

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 989**

51 Int. Cl.:
C07D 239/78 (2006.01)
C07D 239/80 (2006.01)
C07D 239/84 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06743106 .4**
96 Fecha de presentación: **02.06.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1893587**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.03.2008**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de dihidroquinazolinás**

30 Prioridad:
15.06.2005 DE 102005027517

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.06.2012

73 Titular/es:
**AICURIS GMBH & CO. KG
FRIEDRICH-EBERT-STRASSE 475
42117 WUPPERTAL, DE**

72 Inventor/es:
**GOOSSEN, Käthe;
KUHN, Oliver;
BERWE, Mathias;
KRÜGER, Joachim y
MILTZER, Hans-Christian**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 383 989 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).

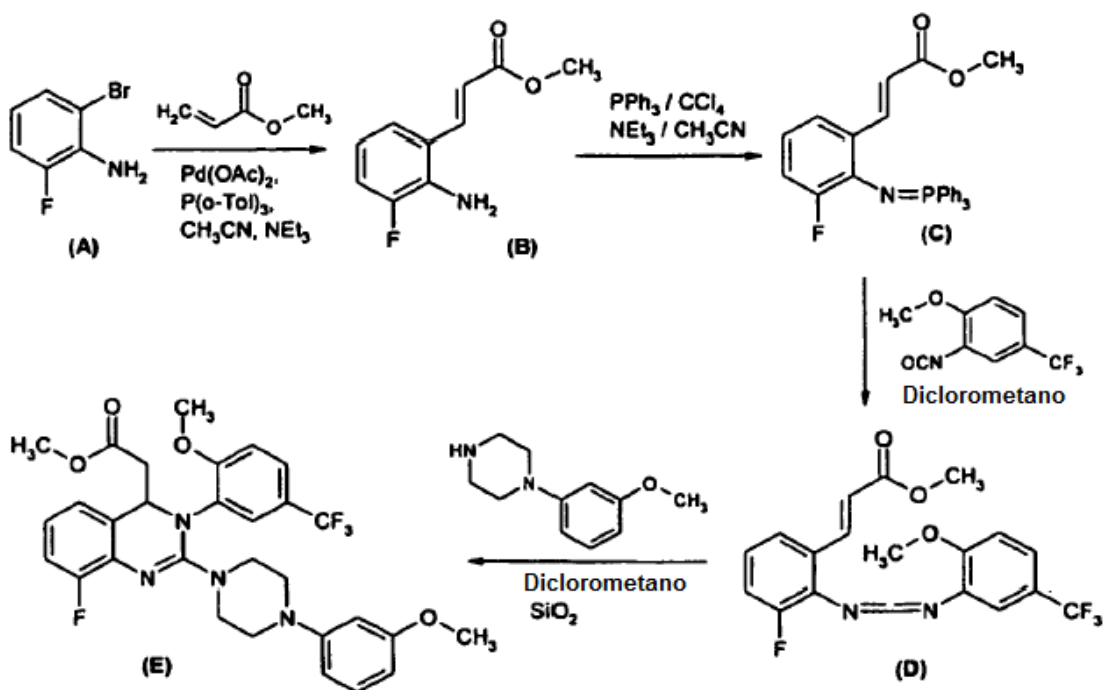
DESCRIPCIÓN

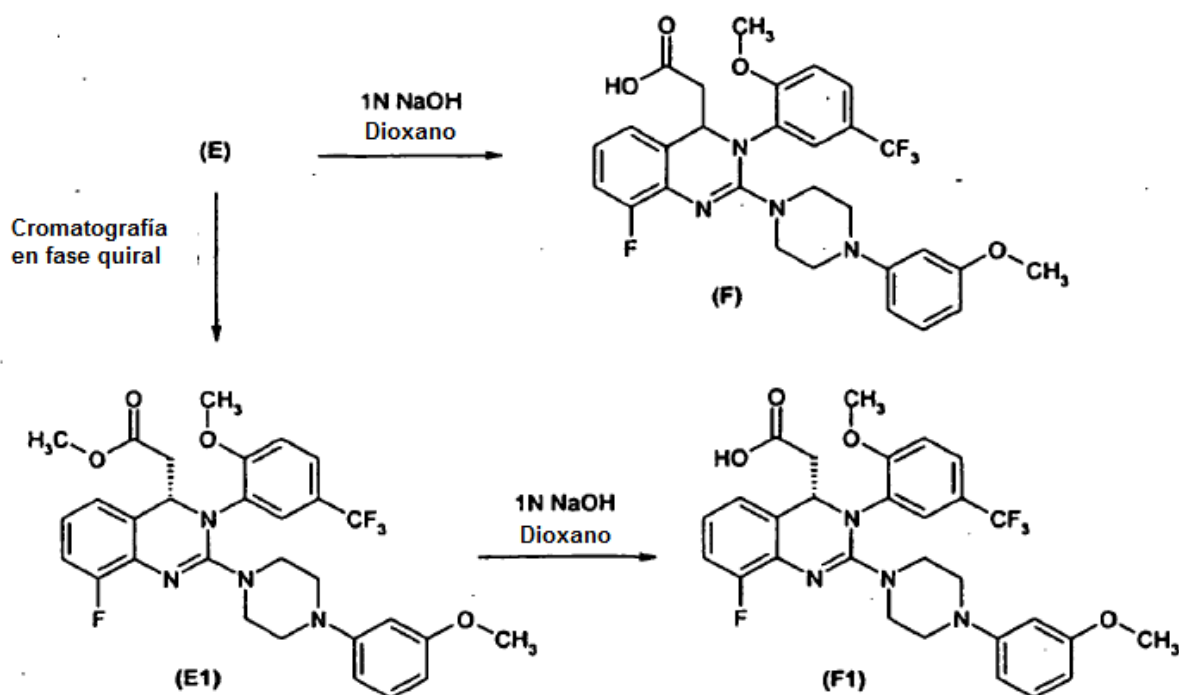
Procedimiento para la preparación de dihidroquinazolinas

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de dihidroquinazolinas que sirven para la producción de fármacos.

- 5 Los compuestos preparados según el procedimiento según la invención son adecuados para su uso como agentes antivirales, en particular contra citomegalovirus, tal como se describe en el documento WO 04/072048 y el documento WO 04/096778. Una síntesis de dihidroquinazolinas se describe en Xin, Z. y col., THL 41 (2000) 1147–1150 y Molina, P. y col., Synthesis, 3 (1998) 283–287.

- 10 La síntesis de las dihidroquinazolinas descrita en esos documentos tiene lugar partiendo de una anilina 2-halosustituída (A), que por medio de acoplamiento de Heck se convierte en un derivado del ácido 2-aminocinámico (B). Mediante la reacción con trifenilfosfina en tetraclorometano se prepara una fosfinimida (C), que a continuación se hace reaccionar con un isocianato con liberación de óxido de trifenilfosfina para dar una carbodiimida (D). Mediante la reacción de la carbodiimida (D) con una amina se genera el éster metílico de dihidroquinazolina (E), que se separa en los enantiómeros mediante cromatografía en una fase quiral. A continuación tiene lugar la saponificación para dar ácido de dihidroquinazolina (F1) en condiciones estándar. Los siguientes esquemas 1 y 2 ilustran la síntesis.

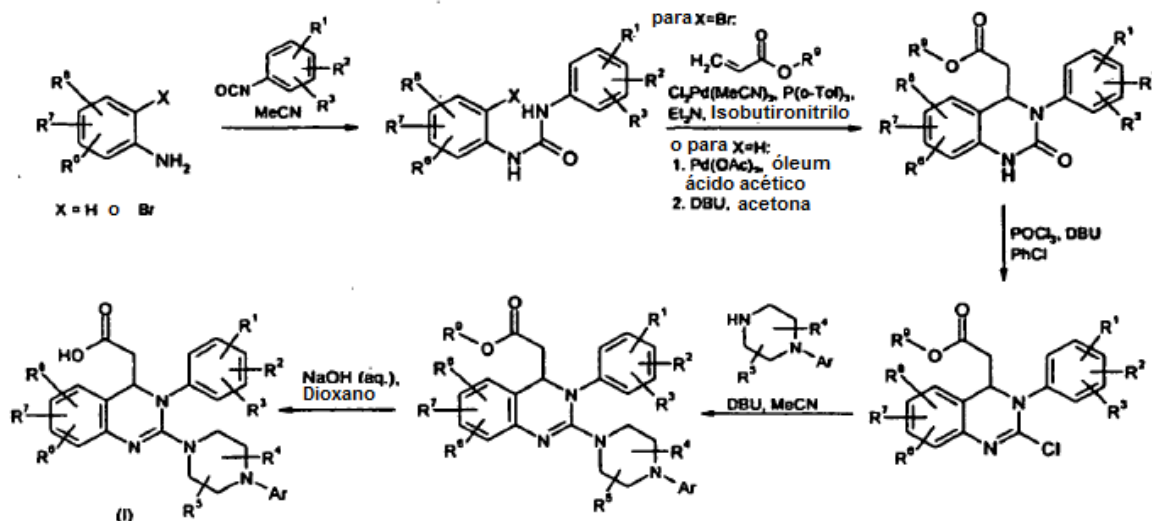
Esquema 1:

Esquema 2:

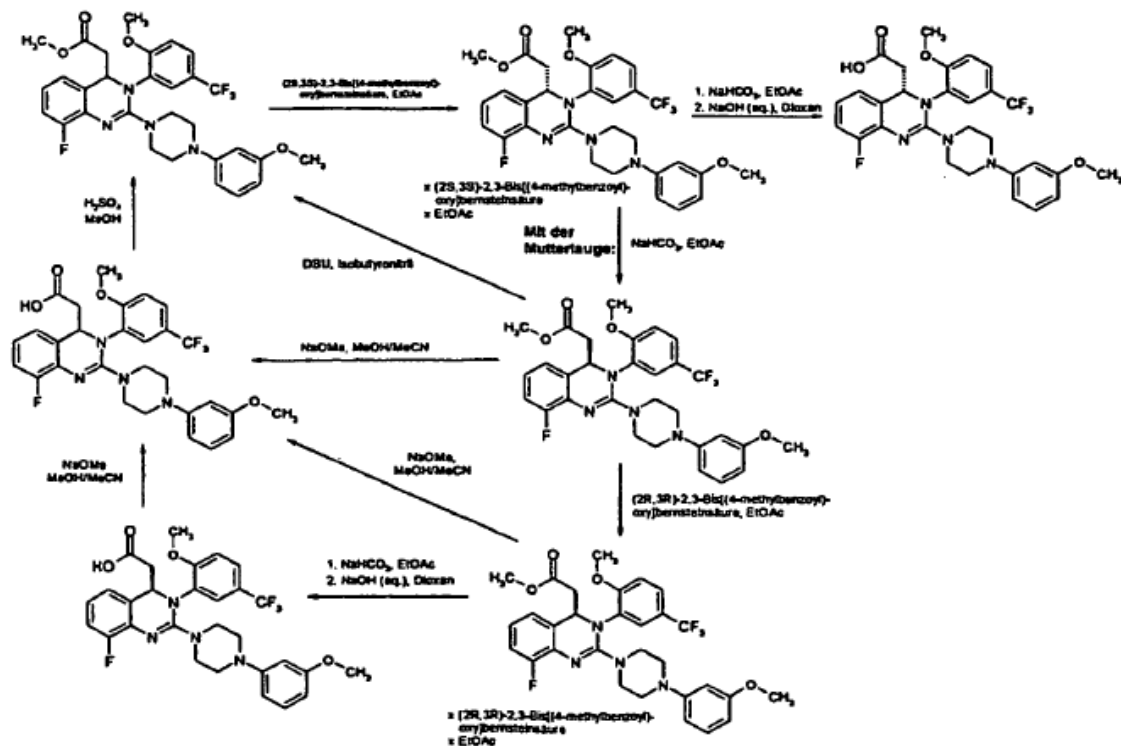
Las etapas de reacción descritas anteriormente, en el caso de la realización a escala industrial, entrañan claros riesgos, y generan productos secundarios, así como cantidades estequiométricas de productos de desecho orgánicos. Con la fosfonimida (C) y la carbodiimida (D) se generan durante la secuencia de reacción etapas intermedias con funcionalidades altamente reactivas, que llevan en medida considerable a productos secundarios. Los productos secundarios pueden separarse sólo mediante purificación cromatográfica muy costosa o mediante un procedimiento de extracción costoso. Además, durante la reacción del compuesto de fórmula (C) para dar el compuesto de fórmula (D) se genera óxido de trifenilfosfina en cantidades estequiométricas, que se separa del producto deseado mediante cromatografía en un procedimiento costoso. Una cromatografía es especialmente desventajosa en el caso de la síntesis de compuestos a escala industrial, dado que ésta requiere mucho tiempo y trabajo y consume mayores cantidades de disolvente. La separación de enantiómeros del compuesto de fórmula (E) tiene lugar en un procedimiento costoso mediante cromatografía en una fase quiral, produciéndose el enantiómero R no deseado como producto de desecho. El objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento que pueda aplicarse industrialmente para la preparación de una dihidroquinazolina de fórmula (I), en particular de ácido (S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il]acético, en el que se eviten las desventajas de las etapas de procedimiento anteriores, conocidas por el estado de la técnica y en el que no se produzca ningún enantiómero R no deseado como producto de desecho.

Este objetivo se consigue según la presente invención, tal como sigue. Los siguientes esquemas 3 y 4 ilustran las etapas de reacción individuales.

Esquema 3:



Esquema 4:



5 Sorprendentemente se descubrió ahora que los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante el procedimiento según la invención, es decir mediante la reacción de la anilina 2-halosustituida con un isocianato y una reacción de Heck posterior con éster alifílico del ácido acrílico, preferentemente éster metílico del ácido acrílico, y que con ello puede evitarse una fosfinimida y una carbodiimida como etapas intermedias o la generación de cantidades estequiométricas de óxido de trifenilfosfina.

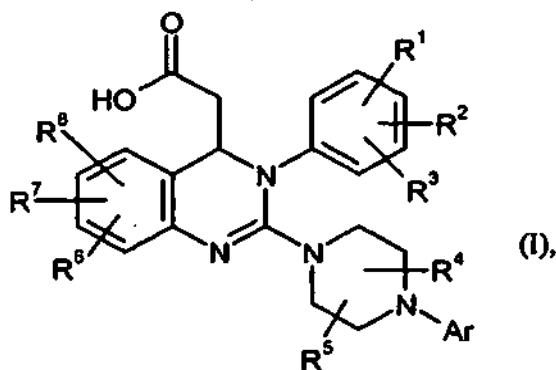
10 Además se descubrió sorprendentemente que los compuestos de las etapas intermedias forman cristales y que pueden purificarse mediante cristalización sin cromatografía o extracción, con lo que se hace posible la aplicación industrial de estas etapas de procedimiento.

Además se descubrió sorprendentemente, el elemento constructivo éster metílico del ácido {8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-4-il}acético puede sintetizarse de forma eficaz a través de una orto-paladación. A este respecto se hace reaccionar N-(2-fluorofenil)-N'-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]urea con acrilato de metilo y un agente oxidante en presencia de un ácido para dar (2E)-3-{3-fluoro-2-[[[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]-amino]fenil}acrilato de metilo. Después tiene lugar el cierre de anillo para dar la tetrahidroquinazolina en condiciones de reacción básicas.

Además se descubrió sorprendentemente que el éster alquílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético, preferentemente el éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético, pueden separarse en los enantiómeros mediante cristalización con ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico.

Además se descubrió sorprendentemente que el enantiómero R de los ésteres alquílicos del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético, preferentemente del éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético, tras la saponificación del éster alquílico o metílico pueden racemizarse básicamente en las etapas del ácido y pueden separarse tras una nueva esterificación mediante cristalización con ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)-oxi]succínico, con lo que se aumenta el rendimiento total en enantiómero S.

En detalle, el procedimiento según la invención comprende para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



en la que

Ar representa arilo, pudiendo estar el arilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por alquilo, alcoxilo, formilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, aminocarbonilo y nitro, pudiendo estar el alquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, amino, alquilamino, hidroxilo y arilo, o dos de los sustituyentes en el arilo junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un 1,3-dioxolano, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano y un tercer sustituyente dado el caso presente se selecciona independientemente de los mismos del grupo mencionado,

R¹ representa hidrógeno, amino, alquilo, alcoxilo, alquilamino, alquiltio, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo,

R² representa hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alquiltio, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo,

R³ representa amino, alquilo, alcoxilo, alquilamino, alquiltio, ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilsulfonilo o alquilaminosulfonilo

o uno de los restos R¹, R² y R³ representa hidrógeno, alquilo, alcoxilo, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo y los otros dos junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un 1,3-dioxolano, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano,

R⁴ representa hidrógeno o alquilo,

R⁵ representa hidrógeno o alquilo

o los restos R⁴ y R⁵ en el anillo de piperazina están unidos a átomos de carbono directamente opuestos y forman un puente de metileno dado el caso sustituido con 1 a 2 grupos metilo,

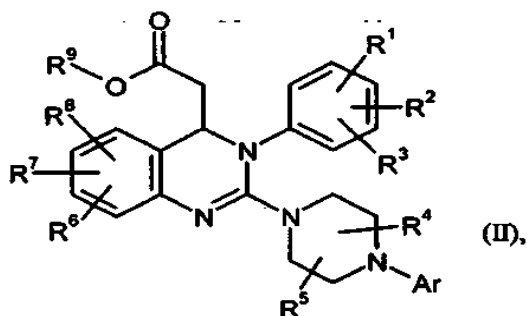
R⁶ representa hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alquiltio, formilo, carboxilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o nitro,

R⁷ representa hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alquiltio, formilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o nitro

5 y

R⁸ representa hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alquiltio, formilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o nitro,

la saponificación del éster de un compuesto de fórmula (II)



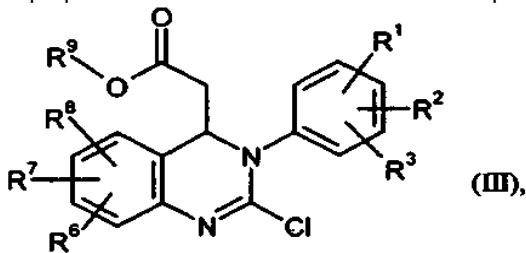
10 en la que

Ar, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado indicado anteriormente, y

R⁹ representa alquilo C₁-C₄,

con una base o un ácido.

El compuesto de fórmula (II) puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (III)



15

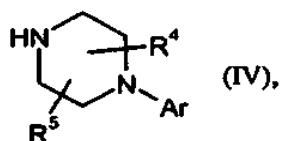
en la que

R¹, R², R³, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado indicado anteriormente, y

R⁹ representa alquilo C₁-C₄,

en presencia de una base

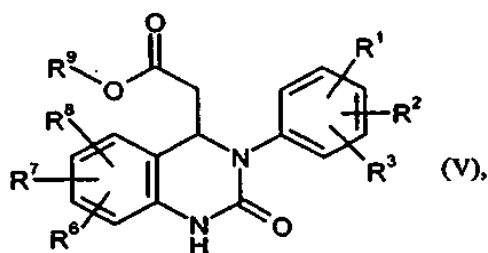
20 con un compuesto de fórmula (IV)



en la que

Ar, R⁴ y R⁵ tienen el significado indicado anteriormente.

El compuesto de fórmula (III) puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (V)



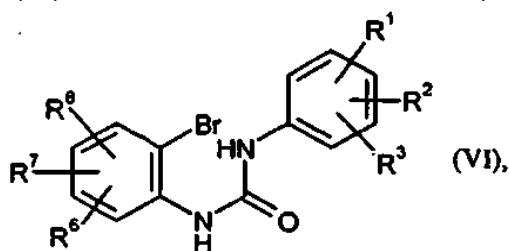
en la que

R^1, R^2, R^3, R^6, R^7 y R^8 tienen el significado indicado anteriormente, y

R^9 representa alquilo C_1-C_4 ,

- 5 con oxiclورو de fósforo, triclورو de fósforo o pentaclورو de fósforo en presencia de una base.

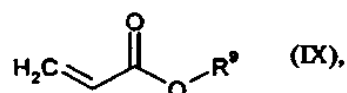
El compuesto de fórmula (V) puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VI)



en la que

R^1, R^2, R^3, R^6, R^7 y R^8 tienen el significado indicado anteriormente,

- 10 con un compuesto de fórmula



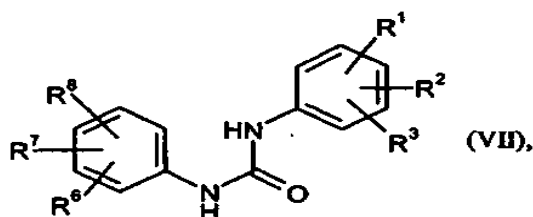
en la que

R^9 representa alquilo C_1-C_4 ,

en presencia de un catalizador de paladio y una base.

- 15 Los compuestos de fórmulas (IV), (VI) y (IX) son en sí conocidos para el experto o pueden prepararse según procedimientos habituales conocidos de la bibliografía.

En un procedimiento alternativo un compuesto de fórmula (V) puede prepararse haciéndose reaccionar un compuesto de fórmula (VII)

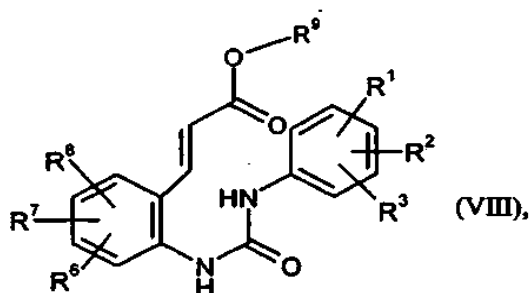


- 20 en la que

R^1, R^2, R^3, R^6, R^7 y R^8 tienen el significado indicado anteriormente,

en la primera etapa con un compuesto de fórmula (IX) en ácido acético en presencia de un catalizador de paladio, de

un agente oxidante y de un ácido para dar un compuesto de fórmula (VIII)



en la que

R¹, R², R³, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado indicado anteriormente, y

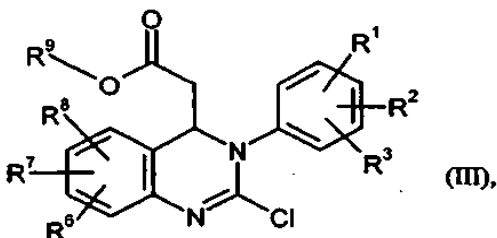
5 R⁹ representa alquilo C₁-C₄,

y en la segunda etapa con una base para dar un compuesto de fórmula (V).

Los compuestos de fórmula (VII) son en sí conocidos para el experto o pueden prepararse según procedimientos habituales conocidos de la bibliografía.

10 Según una forma de realización preferida de la presente invención, en el procedimiento de síntesis el resto R⁹ en los compuestos de fórmulas (I), (III), (V), (VIII) y (IX) representa metilo.

Además la presente invención comprende compuestos de fórmula (III)



en la que

R¹, R², R³, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado indicado anteriormente, y

15 R⁹ representa alquilo C₁-C₄.

Se prefieren compuestos de fórmula (III) en la que R⁹ representa metilo.

Además la presente invención comprende compuestos de fórmula (V)



en la que

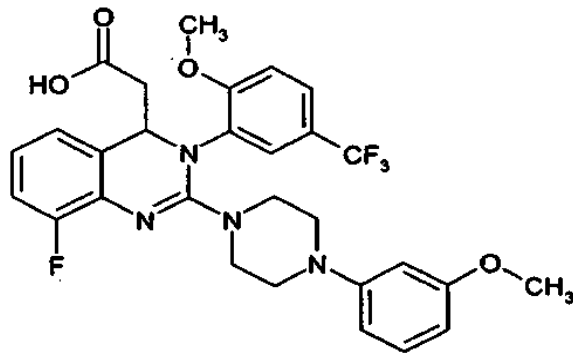
20 R¹, R², R³, R⁷ y R⁸ tienen el significado indicado anteriormente, R⁶ representa alquilo, alcoxilo, alquiltio, formilo, carboxilo, aminocarboxilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, trifluometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o nitro, y

R⁹ representa alquilo C₁-C₄.

Se prefieren compuestos de fórmula (V) en la que R⁹ representa metilo.

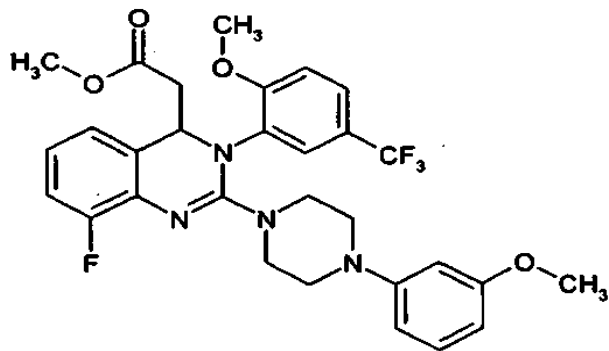
Según una forma de realización especialmente preferida de la presente invención el compuesto de fórmula (I) es el siguiente:

- 5 ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético



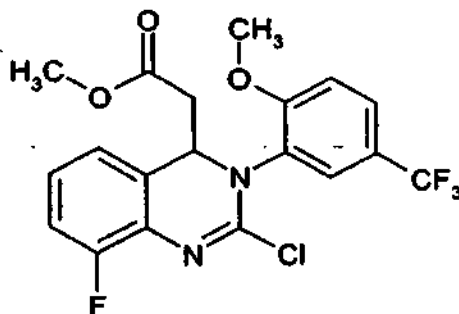
Según una forma de realización especialmente preferida de la presente invención el compuesto de fórmula (II) es el siguiente:

- 10 éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético



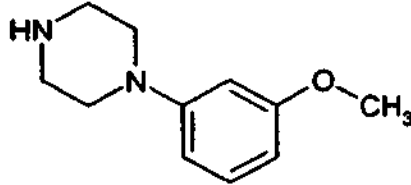
Según una forma de realización especialmente preferida de la presente invención el compuesto de fórmula (III) es el siguiente:

éster metílico del ácido 2-cloro-8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético



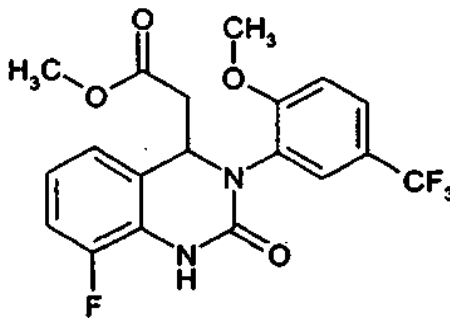
Según una forma de realización especialmente preferida de la presente invención el compuesto de fórmula (IV) es el siguiente:

1-(3-metoxifenil)piperazina



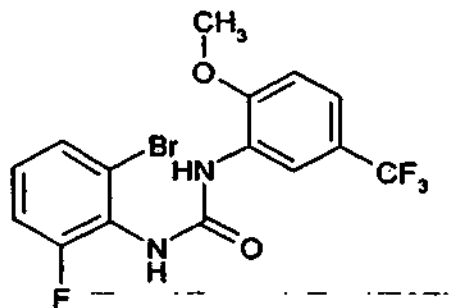
5 Según una forma de realización especialmente preferida de la presente invención el compuesto de fórmula (V) es el siguiente:

éster metílico del ácido {8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-4-il}acético



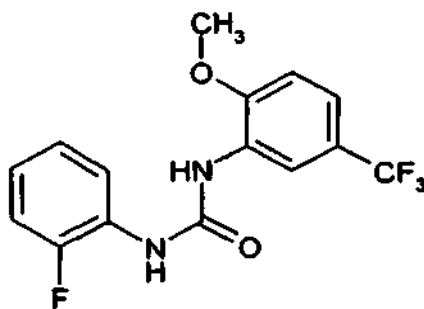
10 Según una forma de realización especialmente preferida de la presente invención el compuesto de fórmula (VI) es el siguiente:

N-(2-bromo-6-fluorofenil)-N'-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]urea



15 Según una forma de realización especialmente preferida de la presente invención el compuesto de fórmula (VII) es el siguiente:

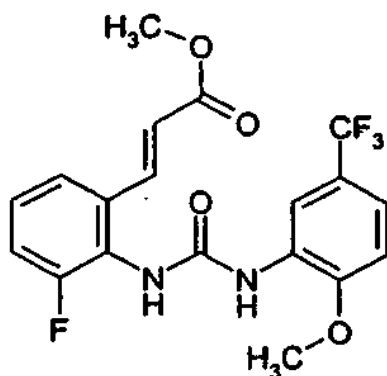
N-(2-fluorofenil)-N'-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]urea



Según una forma de realización especialmente preferida de la presente invención el compuesto de fórmula (VIII) es el siguiente:

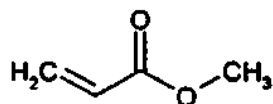
(2E)-3-{3-fluoro-2-[[[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenil}-acrilato de metilo

5



Según una forma de realización especialmente preferida de la presente invención el compuesto de fórmula (IX) es el siguiente:

éster metílico del ácido acrílico



- 10 La saponificación del éster de un compuesto de fórmula (II) para dar un compuesto de fórmula (I) tiene lugar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (II) con una base en un disolvente inerte, en un intervalo de temperatura de 18 °C hasta el reflujo del disolvente, preferentemente a de 18 a 50 °C, de manera especialmente preferente a de 20 a 30 °C, a presión normal, en el plazo de por ejemplo de 0,5 a 10 horas, preferentemente en el
- 15 plazo de 1 a 5 horas. Las bases son por ejemplo hidróxidos alcalinos tales como hidróxido de sodio, de litio o de potasio, o carbonatos alcalinos tales como carbonato de cesio, carbonato de sodio o de potasio, o alcoholatos tales como metanolato de sodio o de potasio o etanolato de sodio o de potasio, encontrándose la base dado el caso en disolución acuosa.

Disolventes inertes por ejemplo éteres tales como 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol o terc-butanol, o agua, o mezclas de disolventes.

20

Se prefiere hidróxido de sodio en agua y dioxano.

La saponificación del éster de un compuesto de fórmula (II) para dar un compuesto de fórmula (I) tiene lugar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un ácido en un disolvente en presencia de agua, en un intervalo de temperatura de 18 °C hasta el reflujo del disolvente, preferentemente a de 18 a 50 °C, de manera especialmente preferente a de 20 a 30 °C, a presión normal, en el plazo de por ejemplo 0,5 a 48 horas,

25

preferentemente en el plazo de 5 a 24 horas.

Los ácidos en un disolvente son por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico en dioxano o tetrahidrofurano.

Se prefiere ácido clorhídrico en dioxano.

- 5 La síntesis de un compuesto de fórmula (II) a partir de un compuesto de fórmula (III) y de un compuesto de fórmula (IV) en presencia de una base tiene lugar en un disolvente inerte, en un intervalo de temperatura de 40 °C hasta el reflujo del disolvente, preferentemente a reflujo del disolvente, a presión normal, en el plazo de por ejemplo 5 a 48 horas, preferentemente en el plazo de 10 a 24 horas.

- 10 Las bases son por ejemplo amidas tales como amida de sodio, bis-(trimetilsilil)amida de litio o diisopropilamida de litio, o bases de amina tales como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1-(3-metoxifenil)piperazina o trietilamina, u otras bases tales como terc-butolato de potasio o hidruro de sodio.

Los disolventes inertes son por ejemplo clorobenceno o éteres tales como 1,2-dimetoxietano, dioxano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter.

Se prefiere DBU en dioxano.

- 15 La reacción de un compuesto de fórmula (V) para dar un compuesto de fórmula (III) tiene lugar mediante reacción de un compuesto de fórmula (V) con oxiclورو de fósforo, tricloruro de fósforo o pentaclورو de fósforo, se prefiere oxiclورو de fósforo, en presencia de una base en un disolvente inerte, en un intervalo de temperatura de 40 °C hasta el reflujo del disolvente, preferentemente a reflujo del disolvente, a presión normal, en el plazo de por ejemplo 5 a 48 horas, preferentemente en el plazo de 10 a 24 horas.

- 20 Las bases son por ejemplo aminas tales como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), piridina o trietilamina, o amidas tales como amida de sodio, bis-(trimetilsilil)amida de litio o diisopropilamida de litio, u otras bases tales como terc-butolato de potasio.

Disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno o clorobenceno.

Se prefiere DBU en clorobenceno.

- 25 La reacción de un compuesto de fórmula (VI) para dar un compuesto de fórmula (V) tiene lugar mediante reacción de un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (IX) en presencia de un catalizador de paladio y de una base en un disolvente inerte, en un intervalo de temperatura de 40 °C hasta el reflujo del disolvente, preferentemente a reflujo del disolvente, a presión normal, en el plazo de por ejemplo 5 a 48 horas, preferentemente en el plazo de 10 a 24 horas.

- 30 Catalizadores de paladio son por ejemplo cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), tetrakis-(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(tris-(o-tolil)fosfina)paladio (II) o un catalizador de paladio preparado a partir de bis(acetonitril)dicloropaladio o acetato de paladio (II) y un ligando, por ejemplo tris-(o-tolil)fosfina, trifenilfosfina o difenilfosfinoferroceno.

- 35 Bases son por ejemplo 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), trietilamina o diisopropiletilamina. Los disolventes inertes son por ejemplo éteres tales como 1,2-dimetoxietano, dioxano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, xileno o tolueno, u otros disolventes tales como isobutironitrilo, acetonitrilo, nitrobenceno, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidona.

Se prefiere un catalizador de paladio preparado a partir de bis(acetonitril)dicloropaladio y tris-(o-tolil)fosfina y trietilamina en isobutironitrilo.

- 40 La reacción de un compuesto de fórmula (VII) para dar un compuesto de fórmula (VIII) tiene lugar mediante reacción de un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (IX) en ácido acético en presencia de un catalizador de paladio, de un agente oxidante y de un ácido, en un intervalo de temperatura de 0 °C a 50 °C, preferentemente a temperatura ambiente, a presión normal, en el plazo de por ejemplo 5 a 48 horas, preferentemente en el plazo de 10 a 24 horas.

- 45 Catalizadores de paladio son por ejemplo sales de paladio tales como cloruro de paladio (II), acetilacetato de paladio (II), acetato de paladio (II) o tetracloropaladato de sodio, se prefiere acetato de paladio (II).

Agente oxidantes son por ejemplo p-benzoquinona o peróxidos tales como por ejemplo peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de terc-butilo o perborato de sodio, o trióxido de azufre complejo de piridina, dióxido de manganeso, 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ), peroxodisulfato de sodio u óleum (ácido sulfúrico fumante), se prefiere p-benzoquinona, peroxodisulfato de sodio u óleum (ácido sulfúrico fumante) y se prefiere especialmente preferente óleum.

- 50

Ácidos son por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico o ácidos bencenosulfónicos sustituidos, tales como por ejemplo ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico o ácido 4-nitrobencenosulfónico, o ácido sulfúrico concentrado en forma de óleum, se prefiere ácido trifluorometanosulfónico o ácido sulfúrico en forma de óleum, se prefiere especialmente óleum.

- 5 La reacción de un compuesto de fórmula (VIII) para dar un compuesto de fórmula (V) tiene lugar mediante reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con una base en un disolvente inerte, en un intervalo de temperatura de 40 °C hasta el reflujo del disolvente, preferentemente a reflujo del disolvente, a presión normal, en el plazo de por ejemplo 1 a 48 horas, preferentemente en el plazo de 2 a 14 horas.

- 10 Bases son por ejemplo carbonatos alcalinos tales como carbonato de cesio, carbonato de sodio o carbonato de potasio, 1,8-diazabi-ciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), trietilamina o diisopropiletilamina, se prefiere carbonato de potasio o DBU.

- 15 Disolventes inertes son por ejemplo éteres tales como 1,2-dimetoxietano, dioxano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, o hidrocarburos tales benceno, xileno o tolueno, o cetonas tales acetona o metilisobutilcetona (MIBK), u otros disolventes tales como isobutironitrilo, acetonitrilo, clorobenceno, nitrobenceno, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona o tetrahidrotiofen-1,1-dióxido (sulfolano), se prefiere acetona.

- 20 Además la presente invención comprende un procedimiento para la separación de enantiómeros de éster alquílico (C₁-C₄) del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético y aislamiento de éster alquílico (C₁-C₄) del ácido (S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-di-hidroquinazolin-4-il}acético, caracterizado porque el éster racémico se cristaliza con ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoi)oxi]succínico. La cristalización tiene lugar en un intervalo de temperatura de 0 a 25 °C en acetato de etilo. La sal del enantiómero S precipita en primer lugar en la disolución.

- 25 Se prefiere un procedimiento para la separación de enantiómeros de éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-di-hidroquinazolin-4-il}acético y aislamiento de éster metílico del ácido (S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-di-hidroquinazolin-4-il}acético, caracterizado porque el éster racémico se cristaliza con ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoi)oxi]succínico. La cristalización tiene lugar en un intervalo de temperatura de 0 a 25 °C en acetato de etilo. La sal del enantiómero S precipita en primer lugar en la disolución.

- 30 Además la presente invención comprende los ésteres alquílicos (C₁-C₄) del ácido (S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-di-hidroquinazolin-4-il}acético - sales del ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoi)oxi]succínico.

- 35 Además la presente invención comprende el éster metílico del ácido (S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-di-hidroquinazolin-4-il}acético - sal del ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoi)oxi]succínico.

- 40 Además la presente invención comprende un procedimiento para la racemización de éster alquílico (C₁-C₄) del ácido (R)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético, caracterizado porque en la primera etapa se saponifica el éster alquílico para dar el ácido, en la segunda etapa se racemiza el ácido con metilato de sodio o etilato de sodio y en la tercera etapa se hace reaccionar el ácido de nuevo para dar el éster alquílico.

- 45 Se prefiere un procedimiento para la racemización de éster metílico del ácido (R)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-di-hidroquinazolin-4-il}acético, caracterizado porque en la primera etapa se saponifica el éster metílico para dar el ácido, en la segunda etapa se racemiza el ácido con metilato de sodio o etilato de sodio y en la tercera etapa se hace reaccionar el ácido de nuevo para dar el éster metílico.

- 50 La saponificación en la primera etapa con un ácido o una base tiene lugar en las mismas condiciones de reacción que la saponificación del éster de un compuesto de fórmula (II) para dar un compuesto de fórmula (I). La racemización en la segunda etapa tiene lugar calentando el ácido con metilato de sodio o etilato de sodio, usándose preferentemente al menos 2 equivalentes de base y usándose metilato de sodio o etilato de sodio dado el caso en una disolución alcohólica, en un disolvente a reflujo, a presión normal, durante por ejemplo de 36 a 72 horas, preferentemente durante de 50 a 70 horas.

- 55 Disolventes son por ejemplo éteres tales como 1,2-dimetoxietano, dioxano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, xileno o tolueno, u otros disolventes tales como isobutironitrilo, acetonitrilo o dimetilsulfóxido, se prefiere acetonitrilo.

La esterificación en la tercera etapa tiene lugar por ejemplo mediante la reacción del ácido con ácido sulfúrico en

metanol o en otro alcohol a reflujo, a presión normal, durante por ejemplo de 12 a 48 horas, preferentemente durante de 20 a 30 horas.

Los compuestos descritos en el contexto del procedimiento según la invención pueden encontrarse también en forma de sus sales, solvatos o solvatos de las sales.

5 Los compuestos descritos en el contexto del procedimiento según la invención pueden existir, en función de su estructura, en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). El procedimiento según la invención comprende por lo tanto también la preparación y el uso de los enantiómeros o diastereómeros y sus mezclas respectivas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse los constituyentes individuales de forma estereoisomérica de manera conocida por el experto.

10 Los compuestos descritos en el contexto del procedimiento según la invención pueden encontrarse, en función de la estructura, también en forma de sus tautómeros.

Como sales se prefieren en el contexto de la invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos preparados y usados en el procedimiento según la invención.

15 Sales fisiológicamente inocuas de los compuestos preparados y usados en el procedimiento según la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carbónicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

20 Sales fisiológicamente inocuas de los compuestos preparados y usados en el procedimiento según la invención comprenden también sales de bases habituales, tales como a modo de ejemplo y preferentemente sales de metal alcalino (por ejemplo sales de sodio y sales de potasio), sales alcalinotérricas (por ejemplo sales de calcio y sales de magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco u aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, tales como a modo de ejemplo y preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, dihidroabietilamina, arginina, lisina, etilendiamina y metilpiperidina.

25 Como solvatos se denomina en el contexto de la invención aquellas formas de los compuestos preparados y usados en el procedimiento según la invención que, en estado sólido o líquido, forman un complejo mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de los solvatos, en los que tiene lugar la coordinación con agua.

30 En el contexto de la presente invención de forma racémica significa que los compuestos no se encuentran en forma enantioméricamente pura, es decir los compuestos se encuentra como mezclas de enantiómero (S) y enatiómero (R). A este respecto la relación de enantiómero (S) con respecto a enantiómero (R) es variable. Se prefiere una mezcla de enantiómero (S) con respecto a enantiómero (R) de 1:1. En el contexto de la presente invención los sustituyentes, siempre que no se especifique lo contrario, tienen el siguiente significado:

35 Alquilo en sí y "alc" y "alquil" en alcoxilo, alquilamino, alquiltio, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alcoxicarbonilo y alquilaminosulfonilo representan un resto alquilo lineal o ramificado por regla general con 1 a 6 ("alquilo C₁-C₆"), preferentemente de 1 a 4, de manera especialmente preferente de 1 a 3 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferentemente representan metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

40 Alcoxilo representa a modo de ejemplo y preferentemente metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, terc-butoxilo, n-pentoxilo y n-hexoxilo.

45 Alquilamino representa un resto alquilamino con uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente entre sí), a modo de ejemplo y preferentemente representa metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, terc-butilamino, n-pentilamino, n-hexilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-isopropil-N-n-propilamino, N-t-butil-N-metilamino, N-etil-N-n-pentilamino y N-n-hexil-N-metilamino. Alquilamino C₁-C₃ representa por ejemplo un resto monoalquilamino con 1 a 3 átomos de carbono o representa un resto dialquilamino con en cada caso de 1 a 3 átomos de carbono por sustituyente alquilo.

Alquiltio representa a modo de ejemplo y preferentemente metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, terc-butiltio, n-pentiltio y n-hexiltio.

50 Alquilcarbonilo representa a modo de ejemplo y preferentemente metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo y n-hexilcarbonilo.

Alquilsulfonilo representa a modo de ejemplo y preferentemente metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, n-pentilsulfonilo y n-hexilsulfonilo.

Alcoxicarbonilo representa a modo de ejemplo y preferentemente metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, n-pentoxicarbonilo y n-hexoxicarbonilo.

Alquilaminosulfonilo representa un resto alquilaminosulfonilo con uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente entre sí), a modo de ejemplo y preferentemente representa metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, *n*-propilaminosulfonilo, isopropilaminosulfonilo, *terc*-butilaminosulfonilo, *n*-pentilaminosulfonilo, *n*-hexilaminosulfonilo, *N,N*-dimetilaminosulfonilo, *N,N*-dietilaminosulfonilo, *N*-etil-*N*-metilaminosulfonilo, *N*-metil-*N*-*n*-propilaminosulfonilo, *N*-isopropil-*N*-*n*-propilaminosulfonilo, *N*-*terc*-butil-*N*-metilaminosulfonilo, *N*-etil-*N*-*n*-pentilamino-sulfonilo y *N*-*n*-hexil-*N*-metilaminosulfonilo. Alquilaminosulfonilo C₁-C₃ representa por ejemplo un resto monoalquilaminosulfonilo con de 1 a 3 átomos de carbono o representa un resto dialquilaminosulfonilo con en cada caso de 1 a 3 átomos de carbono por sustituyente alquilo.

Arilo representa un resto mono- o biccíclico aromático, carbocíclico por regla general con de 6 a 10 átomos de carbono; a modo de ejemplo y preferentemente representa fenilo y naftilo.

Halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo.

La presente invención se describe en detalle a continuación por medio de ejemplos preferidos no limitantes y ejemplos de comparación. Siempre que no se indique lo contrario, todos los datos de cantidades se refieren a porcentajes en peso.

Ejemplos de realización

Índice de abreviaturas:

ACN	acetonitrilo
API-ES-pos.	ionización a presión atmosférica, electropulverización, positiva (en EM)
API-ES-neg.	ionización a presión atmosférica, electropulverización, negativa (en EM)
aprox.	aproximadamente
Cl, NH ₃	ionización química (con amoniaco)
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DMSO	dimetilsulfóxido
ESTD	estandarización externa
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta presión (<i>high pressure liquid chromatography</i>)
conc.	concentrado
MIBK	metilisobutilcetona
min.	minutos
EM	espectroscopía de masas
RMN	espectroscopía de resonancia nuclear (<i>nuclear magnetic resonance spectroscopy</i>)
R _T	tiempo de retención (en HPLC)
VTS	estufa de secado a vacío

Métodos generales de HPLC:

Método 1 (HPLC): Instrumento: HP 1050 con detección de longitud de onda múltiple; Columna: Phenomenex-Prodigy ODS (3) 100A, 150 mm x 3 mm, 3 μm; Eluyente A: (1,0 g de KH₂PO₄ + 1,0 ml de H₃PO₄) / l de agua, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0 min. 10 % de B, 25 min. 80 % de B, 35 min. 80 % de B; Flujo: 0,5 ml/min.; Temp.: 45 °C; Detección UV: 210 nm.

Método 2 (HPLC): Instrumento: HP 1050 con detección de longitud de onda variable; Columna: Chiral AD-H, 250 mm x 4,6 mm, 5 μm; Eluyente A: *n*-heptano + 0,2 % de dietilamina, Eluyente B: isopropanol + 0,2 % de dietilamina; Gradiente: 0 min. 12,5 % de B, 30 min. 12,5 % de B; Flujo: 1 ml/min.; Temp.: 25 °C; Detección UV: 250 nm.

Para el enantiómero S se indican valores de e.e. positivos, para el enantiómero R negativos.

Método 3 (HPLC): Instrumento: HP 1050 con detección de longitud de onda variable; Columna: Chiral AD-H, 250 mm x 4,6 mm, 5 μm; Eluyente A: *n*-heptano + 0,2 % de dietilamina, Eluyente B: isopropanol + 0,2 % de dietilamina; Gradiente: 0 min. 25 % de B, 15 min. 25 % de B; Flujo: 1 ml/min.; Temp.: 30 °C; Detección UV: 250 nm.

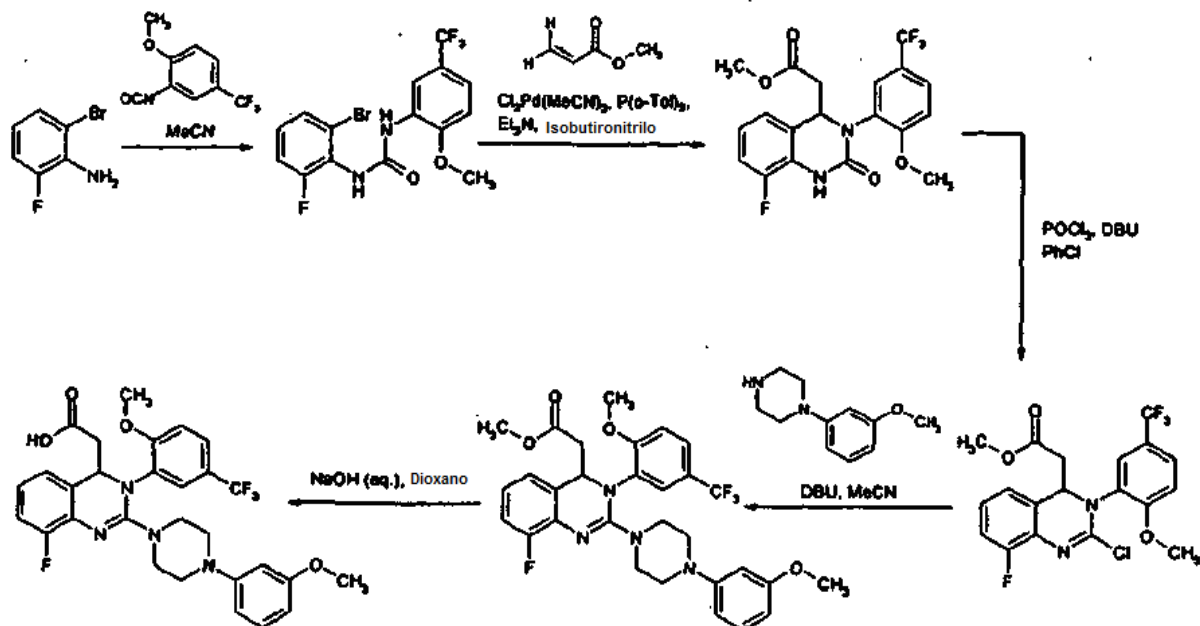
Para el enantiómero S se indican valores de e.e. positivos, para el enantiómero R negativos.

Método 4 (HPLC): Instrumento: HP 1100 con detección de longitud de onda variable; Columna: Phenomenex-Prodigy C8, 150 mm x 3 mm, 5 μm; Eluyente A: (1,36 g de KH₂PO₄ + 1,15 g de H₃PO₄ al 85 % / l de agua, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0 min. 10 % de B, 20 min. 80 % de B, 30 min. 80 % de B; Flujo: 0,5 ml/min.; Temp.: 40 °C; Detección UV: 210 nm.

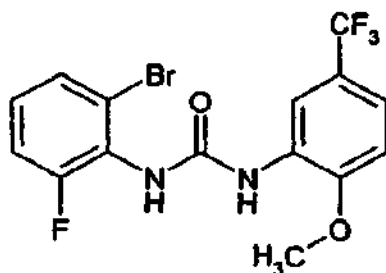
Los rendimientos indicados no están corregidos con respecto al contenido.

Esquema 5:

Síntesis del ácido {8-fluoro-2-(4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il)-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético

**5 Ejemplo 1**

N-(2-Bromo-6-fluorofenil)-*N'*-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]urea



Se disuelve isocianato de 2-metoxi-5-trifluorometilfenilo (274,3 g) en acetonitrilo (1 l), entonces se le añade 2-bromo-6-fluoroanilina (200 g) y se lava posteriormente con acetonitrilo (50 ml). La disolución transparente resultante se agita durante 38 h a reflujo (aprox. 85 °C), entonces se concentra a vacío a 40 °C para dar una masa viscosa. Ésta se aspira, se lava posteriormente con acetonitrilo (260 ml, enfriado hasta 0-5 °C) y se seca durante la noche a 45 °C en el VTS con nitrógeno de arrastre. De este modo se obtienen en total 424,3 g de *N*-(2-bromo-6-fluorofenil)-*N'*-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]urea como sólido, correspondiente al 99,2 % del teórico.

RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 8,93 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,52 (d, ³J = 2,3, 2H), 7,55 (d, ²J 7,7, 1H), 7,38-7,26 (m, 3H), 7,22 (d, ²J = 8,5, 1H), 4,00 (s, 3H) ppm;
EM (API-ES-pos.): m/z = 409 [(M+H)⁺, 100 %];
HPLC (Método 1): R_T = 22,4 y 30,6 min.

Ejemplo 2

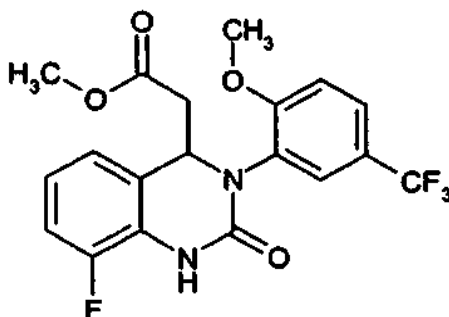
N-(2-Bromo-6-fluorofenil)-*N'*-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]urea (síntesis alternativa)

Se funde isocianato de 2-metoxi-5-trifluorometilfenilo (1,19 kg) a aprox. 35 °C y se disuelve en acetonitrilo (4,2 l), entonces se le añade 2-bromo-6-fluoroanilina (870 g) y se lava posteriormente con acetonitrilo (380 ml). La disolución transparente resultante se agita durante 45 h a 74-88 °C, entonces se concentra a vacío (20 KPa) a 50 °C para dar una masa viscosa (cantidad de destilado 4,4 l). Ésta si diluye a temperatura ambiente con diisopropil éter

(1,5 l), se aspira, se lava posteriormente con diisopropil éter (1,15 l) y se seca a 45 °C en el VTS con nitrógeno de arrastre hasta que la masa es constante (24 h). De este modo se obtienen en total 1,63 kg de *N*-(2-bromo-6-fluorofenil)-*N'*-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]urea como sólido, correspondiente al 87,5 % del teórico.
HPLC (Método 1): $R_T = 22,6$ y 30,8 min.

5 Ejemplo 3

Éster metílico del ácido {8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-4-il}acético



Se suspende *N*-(2-bromo-6-fluorofenil)-*N'*-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]urea (300 g) bajo una atmósfera de nitrógeno en isobutironitrilo (1,2 l), entonces se añaden trietilamina (210 ml), bis(acetonitril)dicloropaladio (7,5 g), tris-(*o*-tolil)fosfina (18,0 g) y acrilato de metilo (210 ml) en este orden. La suspensión resultante se agita durante 16 h a reflujo (aprox. 102 °C) y entonces se enfría hasta temperatura ambiente. Se añade agua (1,2 l) y la mezcla se agita durante 1 h a temperatura ambiente, entonces se aspira y se lava con agua/metanol (1:1, 300 ml) y acetonitrilo (100 ml). El residuo se seca durante la noche a 45 °C en el VTS con nitrógeno de arrastre. De este modo se obtienen en total 208 g de éster metílico del ácido {8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-4-il}acético como sólido, correspondiente al 68,5 % del teórico.
RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 9,73$ (s, 1H), 7,72 (d, $^2J = 7,3$, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,33 (d, $^2J = 9,3$, 1H), 7,15 (dd, $^2J = 9,6$, $^2J = 8,6$, 1H), 7,01 (d, $^2J = 7,3$, 1H), 6,99–6,94 (m, 1H), 5,16 (t, $^2J = 5,9$, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,81 (dd, $^2J = 15,4$, $^2J = 5,8$, 1H), 2,62 (dd, $^2J = 15,4$, $^2J = 6,3$, 1H) ppm;
EM (API-ES-pos.): $m/z = 413$ [(M+H) $^+$, 100 %], 825 [(2M+H) $^+$, 14 %];
HPLC (Método 1): $R_T = 19,3$ min.; Pd (ICP): 16.000 ppm.

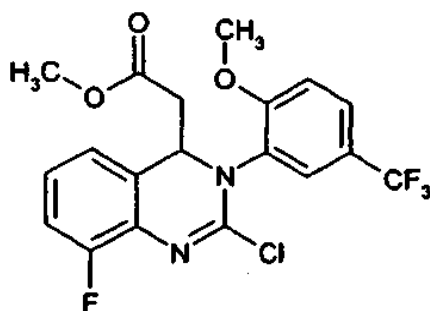
Ejemplo 4

Éster metílico del ácido {8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-4-il}acético (síntesis alternativa)

Se suspende *N*-(2-bromo-6-fluorofenil)-*N'*-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]urea (2,5 kg) bajo una atmósfera de nitrógeno en isobutironitrilo (9 l), entonces se añaden trietilamina (1,31 kg), bis(acetonitril)dicloropaladio (64,9 g), tris-(*o*-tolil)fosfina (149 g) y acrilato de metilo (1,59 kg) en este orden. La suspensión resultante se agita durante 22 h a 90–100 °C, entonces se enfría hasta temperatura ambiente. Se añade agua (9 l) y se agita la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente, entonces se aspira y se lava con agua/metanol (1:1, 2,5 l) y acetonitrilo (850 ml). El residuo se seca durante la noche a 45 °C en el VTS con nitrógeno de arrastre hasta que la masa es constante (21 h). De este modo se obtienen en total 1,90 kg de éster metílico del ácido {8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-4-il}acético como sólido, correspondiente al 74,9 % del teórico.
HPLC (Método 1): $R_T = 19,4$ min.

Ejemplo 5

Éster metílico del ácido {2-cloro-8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético / Cloración



Una disolución de 2,84 kg de éster metílico del ácido {8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-4-il}acético en 14,8 l de clorobenceno se calienta hasta reflujo y se separa por destilación el disolvente hasta que ya no se separa agua. Se enfría hasta 120 °C. En el plazo de 10 min. se dosifican 3,17 kg de oxocloruro de fósforo, y a continuación se añaden en el plazo de otros 10 min. 2,10 kg de DBU. Se calienta durante 9 horas a reflujo.

Para el procesamiento se enfría hasta 40 °C, se agita durante la noche y se dosifica el contenido del recipiente sobre 11,4 l de agua, que se templó previamente hasta 40 °C. Durante la dosificación debe mantenerse una temperatura interna de 40-45 °C. Puede enfriarse hasta temperatura ambiente, se añaden 11,4 l de diclorometano, se filtra sobre una placa de filtro Seitz y se separan las fases. La fase orgánica se lava con 11,4 l de agua, 11,4 l de una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y de nuevo con 11,4 l de agua. La fase orgánica se concentra en el evaporador rotatorio a vacío y se usa el residuo restante (2,90 kg) sin tratamiento adicional en la etapa siguiente.

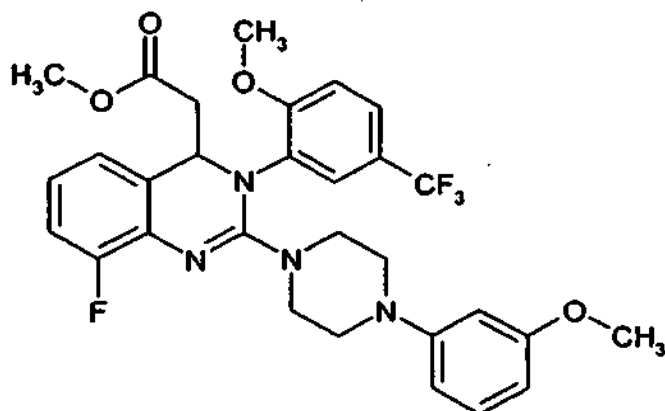
RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 7,93-7,82 (m, 2H), 7,38 (d, 2J = 8,9, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,97-6,91 (m, 1H), 5,45 y 5,29 (m y t, 2J = 5,4, 1H), 3,91 y 3,84 (2s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,0-2,6 (m, 2H) ppm;

EM (Cl, NH_3): m/z = 431 [(M+H) $^+$, 100 %];

HPLC (Método 1): R_T = 23,5 min.; valor de Pd típico (ICP): 170 ppm.

Ejemplo 6

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético / aminación



Se disuelve éster metílico del ácido {2-cloro-8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético (52,5 g) en 1,4-dioxano (100 ml), entonces se añaden a temperatura ambiente 3-metoxifenilpiperazina (25,8 g) y DBU (20,4 g), aumentando la temperatura. La mezcla se agita durante 22 h a reflujo, entonces se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo (500 ml) y agua (200 ml) y se separan las fases. La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico 0,2 N (tres veces 100 ml) y agua (200 ml), se seca sobre sulfato de sodio y se somete a evaporación rotatoria. De este modo se obtienen en total 62,5 g de éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético como espuma consolidada, que se hace reaccionar como producto bruto sin purificación adicional.

HPLC (Método 1): R_T = 16,6 min.

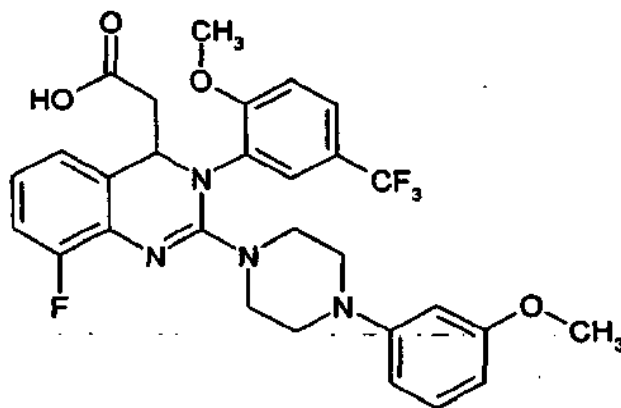
Ejemplo 7

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético / Cloración + aminación en un único recipiente

- 5 Se deposita éster metílico del ácido {8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il}acético (50,0 g) en clorobenceno (300 ml), entonces se separa por destilación parcialmente el clorobenceno (50 ml). La mezcla se enfría hasta 120 °C, se añade DBU (36,9 g), entonces se dosifica a 120-128 °C oxiclورو de fósforo (33,4 ml) a lo largo de 10 min. La mezcla se agita durante 9 h a reflujo (aprox. 130 °C). A continuación se enfría hasta 40 °C, se mezcla lentamente a 40-45 °C con agua (200 ml), se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye con diclorometano (200 ml), se agita y entonces se separan las fases. La fase orgánica se lava con agua (200 ml), disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (200 ml) y una vez más agua (200 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se somete a evaporación rotatoria y entonces se seca a alto vacío a 50 °C. El residuo (48,1 g) se disuelve en clorobenceno (20 ml), entonces se diluye con 1,4-dioxano (80 ml) y se añade a temperatura ambiente 3-metoxifenilpiperazina (23,6 g) y DBU (18,7 g), aumentando la temperatura. La mezcla se agita durante 22 h a reflujo, entonces se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo (500 ml) y agua (200 ml) y se separan las fases. La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico 0,2 N (tres veces 100 ml) y agua (200 ml), se seca sobre sulfato de sodio y se somete a evaporación rotatoria. De este modo se obtienen en total 55,6 g de éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético como espuma consolidada, que se hace reaccionar como producto bruto sin purificación adicional.
- 15 HPLC (Método 1): $R_T = 16,2$ min.
- 20

Ejemplo 8

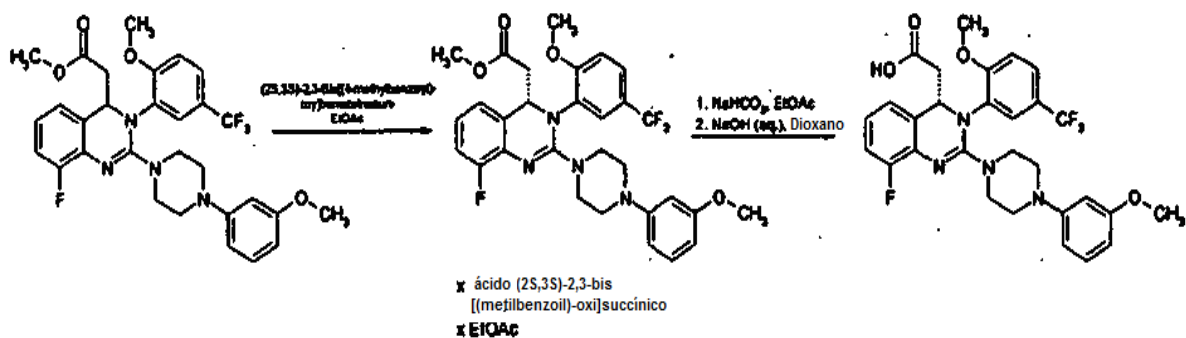
Ácido (\pm)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético / saponificación del racemato



- 25 Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético (64 g) se disuelve en 1,4-dioxano (450 ml) e hidróxido de sodio 1 N (325 ml) y se agita durante 2 h a temperatura ambiente, entonces se separa por destilación a vacío a 30 °C una parte del disolvente (400 ml). A continuación se añade tolueno (300 ml) y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con tolueno (dos veces 150 ml), entonces se extraen las fases orgánicas reunidas una vez más con hidróxido de sodio 1 N (50 ml). El valor de pH de las fases acuosas reunidas se ajusta con ácido clorhídrico 2 N (aprox. 150 ml) a 7,5, entonces se añade MIBK (150 ml). Se separan las fases, se extrae la fase acuosa una vez más con MIBK (150 ml), entonces se secan las fases de MIBK reunidas sobre sulfato de sodio y se concentran a 45 °C. De este modo se obtienen en total 64 g de ácido (\pm)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético como sólido amorfo con rendimiento cuantitativo.
- 30 HPLC (Método 1): $R_T = 14,9$ min.
- 35

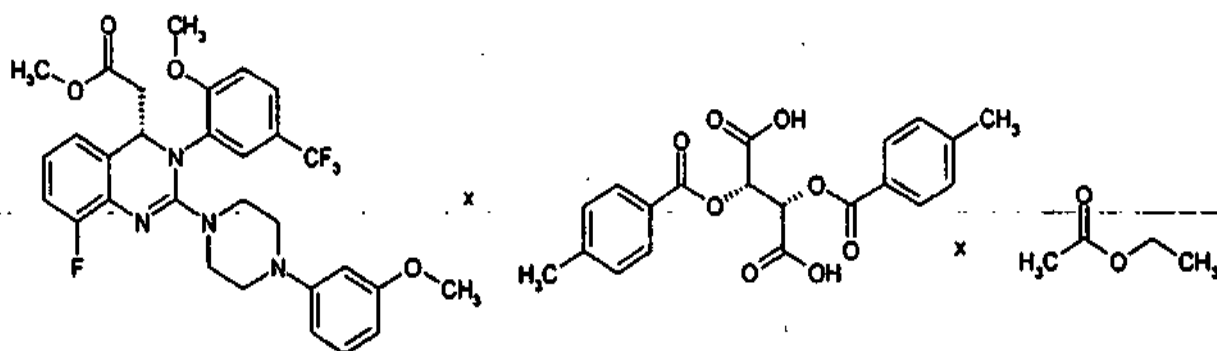
Esquema 6:

Separación de enantiómeros del éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético



Ejemplo 9

Ácido (2S,3S)-2,3-bis[4-metilbenzoi]oxi]succínico - éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il]acético (sal 1:1) / cristalización



Se disuelve éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il]acético (62,5 g, producto bruto) en acetato de etilo (495 ml) y se filtra. Al filtrado se le añade (2S, 3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoi)oxi]ácido succínico (42,0 g), se agita la mezcla durante 30 min. a temperatura ambiente, entonces se inocula con ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoi)oxi]succínico - éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il]acético (sal 1:1) (165 mg) y se agita durante 3 días a temperatura ambiente, a continuación se enfría hasta 0-3 °C y se agita durante 3 h más. La suspensión se aspira y se lava posteriormente con acetato de etilo frío (0-10 °C, 35 ml). Los cristales se secan durante 18 h a 40 °C en el VTS con nitrógeno de arrastre. De este modo se obtienen en total 37,1 g de la sal como sólido, correspondiente al 30,4 % del teórico a lo largo de tres etapas (cloración, aminación y cristalización) con respecto al racemato, o el 60,8 % con respecto al enantiómero S generado.

RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 7,90 (d, 2J = 7,8, 4H), 7,56 (d, 2J = 8,3, 1H), 7,40 (d, 2J = 7,8, 4H), 7,28-7,05 (m, 4H), 6,91-6,86 (m, 2H), 6,45 (d, 2J = 8,3, 1H), 6,39-6,36 (m, 2H), 5,82 (s, 2H), 4,94 (m, 1H), 4,03 (q, 2J = 7,1, 2H), 3,83 (sa, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,47-3,36 (m, 8H) y agua, 2H), 2,98-2,81 (m, 5H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,41 (s, 6H), 1,99 (s, 3H), 1,18 (t, 2J = 7,2, 3H) ppm;
HPLC (Método 1): R_T = 16,6 y 18,5 min.

Ejemplo 10

Ácido (2S,3S)-2,3-bis[4-metilbenzoi]oxi]succínico - éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il]acético (sal 1:1) / recristalización

Ácido (2S,3S)-2,3-bis[4-metilbenzoi]oxi]succínico - éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il]acético (sal 1:1) (36,8 g) se suspende en acetato de etilo (370 ml) y se disuelve mediante calentamiento a reflujo (77 °C). La mezcla se enfría lentamente hasta temperatura ambiente. En este caso tiene lugar cristalización espontánea. La suspensión se agita durante 16 h a TA, a continuación se enfría hasta 0-5 °C y se agita durante 3 h más. La suspensión se aspira y se

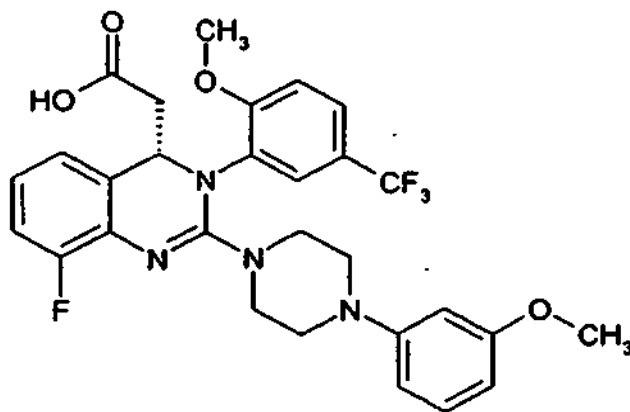
lava posteriormente con acetato de etilo frío (0–10 °C, dos veces 15 ml). Los cristales se secan durante 18 h a 45 °C en el VTS con nitrógeno de arrastre. De este modo se obtienen en total 33,6 g de la sal como sólido, correspondiente al 91,3 % del teórico.

HPLC (Método 1): $R_T = 16,9$ y $18,8$ min.;

5 HPLC (Método 3): 99,9 % de e.e.

Ejemplo 11

Ácido (S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético



10 Ácido (2S,3S)-2,3-bis[4-metilbenzoil]oxi]succínico - éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético (sal 1:1) (10,1 g, que contiene 14 ppm de Pd) se suspenden en acetato de etilo (100 ml) y se agita con disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (100 ml) hasta que ambas fases son transparentes. Se separan las fases, la fase orgánica se somete a evaporación rotatoria. El residuo se disuelve en 1,4-dioxano (100 ml) e hidróxido de sodio 1 N (31,2 ml) y se agita durante 3 h a temperatura ambiente. A continuación se ajusta el valor de pH con ácido clorhídrico 1 N (aprox. 17 ml) a 7,5, se añade MIBK (80 ml), entonces se ajusta posteriormente el valor de pH con ácido clorhídrico 1 N (aprox. 2 ml) a 7,0. Se separan las fases, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo se disuelve en etanol (40 ml) y se concentra, entonces se disuelve una vez más en etanol (40 ml) y se concentra y se seca a alto vacío a 50 °C. La espuma consolidada se seca durante 18 h a 45 °C en el VTS con nitrógeno de arrastre. De este modo se obtienen en total 5,05 g de ácido (S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético como sólido amorfo, correspondiente al 85,0 % del teórico.

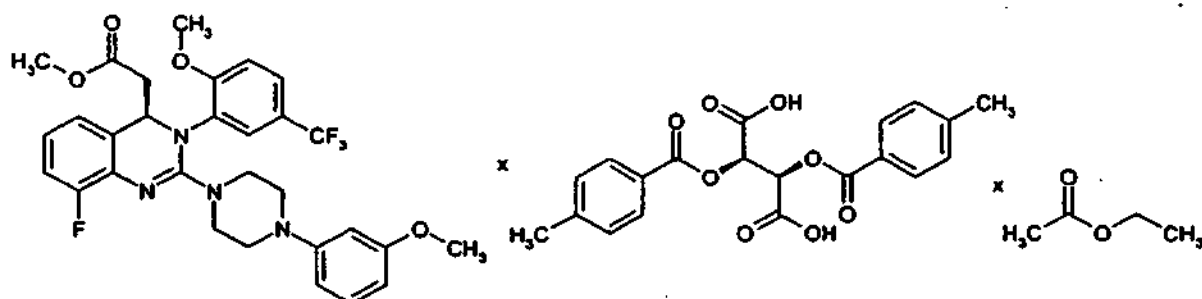
15 RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 7,53$ (d, $^2J = 8,4$, 1H), 7,41 (sa, 1H), 7,22 (d, $^2J = 8,5$, 1H), 7,09–7,01 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 6,45 (dd, $^2J = 8,2$, $^3J = 1,8$, 1H), 6,39–6,34 (m, 2H), 4,87 (t, $^2J = 7,3$, 1H), 3,79 (sa, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,50–3,38 (m, 4H), 2,96–2,75 (m, 5H), 2,45–2,40 (m, 1H) ppm;

25 EM (API-ES-neg.): $m/z = 571$ [(M-H), 100 %];

HPLC (Método 1): $R_T = 15,1$ min.; HPLC (Método 2): 99,8 % de e.e.; Pd (ICP): <1 ppm.

Ejemplo 12

30 Ácido (2R,3R)-2,3-bis[4-metilbenzoil]oxi]succínico - éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético (sal 1:1) / cristalización del isómero R en las aguas madre



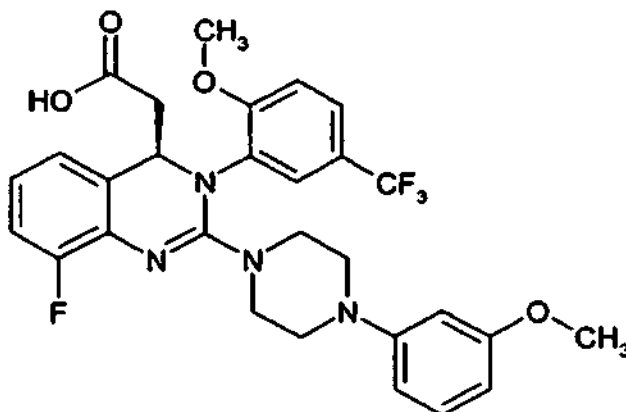
Las aguas madre de una cristalización de ácido (2*S*,3*S*)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico – éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético (sal 1:1) en escala de 279 g se agita con disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (1,5 l), se separan las fases y la fase orgánica se agita con disolución semisaturada acuosa de bicarbonato de sodio (1,5 l). Se separan las fases, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se somete a evaporación rotatoria. El residuo (188,4 g) se disuelve en acetato de etilo (1,57 l), entonces se añade ácido (2*R*,3*R*)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico (121,7 g) y se agita la mezcla durante 10 min. a temperatura ambiente. A continuación se inocula con ácido (2*R*,3*R*)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico – éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético (sal 1:1) (0,38 g) y se agita durante 18 h a temperatura ambiente, a continuación se enfría hasta 0–3 °C y se agita durante 3 h más. La suspensión se aspira y se lava posteriormente con acetato de etilo frío (0–10 °C, 500 ml). Los cristales se secan durante 18 h a 40 °C en el VTS con nitrógeno de arrastre. De este modo se obtienen en total 160 g de la sal como sólido.

HPLC (Método 1): $R_T = 16,6$ y $18,5$ min.;

HPLC (Método 3): $-99,0$ % de e.e.

Ejemplo 13

Ácido (*R*)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético / Preparación de isómero *R*



Se suspenden ácido (2*R*,3*R*)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico – éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético (sal 1:1) (170 g) en acetato de etilo (850 ml) y se agitan con disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (850 ml) hasta que ambas claras se vuelven transparentes (aprox. 5 min.). Se separan las fases, el disolvente de la fase orgánica se cambia a presión normal por 1,4-dioxano hasta una temperatura final de 99 °C (en porciones en total se separan por destilación 2,55 l de disolvente y se usan 2,55 l de 1,4-dioxano). La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y se agita 18 h a temperatura ambiente con hidróxido de sodio 1 N (525 ml). A continuación se ajusta el valor de pH con ácido clorhídrico concentrado (aprox. 35 ml) a 7,5, se añade MIBK (850 ml), entonces se ajusta posteriormente el valor de pH con ácido clorhídrico concentrado (aprox. 10 ml) a 7,0. Se separan las fases, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo se disuelve en etanol (350 ml) y se concentra, entonces se disuelve una vez más en etanol (350 ml) y se concentra a 50 °C. De este modo se obtienen en total 91,6 g de ácido (*R*)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético como sólido amorfo, correspondiente al 91,6 % del teórico.

HPLC (Método 1): $R_T = 14,8$ min.

Ejemplo 14

Ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético / racemización del enantiómero *R*

Se disuelve ácido (*R*)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético (50 g) en acetonitrilo (500 ml) y se mezcla con metilato de sodio (al 30 % en metanol, 32,4 ml) y entonces se agita durante 60 h a reflujo. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se concentra la mezcla a vacío hasta la mitad, entonces se ajusta con ácido clorhídrico (al 29 %, aprox. 20 ml) a pH 7,5, MIBK (200 ml) y se ajusta posteriormente con ácido clorhídrico (al 29 %) a pH 7. Se separan las fases, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y para endurecer la espuma se somete a evaporación rotatoria. El residuo se disuelve en etanol (150 ml) y se concentra, entonces se disuelve una vez más en etanol (150 ml) y se concentra. De este modo se

obtienen en total 54,2 g de ácido (\pm)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético como sólido amorfo con rendimiento cuantitativo.

HPLC (Método 1): $R_T = 14,9$ min.;

HPLC (Método 4): 80,8 % en peso.

5 Ejemplo 15

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético / esterificación del racemato

Se disuelve ácido (\pm)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético (54 g) en metanol (540 g), entonces se añade ácido sulfúrico concentrado (7,85 ml).

10 La mezcla se agita durante 26 h a reflujo, entonces se enfría y se concentra a vacío hasta aprox. un tercio del volumen original. Se añaden agua (150 ml) y diclorometano (150 ml), entonces se separan las fases. La fase orgánica se extrae con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (dos veces 140 ml), se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta obtener un residuo espumoso. Éste se disuelve dos veces sucesivas en etanol (cada una 150 ml) y se concentra, a continuación se seca durante 18 h a vacío con nitrógeno de arrastre. De este modo se obtienen en total 41,6 g de éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético como sólido amorfo, correspondiente al 75,2 % del teórico.

HPLC (Método 1): $R_T = 16,8$ min.;

HPLC (Método 4): 85,3 % en peso; HPLC (Método 3): -8,5 % de e.e.

20 Ejemplo 16

Ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoi)oxi]succínico - éster metílico del ácido {8-fluoro-1-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético (sal 1:1) / cristalización del racemato esterificado

25 Se suspende éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético (41,0 g) en acetato de etilo (287 ml), entonces se añade ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoi)oxi]succínico (27,5 g). La mezcla se agita durante 30 min. a temperatura ambiente, entonces se inocula con ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoi)oxi]succínico - éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético (sal 1:1) (0,08 g). La suspensión se agita durante 16 h a TA, a continuación se enfría hasta 0-5 °C y se agita durante 3 h más, entonces se aspira y se lava posteriormente con acetato de etilo frío (0-10 °C, cuatro veces 16 ml). Los cristales se secan durante 18 h a 45 °C en el VTS con nitrógeno de arrastre. De este modo se obtienen en total 25,4 g de la sal como sólido, correspondiente al 37,4 % del teórico.

HPLC (Método 1): $R_T = 16,9$ y 18,8 min.;

HPLC (Método 4): 99,5 % en peso;

35 HPLC (Método 3): 99,3 % de e.e.

Ejemplo 17

Ácido (S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético / saponificación del cristalizado

40 Se suspenden ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoi)oxi] succínico - éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético (sal 1:1) (25,1 g) en acetato de etilo (250 ml) y se agitan con disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (250 ml) hasta que ambas fases se vuelven transparentes. Se separan las fases, la fase orgánica se somete a evaporación rotatoria. El residuo se disuelve en 1,4-dioxano (250 ml) e hidróxido de sodio 1 N (77,4 ml) y se agita durante 18 h a temperatura ambiente. A continuación se ajusta el valor de pH con ácido clorhídrico 1 N (aprox. 50 ml) a 7,5, se añade MIBK (240 ml), entonces se ajusta posteriormente el valor de pH con ácido clorhídrico 1 N (aprox. 15 ml) a 7,0. Se separan las fases, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo se disuelve en etanol (90 ml) y se concentra, entonces se disuelve una vez más en etanol (90 ml) y se concentra. La espuma consolidada se seca durante 18 h a 45 °C en el VTS con nitrógeno de arrastre. De este modo se obtienen en total 12 g de ácido (S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético como sólido amorfo, correspondiente al 81,2 % del teórico.

HPLC (Método 1): $R_T = 15,1$ min.;

HPLC (Método 2): 97,5 % de e.e.; Pd (ICP): <20 ppm.

Procedimiento alternativo para la racemización:

Ejemplo 18

55 Ácido (\pm)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético / saponificación del isómero R enriquecido a partir de las aguas madre tras cristalización

Las aguas madre de una cristalización de ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoi)oxi]succínico – éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético (sal 1:1) en la escala de 207 g se agitan con disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (500 ml), se separan las fases y la fase orgánica se agita con disolución semisaturada acuosa de bicarbonato de sodio (500 ml). Se separan las fases, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se somete a evaporación. El residuo se disuelve en etanol (500 ml) y se somete a evaporación rotatoria hasta obtener una espuma rígida. Ésta se disuelve en 1,4-dioxano (1,6 l) e hidróxido de sodio 1 N (1,04 l) y se agita durante 18 h a temperatura ambiente, entonces se añade tolueno (1,5 l) y se separan las fases. La fase acuosa se ajusta con ácido clorhídrico (al 29 %, aprox. 155 ml) desde pH 14 hasta pH 8, entonces se añade MIBK (1,25 l) y se ajusta posteriormente con ácido clorhídrico (al 29 %, aprox. 25 ml) a pH 7. Se separan las fases, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se somete a evaporación rotatoria hasta obtener una espuma rígida. Ésta se seca durante 18 h a 45 °C en el VTS con nitrógeno de arrastre. De este modo se obtienen en total 150 g de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético como mezcla (R/S) como sólido amorfo. HPLC (Método 2): -14,6 % de e.e.

15 Ejemplo 19

Ácido (±)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético / racemización

Se disuelve ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético (150 g, mezcla R/S con -14,6 % de e.e.) en acetonitrilo (1,5 l) y se mezcla con metilato de sodio (al 30 % en metanol, 97,2 ml), entonces se agita durante 77 h a reflujo. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se concentra la mezcla a vacío hasta la mitad, entonces se ajusta con ácido clorhídrico (al 29 %, aprox. 80 ml) desde pH 13 hasta pH 7,5, se añade MIBK (0,6 l) y se ajusta posteriormente con ácido clorhídrico (al 29 %, aprox. 3 ml) a pH 7. Se separan las fases, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se somete a evaporación rotatoria hasta obtener una espuma rígida. El residuo se disuelve en etanol (500 ml) y se concentra, entonces se disuelve una vez más en etanol (500 ml) y se concentra, entonces se seca durante 18 h a 45 °C en el VTS con nitrógeno de arrastre. De este modo se obtienen en total 148 g de ácido (±)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético como sólido amorfo, correspondiente al 98,7 % del teórico. HPLC (Método 2): 1,5 % de e.e.

30 Ejemplo 20

Éste metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético (esterificación)

Se disuelve ácido (±)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético (148 g) en metanol (1480 g), entonces se añade ácido sulfúrico concentrado (21,5 ml). La mezcla se agita durante 6 h a reflujo, entonces se enfría y se concentra a vacío hasta aprox. un tercio del volumen original. Se añaden agua (400 ml) y diclorometano (400 ml), entonces se separan las fases. La fase orgánica se extrae con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (dos veces 375 ml, diluido con 300 ml de agua), se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta obtener un residuo espumoso. Éste se disuelve dos veces sucesivas en etanol (cada una 400 ml) y se concentra, a continuación se seca durante 18 h a vacío con nitrógeno de arrastre. De este modo se obtienen en total 124 g de éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético como sólido amorfo, correspondiente al 81,9 % del teórico. HPLC (Método 1): R_T = 16,9 min.;

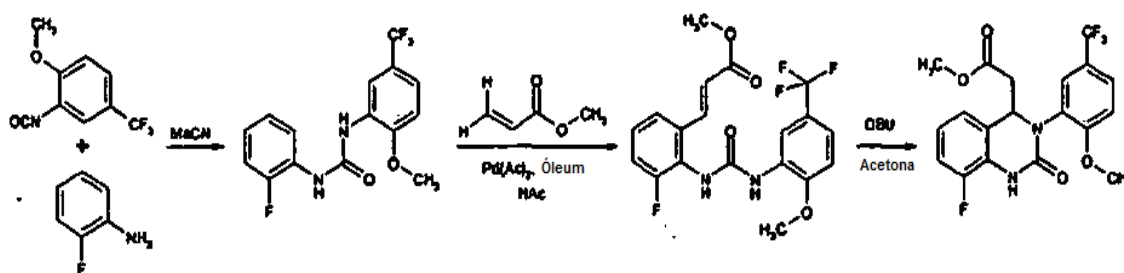
Ejemplo 21

45 Ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoi)oxi] succínico – éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético (sal 1:1) / cristalización del racemato esterificado

Se suspende ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoi)oxi] succínico – éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético (sal 1:1) (123 g, -14,4 % de e.e.) en acetato de etilo (861 ml) y se filtra, entonces se añade ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoi)oxi]succínico – éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético (1:1 –sal) (0,24 g). La suspensión se agita durante 4 días a TA, a continuación se concentra hasta aprox. 600 ml y se inoculara una vez más con ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoi)oxi]succínico – éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético (sal 1:1) (0,24 g). La suspensión se agita durante 1 semana a TA, se enfría hasta 0–5 °C y se agita durante 3 h más, entonces se aspira y lava posteriormente con acetato de etilo frío (0–10 °C, 4 x 40 ml). Los cristales se secan durante 18 h a 45

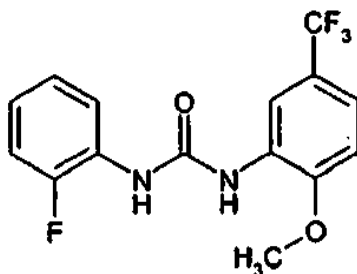
°C en el VTS con nitrógeno de arrastre. De este modo se obtienen en total 11,8 g de la sal como sólido, correspondiente al 5,8 % del teórico.

Esquema 7:



5 Ejemplo 22

N-(2-Fluorofenil)-*N'*-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]urea



Se disuelve isocianato de 2-metoxi-5-trifluorometilfenilo (1057,8 g) en acetonitrilo (4240 ml), entonces se le añade 2-fluoroanilina (540,8 g) y se lava posteriormente con acetonitrilo (50 ml). La disolución transparente resultante se agita durante 4 h a reflujo (aprox. 82 °C), entonces se inocula a aprox. 78 °C y se agita durante aprox. 15 min. La suspensión se enfría hasta 0 °C, el producto se aspira y se lava posteriormente con acetonitrilo (950 ml, enfriado hasta 0-5 °C). El producto se seca durante la noche 45 °C en estufa de secado de vacío con nitrógeno de arrastre. De este modo se obtienen en total 1380,8 g de *N*-(2-fluorofenil)-*N'*-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]urea como sólido, correspondiente al 86,4 % del teórico.

RMN de ¹H (500 MHz, d₆-DMSO): δ = 9,36 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,55 (d, 1,7Hz, 1H), 8,17 (t, 8,2Hz, 1H), 7,33 (d, 8,5Hz, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 2H), 7,14 (t, 7,6Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 3,97 (s, 3H) ppm;

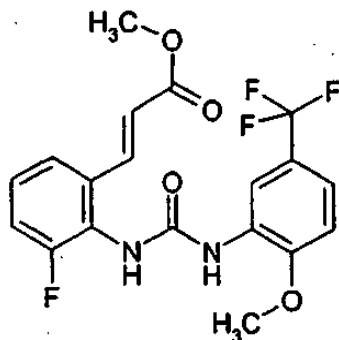
EM (API-ES-pos.): m/z = 329 [(M+H)⁺, 100 %];

HPLC : R_T = 48,7 min.

Instrumento: HP 1100 con detección de longitud de onda múltiple; Columna: Phenomenex-Prodigy ODS (3) 100A, 150 mm x 3 mm, 3 μm; Eluyente A: (1,36 g de KH₂PO₄ + 0,7 ml de H₃PO₄) / l de agua, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0 min. 20 % de B, 40 min. 45 % de B, 50 min. 80 % de B, 65 min. 80 % de B; Flujo: 0,5 ml/min.; Temp.: 55 °C; Detección UV: 210 nm.

Ejemplo 23

(2E)-3-{3-Fluoro-2-[[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenil}acrilato de metilo



Se disuelve N-(2-fluorofenil)-N'-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]urea (0,225 kg) en ácido acético (6,75 l) y se mezcla con acetato de paladio (30,3 g). Entonces se dosifica óleum al 65 % (247,5 g) y a continuación se añade acrilato de metilo (90 g). La disolución se agita durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se separa por destilación a aprox. 30 °C y aprox. 3 KPa el ácido acético (3740 g). La suspensión se mezcla con agua (2,25 l) y se agita posteriormente durante aprox. 1 hora. El producto se aspira, se lava dos veces con agua (0,5 l) y se seca durante la noche a 50 °C en estufa de secado de vacío con nitrógeno de arrastre. De este modo se obtienen en total 210,3 g de (2E)-3-{3-fluoro-2-[[[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenil}-acrilato de metilo como sólido, correspondiente al 72,2 % del teórico.

RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 9,16 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,45 (d, 1,7Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,22 (d, 8,6Hz, 1H), 6,70 (d, 16Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,71 (s, 3H) ppm;

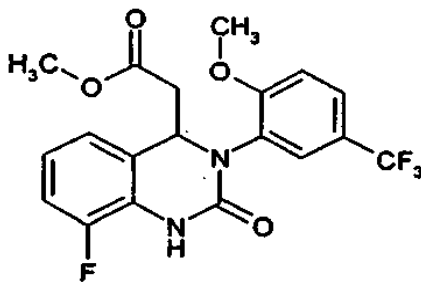
EM (API-ES-pos.): m/z = 429,9 [(M+NH₄)⁺]; 412,9 [(M+H)⁺]

HPLC : R_T = 46,4 min.

Instrumento: HP 1100 con detección de longitud de onda múltiple; Columna: Phenomenex-Prodigy ODS (3) 100A, 150 mm x 3 mm, 3 μm ; Eluyente A: (1,36 g de KH₂PO₄ + 0,7 ml de H₃PO₄) / l de agua, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0 min. 20 % de B, 40 min. 45 % de B, 50 min. 80 % de B, 65 min. 80 % de B; Flujo: 0,5 ml/min.; Temp.: 55 °C; Detección UV: 210 nm.

Ejemplo 24

Éster metílico del ácido {8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il}acético



Se suspende (2E)-3-{3-fluoro-2-[[[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenil}acrilato de metilo (50 g) en acetona (1,2 l) y se mezcla con 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno (3,7 g). La suspensión se calienta hasta reflujo (aprox. 56 °C) y se agita durante 4 h. La disolución en limpia generada se filtra en caliente sobre diatomita (5 g). La diatomita se lava posteriormente con acetona caliente (100 ml). A continuación se separa por destilación la acetona (550 g). La suspensión generada se enfría en 3 h hasta 0 °C y se agita posteriormente. El producto se aspira, se lava dos veces con acetona fría (50 ml) y se seca durante la noche a 45 °C en estufa de secado de vacío con nitrógeno de arrastre. De este modo se obtienen en total 44,5 g de éster metílico del ácido {8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il}acético como sólido, correspondiente al 89 % del teórico.

RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 9,73 (s, 1H), 7,72 (d, 2J = 7,3, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,33 (d, 2J = 9,3, 1H), 7,15 (dd, 2J = 9,6, 2J = 8,6, 1H), 7,01 (d, 2J = 7,3, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 5,16 (t, 2J = 5,9, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,81 (dd, 2J = 15,4, 2J = 5,8, 1H), 2,62 (dd, 2J = 15,4, 2J = 6,3, 1H) ppm;

EM (API-ES-pos.): m/z = 413 [(M+H)⁺, 100 %], 825 [(2M+H)⁺, 14 %];

HPLC : R_T = 37,1 min.

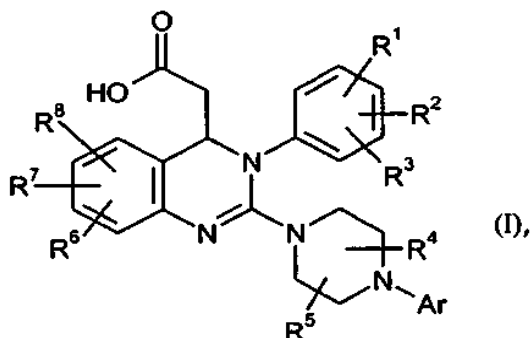
ES 2 383 989 T3

Instrumento: HP 1100 con detección de longitud de onda múltiple; Columna: Phenomenex–Prodigy ODS (3) 100A, 150 mm x 3 mm, 3 μ m; Eluyente A: (1,36 g de KH_2PO_4 + 0,7 ml de H_3PO_4) / l de agua, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0 min. 20 % de B, 40 min. 45 % de B, 50 min. 80 % de B, 65 min. 80 % de B; Flujo: 0,5 ml/min.; Temp.: 55 $^{\circ}\text{C}$; Detección UV: 210 nm.

5

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



en la que

5 Ar representa arilo, pudiendo estar el arilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por alquilo, alcoxilo, formilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, aminocarbonilo y nitro, pudiendo estar el alquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, amino, alquilamino, hidroxilo y arilo, o dos de los sustituyentes en el arilo junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, forman un 1,3-dioxolano, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano y un tercer sustituyente dado el caso presente se selecciona independientemente de los mismos del grupo mencionado,

10 R¹ representa hidrógeno, amino, alquilo, alcoxilo, alquilamino, alquiltio, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo,

R² representa hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alquiltio, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo,

15 R³ representa amino, alquilo, alcoxilo, alquilamino, alquiltio, ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilsulfonilo o alquilaminosulfonilo

o

20 uno de los restos R¹, R² y R³ representa hidrógeno, alquilo, alcoxilo, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo y los otros dos junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un 1,3-dioxolano, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano,

R⁴ representa hidrógeno o alquilo,

R⁵ representa hidrógeno o alquilo

o

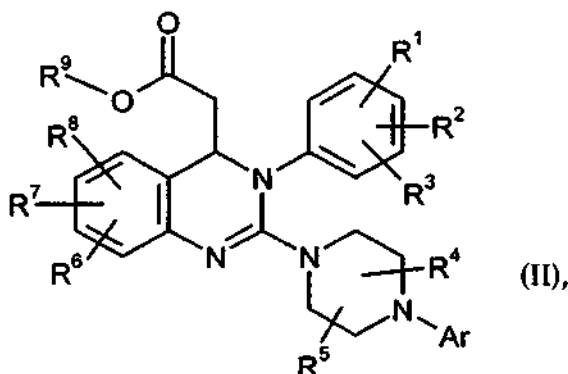
25 los restos R⁴ y R⁵ en el anillo de piperazina están unidos a átomos de carbono directamente opuestos y forman un puente de metileno dado el caso sustituido con 1 a 2 grupos metilo,

R⁶ representa hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alquiltio, formilo, carboxilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o nitro,

R⁷ representa hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alquiltio, formilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o nitro

30 y

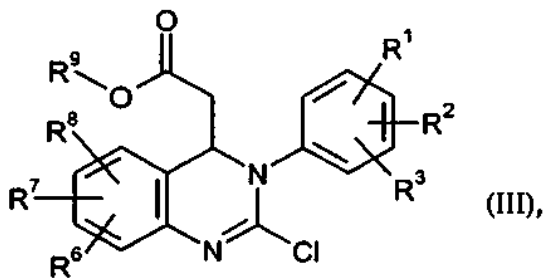
R⁸ representa hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alquiltio, formilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o nitro, mediante saponificación del éster de un compuesto de fórmula (II)



35 en la que

Ar, R¹, R⁷, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado indicado anteriormente, y R⁹ representa alquilo C₁-C₄,

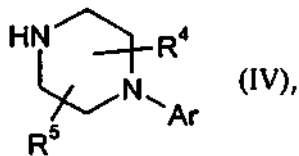
con una base o un ácido, **caracterizado porque** el compuesto de fórmula (II) se prepara mediante la reacción de un compuesto de fórmula (III)



5 en la que

R¹, R², R³, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado indicado anteriormente, y R⁹ representa alquilo C₁-C₄,

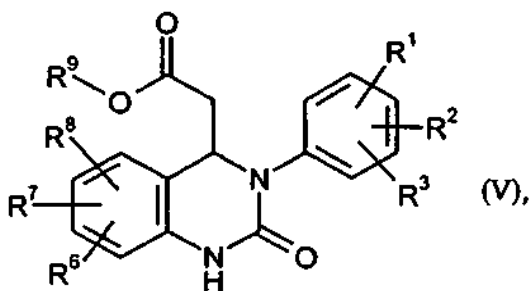
10 en presencia de una base con un compuesto de fórmula (IV)



en la que

Ar, R⁴ y R⁵ tienen el significado indicado anteriormente.

15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el compuesto de fórmula (III), tal como se define en la reivindicación 1, se prepara mediante la reacción de un compuesto de fórmula (V)

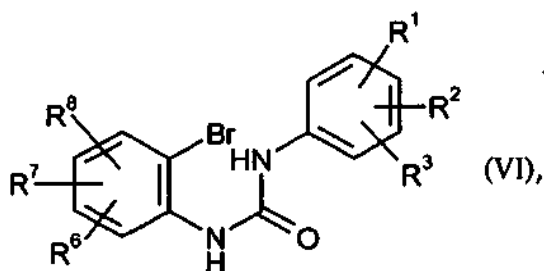


en la que

R¹, R², R³, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado indicado en la reivindicación 1, y R⁹ representa alquilo C₁-C₄,

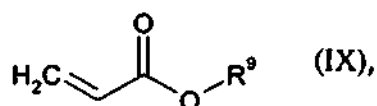
20 con oxiclورو de fósforo, tricloruro de fósforo o pentaclورو de fósforo, en presencia de una base.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado porque** el compuesto de fórmula (V), tal como se define en la reivindicación 2, se prepara mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VI)



en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 y R^8 tienen el significado indicado en la reivindicación 2,
con un compuesto de fórmula



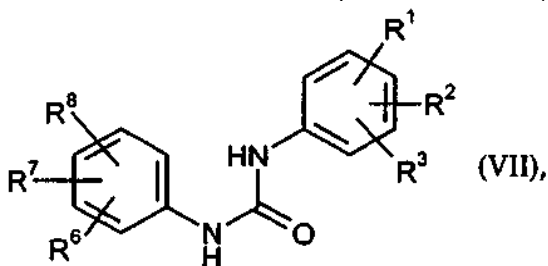
5

en la que

R^9 representa alquilo C_1-C_4 ,

en presencia de un catalizador de paladio y una base.

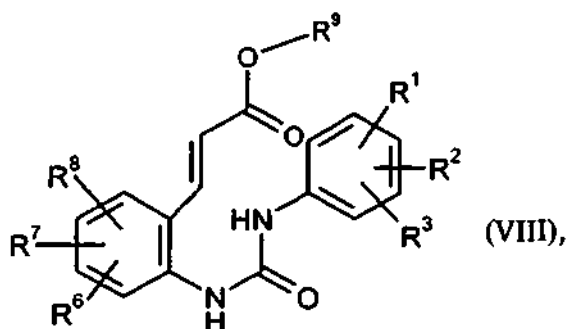
4. Procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado porque** el compuesto de fórmula (V), tal como se define
10 en la reivindicación 2, se prepara mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VII)



en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 y R^8 tienen el significado indicado en la reivindicación 2,

15 en la primera etapa con un compuesto de fórmula (IX) en ácido acético en presencia de un catalizador de paladio, de un agente oxidante y de un ácido para dar un compuesto de fórmula (VIII)

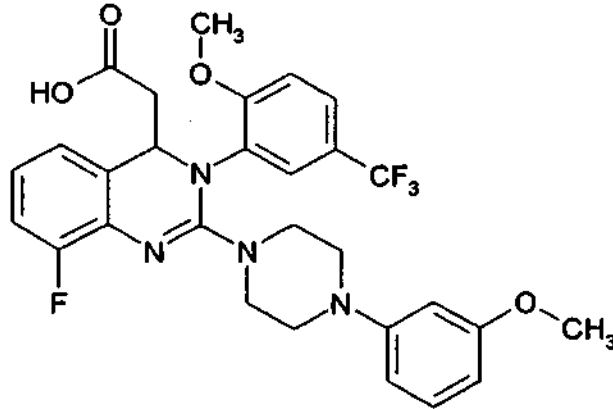


en la que

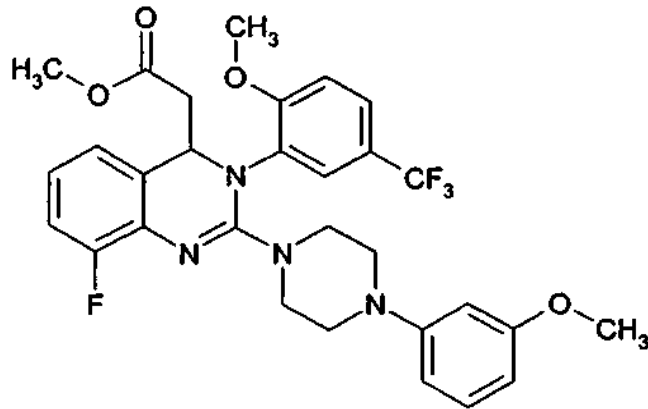
R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 y R^8 tienen el significado indicado en la reivindicación 2, y
 R^9 representa alquilo C_1-C_4 ,

20 y en la segunda etapa con una base para dar un compuesto de fórmula (V).

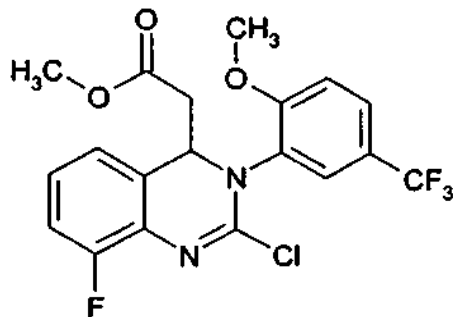
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** el compuesto de fórmula (I) es ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético



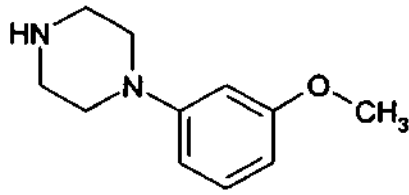
5 el compuesto de fórmula (II) es éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético



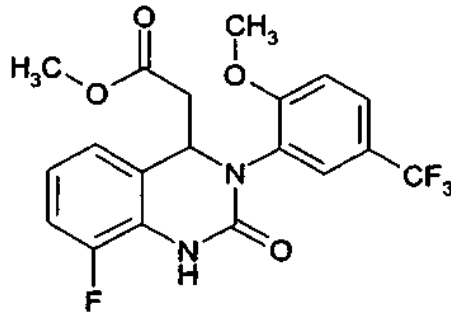
10 el compuesto de fórmula (III) es éster metílico del ácido 2-cloro-8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético



el compuesto de fórmula (IV) es 1-(3-metoxifenil)piperazina

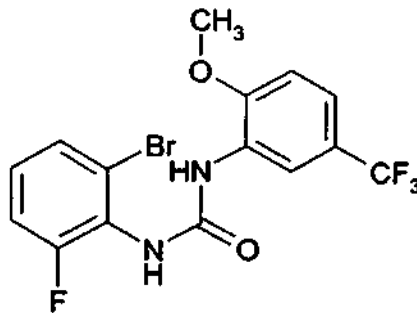


el compuesto de fórmula (V) es
éster metílico del ácido {8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il}acético



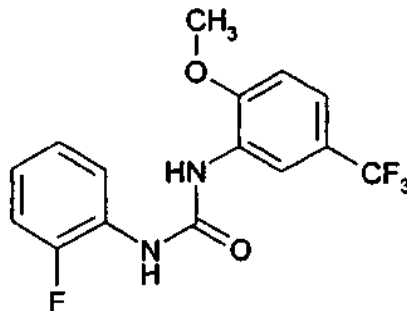
5

el compuesto de fórmula (VI) es
N-(2-bromo-6-fluorofenil)-N'-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]urea

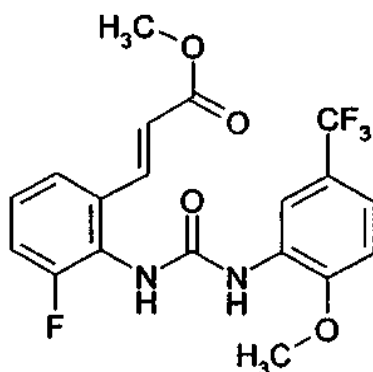


10

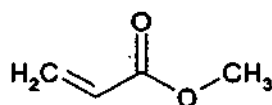
el compuesto de fórmula (VII) es
N-(2-fluorofenil)-N'-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]urea



el compuesto de fórmula (VIII) es
(2E)-3-{3-fluoro-2-[[[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]-amino]fenil}-acrilato de metilo



y
el compuesto de fórmula (IX) es
éster metílico del ácido acrílico



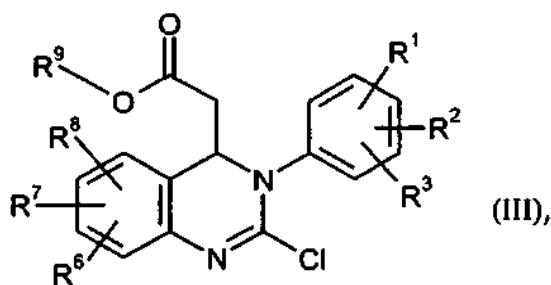
5

6. Procedimiento para la separación de enantiómeros del éster alquílico (C₁-C₄) del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluoro-metil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético y aislamiento del éster alquílico (C₁-C₄) del ácido (S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético, **caracterizado porque** el éster racémico se cristaliza con ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico.

10

7. Éster metílico del ácido (S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético - sal del ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico.

8. Compuesto de fórmula (III)

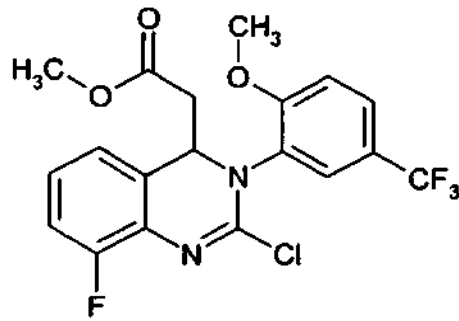


(III),

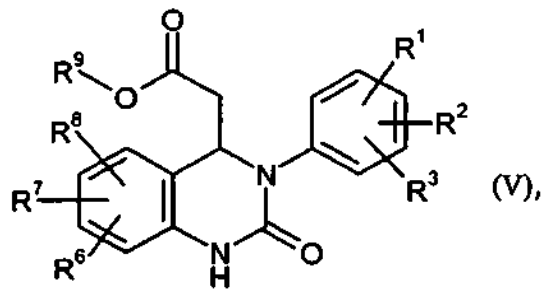
15 en la que

R¹, R², R³, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado indicado en la reivindicación 1, y
R⁹ representa alquilo C₁-C₄.

9. Compuesto según la reivindicación 8, **caracterizado porque** en el caso del compuesto se trata de éster metílico del ácido 2-cloro-8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}-acético



10. Compuesto de fórmula (V)



en la que

- 5 R¹, R², R³, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado indicado en la reivindicación 1,
 R⁶ representa alquilo, alcoxilo, alquiltio, formilo, carboxilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, alcocarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o nitro,
 y
 R⁹ representa alquilo C₁-C₄.

- 10 11. Compuesto según la reivindicación 10, caracterizado porque en el caso del compuesto se trata de éster metílico del ácido {8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-4-il}acético

