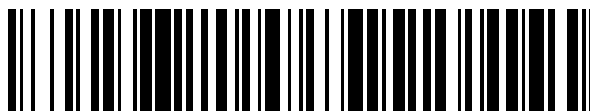


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 583 360**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/84** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61P 31/22** (2006.01)

**C07C 309/29** (2006.01)

**C07C 309/30** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2013 E 13709345 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2820000**

54 Título: **Sales de besilato y tosilato de un derivado de dihidroquinazolina y su utilización como agentes antivíricos**

30 Prioridad:

**29.02.2012 DE 102012101673**

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

**20.09.2016**

73 Titular/es:

**AICURIS ANTI-INFECTIVE CURES GMBH  
(100.0%)**

**Friedrich-Ebert-Strasse 475  
42117 Wuppertal, DE**

72 Inventor/es:

**MÄRTENS, WELLJANNE y  
SCHICKANEDER, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 583 360 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

Sales de besilato y tosilato de un derivado de dihidroquinazolina y su utilización como agentes antivíricos.

5 La presente invención se refiere a sales de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético y a sus solvatos.

La invención se refiere también a procedimientos para su preparación, a su utilización para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de infecciones víricas, así como a su utilización para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones víricas, en particular para el tratamiento y/o la prevención de infecciones por citomegalovirus o por otro representante del grupo de los herpesvirus.

10 El ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético es conocido, por ejemplo, por el documento WO 2004/096778 y se desarrolló por la solicitante como un candidato prometedor para una sustancia con efecto antivírico, en particular para combatir infecciones por citomegalovirus humanos (CMVH). Durante el desarrollo se ha demostrado, no obstante, que es extremadamente complicado obtener el compuesto en forma cristalina, tanto en forma de ion bipolar como en forma de sal, y hasta la fecha el desarrollo se ha realizado utilizando el ion dipolar en forma amorfa. En particular, para la purificación del principio activo, pero también para su utilización en medicamentos, sería deseable obtener sales cristalinas del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético, que se puedan producir de un modo sencillo y con un rendimiento elevado.

15 Por lo tanto, un objeto de la invención es describir sales de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético con las que se puedan obtener productos cristalinos. Estos productos cristalinos deberían caracterizarse, en particular, por una alta pureza, así como por una producibilidad sencilla. En particular, sería ventajoso que pudieran obtenerse productos que estuvieran ampliamente o totalmente exentos de disolventes.

20 Sorprendentemente, se ha hallado recientemente que el ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético forma sales cristalinas bien definidas con iones besilato y iones tosilato. Se ha demostrado también que estas sales pueden prepararse de un modo sencillo con una pureza elevada y que cristalizan sin disolventes.

25 Por lo tanto, un objeto de la invención son sales de besilato cristalinas y sales de tosilato cristalinas de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético, así como sus solvatos.

30 Las sales de besilato y de tosilato del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético son en el marco de la invención aductos de una reacción del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético con ácido bencenosulfónico o toluenosulfónico. El ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético y los contraiones besilato y tosilato pueden estar presentes, a este respecto, en cualquier proporción. A este respecto, se refiere una relación en números enteros (por ejemplo, 1:1, 1:2, 1:3, 3:1, 2:1). A este respecto, las sales pueden prepararse por medio de una reacción directa del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético con ácido bencenosulfónico o ácido toluenosulfónico o mediante la preparación de otra sal de ácido del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético seguida por un intercambio del contraión.

35 La expresión "producto cristalino" en el contexto de la presente invención designa besilato de ácido S(+)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético y tosilato de ácido S(+)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético, que en el análisis de difracción de rayos X presentan el patrón de picos característico, tal como se representa en las figuras 1 y 2 correspondientes, o un patrón de picos similar.

40 Las expresiones "alta pureza, pureza y puro" con respecto al besilato de ácido S(+)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético y al tosilato de ácido S(+)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético, designan su presencia como sustancia en una mezcla de sustancias con una proporción total < 0,1%, preferentemente < 0,08%, del modo más preferido < 0,05% de sus impurezas conocidas ácido di-p-toluil-D-tartárico y/o S-quinazolilpiperazina y/o éster etílico de quinazolina y/o quinazolildipiperazina y/o sus impurezas no específicas, cuando se miden por medio de HPLC según el procedimiento 4 (véase el ejemplo de realización C.).

45 En el marco de la presente invención se denominan "solvatos" a las formas de las sales de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético que forma un complejo mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos, en los que la

coordinación tiene lugar con agua.

Se prefiere en el marco de la presente invención la sal de monobesilato del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético. Se prefiere también en el marco de la presente invención la sal de monotosilato del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético.

Se prefiere también en el marco de la presente invención una sal de besilato del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético que en el difractograma XRD de polvo muestra picos característicos a aproximadamente 6,9, 10,1 y 22,2 grados 2-theta.

Se prefiere también en el marco de la presente invención una sal de tosilato del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético que en el difractograma XRD de polvo muestra picos característicos a aproximadamente 6,9 y 20,7 grados 2-theta.

Como es evidente sin más para un experto, el ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético presenta en el carbono de la posición 4 del anillo de dihidroquinazolina un estereocentro. En el marco de la presente invención se prefiere en particular que este carbono presente la configuración S.

Las sales según la invención se preparan en general mediante reacción de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético o una sal básica del mismo con ácido bencenosulfónico o ácido toluenosulfónico en un disolvente.

La expresión "preparación sencilla" se refiere en el contexto de la invención a la obtención de productos cristalinos de besilato de ácido S(+)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético y de tosilato de ácido S(+)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético mediante la reacción descrita anteriormente de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético o una sal básica del mismo con ácido bencenosulfónico o ácido toluenosulfónico correspondientemente en un disolvente.

También es posible hacer reaccionar una sal ácida de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético, que no se trate de una sal de besilato o de tosilato, con una fuente de iones besilato o tosilato en un disolvente.

En particular, en las reacciones mencionadas anteriormente se utiliza como disolvente una mezcla de agua y por lo menos una alcanona (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>).

Por lo tanto, un objeto de la invención es también un procedimiento de preparación de una sal de besilato o de tosilato de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético con las etapas siguientes:

- a.) disolver ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético o un solvato del mismo en una mezcla de agua y por lo menos una alcanona (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), eventualmente con calentamiento,
- b.) añadir ácido bencenosulfónico o ácido toluenosulfónico a la solución obtenida en la etapa a.),
- c.) enfriar la solución obtenida en la etapa b.) para desencadenar la cristalización de la sal o de un solvato de la sal,
- d.) separar la sal cristalizada en la etapa c.) o un solvato de la misma y
- e.) secar la sal o el solvato obtenido en la etapa d.).

Las sales según la invención obtenidas de este modo pueden, eventualmente, procesarse, por ejemplo recristalizarse o micronizarse, para adaptar sus propiedades físicas adicionalmente a los fines de aplicación.

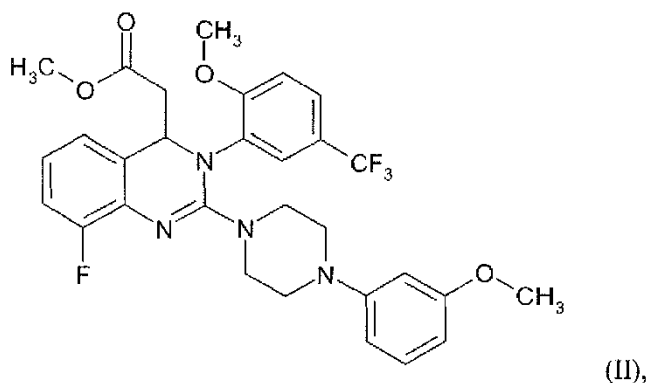
Preferentemente, las sales según la invención se utilizan también para la purificación de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético. Para ello, se hace reaccionar el ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético que se va a purificar en un disolvente con ácido bencenosulfónico o ácido toluenosulfónico, la sal cristalina resultante se aísla y se libera de nuevo la forma iónica dipolar del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético mediante tratamiento de la sal con una solución tampón a pH 5 a 7.

Por lo tanto, un objeto de la invención es también un procedimiento de purificación de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético con las etapas siguientes:

- 5 1.) hacer reaccionar ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético con ácido benzenosulfónico o ácido toluenosulfónico en un disolvente para obtener una sal cristalina,
- 10 2.) aislar la sal obtenida en la etapa 1.),
- 3.) tratar la sal aislada en la etapa 2.) con una solución tampón a pH de 5 a 7 para liberar la forma iónica bipolar del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético y
- 15 4.) aislar la forma iónica bipolar obtenida en la etapa 3.) del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético.

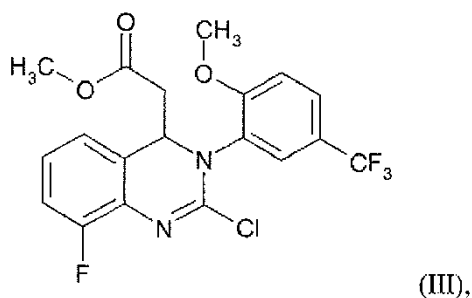
El ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético utilizado para la preparación de las sales según la invención es conocido y puede prepararse, por ejemplo, según el procedimiento descrito en el documento WO 2006/133822.

En particular, la preparación se realiza mediante la saponificación del éster de un compuesto de la fórmula (II)

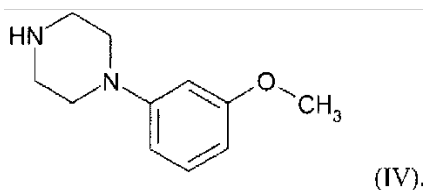


25 con una base.

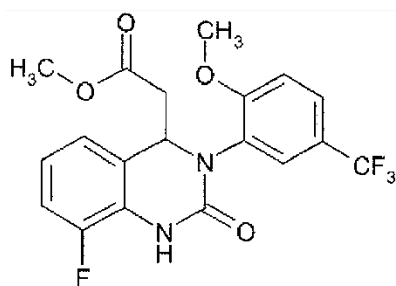
El compuesto de la fórmula (II) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (III)



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

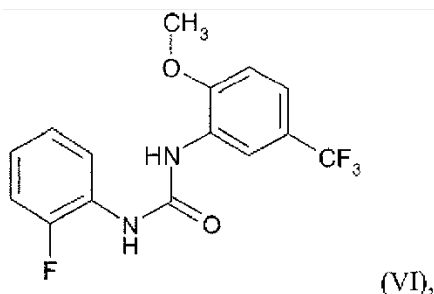


35 El compuesto de la fórmula (III) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (V)



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

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



- 10 en la primera etapa con éster metílico del ácido acrílico en presencia de un catalizador de paladio y óleum y en la segunda etapa con una base.

Los compuestos de las fórmulas (IV) y (VI) son conocidos de por sí por el experto o pueden prepararse según procedimientos habituales conocidos por la literatura.

- 15 La saponificación del éster de un compuesto de la fórmula (II) para dar ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético se realiza mediante reacción de un compuesto de la fórmula (II) con una base en un disolvente inerte, en un intervalo de temperatura de 18 °C hasta el reflujo del disolvente, preferentemente de 18 a 50 °C, de forma particularmente preferida a de 20 a 30 °C, a presión normal, dentro de un periodo de, por ejemplo, 0,5 a 10 horas, preferentemente dentro de un periodo de 1 a 5 horas.

- 20 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 potasio o etanolato de sodio o de potasio, estando presente la base, eventualmente, en solución acuosa.

- 25 Los disolventes inertes son, por ejemplo, éteres tales como 1,2-dimetoxietano, metil-terc-butil-éter (MTBE), dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol o terbutanol, o agua, o mezclas de disolventes.

- 30 Se prefiere hidróxido de sodio en agua y MTBE.

- 35 La síntesis de un compuesto de la fórmula (II) a partir de un compuesto de la fórmula (III) y un compuesto de la fórmula (IV) en presencia de una base se realiza en un disolvente inerte, en un intervalo de temperatura de 40 °C hasta reflujo del disolvente, preferentemente a reflujo del disolvente, a presión normal, dentro de un periodo de, por ejemplo, 2 a 48 horas, preferentemente dentro de un periodo de 4 a 12 horas.

- Las bases son, por ejemplo, bases amínicas tales como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1-(3-metoxifenil)piperazina o trietilamina, u otras bases tales como terc-butilato de potasio.

- 40 Los disolventes inertes son, por ejemplo, clorobenceno o éteres tales como 1,2-dimetoxietano, dioxano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter.

Se prefiere DBU en dioxano.

- 45 La conversión de un compuesto de la fórmula (V) en un compuesto de la fórmula (III) se realiza mediante reacción de un compuesto de la fórmula (V) con oxiclورو de fósforo, triclورو de fósforo o pentaclورو de fósforo, prefiriéndose el oxiclورو de fósforo, en presencia de una base en un disolvente inerte, en un intervalo de temperatura de 40 °C hasta reflujo del disolvente, preferentemente a reflujo del disolvente, a presión normal, dentro

un periodo de, por ejemplo, 1 a 48 horas, preferentemente dentro de un periodo de 2 a 12 horas.

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

5 Los disolventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno o clorobenceno.

Se prefiere DBU en clorobenceno.

10 La conversión de un compuesto de la fórmula (VI) en un compuesto de la fórmula (V) se realiza en la primera etapa mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (VI) con éster metílico del ácido acrílico en presencia de un catalizador de paladio y óleum en un disolvente en un intervalo de temperatura de 0 °C a 40 °C, preferentemente a temperatura ambiente y en la segunda etapa mediante la reacción con una base en un disolvente inerte, en un intervalo de temperatura de 40 °C hasta reflujo del disolvente, preferentemente a reflujo del disolvente, a presión normal, dentro un periodo de, por ejemplo, 1 a 48 horas, preferentemente dentro de un periodo de 2 a 12 horas.

15 Los catalizadores de paladio que se utilizan en la primera etapa son, por ejemplo, acetato de paladio(II), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), cloruro de bis(tris(o-tolil)fosfino)paladio(II) o un catalizador de paladio producido a partir de bis-(acetonitril)dicloropaladio o acetato de paladio(II) y un ligando, por ejemplo tris(o-tolil)fosfina, trifenilfosfina o difenilfosfinoferroceno.

20 Los disolventes que se utilizan en la primera etapa son, por ejemplo, ácidos orgánicos tales como ácido acético o ácido propiónico.

25 Se prefiere el acetato de paladio(II) en ácido acético.

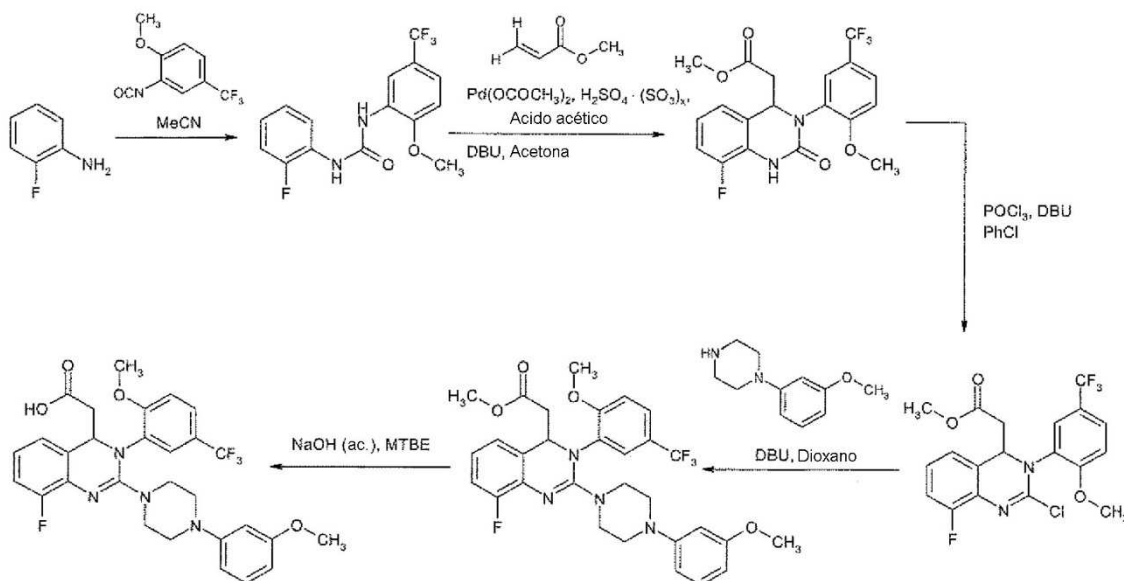
Las bases que se utilizan en la segunda etapa son, por ejemplo, DBU, trietilamina o diisopropiletilamina.

30 Los disolventes inertes que se utilizan en la segunda etapa son, por ejemplo, éteres tales como 1,2-dimetoxietano, dioxano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno, xileno o tolueno, u otros disolventes tales como isobutironitrilo, acetonitrilo, acetona, nitrobenceno, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidona.

35 Se prefiere DBU en acetona.

40 La preparación del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético utilizado para la preparación de las sales según la invención se explica en el esquema de síntesis 1 siguiente a modo de ejemplo con más detalle. A este respecto, el esquema de síntesis debe entenderse puramente a modo de ejemplo y en ningún modo como limitante.

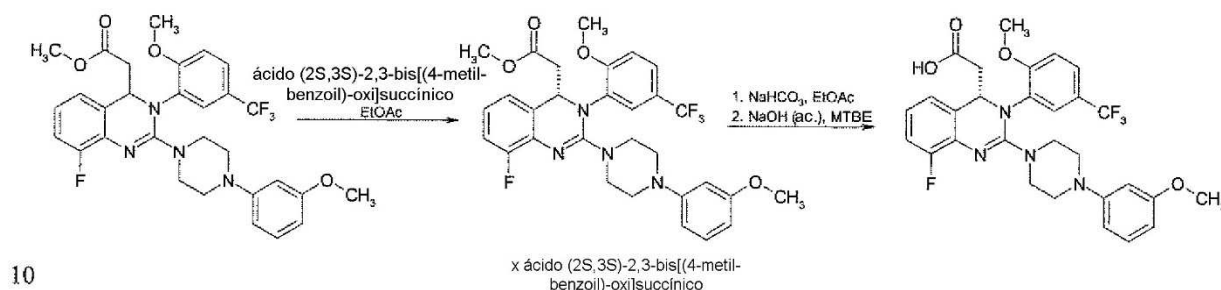
Esquema de síntesis 1



45 Como se ha mencionado ya anteriormente, el ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-

(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético se utiliza preferentemente en forma de su enantiómero S. A este respecto, este enantiómero S puede prepararse, por ejemplo, tal como se representa en el esquema de síntesis 2 siguiente.

## 5 Esquema de síntesis 2



Las sales según la invención muestran un efecto antivírico frente a representantes del grupo de los Herpes viridae (herpesvirus), sobre todo frente a citomegalovirus (CMV), en particular frente a los citomegalovirus humanos (CMVH). Por lo tanto, son adecuados para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades, sobre todo de infecciones por virus, en particular por los virus mencionados en el presente documento y las enfermedades infecciosas provocadas por los mismos. Por una infección vírica se entiende en el presente documento tanto una infección por un virus como también una enfermedad provocada por una infección por un virus.

Las sales según la invención pueden utilizarse, debido a sus propiedades, para fabricar medicamentos que sean adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades, en particular de infecciones víricas.

Como campos de indicación pueden mencionarse, por ejemplo:

- 1) tratamiento y profilaxis de infecciones por CMVH en pacientes con SIDA (retinitis, neumonitis, infecciones gastrointestinales).
- 2) tratamiento y profilaxis de infecciones por citomegalovirus en pacientes con trasplantes de médula ósea o de órganos, que enferman a menudo de neumonitis por CMVH, encefalitis por CMVH, así como de infecciones gastrointestinales y sistémicas por CMVH de forma potencialmente mortal.
- 3) tratamiento y profilaxis de infecciones por CMVH en recién nacidos y niños pequeños.
- 4) tratamiento de infección por CMVH aguda en embarazadas.
- 5) tratamiento de infección por CMVH en pacientes inmunodeprimidos con cáncer o sometidos a terapia contra el cáncer.
- 6) tratamiento de pacientes con cáncer positivos a CMVH con el objetivo de reducir la progresión del tumor mediado por CMVH (véase J. Cinatl y col., FEMS Microbiology Reviews 2004, 28, 59-77).

Preferentemente las sales según la invención se utilizan para la fabricación de medicamentos que son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de infecciones por un representante del grupo de los herpesvirus, en particular de un citomegalovirus, en particular del citomegalovirus humano.

Las sales según la invención pueden utilizarse debido a sus propiedades farmacológicas solas y si es necesario también en combinación con otros principios activos, en particular principios activos antivíricos tales como, por ejemplo, valganciclovir, ganciclovir, valaciclovir, aciclovir, foscarnet, cidofovir y derivados de los mismos para el tratamiento y/o la prevención de infecciones víricas, en particular de infecciones por CMVH.

Otro objeto de la presente invención es la utilización de las sales según la invención en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, preferentemente de infecciones víricas, en particular de infecciones por el citomegalovirus humano (CMVH) o por otro representante del grupo de los herpesvirus.

Otro objeto de la presente invención es la utilización de las sales según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es la utilización de las sales según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas

anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente, utilizando una cantidad con efecto antivirico de las sales según la invención.

Las sales según la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. A este fin, pueden administrarse de una forma adecuada como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o endoprótesis vascular.

Mediante estas vías de administración pueden administrarse las sales según la invención en formas de administración adecuadas.

Para la administración por vía oral son adecuadas formas de aplicación que funcionan según el estado de la técnica que suministran las sales según la invención de forma rápida y/o modificada, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos entéricos o que se disuelven de forma retardada o son insolubles, que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos que se disgregan rápidamente en la cavidad bucal o películas/oblas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda) grageas, granulados, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración por vía parenteral puede realizarse evitando la etapa de reabsorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o con inclusión de una reabsorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración por vía parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparados para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

Para las otras vías de administración son adecuadas, por ejemplo, formas farmacéuticas para inhalación (entre otras, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o aerosoles nasales, comprimidos, películas/oblas o cápsulas para la administración por vía lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones óticas y oftalmológicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitables), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos, leche, pastas, espumas, polvos dispersables, implantes o endoprótesis vasculares.

Las sales según la invención pueden convertirse en las formas de administración indicadas. Esto puede realizarse de forma conocida mediante mezclado con coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. Estos coadyuvantes incluyen, entre otras sustancias, vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicol líquido), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, poli(oleato de oxisorbitán)), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes, tales como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como por ejemplo óxido de hierro) y correctores del sabor y/o el aroma.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos una sal según la invención, habitualmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su utilización para los fines mencionados anteriormente.

En general, se ha demostrado que es ventajoso administrar, en el caso de administración oral, cantidades con respecto al principio activo puro de aproximadamente 0,01 a 25 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal para conseguir resultados eficaces.

No obstante, puede ser necesario, eventualmente, desviarse de las cantidades mencionadas y, concretamente, en función del peso corporal, de la vía de administración, del comportamiento individual frente al principio activo, del tipo de preparado y del momento temporal o del intervalo en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente administrar menos de la cantidad mínima mencionada, mientras que en otros casos se debe superar el límite superior indicado. En caso de administrar cantidades superiores puede ser recomendable repartir las mismas entre varias dosis individuales durante el día.

Se entenderá que las características mencionadas anteriormente y que se explicarán más adelante no solo se pueden utilizar en las combinaciones indicadas en cada caso, sino también en otras combinaciones o de forma individual, sin abandonar el marco de la presente invención.

A continuación se explicará la invención con más detalle mediante ejemplos, así como con referencia a los dibujos adjuntos. Muestran:

Figura 1: un difractograma de XRD de polvo de una sal de besilato de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-



metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético que se ha preparado según el ejemplo 1; y

5 Figura 2: un difractograma de XRD de polvo de una sal de tosilato de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético que se ha preparado según el ejemplo 2.

10 Figura 3: análisis por HPLC de besilato de ácido S(+)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético por medio del procedimiento de porcentaje de superficie relativa considerando los factores de respuesta (RF) correspondientes, nombre de pico, tiempo de retención, porcentaje de superficie relativa (con RF) % en forma de tabla.

15 Figura 4: cromatograma de pureza por HPLC de besilato de ácido S(+)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético.

20 Figura 5: análisis por HPLC de tosilato de ácido S(+)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético por medio del procedimiento de porcentaje de superficie relativa considerando los factores de respuesta (RF) correspondientes, nombre de pico, tiempo de retención, porcentaje de superficie relativa (con RF) % en forma de tabla.

25 Figura 6: cromatograma de pureza por HPLC de tosilato de ácido S(+)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético.

Los datos de porcentaje en los ensayos y ejemplos siguientes son, a menos de que se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolventes, proporciones de diluyentes y datos de concentración de disoluciones líquidas se refieren en cada caso al volumen.

Listado de abreviaturas:

ACN	acetonitrilo
API	ingrediente farmacéutico activo
API-ES-pos.	ionización a presión atmosférica, electropulverización, positivo (en EM)
API-ES-neg.	ionización a presión atmosférica, electropulverización, negativo (en EM)
aprox.	aproximadamente
IQ, NH <sub>3</sub>	ionización química (con amoníaco)
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 resolución
conc.	concentrado(s)
min	minutos
EM	espectroscopía de masas
MTBE	metil terc-butil-éter
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
T <sub>R</sub>	tiempo de retención (en HPLC)
CSV	cabina de secado de vacío

30

Procedimientos generales de HPLC:

35 Procedimiento 1 (HPLC): instrumento: HP 1050 con detección de longitud de onda variable; columna: Phenomenex-Prodigy ODS (3) 100A, 150 mm x 3 mm, 3 µm; eluyente A: (1,0 g de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> + 1,0 ml de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)/l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 10% de B, 25 min 80% de B, 35 min 80% de B; caudal: 0,5 ml/min; temperatura: 45 °C; detección UV: 210 nm.

40 Procedimiento 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; caudal: 1 ml/min; temperatura: 25 °C; detección UV: 250 nm.

45 Procedimiento 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; caudal: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV:

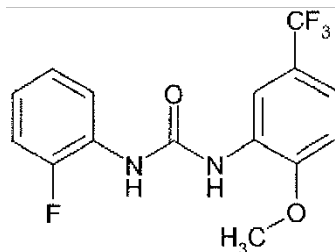
250 nm.

**Ejemplos**

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

**Ejemplo 1A**

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



- 15 Se funde 2-metoxi-5-trifluorometilfenilisocianato (78 kg) a aproximadamente 35 °C y se disuelve en acetonitrilo (en total aproximadamente 270 l), después se añade 2-fluoroanilina (39,9 kg) y se enjuaga con acetonitrilo (aproximadamente 25 l). La solución transparente resultante se agita 4 h a reflujo y después se enfría a aproximadamente 75 °C. A esta temperatura la solución se siembra con gérmenes cristalinos del producto final deseado (200 g), se agita durante otros 15 min y después se enfría en un periodo de 3 h a 0 °C. El producto cristalino obtenido se aísla mediante centrifugación, se lava con acetonitrilo frío (dos veces, aproximadamente 13 l) y se seca a 45 °C en la CSV con nitrógeno de arrastre (aproximadamente 3,5 h). Se obtienen en total 101,5 kg de *N*-(2-fluorofenil)-*N'*-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]urea como un sólido, correspondientes al 85,9% del valor teórico.

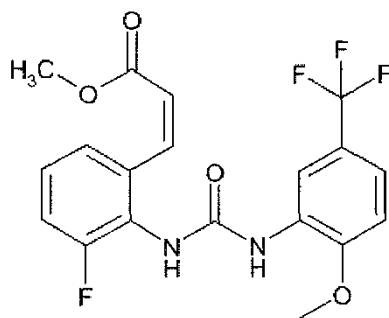
- 20 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 8,93 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,52 (d, <sup>3</sup>J = 2,3, 2H), 7,55 (d, <sup>2</sup>J = 7,7, 1H), 7,38-7,26 (m, 3H), 7,22 (d, <sup>2</sup>J = 8,5, 1H), 4,00 (s, 3H) ppm;

- 25 EM (API-ES-pos.): m/z = 409 [(M+H)<sup>+</sup>, 100%];

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub> = 22,4 y 30,6 min.

**Ejemplo 2A**

(2Z)-3-[3-Fluoro-2-([2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]-fenil]acrilato de metilo



- 35 En un primer reactor se disuelve *N*-(2-fluorofenil)-*N'*-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]urea (51 kg) en una atmósfera de nitrógeno en ácido acético (aproximadamente 430 l). A la solución producida se añade acrilato de metilo (20,1 kg) y la suspensión producida se agita hasta su utilización posterior. En un segundo reactor se dispone ácido acético (950 l), se añade cuidadosamente óleum (57 kg) y se disuelve acetato de paladio (II) (7 kg) en la mezcla obtenida. La suspensión formada en el primer reactor se añade ahora en un periodo de aproximadamente 2 h a la mezcla presente en el segundo reactor, haciéndose fluir una mezcla del 96% de nitrógeno y el 4% de oxígeno a través de la mezcla de reacción y la mezcla de reacción obtenida se agita durante aproximadamente 18 h a temperatura ambiente. A continuación se separa por destilación una parte del ácido acético (aproximadamente 900 l), a la mezcla de reacción se añade en un periodo de aproximadamente 1 h agua (aproximadamente 500 l) y la suspensión obtenida se agita durante 1 h. El sólido obtenido se separa por filtración, se lava una vez con una mezcla de ácido acético y agua (1:1) y dos veces con agua y, a continuación, se seca a aproximadamente 30 mbar y 50 °C. Así se obtienen en total 44,8 kg de (2Z)-3-[3-Fluoro-2-([2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]-fenil]acrilato de

metilo como un sólido, correspondientes al 65,0% de la teoría.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 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;

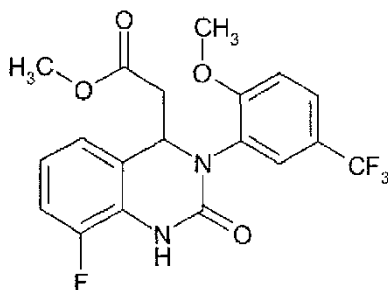
EM (API-ES-pos.):  $m/z$  = 429,9 [(M+NH $_4$ ) $^+$ ]; 412,9 [(M+H) $^+$ ]

HPLC :  $T_R$  = 46,4 min.

instrumento: HP 1100 con detección de longitud de onda variable; columna: Phenomenex-Prodigy ODS (3) 100A, 150 mm x 3 mm, 3  $\mu\text{m}$ ; eluyente A: (1,36 g de KH $_2$ PO $_4$  + 0,7 ml de H $_3$ PO $_4$ )/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; caudal: 0,5 ml/min; temperatura: 55  $^\circ\text{C}$ ; detección UV: 210 nm.

### 15 Ejemplo 3A

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

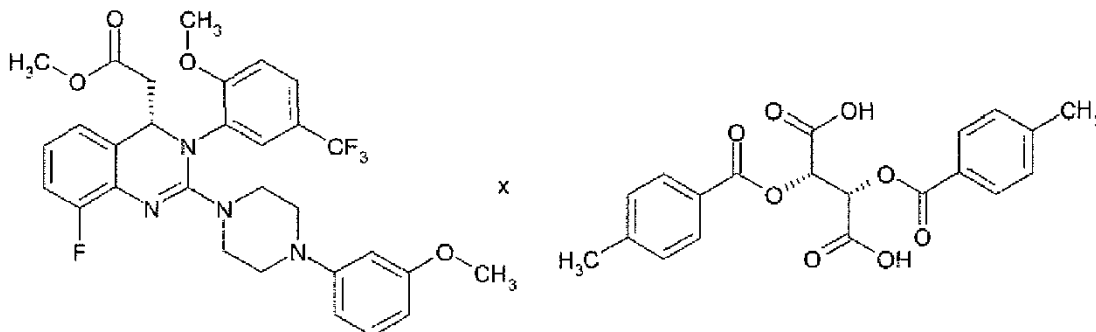


El compuesto del ejemplo 2A (75 kg) se suspende en acetona (1600 l) y se añade DBU (5,7 kg). La suspensión resultante se calienta a reflujo y se agita 4 h a reflujo. La solución obtenida se enfría a una temperatura de camisa de 55  $^\circ\text{C}$  y se filtra a través de tierra de diatomeas. Una parte del disolvente se elimina por destilación de la mezcla de reacción (aproximadamente 1125 l) y el residuo remanente se enfría durante 2 h a 0  $^\circ\text{C}$ . El sólido producido se separa mediante centrifugación y se lava dos veces con acetona fría (aproximadamente 15 l) y se seca a lo largo de la noche a 45  $^\circ\text{C}$  a presión reducida con nitrógeno de arrastre hasta una masa constante. Así se obtienen en total 58,3 kg de éster metílico del ácido {8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il}acético como un sólido, correspondiente al 84,1% del valor teórico.

HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 19,4 min.

### Ejemplo 4A

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



Una solución del ácido {8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il}acético (ejemplo 3A, 129,2 kg) en clorobenceno (800 l) se calienta a reflujo y se seca azeotrópicamente. Se añade oxiclorigo de fósforo (144 kg) y la mezcla de reacción se agita 3 h a reflujo. A continuación se añade DBU (95 kg) y clorobenceno (45 l) y se agita durante otras 9 h a reflujo. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se hidroliza mediante la adición de agua, se diluye con clorobenceno (80 l) y se neutraliza con solución acuosa de amoníaco (25%). Las fases se separan y la fase orgánica se lava con agua y el disolvente se elimina por destilación.

El residuo remanente se disuelve en dioxano (170 l). Se añaden 3-metoxifenilpiperazina (66 kg), DBU (52 kg) y otros 90 l de dioxano y la mezcla de reacción se calienta 4 h a reflujo. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se añade acetato de etilo (1300 l), se lava 1x con agua, 3x con HCl 0,2 N y 1x con solución acuosa de NaCl y el disolvente se elimina por destilación. El residuo remanente se disuelve en acetato de etilo (800 l) y se añade a una solución de ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico (121 kg) en acetato de etilo (600 l). La mezcla resultante se agita aproximadamente 60 min a temperatura ambiente, después se siembran gérmenes cristalinos de ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico-éster metílico del ácido {(4S)-8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il]-acético y se agita 3 días a temperatura ambiente. A continuación se enfría a 0 - 5 °C y se agita otras 3 h. La suspensión se filtra con succión y se lava en porciones con acetato de etilo. Así se obtienen en total aproximadamente 141 kg (calculados en seco) de la sal como un sólido, correspondiente a aproximadamente el 46,2 % del valor teórico a lo largo de tres etapas (cloración, aminación y cristalización) con respecto al racemato.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7,90 (d, <sup>2</sup>J = 7,8, 4H), 7,56 (d, <sup>2</sup>J = 8,3, 1H), 7,40 (d, <sup>2</sup>J = 7,8, 4H), 7,28-7,05 (m, 4H), 6,91-6,86 (m, 2H), 6,45 (d, <sup>2</sup>J = 8,3, 1H), 6,39-6,36 (m, 2H), 5,82 (s, 2H), 4,94 (m, 1H), 4,03 (c, <sup>2</sup>J = 7,1, 2H), 3,83 (s ancho, 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, <sup>2</sup>J = 7,2, 3H) ppm;

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub> = 16,6 y 18,5 min.

### Ejemplo 5A

Acido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico-éster metílico del ácido {(4S)-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

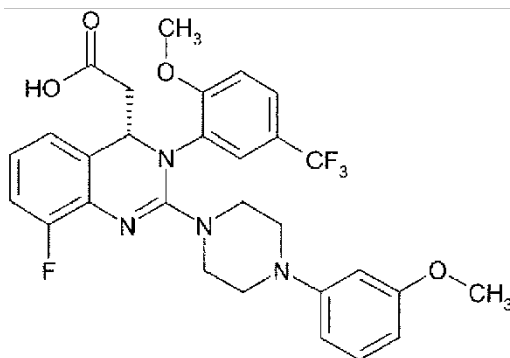
Se suspende ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico-éster metílico del ácido (S){(4S)-8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il]-acético (sal 1:1) (141 kg, calculado en forma seca) en acetato de etilo (1400 l) y se disuelve por calentamiento a reflujo (77 °C). La solución se filtra y se enfría lentamente a temperatura ambiente. A este respecto se realiza una cristalización espontánea. La suspensión se agita 16 h a TA, a continuación se enfría a 0-5 °C y se agita otras 3 h. La suspensión se filtra con succión y se lava con acetato de etilo frío. Los cristales se secan 16 h al vacío a aproximadamente 40 °C. Así se obtienen en total 131,2 kg de la sal como un sólido, correspondientes al 93,0 % del valor teórico.

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub> = 16,9 y 18,8 min.

HPLC (procedimiento 3): 99,9 % de exceso enantiomérico (e.e.).

### Ejemplo 6A

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



Una mezcla de ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico-éster metílico del ácido {(4S)-8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il]-acético (sal 1:1) (30,8 kg), hidrogenocarbonato de sodio (16,4 kg) y agua (315 l) se agita con MTBE (160 l). Las fases se separan y la fase orgánica se trata con 35 l de una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio aproximadamente al siete por ciento. Las fases se separan y a la fase orgánica se añaden 125 l de una solución acuosa de hidróxido de sodio aproximadamente al cuatro por ciento. La mezcla de reacción se calienta a reflujo, el disolvente se destila cuidadosamente hasta que se agote y el contenido del reactor se agita a continuación otras 5 h a 55 - 60 °C. A la mezcla de reacción se añade después a 22 °C MTBE (160 l) y agua (65 l) y se agita. Las fases se separan y la fase orgánica se extrae con una solución de cloruro de sodio acuosa a aproximadamente el 7 % (30 l). Las fases acuosas reunidas se agitan con agua (25 l) y MTBE (160 l) el valor del pH se ajusta con ácido clorhídrico aproximadamente

1 N a aproximadamente 6,5. La fase orgánica se separa, el disolvente se destila cuidadosamente hasta que se agote y el residuo se disuelve en acetona (aproximadamente 75 l). Se lleva a cabo un intercambio de disolvente a acetona (6 procesos de destilación con aproximadamente 130 l en cada caso). El producto objetivo se precipita a continuación mediante la adición de agua, se aísla por centrifugación y se seca en una secadora de vacío. Así se obtienen en total 16,5 kg del ácido (S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético como un sólido amorfo, que corresponden al 96,4 % del valor teórico.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7,53 (d,  $^2J$  = 8,4, 1H), 7,41 (brs, 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, 1 H), 3,79 (s ancho, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,50-3,38 (m, 4H), 2,96-2,75 (m, 5H), 2,45-2,40 (m, 1H) ppm;

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

HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 15,1 min;

HPLC (procedimiento 2): 99,8 % de e.e.; Pd (ICP): < 1 ppm.

## B.) Ejemplos de formas de realización

### Ensayos de cristalización

Se llevaron a cabo ensayos de cristalización para la detección de una sal cristalina adecuada de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético. Los ensayos de cristalización se realizaron partiendo de ácido (S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético y el ácido correspondiente o bien mediante formación de una suspensión en el disolvente indicado en cada caso durante una semana a 20 °C o bien mediante una cristalización mediante enfriamiento/evaporación partiendo de una solución, que se mantuvo durante 4 horas a 50 °C, seguida por un enfriamiento lento a 20 °C con una velocidad de 3 °C/hora.

Los resultados de los ensayos de cristalización se indican a continuación en la tabla 1, en la que la abreviatura API representa ácido (S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético.

"API" es el acrónimo de "active pharmaceutical ingredient" (ingrediente farmacéuticamente activo en inglés).

Tabla 1

#### Ensayos de cristalización utilizando contraiones ácidos

Contraiones	Relación API: contraiones	Procedimiento	Disolvente	Resultado (XRPD)
HCl	1:2	Enfriamiento Formación de una suspensión	Acetona, acetonitrilo, metanol, THF Agua, acetonitrilo, metanol y etanol	amorfo
Ácido cítrico	1:1	Enfriamiento Formación de una suspensión	Acetona, acetonitrilo, metanol, THF Agua, acetonitrilo, metanol y etanol	amorfo
Ácido fosfórico	1:1	Enfriamiento Formación de una suspensión	Acetona, acetonitrilo, metanol, THF Agua, acetonitrilo, metanol y etanol	amorfo
Ácido glucónico	1:1	Enfriamiento Formación de una suspensión	Acetona, acetonitrilo, metanol, THF Agua, acetonitrilo, metanol y etanol	amorfo
Ácido láctico	1:1	Enfriamiento Formación de una suspensión	Acetona, acetonitrilo, metanol, THF Agua, acetonitrilo, metanol y etanol	amorfo
Ácido maleico	1:1	Enfriamiento Formación de una suspensión	Acetona, acetonitrilo, metanol, THF Agua, acetonitrilo, metanol y etanol	amorfo
Ácido succínico	1:1	Enfriamiento Formación de una suspensión	Acetona, acetonitrilo, metanol, THF Agua, acetonitrilo, metanol y etanol	amorfo
Ácido sulfúrico	1:1	Enfriamiento Formación de una suspensión	Acetona, acetonitrilo, metanol, THF Agua, acetonitrilo, metanol y etanol	amorfo

Contraiones	Relación API: contraiones	Procedimiento	Disolvente	Resultado (XRPD)
Ácido tartárico	1:1	Enfriamiento Formación de una suspensión	Acetona, acetonitrilo, metanol, THF Agua, acetonitrilo, metanol y etanol	amorfo
Ácido benzoico	1:1	Enfriamiento Formación de una suspensión	Acetona, acetonitrilo, metanol, THF Agua, acetonitrilo, metanol y etanol	amorfo
Ácido fumárico	1:1	Enfriamiento Formación de una suspensión	Acetona, acetonitrilo, metanol, THF Agua, acetonitrilo, metanol y etanol	amorfo
Ácido maleico	1:1	Enfriamiento Formación de una suspensión	Acetona, acetonitrilo, metanol, THF Agua, acetonitrilo, metanol y etanol	amorfo
Ácido metanosulfónico	1:1	Enfriamiento Formación de una suspensión	Acetona, acetonitrilo, metanol, THF Agua, acetonitrilo, metanol y etanol	amorfo

Lo que es llamativo en estos experimentos, es que se ha demostrado en general que es extraordinariamente complicado preparar sales de ácido cristalinas de ácido (S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il]-acético, fracasando la cristalización por lo menos de forma inicial completamente. En el transcurso del desarrollo posterior se ha encontrado, no obstante, que las sales cristalinas pueden obtenerse tanto de ácido benenosulfónico como también de ácido toluenosulfónico. Se ha demostrado, a este respecto, que las sales de besilato y de tosilato halladas pueden prepararse fácilmente y con una alta pureza. Además se ha demostrado con los difractogramas de rayos X que estas sales cristalizan sin incorporar moléculas de disolvente.

## Ejemplos de formas de realización

### Ejemplo 1

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

Se disuelven 235,00 (0,41 mol) de ácido (S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético (ejemplo 6A) en 1645 ml de acetona y a la mezcla obtenida se añaden 16,45 ml de agua. La solución amarillenta resultante se filtró y se añadieron 64,92 g (0,41 mol) de ácido benenosulfónico como un sólido en porciones. La solución obtenida se calentó a aproximadamente 40 °C y se añadieron a esta temperatura gérmenes cristalinos adecuados. La solución resultante se deja enfriar con agitación a temperatura ambiente y la suspensión obtenida se enfría a 0-5 °C y se agita a esta temperatura durante otras 2 h. El sólido obtenido se separa mediante filtración, se lava 2x con acetona (100 ml, 0 °C) y se seca a 60 °C hasta peso constante. De esta forma se obtienen en total 243,87 g (81,4% del valor teórico) del compuesto objetivo.

Del sólido cristalino obtenido en el ejemplo 1 se registró en un difractómetro de polvo de Siemens D5000 en las condiciones siguientes un difractograma de XRD de polvo, que se representa en la figura 1.

Los listados de picos para la sal del ejemplo 1 y para la sal del ejemplo 2 se muestran en la tabla 2 siguiente.

#### Condiciones de medición

Ánodo de cobre (longitud de onda: 1,5418 Å)  
Tensión: 4000 V, corriente: 30 mA  
Monocromador de grafito secundario,  
Divergencia variable (dependiente de theta) y apantallamiento antidifusión  
Apertura del detector: 0,2 mm  
6 x 10 mm de superficie de muestra eficaz  
Barrido 0,02° (2 theta), 2 s.

### Ejemplo 2

#### Sal de tosilato del ácido (S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético.

Se disuelven 235,00 (0,41 mol) de ácido (S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-

## ES 2 583 360 T3

5 (trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético (ejemplo 6A) en 1645 ml de acetona y a la solución se añaden 16,45 ml de agua. La solución amarillenta obtenida se filtra y se añaden en porciones 78,07 g (0,41 mol) de monohidrato de ácido toluenosulfónico a aproximadamente 36 °C. La solución se deja enfriar con agitación a temperatura ambiente y la suspensión obtenida se enfría después a 0-5 °C y se agita a esta temperatura durante otras 2 h. El sólido se separa mediante filtración, se lava 2x con acetona (100 ml, 0 °C) y se seca a 60 °C hasta peso constante. De esta forma se obtienen en total 248,11 g (79,3% del valor teórico) del producto final deseado.

10 Del sólido cristalino obtenido en el ejemplo 2 se registró en las mismas condiciones que para el ejemplo 1 un difractograma de XRD de polvo, que se representa en la figura 2.

Tabla 2:

2 Theta	
Ejemplo 1	Ejemplo 2
6,9	6,2
8,6	6,9
9,1	8,8
10,1	11,7
10,6	13,3
10,9	14,8
11,4	15,3
11,7	16,5
12,6	17,0
12,9	17,2
13,9	17,9
14,2	18,1
14,9	18,7
15,5	19,6
15,8	19,8
16,9	20,2
17,3	20,7
18,2	21,0
18,6	21,4
18,8	21,8
19,1	22,5
20,2	23,0
21,0	23,2
21,3	23,7
21,9	24,0
22,2	24,8
22,8	25,6
23,1	26,2
23,6	26,4
23,9	26,7
24,2	27,7
24,7	28,3
25,5	28,6
25,9	29,4
26,2	30,0
26,5	31,8
26,9	34,8
27,2	36,3
27,9	36,7
28,2	38,9
28,6	39,8
29,0	
29,4	
29,9	
30,6	
31,1	
31,5	
32,6	
33,1	

2 Theta	
Ejemplo 1	Ejemplo 2
33,7	
34,4	
34,9	
36,6	
37,5	
38,1	
38,9	

### C.) Ejemplos de formas de realización

#### Pureza

5 Los compuestos según la invención besilato del ácido S(+)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético y tosilato del ácido S(+)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético se analizaron por medio de HPLC (procedimiento 4) que figura a continuación para determinar su pureza química.

10 En el contexto de la presente invención la expresión "pureza química" significa el grado de proporción de cantidad de sustancia de las sales mencionadas anteriormente en comparación con la totalidad de la mezcla de sustancias. Las sustancias no deseadas se denominan impureza(s).

#### 15 **Ejemplo aa)**

Síntesis de besilato del ácido S(+)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético. Se disolvieron 235 g (0,41 mol) del besilato mencionado en 1645 ml de acetona y 16,45 ml de agua. La solución amarillenta obtenida de esta forma se filtró y se trató con 64,92 g (0,41 mol) de ácido bencenosulfónico sólido en porciones a aproximadamente 40 °C. Con agitación, la solución transparente obtenida se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión así obtenida se enfrió con una agitación de dos horas adicionalmente a 0 °C – 5 °C. El componente sólido de la misma se aisló, se lavó dos veces con acetona (en cada caso 100 ml, a 0 °C) y se secó a 60 °C, para obtener así 243,87 g (0,334 mol, 81,4 %) de besilato de ácido S(+)-8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético cristalino a fin de determinar su pureza.

#### **Ejemplo bb)**

30 Síntesis de tosilato del ácido S(+)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético. Se disolvieron 235 g (0,41 mol) del tosilato mencionado en 1645 ml de acetona y 16,45 ml de agua. La solución amarillenta obtenida de esta forma se filtró y se trató con 78,07 g (0,41 mol) de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico sólido en porciones a aproximadamente 36 °C. Con agitación, la solución obtenida se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión así obtenida se enfrió con una agitación de dos horas adicionalmente a 0 °C – 5 °C. El componente sólido de la misma se separó, se lavó dos veces con acetona (en cada caso 100 ml, a 0 °C) y se secó a 60 °C, para obtener así 248,11 g (0,325 mol, 79,3%) de tosilato de ácido S(+)-8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético cristalino a fin de determinar su pureza.

#### Determinación de la pureza

40 Procedimiento 4 (HPLC): instrumento: HP 1050 con detección UV; columna: Phenomenex-Prodigy ODS (3) 100A, 150 mm x 3 mm, 3 µm; eluyente A: (1,36 g de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> + 0,7 ml de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>; 85%)/l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 20% de B, 40 min 45% de B, 50 min 80% de B; 50 min 80% de B, 65 min 80% de B, 75 min 20% de B; caudal: 0,5 ml/min; temperatura: 55 °C; volumen de inyección 3 µl, detección UV: 210 nm / BW: 4 nm; temperatura del automuestreador 5 °C.

45 En cada caso 22 mg de la sustancia de ensayo correspondiente de las sales obtenidas según el ejemplo aa); ejemplo bb) se disolvieron en 50 ml de acetonitrilo (c = aproximadamente 0,44 mg/ml). Como soluciones de referencia correspondientes se disolvieron en cada caso 22 mg de ácido S(+)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético en 50 ml de acetonitrilo (c = aproximadamente 0,44 mg/ml).

50 Como soluciones de referencia de las impurezas conocidas se mezclaron en cada caso 5 mg de ácido Di-p-toluoil-D-tartárico, S-quinazolilpiperazina, éster etílico de quinazolina y quinazolildipiperazina por separado con acetonitrilo a 50 ml. En cada caso 1 ml de las soluciones de referencia para impurezas conocidas se disolvió por separado a continuación en 10 ml de acetonitrilo (c = aproximadamente 0,01 mg/ml).



Además, se mezclaron en cada caso 10 ml de la solución de referencia ácido S(+)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético con en cada caso 1 ml de cada una de las soluciones de referencia para las impurezas mencionadas anteriormente.

5 La evaluación del análisis por HPLC se llevó a cabo con ayuda del denominado procedimiento de porcentaje de superficie relativa, que tiene en cuenta los factores de respuesta (RF) correspondientes (RF = 1,02 para quinazolilpiperazina y 0,81 para quinazolildipiperazina). Los resultados se muestran en la figura 3 y la figura 4 para besilato del ácido S(+)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético y en la figura 5 y la figura 6 para tosilato del ácido S(+)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético.

#### D.) Preparación farmacéutica

15 Comprimidos:

##### Composición:

20 128 mg de la sal del ejemplo 1 (correspondientes a 100 mg de principio activo), 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de la curvatura 12 mm.

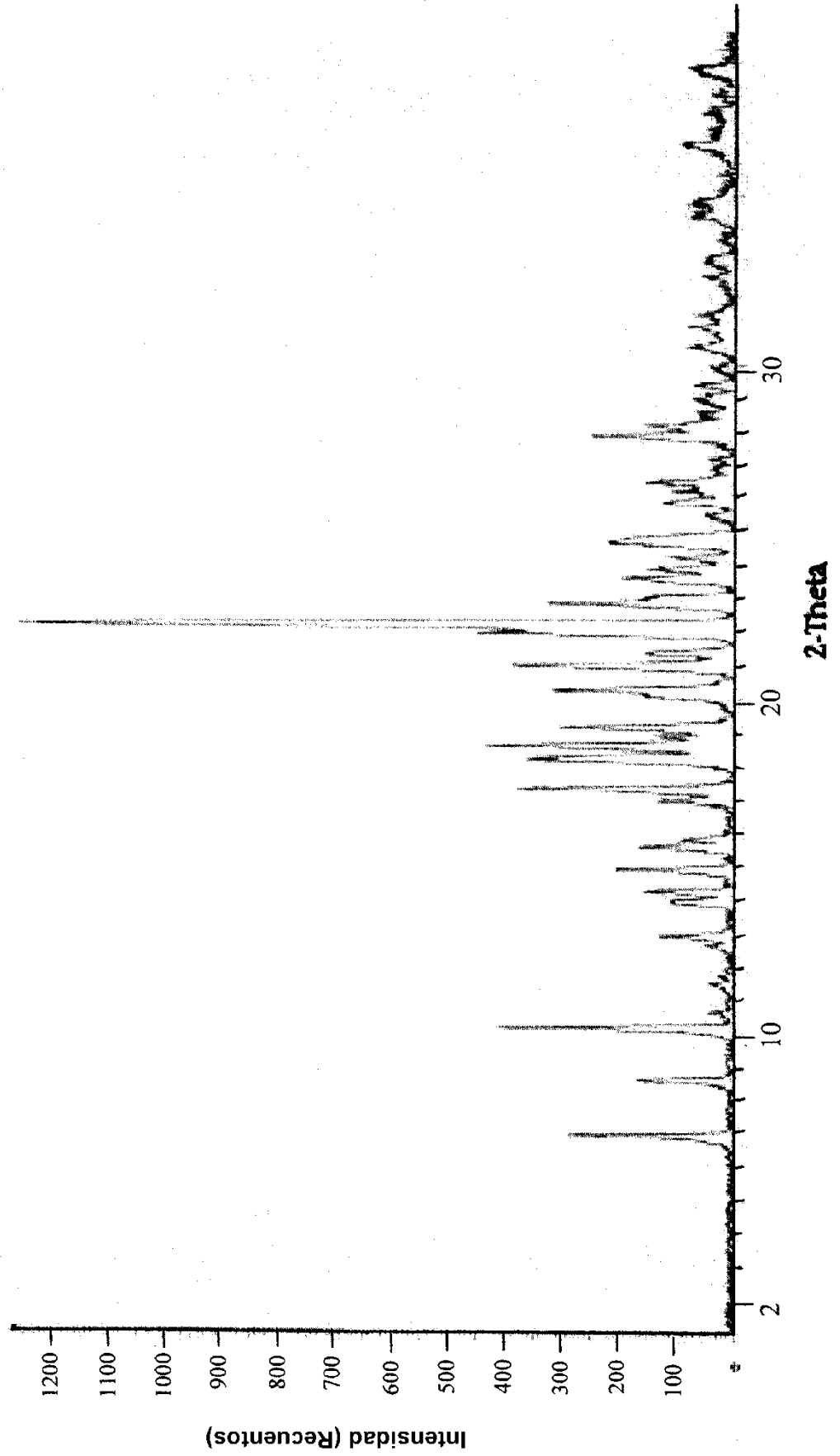
25 Preparación:

30 La mezcla de principio activo, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (m/m) de PVP en agua. El granulado se mezcla después del secado con el estearato de magnesio durante 5 min. Esta mezcla se comprime con una prensa de comprimidos habitual (formato del comprimido: véase anteriormente). Como valor normativo para la compresión se utiliza una fuerza de presión de 15 kN.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Sal del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético o un solvato de la misma, seleccionada del grupo constituido por las sales de besilato cristalinas del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético, las sales de tosilato cristalinas del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético y sus solvatos.
- 10 2. Sal según la reivindicación 1, que se trata de la sal de monobesilato del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético o un solvato de la misma.
- 15 3. Sal según la reivindicación 2, que se trata de la sal de monobesilato del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético.
- 20 4. Sal según la reivindicación 3, caracterizada por que muestra unos picos característicos de difractograma de XRD de polvo en aproximadamente 6,9, 10,1 y 22,2 grados 2-theta.
- 25 5. Sal según la reivindicación 1, que se trata de la sal de monosilato del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético o un solvato de la misma.
- 30 6. Sal según la reivindicación 5, que se trata de la sal de monosilato del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético.
- 35 7. Sal según la reivindicación 6, caracterizada porque muestra unos picos característicos de difractograma de XRD de polvo en aproximadamente 6,9 y 20,7 grados 2-theta.
- 40 8. Procedimiento de fabricación de una sal según una de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende las etapas siguientes:
- 35 a.) disolver ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético o un solvato del mismo en una mezcla de agua y por lo menos una alcanona (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), eventualmente con calentamiento.
- 40 b.) añadir ácido benzosulfónico o ácido toluenosulfónico a la solución obtenida en la etapa a.),
- 45 c.) enfriar la solución obtenida en la etapa b.) para desencadenar la cristalización de la sal o de un solvato de una sal,
- 50 d.) separar la sal cristalizada o un solvato de la misma en la etapa c.), y
- 55 e.) secar la sal o el solvato obtenido en la etapa d.).
- 60 9. Procedimiento de purificación de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético con las etapas siguientes:
- 50 1.) hacer reaccionar ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético con ácido benzenosulfónico o ácido toluenosulfónico en un disolvente para obtener una sal cristalina según la reivindicación 1,
- 55 2.) aislar la sal obtenida en la etapa 1.),
- 60 3.) tratar la sal aislada en la etapa 2.) con una solución tampón a pH de 5 a 7 para liberar la forma iónica bipolar del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético y
- 65 4.) aislar la forma iónica bipolar obtenida en la etapa 3.) del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético.
10. Sal según una de las reivindicaciones 1 a 7 para su utilización en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de infecciones víricas, preferentemente de infecciones por CMVH o por otro representante del grupo de los herpesvirus.
11. Medicamento que contiene una sal según una de las reivindicaciones 1 a 7 en combinación con por lo menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable.

12. Sal según la reivindicación 11 para su utilización en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones víricas, preferentemente de infecciones por CMVH o por otro representante del grupo de los herpesvirus.
- 5 13. Utilización de una sal según una de las reivindicaciones 1 a 7 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades víricas, preferentemente de infecciones por CMVH o por otro representante del grupo de los herpesvirus.
- 10 14. Sal según una de las reivindicaciones 1 a 7 para su utilización en un procedimiento para combatir infecciones víricas, preferentemente infecciones por CMVH o por otro representante del grupo de los herpesvirus, en seres humanos y animales, que presenta la administración de la sal mencionada o de un medicamento según la reivindicación 11 o 12 en un ser humano o un animal que necesita dicho tratamiento.



Figuras

Fig. 1:

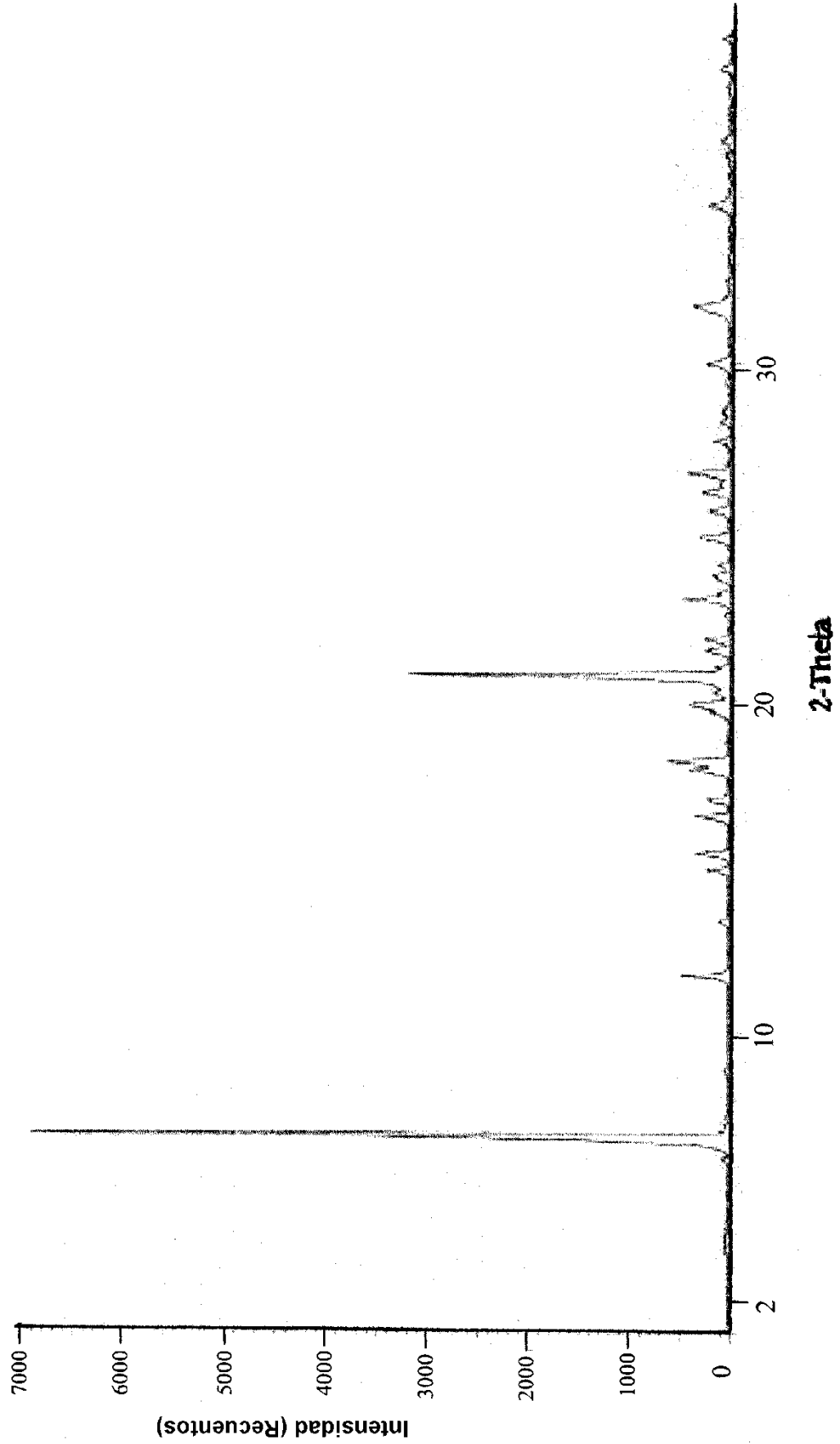


Fig. 2:

**Fig. 3:**

Nombre del pico	Tiempo de retención	Porcentaje de superficie relativa (con RF) %
Impurezas no específicas	31,26	0,01
Quinazolilpiperazina	35,23	0,04
Número total de impurezas	--	0,05

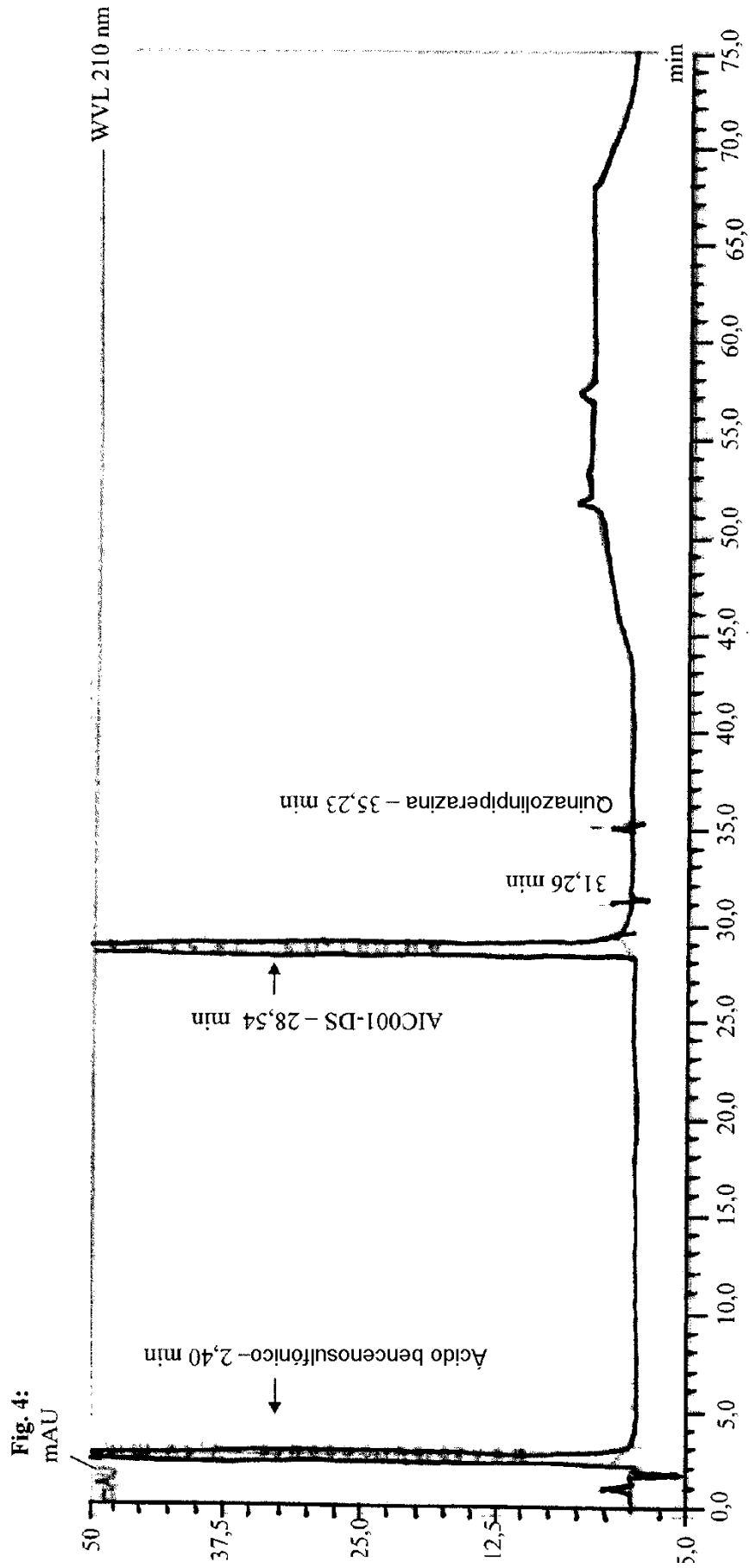


Fig. 4:

Fig. 5:

Nombre del pico	Tiempo de retención	Porcentaje de superficie relativa (con RF) %
Impurezas no específicas	31,30	0,01
Quinazolilpiperazina	35,22	0,06
Quinazolildipeperazina	43,79	0,01
Número total de impurezas	--	0,08



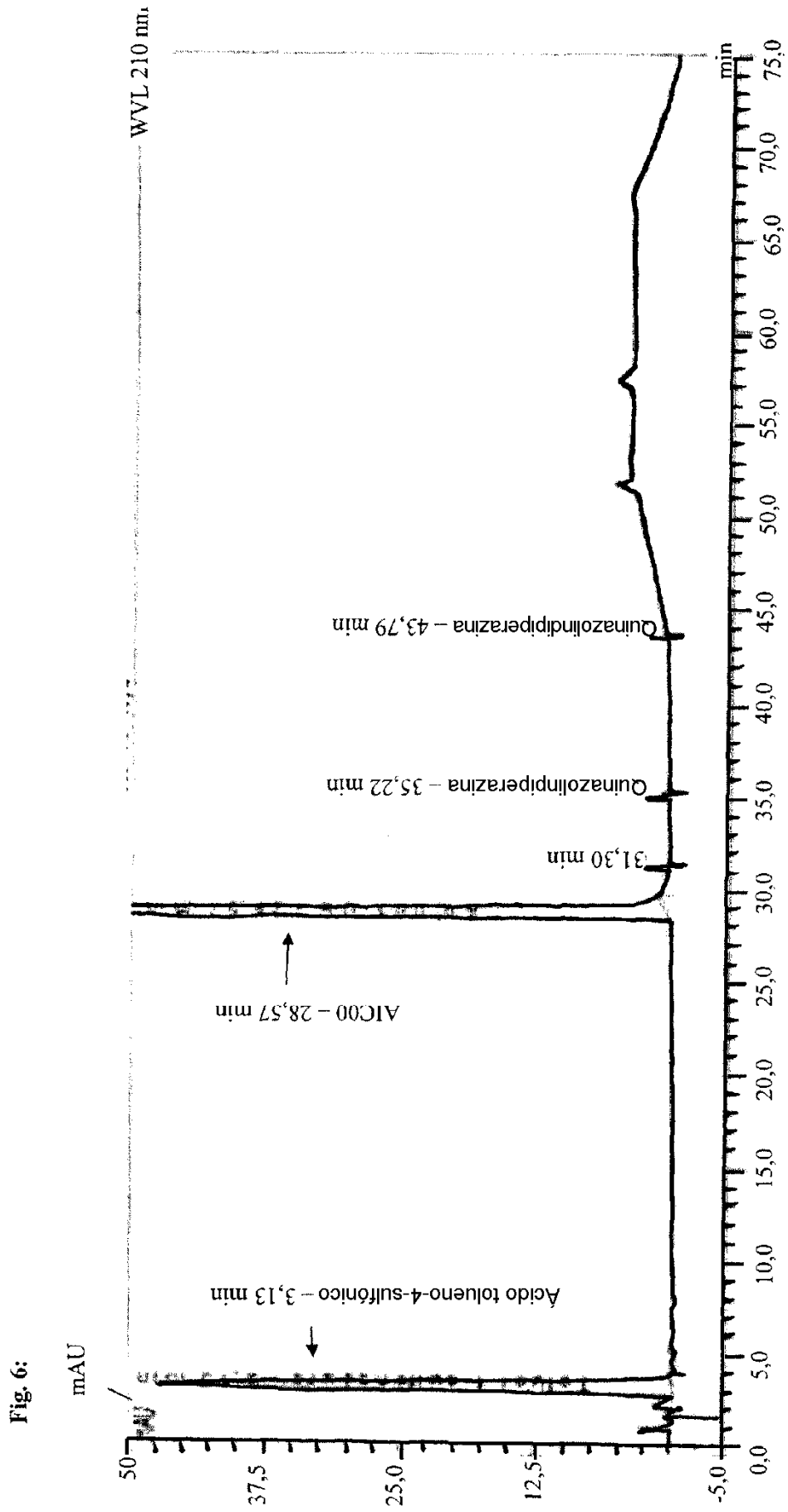


Fig. 6: