIX-Et) en un primer disolvente inerte a temperatura elevada. El respectivo producto del compuesto de fórmula (VII-Me) o bien del compuesto de fórmula (VII-Et) se cristaliza a continuación mediante enfriamiento de la solución o mediante separación por destilación del disolvente y adición de un segundo disolvente. Eventualmente se añade antes de la cristalización un tercer disolvente, se filtra la solución y se separa por destilación el disolvente.

Esquema 7



Preferentemente se realiza la reacción con una solución de los productos brutos procedentes de la preparación de los compuestos de fórmulas (V-Me) y (VI-Me), que se encuentran en una proporción de al menos 6:1 uno con respecto a otro, con dimetilacetal de dimetilformamida (XIX-Me).

Preferentemente se realiza la reacción en un primer disolvente inerte. De manera especialmente preferente se realiza la reacción en un éster alquílico del ácido acético o alcohol alquílico, en el que alquilo representa metilo, etilo,

1-propilo, 1-butilo, 2-propilo, 2-butilo. Como alternativa puede servir dimetilacetato de dimetilformamida (XIX-Me) o bien dietilacetato de dimetilformamida (XIX-Et) como disolvente y asociado de reacción.

5 Con respecto a la cantidad usada en la respectiva alquilación de 1,2,3-triazol (III) se usan de 0,9 a 4,0 equivalentes molares de dimetilacetato de dimetilformamida (XIX-Me) o bien dietilacetato de dimetilformamida (XIX-Et). Preferentemente se usan de 1,1 a 3,0 equivalentes molares, de manera muy especialmente preferente se usan de 1,2 a 2,0 equivalentes molares de dimetilacetato de dimetilformamida (XIX-Me) o bien de dietilacetato de dimetilformamida (XIX-Et).

10 La reacción se realiza en un intervalo de temperatura de 60 °C a 120 °C. Preferentemente se realiza ésta a de 70 °C a 90 °C. Preferentemente se agita la mezcla de reacción durante de 0,5 a 8 h a la temperatura de reacción. De manera especialmente preferente se agita la mezcla de reacción durante de 1 a 6 h a de 70 °C a 90 °C. De manera muy especialmente preferente se agita la mezcla de reacción durante de 2 a 4 h a de 75 °C a 90 °C.

Preferentemente se separan por destilación los compuestos de bajo punto de ebullición que se producen durante la reacción.

15 Preferentemente se añade a la mezcla de reacción tras la reacción un tercer disolvente, tal como acetona, acetato de etilo o tetrahidrofurano y se filtra la solución para separar impurezas sólidas formadas en la reacción. De manera especialmente preferente se realiza la filtración a una temperatura de 50 °C a 80 °C.

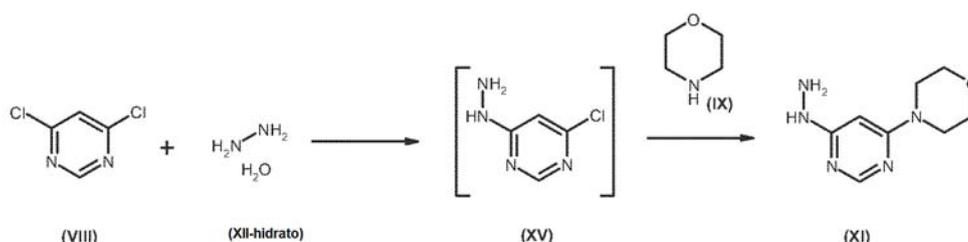
20 Preferentemente se cristalizan los compuestos de fórmulas (VII-Me) o bien (VII-Et) en la mezcla de reacción filtrada previamente mediante enfriamiento hasta una temperatura de -5 °C a 25 °C de la solución y se aíslan los cristales mediante posterior. La cristalización se realiza preferentemente en un segundo disolvente tal como isopropanol, acetato de etilo, acetona o metil-terc-butílico o una mezcla adecuada de estos disolventes. De manera especialmente preferente se realiza la cristalización en isopropanol. Siempre que se realice la cristalización en otro disolvente distinto al de la reacción, se realiza el cambio del disolvente preferentemente mediante destilación.

25 La calidad de los compuestos así preparados es suficientemente alta para que puedan usarse sin procesos de purificación cromatográficos en la preparación del compuesto de fórmula (I) o bien del compuesto de fórmula (II). En particular se caracteriza la calidad por un bajo contenido de las impurezas isoméricas del compuesto de fórmula (XX-Me) o bien del compuesto de fórmula (XX-Et). La obtención de un contenido lo más bajo posible de las impurezas isoméricas en cada caso del compuesto de fórmula (XX-Me) o bien del compuesto de fórmula (XX-Et) con un procedimiento sencillo sin múltiples etapas de purificación es una condición previa esencial para que el compuesto de fórmula (I) o bien el compuesto de fórmula (II) pueda conseguir de manera segura la calidad necesaria para un principio activo farmacéutico también en la preparación de cantidades más grandes, sin que se requieran operaciones de purificación técnicamente costosas.

Etapa b)

35 Sorprendentemente se encontró adicionalmente que pueden prepararse cantidades más grandes del compuesto de fórmula (XI) en un procedimiento sencillo, con buena calidad y sin etapas de purificación adicionales, como por ejemplo una cromatografía, partiendo de 4,6-dicloropirimidina (VIII), morfolina (IX) y solo ≤ 2 equivalentes molares de hidrato de hidrazina (XII-hidrato) (con respecto a 4,6-dicloropirimidina (VIII)) cuando en la primera etapa se hace reaccionar en primer lugar 4,6-dicloropirimidina (VIII) con hidrato de hidrazina (XII-hidrato) en un disolvente, eventualmente en presencia de una base auxiliar, y se calienta la mezcla de reacción obtenida sin aislamiento del compuesto de fórmula (XV) formado en una segunda etapa tras la adición de morfolina (IX) y otra base auxiliar, así como se aísla el compuesto de fórmula (XI) a continuación tras cristalización. Pueden evitarse de ese modo una manipulación del compuesto de fórmula (XV) en forma seca, con capacidad de deflagración así como altos excesos del hidrato de hidrazina (XII-hidrato) tóxico y cancerígeno en ensayos de animales.

Esquema 8



45 Preferentemente se realiza la reacción en agua o un alcohol alquílico, en el que alquilo representa metilo, etilo, 1-propilo, 1-butilo, 2-propilo, 2-butilo, o una mezcla de estos disolventes.

De manera especialmente preferente se realiza la reacción en agua. De manera muy especialmente preferente se usan de 2,4 a 3,8 kg de agua por 1 kg de 4,6-dicloropirimidina (VIII).

Con respecto a 1 equivalente de 4,6-dicloropirimidina (VIII) se usan en este procedimiento en la primera etapa preferentemente de 0,9 a 2,0 equivalentes molares de hidrato de hidrazina (XII-hidrato). De manera especialmente preferente se usan de 1,0 a 1,5 equivalentes molares de hidrato de hidrazina (XII-hidrato) y de 1,0 a 1,5 equivalentes molares de trietilamina o etildiisopropilamina como base auxiliar, de manera muy especialmente preferente se usan de 1,1 a 1,3 equivalentes molares de hidrato de hidrazina (XII-hidrato) y de 1,1 a 1,3 equivalentes molares de trietilamina como base auxiliar con respecto a 1 equivalente de 4,6-dicloropirimidina (VIII).

Preferentemente se realiza la dosificación de hidrato de hidrazina (XII-hidrato) a 4,6-dicloropirimidina (VIII) dispuesta en el disolvente y la base auxiliar eventualmente usada a de 0 °C a 25 °C, de manera especialmente preferente se realiza esta dosificación a de 10 °C a 20 °C. En una variante del procedimiento se realiza la dosificación de trietilamina o etildiisopropilamina a 4,6-dicloropirimidina (VIII) dispuesta en el disolvente e hidrato de hidrazina (XII-hidrato) a de 0 °C a 25 °C, de manera especialmente preferente se realiza la dosificación de trietilamina a de 10 °C a 20 °C.

Preferentemente se agita la mezcla de reacción así generada de la primera etapa a una temperatura de 10 °C a 30 °C, de manera especialmente preferente a de 20 °C a 25 °C. Preferentemente, el tiempo de reacción de la primera etapa dura de 3 a 24 h, de manera especialmente preferente se agita la mezcla de reacción durante de 8 a 16 h a de 20 °C a 25 °C.

Preferentemente no se realiza ningún aislamiento de la 4-cloro-6-hidrazinopirimidina (XV) generada de esta manera. De manera especialmente preferente se hace reaccionar la solución o suspensión así obtenida de la 4-cloro-6-hidrazinopirimidina (XV) en la segunda etapa mediante adición de morfolina (IX) de manera directa posteriormente para dar 4-(6-hidrazinopirimidin-4-il)morfolina (XI).

Preferentemente se añaden en la segunda etapa de 0,9 a 1,5 equivalentes molares de morfolina (IX), con respecto a 4,6-dicloropirimidina (VIII) usada, a la mezcla de reacción de la primera etapa. De manera especialmente preferente se usan de 1,0 a 1,3 equivalentes molares de morfolina (IX), con respecto a 4,6-dicloropirimidina (VIII) usada, a la mezcla de reacción.

Preferentemente se usa en la segunda etapa una base auxiliar inorgánica adicional, por ejemplo hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, en la reacción con morfolina (IX). De manera especialmente preferente se usan de 1,0 a 2,0 equivalentes molares de hidrogenocarbonato de sodio, de manera muy especialmente preferente se usan de 1,1 a 1,3 equivalentes molares de hidrogenocarbonato de sodio.

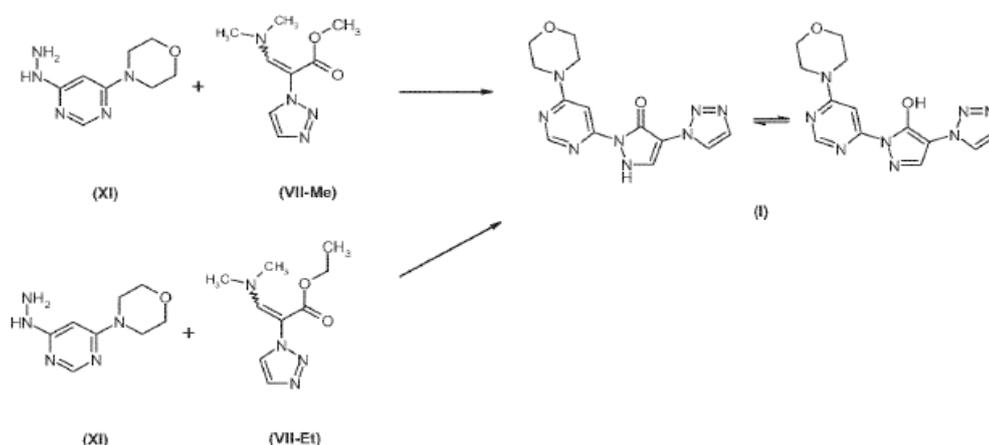
Para la formación de 4-(6-hidrazinopirimidin-4-il)morfolina (XI) se agita la mezcla de reacción que contiene morfolina (IX) de la segunda etapa preferentemente a una temperatura de 70 °C a 110 °C y de manera especialmente preferente a de 75 °C a 95 °C. El tiempo de reacción asciende preferentemente a de 4 a 24 h. De manera especialmente preferente se agita la mezcla de reacción a de 75 °C a 95 °C durante de 6 a 10 h.

Preferentemente se aísla 4-(6-hidrazinopirimidin-4-il)morfolina (XI) tras la reacción mediante cristalización y filtración. De manera especialmente preferente se realiza la filtración a una temperatura de 5 °C a 25 °C. Preferentemente se lava el compuesto obtenido de fórmula (XI) con agua.

Etapa c)

Además se encontró sorprendentemente que el compuesto de fórmula (I) puede prepararse en cantidades más grandes con buen rendimiento y muy buen calidad según un procedimiento sencillo, que puede realizarse de manera técnica.

Esquema 9



Preferentemente se hacen reaccionar para ello 4-(6-hidrazinopirimidin-4-il)morfolina (XI) y uno de los compuestos de fórmulas (VII-Me) o (VII-Et) en presencia de un ácido y en un disolvente inerte. De manera especialmente preferente se hacen reaccionar 4-(6-hidrazinopirimidin-4-il)morfolina (XI) y acrilato de metil-(2E/Z)-3-(dimetilamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo) (VII-Me) en presencia de un ácido y en un disolvente inerte.

- 5 Preferentemente se usa como disolvente un éster alquílico del ácido fórmico, ácido acético o ácido propiónico, un alcohol alquílico o un cianuro de alquilo, en el que alquilo representa metilo, etilo, 1-propilo, 1-butilo, 2-propilo, 2-butilo, o una mezcla adecuada de estos disolventes. De manera especialmente preferente se usa como disolvente acetato de etilo, acetato de n-butilo o n-butironitrilo.

- 10 Preferentemente se usa ácido trifluoroacético como ácido. De manera especialmente preferente se usan de 0,2 a 1,0 equivalentes molares de ácido trifluoroacético en la proporción con respecto a 4-(6-hidrazinopirimidin-4-il)morfolina (XI). De manera muy especialmente preferente se usan de 0,4 a 0,6 equivalentes molares de ácido trifluoroacético en la proporción con respecto a 4-(6-hidrazinopirimidin-4-il)morfolina (XI).

- 15 Preferentemente se usan de los compuestos de fórmulas (VII-Me) o (VII-Et) de 0,9 a 1,5 equivalentes molares en la proporción con respecto a 4-(6-hidrazinopirimidin-4-il)morfolina (XI). De manera especialmente preferente se usan de los compuestos de fórmulas (VII-Me) o (VII-Et) de 1,0 a 1,2 equivalentes molares en la proporción con respecto a 4-(6-hidrazinopirimidin-4-il)morfolina (XI).

Preferentemente se realiza la reacción en un intervalo de temperatura de 70 °C a 140 °C. De manera especialmente preferente se realiza la reacción en un intervalo de temperatura de 75 °C a 120 °C.

- 20 Preferentemente, el tiempo de reacción en acetato de etilo asciende a de 20 a 30 h a de 75 °C a 90 °C y el tiempo de reacción en acetato de n-butilo o n-butironitrilo asciende a de 5 a 10 h a de 110 °C a 120 °C.

Preferentemente se enfría la mezcla de reacción para el aislamiento de un producto bruto de fórmula (I) hasta de 0 °C a 25 °C y se filtra. De manera especialmente preferente se realiza esta filtración a de 0 °C a 10 °C.

- 25 Preferentemente se mezcla el producto bruto obtenido de fórmula (I) para la purificación con agua y un ácido y se filtra de nuevo la mezcla obtenida. De manera especialmente preferente se realiza la purificación con agua y un ácido con un valor de pH de 4 a 5,5. De manera muy especialmente preferente se realiza la purificación con agua y ácido acético con un valor de pH de 4 a 5,5.

Preferentemente se seca a vacío el producto de fórmula (I) aislado mediante filtración.

- 30 En una variante del procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I) se mezcla con una base la mezcla de reacción constituida por los compuestos de fórmulas (VII-Me) o (VII-Et) y 4-(6-hidrazinopirimidin-4-il)morfolina (XI) así como ácido trifluoroacético en un disolvente tras un primer tiempo de reacción en un intervalo de temperatura de 60 °C a 120 °C, preferentemente de 70 °C a 90 °C. Preferentemente se usan en esta variante del procedimiento de 1,0 a 1,5 equivalentes molares de ácido trifluoroacético en la proporción con respecto a 4-(6-hidrazinopirimidin-4-il)morfolina (XI). Preferentemente, el primer tiempo de reacción antes de la adición de la base asciende a de 2 a 5 h. Preferentemente se usa acetato de etilo como disolvente.

- 35 Preferentemente se usa en esta variante del procedimiento como base una amina terciaria. De manera muy especialmente preferente se usa como base trietilamina.

Preferentemente se usan en esta variante del procedimiento de 1,5 a 3 equivalentes molares de la base con respecto a 4-(6-hidrazinopirimidin-4-il)morfolina (XI) usada. De manera especialmente preferente se usan de 1,8 a 2,7 equivalentes molares de la base con respecto a 4-(6-hidrazinopirimidin-4-il)morfolina (XI) usada.

- 40 Preferentemente, en esta variante del procedimiento se mantiene la mezcla de reacción tras la adición de la base a una temperatura de 20 °C a 90 °C, de manera especialmente preferente a una temperatura de 50 °C a 80 °C.

Preferentemente, en esta variante del procedimiento asciende el tiempo de reacción tras la adición de la base a de 1 a 12 h, de manera muy especialmente preferente asciende el tiempo de reacción a de 2 a 5 h.

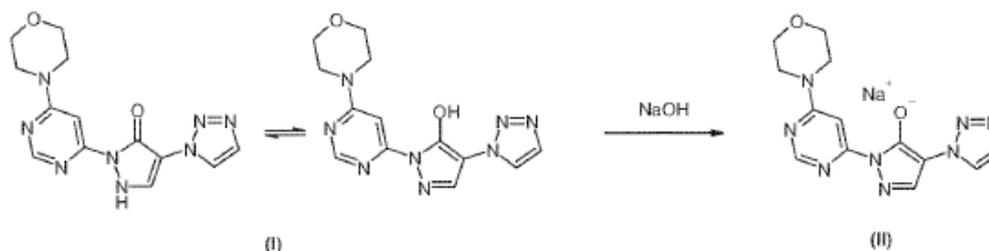
- 45 Preferentemente, en esta variante del procedimiento se enfría la mezcla de reacción para el aislamiento de un producto bruto de fórmula (I) hasta de -10 °C a 25 °C y se filtra. De manera especialmente preferente se realiza esta filtración a de 0 °C a 10 °C.

- 50 Preferentemente se mezcla el producto bruto obtenido del compuesto de fórmula (I) para la purificación con agua y un ácido y se filtra de nuevo la mezcla obtenida. De manera especialmente preferente se realiza la purificación con agua y un ácido con un valor de pH de 4 a 5,5. De manera muy especialmente preferente se realiza la purificación con agua y ácido acético con un valor de pH de 4 a 5,5.

Preferentemente se seca a vacío el producto de fórmula (I) aislado mediante filtración.

Sorprendentemente se encontró que el compuesto de fórmula (II) puede prepararse en cantidades más grandes con rendimientos muy buenos y calidad muy buena en un procedimiento sencillo a partir del compuesto de fórmula (I) mediante reacción con hidróxido de sodio o solución acuosa de hidróxido de sodio o metilato de sodio o etilato de sodio o una sal de sodio.

5 Esquema 10



Preferentemente se disuelve el compuesto de fórmula (I) en la primera etapa en primer lugar en un disolvente adecuado mediante adición de una base orgánica y se filtra para la separación de partes constituyentes no solubles, eventualmente existentes. La solución eventualmente filtrada del compuesto de fórmula (I) se hace reaccionar en una segunda etapa con hidróxido de sodio o solución acuosa de hidróxido de sodio o metilato de sodio o etilato de sodio o una sal de sodio.

Como disolvente son adecuados alcoholes de bajo peso molecular tales como por ejemplo metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol, sec-butanol, iso-butanol, 1-pentanol o tetrahidrofurano, o acetonitrilo, o acetona, o tolueno, o 1,4-dioxano o mezclas de los disolventes mencionados, o mezclas de los disolventes mencionados con agua. Se prefieren metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano o mezclas de los disolventes mencionados con agua. Se prefieren especialmente mezclas de metanol o etanol con agua en una proporción entre 1:1 y 50:1 (v/v), se prefieren muy especialmente mezclas de metanol con agua en una proporción entre 7:3 y 30:1 (v/v).

Como bases orgánicas en la primera etapa son adecuadas aminas terciarias como por ejemplo trietilamina o diisopropilamina. Se prefiere trietilamina. La base orgánica se usa en una proporción de 0,9 a 4 equivalentes molares con respecto al compuesto de fórmula (I). Preferentemente se usa la base orgánica en una proporción de 0,7 a 1,5 equivalentes molares con respecto al compuesto de fórmula (I). De manera muy especialmente preferente se usa la base orgánica en una proporción de 0,9 a 1,2 equivalentes molares con respecto al compuesto de fórmula (I).

De manera especialmente preferente se realiza la disolución del compuesto de fórmula (I) y la filtración a una temperatura de 40 °C a 120 °C. De manera muy especialmente preferente se realiza la disolución del compuesto de fórmula (I) y la filtración a una temperatura de 40 °C a 80 °C.

La reacción con hidróxido de sodio o solución acuosa de hidróxido de sodio o metilato de sodio o etilato de sodio o una sal de sodio en la segunda etapa se realiza preferentemente en un intervalo de temperatura de 20 °C a 120 °C, de manera especialmente preferente en un intervalo de temperatura de 40 °C a 70 °C, con presión normal. El compuesto de fórmula (II) se aísla de la suspensión obtenida a una temperatura entre -20 °C y 80 °C, preferentemente a una temperatura de 0 °C a 20 °C, con presión normal mediante filtración y a continuación se seca.

Se usan hidróxido de sodio y solución acuosa de hidróxido de sodio y metilato de sodio y etilato de sodio y la sal de sodio en una proporción molar de 0,8 a 2 equivalentes molares, con respecto al compuesto de fórmula (I). Preferentemente se usan hidróxido de sodio y solución acuosa de hidróxido de sodio y la sal de sodio en una proporción molar de 1,0 a 1,4 equivalentes molares, con respecto al compuesto de fórmula (I).

Como sal de sodio son adecuadas, por ejemplo, sales de ácidos orgánicos tales como carboxilatos de sodio, tales como por ejemplo acetato de sodio o citrato de sodio, o sales de ácidos inorgánicos tales como por ejemplo carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, fosfato de sodio, hidrogenofosfato de sodio o cloruro de sodio. Se prefiere especialmente el uso de solución acuosa de hidróxido de sodio o metilato de sodio o etilato de sodio. Se prefiere muy especialmente el uso de solución acuosa de hidróxido de sodio.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de 1-[6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirazol-5-ol (I - forma enol) o bien 2-[6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona (I - forma ceto), caracterizado porque

a) en la primera etapa se hace reaccionar 1,2,3-triazol (III) con bromoacetato de metilo (IV-Me-Br) o bien bromoacetato de etilo (IV-Et-Br) en presencia de etildiisopropilamina como base en un disolvente en un intervalo de temperatura de 20 °C a 80 °C para dar compuestos de fórmulas (V-Me) y (VI-Me) o bien compuestos de fórmulas (V-Et) y (VI-Et),

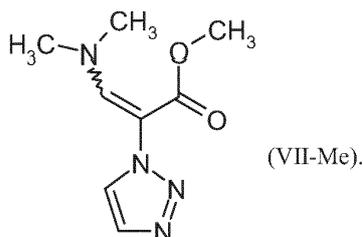
b) en la segunda etapa se hacen reaccionar compuestos de fórmulas (V-Me) y (VI-Me) o bien compuestos de fórmulas (V-Et) y (VI-Et), que se encuentran en una proporción de al menos 6:1 uno con respecto a otro, con dimetilacetal de dimetilformamida (XIX-Me) o bien dietilacetal de dimetilformamida (XIX-Et) en un disolvente inerte y a continuación se cristalizan mediante enfriamiento de la solución o mediante separación por destilación del disolvente y adición de un segundo disolvente para dar el acrilato de metil-(2E/Z)-3-(dimetilamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo) (VII-Me) o bien acrilato de etil-(2E/Z)-3-(dimetilamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo) (VII-Et),

y c)

en la tercera etapa se hace reaccionar acrilato de metil-(2E/Z)-3-(dimetilamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo) (VII-Me) o bien acrilato de etil-(2E/Z)-3-(dimetilamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo) (VII-Et) con 4-(6-hidrazinopirimidin-4-il)morfolina (XI) en presencia de ácido trifluoroacético en un disolvente inerte y se aísla a continuación el compuesto de fórmula (I).

Otro objeto de la divulgación es un procedimiento para la preparación de acrilato de metil-(2E/Z)-3-(dimetilamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo) (VII-Me) o bien acrilato de etil-(2E/Z)-3-(dimetilamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo) (VII-Et), caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de fórmulas (V-Me) y (VI-Me) o bien compuestos de fórmulas (V-Et) y (VI-Et), que se encuentran en una proporción de al menos 6:1 uno con respecto a otro, con dimetilacetal de dimetilformamida (XIX-Me) o bien dietilacetal de dimetilformamida (XIX-Et) en un disolvente inerte y a continuación se cristalizan mediante enfriamiento de la solución o mediante separación por destilación del disolvente y adición de un segundo disolvente, en el que se preparan compuestos de fórmulas (V-Me) y (VI-Me) o bien compuestos de fórmulas (V-Et) y (VI-Et) porque se hace reaccionar 1,2,3-triazol (III) con bromoacetato de metilo (IV-Me-Br) o bien bromoacetato de etilo (IV-Et-Br) en presencia de etildiisopropilamina como base en un disolvente en un intervalo de temperatura de 20 °C a 80 °C.

Otro objeto de la divulgación es acrilato de metil-(2E/Z)-3-(dimetilamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo) con la fórmula



Las etapas individuales del procedimiento de acuerdo con la invención pueden realizarse con presión normal, elevada o con presión reducida (por ejemplo de 50 a 500 kPa). Siempre que no se indique lo contrario se trabaja generalmente con presión normal.

La invención se explica en más detalle a continuación mediante un ejemplo de realización preferente, al cual sin embargo no está limitada ésta. En tanto que no se indique lo contrario, se refieren todas las indicaciones de cantidad a porcentajes en peso.

30 Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos

% en peso	porcentaje en peso
% en superficie	porcentaje en superficie
% d. t.	porcentaje de la teoría
35 corr.	corregido
no corr.	no corregido
min	minutos
h	horas
mg	miligramo
40 g	gramo
kg	kilogramos
l	litro
ml	mililitro
CG	cromatografía de gases
45 HPLC	<i>High Pressure (Performance) Liquid Chromatography</i> , cromatografía de líquidos de alta presión
s	singlete
d	doblete
m	multiplete
Hz	hercio

Procedimiento de HPLC para los compuestos de fórmula (I) y (II)

Procedimiento en fase inversa; detección: intervalo UV

Aparatos: cromatógrafo de líquidos de alta resolución con horno de columna termostatzado, detector UV y sistema de evaluación de datos;

5 Columna de metal de acero inoxidable: longitud: 15 cm; diámetro interno: 3,0 mm; relleno: por ejemplo Poroshell 120 EC-C18, 2,7 μm , o similar;

Reactivos: ácido trifluoroacético, para la HPLC; acetonitrilo, para la HPLC; 4-hidroxi-benzoato de etilo, 99 %;

Solución de prueba: disolver aprox. 25 mg de muestra, pesados de manera exacta, con agua/acetonitrilo (1:1 v/v) hasta obtener 100,0 ml.

10 Solución de calibración: disolver aprox. 25 mg de patrón de referencia, pesados de manera exacta, con agua/acetonitrilo (1:1 v/v) hasta obtener 100,0 ml.

Solución de comparación: se prepara una solución de comparación de manera análoga a la solución de calibración, que contiene adicionalmente las impurezas orgánicas en cantidad baja de manera correspondiente al límite de especificación.

15 Condiciones de HPLC: las condiciones indicadas se consideran como valores de orientación y pueden adaptarse eventualmente para la obtención de separaciones óptimas a las posibilidades técnicas del cromatógrafo y a las propiedades de la respectiva columna.

Eluyentes: A. ácido trifluoroacético al 0,2 % (disolver 2,0 ml de ácido trifluoroacético con agua hasta obtener 1000 ml); B. ácido trifluoroacético al 0,2 % en acetonitrilo (disolver 2,0 ml de ácido trifluoroacético con acetonitrilo hasta obtener 1000 ml);

20 velocidad de flujo: 0,5 ml/min; temperatura del horno de columna: 35 °C; detección: longitud de onda de medición 280 nm, ancho de banda: 6 nm; volumen de inyección: 3,0 μl ; tiempo de equilibración: 10 min (con condiciones iniciales); tiempo de recorrido del cromatograma: 30 min.

	Tiempo [min]	% A	% B
	0	95	5
Gradiente	20	60	40
	25	20	80
	30	20	80

Procedimiento de CG para los compuestos de fórmulas (V), (VI), (VII) y (XX)

25 Aparato/detector: cromatógrafo de gases con control de presión electrónico, automuestreador, detector FID y sistema de evaluación de datos

Temperatura de inyector: 250 °C

Revestimiento: Focus-Liner, 4 mm de DI, 78,5 x 6,3 mm de DE, empresa SGE, n.º de part.: 092219

Flujo de columna: 2 ml/min (*constant-flow-modus*)

30 Relación de separación / flujo de separación: 20 / 40 ml/min

Columna: HP5 MS UI (Fused Silca, 5 % de fenilmetilsiloxano); longitud: 30 m, diámetro interno: 0,32 mm, espesor de película: 1,0 μm

Gas portador: helio

Programa de temperatura: temperatura inicial: 40 °C; tiempo inicial: 0 min; velocidad 10 °C/min, final 100 °C, tiempo de retención min; velocidad 10 °C/min, final 300 °C, tiempo de retención 4 min;

35 Total (tiempo de recorrido total): 35 min

Temperatura de detector: 310 °C

Gases de combustión: Oxidizer Flow (aire sint.): 450 ml/min; Fuel Flow (hidrógeno): 40 ml/min; Makeup (nitrógeno): 30 ml/min

40 Velocidad de datos: 10 Hz

Disolventes de muestra: agua + acetonitrilo (2 + 8 V/V)

Solución de prueba/solución de calibración: disolver aprox. 5 mg/ml de sustancia con disolvente en un baño de ultrasonido y rellenar hasta la marca de calibración.

Solución de comparación: se preparan soluciones de comparación de manera análoga a la solución de calibración, que contienen adicionalmente las impurezas orgánicas en cantidad baja.

45 Volumen de inyección: 1,0 μl

Procedimiento de CG para los compuestos de fórmulas (XI) y (XV)

Aparato/detector: cromatógrafo de gases con control de presión electrónico, automuestreador, detector FID y sistema de evaluación de datos

50 Temperatura de inyector: 250 °C

ES 2 641 205 T3

Revestimiento: Focus-Liner, 4 mm DI, 78,5 x 6,3 mm DE, empresa SGE, n.º part.: 092219

Flujo de columna: 2 ml/min (*constant-flow-modus*)

Relación de separación / flujo de separación: 20 / 40 ml/min

Columna: HP5 MS UI (Fused Silca, 5 % de fenilmetilsiloxano); longitud: 30 m, diámetro interno: 0,32 mm, espesor de película: 1,0 µm

Gas portador: helio

Programa de temperatura: temperatura inicial: 40 °C; tiempo inicial: 0 min; velocidad 10 °C/min, final 100 °C, tiempo de exposición 5 min; velocidad 10 °C/min, final 300 °C, tiempo de exposición 4 min;

Total (tiempo de recorrido total): 35 min

Temperatura de detector: 310 °C

Gases de combustión: Oxidizer Flow (aire sint.): 450 ml/min; Fuel Flow (hidrógeno): 40 ml/min; Makeup (nitrógeno): 30 ml/min

Velocidad de datos: 10 Hz

Disolvente de muestra: agua + acetonitrilo (1 + 1 V/V)

Solución de prueba / solución de calibración: disolver aprox. 5 mg/ml de sustancia con disolvente en un baño de ultrasonido y rellenar hasta la marca de calibración.

Solución de comparación: se preparan soluciones de comparación individualmente y se inyectan individualmente.

Volumen de inyección: 1,0 µl

Cromatografía de iones para la determinación de impurezas aniónicas

Aparato: Sympatec Helos; medio de dispersión: seco; presión: 58 psi (400 kPa)

Acetato, bromuro, trifluoroacetato; cromatografía de iones de acuerdo con AM-AAL 61

Aparatos: cromatógrafo de iones con sistema supresor, detector de conductividad y sistema de datos de cromatografía;

Columna previa: A SUPP 4/5 Guard;

Columna: fase de separación: A SUPP 5; longitud: aprox. 250 mm; diámetro interno: aprox. 4,0 mm;

Reactivos: metanol, para la HPLC; carbonato de sodio, grado analítico, hidrogenocarbonato de sodio, grado analítico, agua Milli-Q, ácido sulfúrico, Suprapur;

Solución de prueba: concentración: 0,1 %; (por ejemplo 50 mg/50 ml de matraz aforado); la muestra se disuelve en un 20 % del volumen total en metanol, se trata durante tres minutos en un baño de ultrasonido y se rellena con agua hasta la marca de calibración. A continuación se filtra a través de un filtro de acetato de celulosa libre de iones (0,45 µm de tamaño de poros).

Soluciones de calibración: concentración absoluta: de 0,5 mg/l a 10 mg/l;

Condiciones de Cl: las condiciones indicadas se consideran como valores de orientación y pueden adaptarse eventualmente para la obtención de separaciones óptimas a las posibilidades técnicas del cromatógrafo y a las propiedades de la respectiva columna.

Eluyentes: 3,2 mmol de carbonato de sodio, 2,4 mmol de hidrogenocarbonato de sodio/litro de agua;

Velocidad de flujo: 0,7 ml/min;

Detector: detector de conductividad;

Área: 10 mS/cm;

Escala completa: 50 µS/cm;

Supresor: agua/50 mmol de ácido sulfúrico;

Volumen de inyección: 20 µl (bucle de fijación)

Tiempo de recorrido del cromatograma: 30 min

Realización: cromatografiar la solución de prueba y las soluciones de calibración en las condiciones indicadas. Los picos que van a determinarse y detectarse en el cromatograma de la solución de prueba deben coincidir en los tiempos de retención con los picos en el cromatograma de las soluciones de calibración.

Anión	TA [min]
Acetato	aprox. 6
Trifluoroacetato	aprox. 13
Bromuro	aprox. 14

Evaluación: integración electrónica de las superficies de pico.

Cálculo: procedimiento estándar externo (ESTD) con regresión cuadrática. (etapas de procedimiento combinadas, que se encuentran en el alcance de las reivindicaciones, son de acuerdo con la invención).

Síntesis de 4-(6-hidrazinopirimidin-4-il)morfolina (XI)**Ejemplo 1**

Se suspendieron 35,0 kg (234,9 mol) de 4,6-dicloropirimidina en 82 kg de agua a 20 °C en un recipiente agitador, se mezclaron con 28,5 kg (281,6 mol) de trietilamina y otros 5 kg de agua, entonces se enfriaron hasta 12 °C. A continuación se dosificaron 14,0 g (279,4 mol) de hidrato de hidrazina a de 12 °C a 14 °C durante aproximadamente 1 h. Se añadieron otros 5 kg de agua, se agitó posteriormente durante 3 h a 12 °C y entonces se calentó hasta 20 °C. Tras 16 h a 20 °C se añadieron 23,8 kg (283,3 mol) de hidrogenocarbonato de sodio, entonces 23,6 kg (270,9 mol) de morfolina y 5 kg de agua. La mezcla se calentó con una temperatura de la camisa de 90 °C y se agitó durante 9 h. La solución obtenida se enfrió hasta 70 °C y se inoculó con 0,14 kg de 4-(6-hidrazinopirimidin-4-il)morfolina, entonces se enfrió durante 5 h hasta 3 °C. La suspensión obtenida se agitó durante 3 h a 3 °C, se enfrió hasta 5 °C y se filtró a través de una centrífuga continua con rasqueta en varias porciones. La torta de producto se lavó en cada caso con agua fría y se secó en un secador mezclador a vacío a 40 °C durante aproximadamente 8 h. Rendimiento: 32,9 kg (71,7 % d. t.) del compuesto de fórmula (XI), 98,5 % en peso, 0,5 % en superficie de impurezas en total, 26 ppm de hidrazina.

EM (ESIpos): m/z = 196,0 [M+H]⁺;

RMN-¹H (500,13 MHz, d₆-DMSO): 7,95 ppm (sa, 1H), 7,68 (sa, 1H), 5,92 (sa, 1H), 4,14 (sa, 2H), 3,64 (t, 4H), 3,43 (t, 4H).

Ejemplo 2

Se suspendieron 50,65 g (0,34 mol) de 4,6-dicloropirimidina en 140 ml de agua y se enfriaron hasta 12 °C. Se dosificaron 20,4 g (0,41 mol) de hidrato de hidrazina y a continuación 41,3 g (0,41 mol) de trietilamina a 12 - 15 °C. Se agitó posteriormente a 12 °C durante 2 h y se calentó durante 3 h hasta 20 °C. Tras 16 h a 20 °C se añadieron 34,3 g (0,41 mol) de hidrogenocarbonato de sodio y entonces 34,1 g (0,39 mol) de morfolina. La mezcla se calentó hasta 80 °C, se agitó durante 7 h a 80 °C y durante 2 h a 82 °C, separándose por destilación los compuestos de bajo punto de ebullición. La solución obtenida se enfrió durante 3 h hasta 20 °C. A este respecto se inoculó a una temperatura interna de aproximadamente 70 °C a 76 °C con cristales de producto. La suspensión obtenida se agitó durante aproximadamente 12 h a 20 °C y a continuación se filtró. La torta de producto se lavó dos veces con en cada caso 25 ml de agua y se secó a vacío a 40 °C al menos durante 16 h. Rendimiento: 43,5 g (65,5 % d. t.) del compuesto de fórmula (XI), 97,8 % en peso.

Ejemplo 3

Se suspendieron 50,65 g (0,34 mol) de 4,6-dicloropirimidina en 150 ml de agua y se enfriaron hasta 12 °C. Se dosificaron 41,3 g (0,41 mol) de trietilamina y a continuación 20,4 g (0,41 mol) de hidrato de hidrazina a de 12 °C a 15 °C. Se agitó posteriormente a 12 °C durante 2 h y se calentó durante 3 h hasta 20 °C. Tras aprox. 20 h a 20 °C se añadieron 34,3 g (0,41 mol) de hidrogenocarbonato de sodio y entonces 34,1 g (0,39 mol) de morfolina. La mezcla se calentó hasta aprox. 78 °C y se agitó durante 9 h a 78 °C. La solución obtenida se enfrió durante aprox. 5 h hasta 20 °C. La suspensión obtenida se agitó durante aproximadamente 16 h a 20 °C y a continuación se filtró. La torta de producto se lavó tres veces con en cada caso 15 ml de agua y se secó a vacío a 40 °C. Rendimiento: 51,7 g (78 % d. t.) del compuesto de fórmula (XI), 97 % en peso.

Ejemplo 4

Se disolvieron 50,65 g (0,34 mol) de 4,6-dicloropirimidina en 500 ml de metanol y se enfriaron hasta 0 °C. Se dosificaron 41,3 g (0,41 mol) de trietilamina y a continuación 20,4 g (0,41 mol) de hidrato de hidrazina a de 0 °C a 10 °C. Se agitó posteriormente a 0 °C durante 2 h y se calentó hasta 20 °C. Tras 1 h a 20 °C se añadieron 41,3 g (0,41 mol) de trietilamina y entonces 34,1 g (0,39 mol) de morfolina. La mezcla se agitó durante aprox. 70 h con reflujo. La solución obtenida se enfrió hasta 20 °C. A este respecto se inoculó a una temperatura interna de aproximadamente 30 °C con cristales de producto. La suspensión obtenida se agitó durante aproximadamente 16 h a 20 °C y a continuación se filtró. La torta de producto se lavó dos veces con en cada caso 20 ml de metanol y se secó a vacío a 40 °C al menos durante 16 h. Rendimiento: 41 g (62 % d. t. sin considerar el contenido) del compuesto de fórmula (XI), aprox. el 80 % en peso.

Ejemplo 5

Se dispusieron 50,65 g (0,34 mol) de 4,6-dicloropirimidina en 340 ml de isopropanol y 160 ml de agua. Se añadieron a esto 41,3 g (0,41 mol) de trietilamina y se enfriaron hasta 10 °C. A continuación se dosificaron 20,4 g (0,41 mol) de hidrato de hidrazina a de 10 °C a 15 °C. Se agitó posteriormente durante 2 h a de 10 °C a 15 °C y entonces se calentó hasta 20 °C. Tras 3 h a 20 °C se añadieron 34,3 g (0,41 mol) de hidrogenocarbonato de sodio y entonces 41,5 g (0,48 mol) de morfolina. La mezcla se calentó hasta ebullición y se separan por destilación aproximadamente 400 ml de disolvente. A continuación se agitó durante otras aprox. 6 h a 84 °C. La solución obtenida se enfrió hasta 20 °C. La suspensión obtenida se agitó posteriormente a 20 °C y a continuación se filtró. La torta de producto se lavó tres veces con en cada caso 10 ml de agua y se secó a vacío a 40 °C. Rendimiento: 40,5 g (61 % d. t.) del compuesto de fórmula (XI), 99 % en peso.

Síntesis de acetato de metil-1H-1,2,3-triazol-1-ilo (V-Me) y acetato de metil-2H-1,2,3-triazol-1-ilo (VI-Me)**Ejemplo 6**

A una solución de 1,87 kg (14,4 mol) de etildiisopropilamina y 500 g (7,2 mol) de 1,2,3-triazol en 5 l de acetato de etilo se añadieron gota a gota 1,34 kg (8,7 mol) de bromoacetato de metilo durante de 2,5 a 3 h de modo que la temperatura interna se mantuviera por debajo de 43 °C. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 2,5 h a de 40 °C a 44 °C, durante otras 16 h a temperatura ambiente y entonces durante 15 minutos a 10 °C. La suspensión obtenida se filtró, la torta de filtro se lavó con 1,5 l de acetato de etilo y los filtrados combinados se concentraron a vacío (hasta 3 kPa) a 45 °C. Rendimiento: 1,24 kg de aceite rojo anaranjado (125 % d. t., no corregido), proporción de isómeros 7,6 : 1 (compuesto de fórmula (V-Me) : compuesto de fórmula (VI-Me); cromatografía de gases); conversión completa con respecto a 1,2,3-triazol, contenía aún etildiisopropilamina y bromohidrato de etildiisopropilamonio.

EM (EI+): m/z = 141,0 [M]⁺;

RMN-¹H (500,13 MHz, d₆-DMSO): 8,13 ppm (s, 1H, (V-Me)), 7,77 ppm (s, 1H, (V-Me)), 5,43 ppm (s, 2H, (V-Me)), 3,71 ppm (s, 3H, (V-Me)) así como señales con área reducida para (VI-Me) con 7,86 ppm (s, 2H, ((VI-Me)), 5,47 ppm (s, 2H, ((VI-Me)), 3,69 ppm (s, 3H, ((VI-Me))).

Ejemplo 7

A una solución de 181,5 g (1,4 mol) de etildiisopropilamina y 50 g (0,7 mol) de 1,2,3-triazol en 500 ml de acetato de etilo se añadieron gota a gota a de 20 °C a 30 °C 130,2 g (0,84 mol) de bromoacetato de metilo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 2 h a 40 °C. Proporción de isómeros 8,9 : 1 (compuesto de fórmula (V-Me) : compuesto de fórmula (VI-Me); cromatografía de gases); contenía aún aproximadamente el 2 % de 1,2,3-triazol que no ha reaccionado.

Ejemplo 8

Se suspendieron 8,5 g (101 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 50 ml de acetona y se mezclaron con 5 g (72 mmol) de 1,2,3-triazol. Se dosificaron 9,7 ml (101 mmol) de bromoacetato de metilo a aprox. 22 °C lentamente y se agitó la mezcla en primer lugar a aprox. 22 °C durante aproximadamente 16 h así como a continuación durante otros 3 días a 40 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró, la torta de filtro se lavó con acetona. Los filtrados combinados se concentraron a vacío hasta obtener un aceite amarillo. Rendimiento: 15,1 g (148 % d. t., no corregido); proporción de isómeros 8,4 : 1 (compuesto de fórmula (V-Me) : compuesto de fórmula (VI-Me); cromatografía de gases), contenía aprox. el 8 % de 1,2,3-triazol que no ha reaccionado así como sales inorgánicas.

Ejemplo 9

Se suspendieron 121,6 g (1,45 mol) de hidrogenocarbonato de sodio en 500 ml de acetonitrilo y se mezclaron con 51,5 g (0,724 mol) de 1,2,3-triazol. Se dosificaron 97,3 ml (1,01 mol) de bromoacetato de metilo a aprox. 60 °C durante 30 minutos y la mezcla se agitó en primer lugar a 60 °C durante aproximadamente 20 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró, la torta de filtro se lavó con acetonitrilo. Los filtrados combinados se concentraron a vacío hasta obtener un aceite amarillo. Rendimiento: 147,8 g (145 % d. t., no corregido); proporción de isómeros 7,5 : 1 (compuesto de fórmula (V-Me) : compuesto de fórmula (VI-Me); cromatografía de gases), contenía aprox. el 4 % de 1,2,3-triazol que no ha reaccionado así como sales inorgánicas.

Síntesis de acrilato de metil-(2E/Z)-3-(dimetilamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo) (VII-Me)**Ejemplo 10**

En un recipiente agitador se añadieron gota a gota a una solución de 74,9 kg (579,5 mol) de etildiisopropilamina y 20 kg (289,6 mol) de 1,2,3-triazol en 184,3 kg de acetato de etilo a 35 °C 53,6 kg (4,3 mol) de bromoacetato de metilo durante aprox. 2 h de modo que se mantuviera la temperatura interna a de 35 °C a 37 °C. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 8 h a 40 °C. Tras el enfriamiento hasta 10 °C se filtró la suspensión obtenida, la torta de filtro se lavó con 53,3 kg de acetato de etilo y se concentraron los filtrados combinados a vacío a hasta 60 °C (255 kg de destilado). El residuo de evaporación (máx. 289,6 mol) se mezcló a 40 °C con 53,1 kg (445,6 mol) de dimetilacetato de N,N-dimetilformamida y se agitó durante 2 h a de 80 °C a 86 °C. A este respecto, los compuestos de bajo punto de ebullición producidos se separaron por destilación (16 kg de destilado). A continuación se enfrió hasta 50 °C, se añadieron 122 kg de acetona, se dejó calentar hasta 50 °C y se separó por filtración en caliente de partes constituyentes no disueltas. La torta de filtro se lavó posteriormente una vez con 19 kg de acetona (50 °C). Los filtrados combinados se concentraron mediante destilación (97 kg de destilado), se mezclaron con 47 kg de isopropanol, se concentraron de nuevo mediante destilación con presión normal hasta alcanzar aproximadamente 83 °C (60 kg de destilado), se enfriaron hasta 70 °C y se mezclaron con 16 kg de isopropanol. La mezcla se inoculó con 0,15 kg de acrilato de metil-(2E/Z)-3-(dimetilamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo) y se enfrió durante 7 h hasta 0 °C. Tras otra hora a 0 °C se filtró, se lavó la torta de filtro dos veces con una mezcla enfriada hasta 0 °C de 16 kg de terc-butilmetiléter y 16 kg de isopropanol y se secó a 40 °C a vacío. Rendimiento: 43,0 kg (75,7 % d. t. con respecto a 1,2,3-triazol) del compuesto de fórmula (VII-Me), 98,2 % en peso, 0,29 % en superficie de isómero (CG), 0,2 % en peso de bromuro.

EM (ESIpos): $m/z = 197,0 [M+H]^+$;

RMN-¹H (500,13 MHz, d₆-DMSO): 8,10 ppm (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,4 - 2,4 (s muy ancho, 3H), 2,4 - 1,7 (s muy ancho, 3H)

Ejemplo 11

5 A una solución de 95,5 g (0,72 mol) de etildiisopropilamina y 25 g (0,36 mol) de 1,2,3-triazol en 260 ml de acetato de etilo se añadieron gota a gota 67,1 g (0,43 mol) de bromoacetato de metilo durante aprox. 2 h de modo que se mantuviera la temperatura interna a 35 °C. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 6 h a 40 °C y durante otras 16 h a 0 °C. La suspensión obtenida se filtró, la torta de filtro se lavó con 60 ml de acetato de etilo y los filtrados combinados se concentraron a vacío (hasta 3 kPa) a 40 °C. El residuo de evaporación (59,5 g; 117,1 % d. t., no corregido, máx. 0,36 mol) se mezcló a 35 °C con 66 g (1,08 mol) de dimetilacetal de N,N-dimetilformamida y se agitó durante 2 h a de 83 °C a 90 °C. A este respecto, los compuestos de bajo punto de ebullición producidos se separan por destilación. A continuación se enfrió hasta 50 °C, se añadieron 200 ml de acetona, se separó por filtración en caliente de partes constituyentes no disueltas y se lavó posteriormente dos veces con en cada caso 25 ml de acetona. Los filtrados combinados se concentraron mediante destilación, se mezclaron con 75 ml de isopropanol, se concentraron de nuevo mediante destilación con presión normal hasta la obtención de aproximadamente 82 °C y se mezclaron con 25 ml de isopropanol. A 70 °C se inoculó y lentamente se enfrió hasta temperatura ambiente. Tras enfriar hasta 0 °C se filtró, la torta de filtro se lavó tres veces con en cada caso 30 ml de terc-butilmetiléter/isopropanol (1:1 v/v) y se secó a vacío a 40 °C. Rendimiento: 45,8 g (64,4 % d. t. corr.) del compuesto de fórmula (VII-Me), 99,3 % en peso, 0,30 % en superficie de isómero (CG), 0,02 % en peso de bromuro.

20 Ejemplo 12

A una solución de 124,1 g (0,94 mol) de etildiisopropilamina y 50 g (0,72 mol) de 1,2,3-triazol en 520 ml de acetato de etilo se añadieron gota a gota 134,2 g (0,87 mol) de bromoacetato de metilo durante aprox. 2 h de modo que se mantuviera la temperatura interna a 35 °C. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 2 h a 35 °C, durante 4 h a 40 °C y durante otras 16 h a 22 °C. Tras enfriar hasta 10 °C se filtró la suspensión obtenida, la torta de filtro se lavó con 60 ml acetato de etilo y los filtrados combinados se concentraron a vacío a 45 °C. El residuo de evaporación (123,9 g; 121,9 % d. t. no corregido, máx. 0,72 mol) se mezcló a 40 °C con 133 g (1,08 mol) de dimetilacetal de N,N-dimetilformamida y se agitó durante 2 h a de 76 °C a 88 °C. A este respecto, los compuestos de bajo punto de ebullición producidos se separaron por destilación. A continuación se enfrió hasta 50 °C, se añadieron 400 ml de acetona, se separó por filtración en caliente de partes constituyentes no disueltas y se lavó posteriormente cuatro veces con en cada caso 25 ml de acetona. Los filtrados combinados se concentraron mediante destilación, se mezclaron con 150 ml de isopropanol, se concentraron de nuevo mediante destilación con presión normal hasta la obtención de aproximadamente 82 °C y se mezclaron con 50 ml de isopropanol. A 70 °C se inoculó y se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente. Tras enfriar hasta 0 °C se filtró, la torta de filtro se lavó tres veces con en cada caso 60 ml de terc-butilmetiléter/isopropanol (1:1 v/v) y se secó a 40 °C a vacío. Rendimiento: 88,8 g (62,8 % d. t. corr.) del compuesto de fórmula (VII-Me), 99,9 % en peso, 0,30 % en superficie de isómero (CG), 0,1 % en peso de bromuro.

Ejemplo 13

A una solución de 1231 ml (7,2 mol) de etildiisopropilamina y 250 g (3,6 mol) de 1,2,3-triazol en 2,6 l de acetato de etilo se añadieron gota a gota 671 g (4,3 mol) de bromoacetato de metilo durante aprox. 2 h de modo que se mantuviera la temperatura interna a 35 °C. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 6 h a 40 °C y durante otras 16 h a 22 °C. Tras enfriar hasta 10 °C se filtró la suspensión obtenida, la torta de filtro se lavó con 1 l de acetato de etilo y los filtrados combinados se concentraron a vacío a 45 °C. Se mezclaron 123,3 g (máx. 0,72 mol) del residuo de evaporación (616 g; 121 % d. t., no corregido, máx. 3,6 mol) a 40 °C con 133 g (1,08 mol) de dimetilacetal de N,N-dimetilformamida y se agitaron durante 2 h a aprox. 80 °C. A este respecto, los compuestos de bajo punto de ebullición se separaron por destilación. A continuación se enfrió hasta 50 °C, se añadieron 400 ml de acetona, se separó por filtración en caliente de partes constituyentes no disueltas y se lavó posteriormente cuatro veces con en cada caso 25 ml de acetona. Los filtrados combinados se concentraron mediante destilación, se mezclaron con 150 ml de isopropanol, se concentraron de nuevo mediante destilación con presión normal hasta la obtención de aproximadamente 82 °C y se mezclaron con 50 ml de isopropanol. A 70 °C se inoculó y lentamente se enfrió hasta temperatura ambiente. Tras enfriar hasta 0 °C se filtró, la torta de filtro se lavó tres veces con en cada caso 60 ml de terc-butilmetiléter/isopropanol (1:1 v/v) y se secó a vacío a 40 °C. Rendimiento: 98,4 g (68,4 % d. t., corr.) del compuesto de fórmula (VII-Me), 98,2 % en peso, 0,29 % en superficie de isómero (CG), 0,2 % en peso de bromuro.

Ejemplo 14

55 Como el ejemplo 13, sin embargo con solo 115 g (0,94 mol; 1,3 equivalentes) de dimetilacetal de dimetilformamida. Rendimiento: 91,4 g (64,1 % d. t.) del compuesto de fórmula (VII-Me), 99,1 % en peso, 0,24 % en superficie de isómero.

Ejemplo 15

De manera análoga al ejemplo 13, sin embargo con solo 1,3 equivalentes de etildiisopropilamina (en lugar de 2 equiv.). Rendimiento: 88,8 g (62,8 % d. t.) del compuesto de fórmula (VII-Me), 99,9 % en peso, 0,30 % en superficie de isómero.

5 **Ejemplo 16**

De manera análoga al ejemplo 13, sin embargo se añadieron tras la reacción con dimetilacetal de dimetilformamida 400 ml de tetrahidrofurano (en lugar de acetona) a 50 °C, se separó por filtración en caliente de partes constituyentes no disueltas y se lavó posteriormente cuatro veces con en cada caso 25 ml de tetrahidrofurano. Los filtrados combinados se concentraron mediante destilación (se redujeron aprox. 350 ml de destilado), se enfriaron hasta TA y se agitaron durante 16 h. Tras enfriar hasta 0 °C se filtró, la torta de filtro se lavó tres veces con en cada caso aprox. 40 ml de tetrahidrofurano frío y se secó a vacío a 40 °C. Rendimiento: 86,8 g (61,4 % d. t.) del compuesto de fórmula (VII-Me), 99,8 % en peso, 0,30 % en superficie de isómero.

Ejemplo 17

De manera análoga al ejemplo 13; tras la adición de 400 ml de acetona igualmente se separó por filtración en caliente de partes constituyentes no disueltas y se lavó posteriormente cuatro veces con en cada caso 25 ml de acetona. Entonces, sin embargo, se separaron por destilación aproximadamente 400 ml de acetona con presión normal y se enfrió lentamente hasta 0 °C. La suspensión obtenida se filtró, la torta de filtro se lavó 3 veces con en cada caso aprox. 40 ml de acetona fría y se secó a vacío a 40 °C. Rendimiento: 81,0 g (57,3 % d. t.) del compuesto de fórmula (VII-Me), 99,8 % en peso, 0,30 % en superficie de isómero.

20 **Ejemplo 18**

A una solución de 93,6 g (0,72 mol) de etildiisopropilamina y 25 g (0,36 mol) de 1,2,3-triazol en 260 ml de acetato de etilo se añadieron gota a gota 67,1 g (0,43 mol) de bromoacetato de metilo durante aprox. 2 h de modo que se mantuviera la temperatura interna a 35 °C. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 6 h a 40 °C, durante otras 16 h a 22 °C y entonces se enfrió hasta 5 °C. La suspensión obtenida se filtró, la torta de filtro se lavó con 100 ml de acetato de etilo y los filtrados combinados se concentraron con presión normal hasta la mitad del volumen mediante destilación. El concentrado (198 ml; máx. 0,36 mol) se mezcló a 45 °C con 88,9 g (0,72 mol) de dimetilacetal de N,N-dimetilformamida y se agitó durante 4 h con reflujo (de 74 °C a 82 °C). Tras enfriar se filtró la suspensión obtenida a 60 °C, el residuo de filtro se lavó posteriormente dos veces con en cada caso 25 ml de acetato de etilo caliente. Los filtrados combinados se concentraron mediante destilación hasta una temperatura interna de 80 °C, se mezclaron con 75 ml de isopropanol, se concentraron de nuevo mediante destilación con presión normal hasta la obtención de aproximadamente 82 °C y se mezclaron con 25 ml de isopropanol. A 70 °C se inoculó y lentamente se enfrió hasta temperatura ambiente. Tras enfriar hasta 0 °C se filtró, la torta de filtro se lavó tres veces con en cada caso 30 ml de isopropanol frío y se secó a vacío a 40 °C. Rendimiento: 48,9 g (67,5 % d. t., corr.) del compuesto de fórmula (VII-Me), 98,0 % en peso, 99,7 % en superficie, 0,20 % en superficie de isómero (CG), < 0,1 % en peso de bromuro.

Síntesis de acrilato de etil-(2E/Z)-3-(dimetilamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo) (VII-Et)**Ejemplo 19**

Se disolvieron 93,6 g (0,72 mol) de etildiisopropilamina en 260 ml de acetato de etilo y se mezclaron con 25,0 g (0,36 mol) de 1H-1,2,3-triazol. La solución obtenida se calentó hasta 35 °C y se dosificaron 74,8 g (0,43 mol) de bromoacetato de etilo lentamente durante aproximadamente 90 min. Se mantuvo la temperatura a 35 °C durante otras 2 h, se agitó entonces durante 4 h a 40 °C y a continuación durante 16 h a aprox. 22 °C. La suspensión se enfrió hasta 10 °C, se separó por filtración el bromhidrato de etildiisopropilamina y se lavó tres veces con en cada caso 40 ml de acetato de etilo. La proporción de isómeros ascendía a 7,5 : 1 (CG, compuesto de fórmula (V-Et) : compuesto de fórmula (VI-Et)). Los filtrados combinados se concentraron a vacío a aproximadamente 45 °C hasta obtener aproximadamente 71 g de un aceite móvil, se mezclaron con 79,9 g (0,54 mol) de dietilacetal de N,N-dimetilformamida y se agitaron a de 88 °C a 95 °C durante 2 h, separándose por destilación los compuestos de bajo punto de ebullición producidos. Tras enfriar hasta aprox. 50 °C se añadieron 200 ml de acetona, se agitó posteriormente durante aprox. 30 min a 50 °C y se separó por filtración en caliente el material no disuelto. El sólido que quedaba se lavó cuatro veces con en cada caso 12,5 ml de acetona caliente. Los filtrados combinados se concentraron mediante destilación, se mezclaron con 75 ml de isopropanol y se calentó de nuevo hasta ebullición. Hasta alcanzar una temperatura interna de aproximadamente 83 °C se separaron por destilación posteriormente los compuestos de bajo punto de ebullición. Se añadieron 25 ml de isopropanol y se enfriaron lentamente hasta 20 °C, posteriormente hasta 0 °C. No se observó ninguna cristalización. Tras concentrar a vacío se disolvió en caliente en 125 ml de metil-terc-butiléter/isopropanol (3:1 v/v) y se enfrió de nuevo lentamente hasta 20 °C. Se formó una baja cantidad de cristalizado (1,5 g tras la filtración y secado, ningún producto). La lejía madre se concentró de nuevo y mediante tratamiento con 200 ml de metil-terc-butiléter y 50 ml de isopropanol pudo obtenerse una suspensión cristalina. El producto se aisló mediante filtración, se lavó tres veces con en cada caso 100 ml de metil-terc-

butiléter/isopropanol (9:1 v/v) y se secó a vacío a 40 °C. Rendimiento: 29,6 g de compuesto de fórmula (VII-Et) (39 % d. t.), 98,8 % en superficie, 0,7 % de compuesto de fórmula (XX-Et) isomérico.

Síntesis de 1-[6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirazol-5-ol (forma enol) o bien 2-[6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona (forma ceto) (I)

5 **Ejemplo 20**

En un recipiente agitador se suspendieron 42,0 kg (215,1 mol) de 4-(6-hidrazinopirimidin-4-il)morfolina y 44,0 kg (224,2 mol) de acrilato de metil-(2E/Z)-3-(dimetilamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo) en 378 kg de acetato de etilo, se mezclaron con 12,1 kg (106,1 mol) de ácido trifluoroacético y se calentaron durante 26 h a una temperatura de la camisa de 90 °C con reflujo (de 78 °C a 81 °C). La suspensión obtenida se enfrió hasta 0 °C, se agitó durante 1 h a 0 °C y se filtró. La torta de filtro se lavó con 53 kg de acetato de etilo y se secó a vacío a hasta 45 °C. La torta de filtro se mezcló con una mezcla de 355 kg de agua y 11,7 kg de ácido acético, se suspendió y se agitó a de 50 °C a 54 °C durante 1 h. Tras enfriar hasta 24 °C se filtró la suspensión. La torta de filtro se lavó en primer lugar con 90 kg de agua, entonces dos veces con en cada caso 50 kg de metanol y a continuación se secó a vacío a de 35 °C a 45 °C. Rendimiento: 57,4 kg (84,9 % d. t.) del compuesto de fórmula (I), 99,9 % en superficie.

15 EM (ESI+): m/z = 315,0 [M+H]⁺;
 RMN-¹H (500,13 MHz, d₆-DMSO): 8,55 ppm (s, 1H), 8,38 ppm (d, 1H, 0,6 Hz), 8,27 ppm (s, 1H), 7,86 ppm (d, 1H, 0,6 Hz), 7,42 ppm (s, 1H), 3,71 ppm (s, 8H)

Ejemplo 21

20 Se suspendieron 10,0 g (51,2 mmol) de 4-(6-hidrazinopirimidin-4-il)morfolina y 10,15 g (51,2 mmol) de acrilato de metil-3-(dimetilamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo) en 100 ml de acetato de etilo, se mezclaron con 2,92 g (25,6 mmol) de ácido trifluoroacético y se calentaron durante 24 h con reflujo. La suspensión obtenida se enfrió hasta 0 °C y se filtró. La torta de filtro se lavó dos veces con en cada caso 4 ml de acetato de etilo y se filtró con succión en seco. La torta de filtro se suspendió en 100 ml de agua, se acidificó con 2,4 ml de ácido acético y se agitó a 50 °C durante aprox. 30 min. Tras enfriar hasta 20 °C se filtró la suspensión, se lavó la torta de filtro dos veces con en cada caso 10 ml de agua y se secó a vacío a 40 °C. Rendimiento: 13,5 g (83,9 % d. t.) del compuesto de fórmula (I), 99,9 % en superficie, 100 % en peso.

Ejemplo 22

30 Se suspendieron 10,0 g (51,2 mmol) de 4-(6-hidrazinopirimidin-4-il)morfolina y 12,2 g (61,5 mmol) de acrilato de metil-3-(dimetilamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo) en 100 ml de acetato de etilo, se mezclaron con 2,92 g (25,6 mmol) de ácido trifluoroacético y se calentaron durante 24 h con reflujo. La suspensión obtenida se enfrió hasta 0 °C y se filtró. La torta de filtro se lavó dos veces con en cada caso 4 ml de acetato de etilo y se filtró con succión en seco. La torta de filtro se suspendió en 100 ml de agua, se acidificó con 2,4 ml de ácido acético y se agitó a 50 °C durante aprox. 30 min. Tras enfriar hasta 20 °C se filtró la suspensión, se lavó la torta de filtro dos veces con en cada caso 10 ml de agua y se secó a vacío a 40 °C. Rendimiento: 14,4 g (85,8 % d. t.) del compuesto de fórmula (I), 99,8 % en superficie, 95,9 % en peso.

Ejemplo 23

40 Se suspendieron 10,0 g (51,2 mmol) de 4-(6-hidrazinopirimidin-4-il)morfolina y 10,7 g (53,8 mmol) de acrilato de metil-3-(dimetilamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo) en 100 ml de acetato de n-butilo, se mezclaron con 2,92 g (25,6 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitaron durante 6 h con reflujo (aprox. 120 °C). La suspensión obtenida se agitó durante 16 h a 20 °C y entonces durante 1 h a 0 °C y se filtró. La torta de filtro se lavó dos veces con en cada caso 4 ml de acetato de etilo frío y se secó a vacío a 40 °C. La torta de filtro secada (15,6 g) se suspendió en 100 ml de agua, se mezcló con 2,4 ml de ácido acético y se agitó durante 30 min a 50 °C. Tras enfriar hasta 20 °C se filtró la suspensión, se lavó la torta de filtro dos veces con en cada caso 10 ml de agua y se secó a vacío a 40 °C. Rendimiento: 13,9 g (86,3 % d. t.) del compuesto de fórmula (I), 99,7 % en superficie, 99,0 % en peso.

45 **Ejemplo 24**

50 Se suspendieron 10,0 g (51,2 mmol) de 4-(6-hidrazinopirimidin-4-il)morfolina y 10,66 g (53,8 mmol) de acrilato de metil-3-(dimetilamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo) en 100 ml de n-butanol, se mezclaron con 2,92 g (25,6 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitaron durante 8 h a aprox. 117 °C. La suspensión obtenida se enfrió hasta 0 °C y se filtró. La torta de filtro se lavó dos veces con en cada caso 4 ml de n-butanol, se secó a vacío a 40 °C, a continuación se suspendió en 100 ml de agua, se acidificó con 2,4 ml de ácido acético y se agitó a 50 °C durante aprox. 30 min. Tras enfriar hasta 20 °C se filtró la suspensión, se lavó la torta de filtro dos veces con en cada caso 10 ml de agua y se secó a vacío a 40 °C. Rendimiento: 13,2 g (81,7 % d. t.) del compuesto de fórmula (I), 99,7 % en superficie, 99,0 % en peso.

55

Ejemplo 25

Se suspendieron 10,0 g (51,2 mmol) de 4-(6-hidrazinopirimidin-4-il)morfolina y 10,7 g (53,8 mmol) de acrilato de metil-3-(dimetilamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo) en 100 ml de acetato de etilo, se mezclaron con 7,01 g (61,5 mmol) de ácido trifluoroacético y se calentaron durante 2 h con reflujo. A continuación se añadieron 11,4 g (112,7 mmol) de trietilamina y se agitaron durante otras 4 h con reflujo. La suspensión obtenida se enfrió hasta 0 °C, se agitó durante 1 h a 0 °C y se filtró. La torta de filtro se lavó dos veces con en cada caso 4 ml de acetato de etilo y se filtró con succión en seco. La torta de filtro se suspendió en 100 ml de agua, se acidificó con 3,5 ml de ácido acético hasta pH 5 y se agitó a 50 °C durante aprox. 30 min. Tras enfriar hasta 20 °C se filtró la suspensión, se lavó la torta de filtro dos veces con en cada caso 10 ml de agua y se secó a vacío a 40 °C. Rendimiento: 13,5 g (83,9 % d. t.) del compuesto de fórmula (I), 99,8 % en superficie.

Síntesis de 1-[6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirazol-5-olato de sodio (II)**Ejemplo 26**

En un recipiente agitador se suspendieron 55 kg (175,0 mol) del compuesto de fórmula (I) en una mezcla de 200 kg de metanol y 30 kg de agua, se mezclaron con 17,8 kg (175,9 mmol) de trietilamina, se calentaron hasta 60 °C, se agitaron posteriormente durante aproximadamente 1 h y se filtraron en caliente para la separación de partes constituyentes no disueltas. La torta de filtro se lavó con 15 kg de metanol (60 °C). A los filtrados combinados se dosificaron lentamente a 60 °C 18,7 kg (210,4 mmol) de solución de hidróxido de sodio al 45 % y se añadieron 5 kg de metanol. Se añadieron 0,12 kg de 1-[6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirazol-5-olato de sodio como cristales de inoculación, la mezcla se agitó posteriormente a 60 °C durante 1 h y se enfrió durante aproximadamente 2 h hasta 24 °C. A esta temperatura se agitó la mezcla durante 8 h, a continuación se enfrió durante aproximadamente 1 h hasta 0 °C y se filtró en porciones a través de una centrifuga. La torta de filtro se lavó en total con una mezcla de 24 kg de agua y 168 kg de metanol así como en cada caso aproximadamente 23 kg de metanol y se secó en total en una secadora de bolas a 40 °C a vacío durante 8 h. Rendimiento: 57,6 kg (97,9 % d. t.) del compuesto de fórmula (II); 100 % en peso, 99,9 % en superficie.

RMN-¹H (500,13 MHz, d₆-DMSO): 8,98 ppm (d, 1H, 1,4 Hz), 8,72 ppm (s, 1H), 8,68 ppm (s, 1H), 8,64 ppm (d, 1H, 1,4 Hz), 7,77 ppm (s, 1H), 4,00 - 4,25 ppm (m, 8H).

Ejemplo 27

Se suspendieron 12,4 g (39,5 mmol) del compuesto de fórmula (I) en una mezcla de 63 ml de metanol y 7 ml de agua, se mezclaron con 4,0 g (39,6 mmol) de trietilamina y se calentaron hasta 60 °C. Se dosificaron 4,2 g (47,4 mmol) de solución de hidróxido de sodio al 45 % lentamente a 60 °C. Tras la adición de cristales de inoculación se enfrió la mezcla hasta 50 °C, se agitó a esta temperatura durante 1 h y a continuación se enfrió lentamente hasta aprox. 5 °C. La suspensión obtenida se filtró, la torta de filtro se lavó dos veces con en cada caso aproximadamente 4 ml de metanol/agua (9:1 v/v) y se secó a 40 °C a vacío durante 16 h. Rendimiento: 13,1 g (98,7 % d. t.) del compuesto de fórmula (II); 100 % en peso, 99,9 % en superficie.

Ejemplo 28

Se suspendieron 12,4 g (39,5 mmol) del compuesto de fórmula (I) en una mezcla de 63 ml de metanol y 7 ml de agua, se mezclaron con 4,0 g (39,6 mmol) de trietilamina y se calentaron hasta 60 °C. La solución así obtenida se dosificó a una solución de 1,9 g (47,4 mmol) de hidróxido de sodio en 50 ml de metanol a 60 °C durante aproximadamente 30 min. Tras la adición de cristales de inoculación se enfrió la mezcla hasta 50 °C, se agitó a esta temperatura durante 1 h y a continuación se enfrió lentamente hasta aprox. °C. La suspensión obtenida se filtró, la torta de filtro se lavó dos veces con en cada caso aproximadamente 10 ml de metanol/agua (9:1 v/v) y se secó a 40 °C a vacío durante 18 h. Rendimiento: 12,7 g (95,4 % d. t.) del compuesto de fórmula (II); 100 % en peso, 99,9 % en superficie.

Ejemplo 29

Se suspendieron 12,4 g (39,5 mmol) del compuesto de fórmula (I) en una mezcla de 63 ml de metanol y 7 ml de agua, se mezclaron con 4,0 g (39,6 mmol) de trietilamina y se calentaron hasta 60 °C. La solución así obtenida se dosificó a 8,5 g (47,4 mmol) de solución metanólica de metilato de sodio (al 30 %) en 50 ml de metanol a 60 °C durante aproximadamente 30 min. Tras la adición de cristales de inoculación se enfrió la mezcla hasta 50 °C, se agitó a esta temperatura durante 1 h y a continuación se enfrió lentamente hasta aprox. 5 °C. La suspensión obtenida se filtró, la torta de filtro se lavó dos veces con en cada caso aproximadamente 4 ml de metanol/agua (9:1 v/v) y se secó a 40 °C a vacío durante 16 h. Rendimiento: 12,8 g (96,5 % d. t.) del compuesto de fórmula (II); 100 % en peso, 99,9 % en superficie.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de 1-[6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirazol-5-ol (I - forma enol) o bien 2-[6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona (I - forma ceto), **caracterizado porque**

5 a) en la primera etapa se hace reaccionar 1,2,3-triazol (III) con bromoacetato de metilo (IV-Me-Br) o bien bromoacetato de etilo (IV-Et-Br) en presencia de etildiisopropilamina como base en un disolvente en un intervalo de temperatura de 20 a 80 °C para dar los compuestos acetato de metil-1H-1,2,3-triazol-1-ilo (V-Me) y acetato de metil-2H-1,2,3-triazol-1-ilo (VI-Me) o bien los compuestos acetato de etil-1H-1,2,3-triazol-1-ilo (V-Et) y acetato de etil-2H-1,2,3-triazol-1-ilo (VI-Et),

10 b) en la segunda etapa los compuestos acetato de metil-1H-1,2,3-triazol-1-ilo (V-Me) y acetato de metil-2H-1,2,3-triazol-1-ilo (VI-Me) o bien los compuestos acetato de etil-1H-1,2,3-triazol-1-ilo (V-Et) y acetato de etil-2H-1,2,3-triazol-1-ilo (VI-Et), que se encuentran en una proporción de al menos 6:1 uno con respecto a otro, se hacen reaccionar con dimetilacetal de dimetilformamida (XIX-Me) o bien dietilacetal de dimetilformamida (XIX-Et) en un disolvente inerte y se cristalizan a continuación mediante enfriamiento de la solución o mediante separación por destilación del disolvente y adición de un segundo disolvente para dar el acrilato de metil-(2E/Z)-3-(dimetilamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo) (VII-Me) o bien acrilato de etil-(2E/Z)-3-(dimetilamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo) (VII-Et)

y

20 c) en la tercera etapa se hace reaccionar acrilato de metil-(2E/Z)-3-(dimetilamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo) (VII-Me) o bien acrilato de etil-(2E/Z)-3-(dimetilamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo) (VII-Et) con 4-(6-hidrazinopirimidin-4-il)morfolina (XI) en presencia de ácido trifluoroacético en un disolvente inerte y se aísla a continuación el compuesto de fórmula (I).

25 2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** para la preparación de 1-[6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirazol-5-ol (I - forma enol) o bien 2-[6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona (I - forma ceto) se hace reaccionar acrilato de metil-(2E/Z)-3-(dimetilamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo) (VII-Me) o acrilato de etil-(2E/Z)-3-(dimetilamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo) (VII-Et) con 4-(6-hidrazinopirimidin-4-il)morfolina (XI) en presencia de ácido trifluoroacético en un disolvente inerte y posterior adición de trietilamina y se aísla a continuación el compuesto de fórmula (I).

3. Procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado porque** la mezcla de reacción tras la adición de trietilamina se mantiene a una temperatura de 20 a 90 °C.

30 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** la purificación del producto bruto obtenido del compuesto de fórmula (I) se realiza con agua y un ácido con un valor de pH de 4 a 5,5.

35 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** el compuesto así obtenido de fórmula (I) se hace reaccionar en una etapa posterior con hidróxido de sodio o solución acuosa de hidróxido de sodio o metilato de sodio o etilato de sodio o una sal de sodio para dar 1-[6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirazol-5-olato de sodio (II).

40 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se prepara 4-(6-hidrazinopirimidin-4-il)morfolina (XI) porque en la primera etapa se hace reaccionar en primer lugar 4,6-dicloropirimidina (VIII) con hidrato de hidrazina (XII-hidrato) en un disolvente, eventualmente en presencia de una base auxiliar, y se calienta la mezcla de reacción obtenida sin aislamiento de la 4-cloro-6-hidrazinopirimidina (XV) formada en una segunda etapa tras la adición de morfolina (IX) y otra base auxiliar y se aísla el compuesto de fórmula (XI) a continuación tras cristalización.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado porque** la reacción se realiza con trietilamina o etildiisopropilamina como base auxiliar.

45 8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 6 o 7, **caracterizado porque** la reacción se realiza con hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio como base auxiliar adicional.

50 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se prepara acrilato de metil-(2E/Z)-3-(dimetilamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo) (VII-Me) o bien acrilato de etil-(2E/Z)-3-(dimetilamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo) (VII-Et) porque se hacen reaccionar los compuestos acetato de metil-1H-1,2,3-triazol-1-ilo (V-Me) y acetato de metil-2H-1,2,3-triazol-1-ilo (VI-Me) o bien los compuestos acetato de etil-1H-1,2,3-triazol-1-ilo (V-Et) y acetato de etil-2H-1,2,3-triazol-1-ilo (VI-Et), que se encuentran en una proporción de al menos 6:1 uno con respecto a otro, con dimetilacetal de dimetilformamida (XIX-Me) o bien dietilacetal de dimetilformamida (XIX-Et) en un disolvente inerte y se cristalizan a continuación mediante enfriamiento de la solución o mediante separación por destilación del disolvente y adición de un segundo disolvente.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que se preparan los compuestos acetato de metil-1H-1,2,3-triazol-1-ilo (V-Me) y acetato de metil-2H-1,2,3-triazol-1-ilo (VI-Me) o bien los compuestos acetato de etil-1H-1,2,3-triazol-1-ilo (V-Et) y acetato de etil-2H-1,2,3-triazol-1-ilo (VI-Et) porque se hace reaccionar 1,2,3-triazol (III) con bromoacetato de metilo (IV-Me-Br) o bien bromoacetato de etilo (IV-Et-Br) en presencia de etildiisopropilamina como base en un disolvente en un intervalo de temperatura de 20 a 80 °C.
- 5