(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 583 362**

(51) Int. CI.:

C07D 239/84 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)
C07D 239/74 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2013 E 13709804 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2820001**

(54) Título: **Sales de calcio y de sodio de un derivado de dihidroquinazolina y su utilización como agentes antivíricos**

(30) Prioridad:

29.02.2012 DE 102012101659

(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:

GRUNENBERG, ALFONS;
BERWE, MATHIAS;
KEIL, BIRGIT;
ARET, EDWIN;
PAULUS, KERSTIN y
SCHWAB, WILFRIED

(74) Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

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 calcio y de sodio de un derivado de dihidroquinazolina y su utilización como agentes antivíricos.

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 estos compuestos para 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 profilaxis de infecciones por citomegalovirus o por otro representante del grupo de los herpesvirus.

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 una sustancia experimental con antividad antivírica prometedora, en particular para combatir infecciones por citomegalovirus humanos (CMVH). Durante su 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 su desarrollo se ha realizado utilizando el ion dipolar en forma amorfa. Sin embargo, la utilización de sustancias amorfas para la fabricación de medicamentos no es deseable, debido a que, por una parte, es a menudo difícil garantizar una pureza uniforme en el caso de sustancia amorfas y también debido a es a menudo difícil en el caso de sustancias amorfas garantizar parámetros farmacológicos homogéneos tales como, por ejemplo, una biodisponibilidad homogénea.

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. Para que las sales puedan utilizarse de forma eficaz en el desarrollo de medicamentos, estas deben ser además estables en almacenamiento durante un tiempo prolongado. Finalmente, los compuestos cristalinos también deben ser fácilmente solubles en medio acuoso y en particular a un pH fisiológico.

Además, las sales según la invención presentan una pureza elevada.

La expresión "producto cristalino" en el contexto de la presente invención designa sales de sodio 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 sales de calcio del 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 1-3 correspondientes, o un patrón de picos similar.

En el contexto de la presente invención, la expresión "estable en almacenamiento" para las sales según la invención a 25℃, se refiere a una proporción mínima de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético > 90%, preferentemente > 95%, de la forma más preferida > 99% durante por lo menos dos, preferentemente por lo menos tres, aún más preferentemente por lo menos seis, del modo más preferido por lo menos 12 meses de almacenamiento, cuando se miden por medio de un procedimiento HPLC 1-3 las sales mencionadas. Dicha estabilidad en almacenamiento de las sales se considera suficiente en el marco de la invención.

Sorprendentemente, se ha descubierto 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 cationes sodio o calcio. Se ha demostrado también que estas sales en medio acuoso, en particular a pH fisiológico, son fácilmente solubles y también muy estables en almacenamiento.

Además, las sales de sodio y de calcio cristalinas del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético obtenidas según la invención se caracterizan por una pureza elevada.

Los conceptos "alta pureza, pureza y puro" con respecto a las sales de sodio 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 a las sales de calcio del ácido S(+)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético según la invención, designan su presencia como sustancia en una mezcla de sustancias con una proporción total < 0,1%, preferentemente < 0,08%, más preferentemente < 0,05%, del modo más preferido < 0,01% de sus impurezas conocidas ácido di-p-toluoil-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.).

Por lo tanto, un objeto de la invención son sales de sodio cristalinas y sales de calcio 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.

Las sales de sodio y de calcio 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 bases fuertes de sodio o de calcio, en particular hidróxido de sodio o hidróxido de calcio. 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 sodio o calcio pueden estar presentes, a este respecto, en cualquier proporción. A este respecto, se prefiere 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 bases de sodio o de calcio o mediante la preparación de otra sal básica 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.

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 monocalcio del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético y en particular el 2,5-hidrato y el 3,5-hidrato de la sal de monocalcio 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 en el marco de la presente invención la sal de monosodio del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético y en particular el 3-hidrato de la sal de monocalcio 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 un 2,5-hidrato de la sal de monocalcio 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 6,1, 9,2 y 15,5 grados 2-theta.

Se prefiere también en el marco de la presente invención un 3,5-hidrato de la sal de monocalcio 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 6,2, 12,4 y 22,4 grados 2-theta.

Se prefiere también en el marco de la presente invención un 3-hidrato de la sal de monosodio 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 6,2, 20,9 y 22,4 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 ácido del mismo con una base de sodio o de calcio, en particular hidróxido de sodio o hidróxido de calcio, en un disolvente.

También es posible hacer reaccionar una sal básica 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 sodio o de calcio, con una fuente de cationes sodio o calcio en un disolvente.

En particular, en las reacciones mencionadas anteriormente se utiliza como disolvente una mezcla de agua y por lo menos un dialquil (C_1-C_4)-éter, y por lo menos un alcohol (C_1-C_4).

Por lo tanto, un objeto de la invención es también un procedimiento de preparación de una sal de sodio o de calcio 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 un dialquil (C_1-C_4)-éter, y por lo menos un alcohol (C_1-C_4), dado el caso con calentamiento,

b.) añadir NaOH o $Ca(OH)_2$ a la solución obtenida en la etapa a.),

c.) eliminar una parte del disolvente de la solución obtenida en la etapa b.) y dado el caso sembrar con cristales de germinación adecuados para desencadenar la cristalización de la sal o de un solvato de una sal,

d.) separar la sal cristalizada en la etapa c.) o un solvato de la misma,

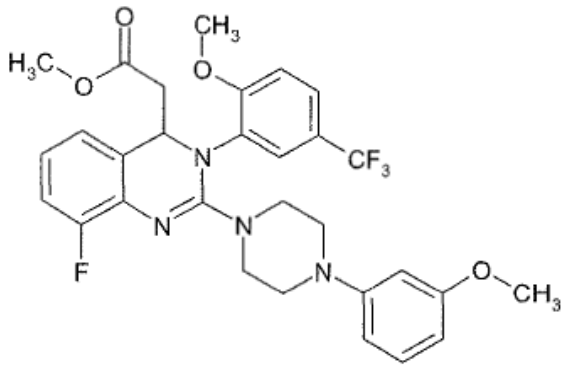
e.) dado el caso agitar la sal o el solvato obtenido en la etapa d.) en un disolvente adecuado, preferentemente en una mezcla de agua y por lo menos un alcohol (C_1-C_4) para obtener un solvato deseeado y

f.) secar la sal o el solvato obtenido en la etapa d.) o e.)

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

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.

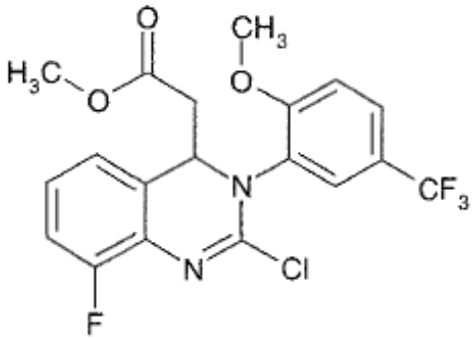
En particular, la preparación se realiza mediante la saponificación del éster de un compuesto de la fórmula (II)



(II),

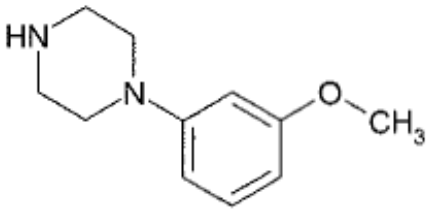
con una base.

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



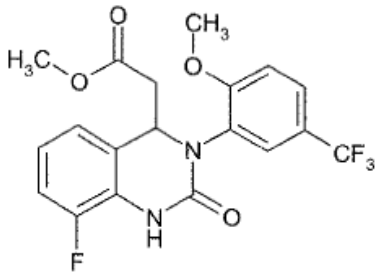
(III),

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



(IV).

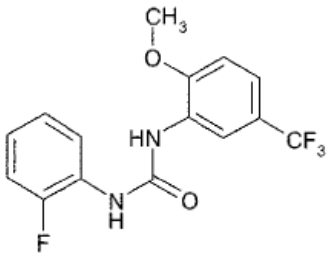
El compuesto de la fórmula (III) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (V)



(V),

con oxicloruro de fósforo, tricloruro de fósforo o pentacloruro de fósforo en presencia de una base.

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



(VI),

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.

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℃ hasta reflujo del disolvente, preferentemente a de 18 a 50℃, de forma particularmente preferida a de 20 a 3 0℃, 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.

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, dado el caso, en solución acuosa.

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 terc-butanol, o agua, o mezclas de disolventes.

Se prefiere hidróxido de sodio en agua y MTBE.

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℃ 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-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1-(3-metoxifenil)piperazina o trietilamina, u otras bases tales como terc-butilato de potasio.

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

Se prefiere DBU en dioxano.

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 oxicloruro de fósforo, tricloruro de fósforo o pentacloruro de fósforo, prefiriéndose el oxicloruro de fósforo, en presencia de una base en un disolvente inerte, en un intervalo de

temperatura de 40℃ hasta reflujo del disolvente, p referentemente 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-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), piridina o trietilamina, u otras bases tales como terc-butilato de potasio.

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

Se prefiere DBU en clorobenceno.

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℃ a 40℃, preferen temente 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℃ 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.

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)palladio(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.

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

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

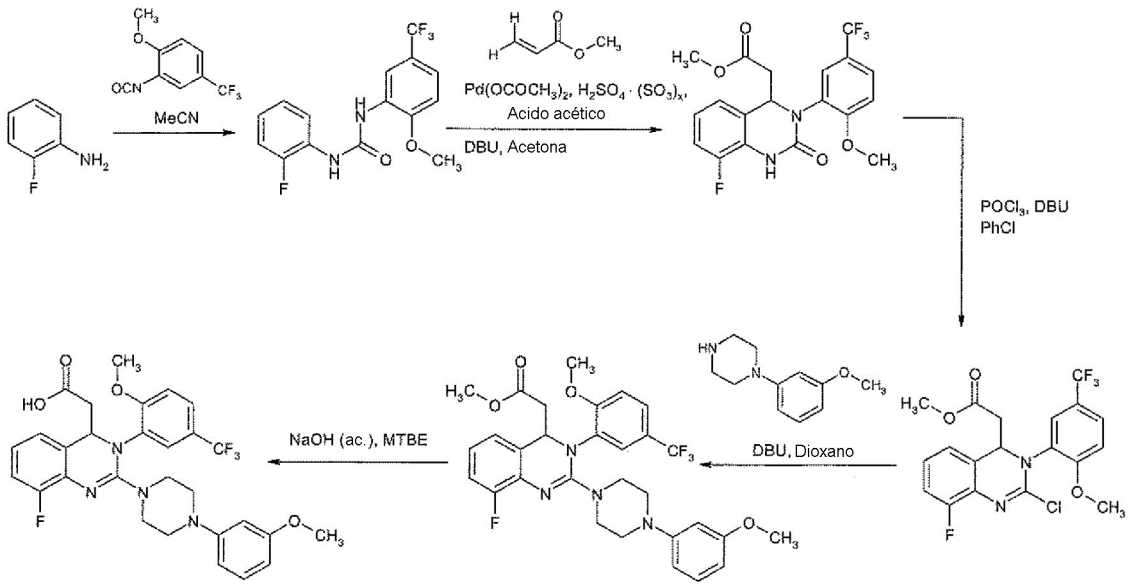
Las bases que se utilizan en la segunda etapa son, por ejemplo, DBU, trietilamina o diisopropiletilamina.

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.

Se prefiere DBU en acetona.

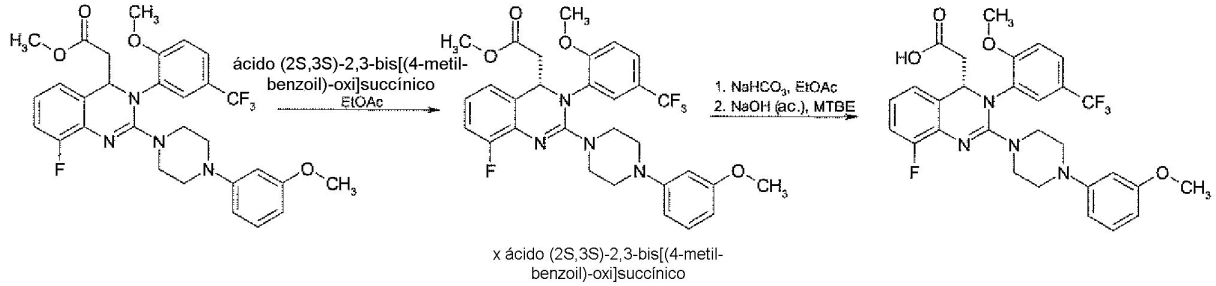
La preparación del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético utilizado para la preparación de las sales según la invención se explica en el esquema de síntesis 1 siguiente a modo de ejemplo con más detalle. A este respecto,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

Esquema de síntesis 1



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.

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 infección 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 infección 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 transplantes 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 profilaxis de infecciones víricas, en particular de infecciones por CMVH.

Otro objeto de la presente invención se refiere a 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.

Se describe 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.

Se describe un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente, utilizando una cantidad con efecto antivírico 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/obleas, películas/liofilizados, 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 intralumbar) 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, liofilizados 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/obleas 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 por lo 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 caso de administración intravenosa, cantidades con respecto al principio activo puro de aproximadamente 0,0001 a 10 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 5 mg/kg de peso corporal para conseguir resultados eficaces. En caso de administración oral, la dosificación es habitualmente de aproximadamente 0,01 a 25 mg/kg, preferentemente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

No obstante, puede ser necesario, dado el caso, desviarse de las cantidades mencionadas y, en particular, 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 un 3-hidrato de la sal de sodio 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; y.

Figura 2: un difractograma de XRD de polvo de un 2,5-hidrato de la sal de calcio 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 3 y

Figura 3: un difractograma de XRD de polvo de un 3,5-hidrato de la sal de calcio 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 4.

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

Figura 5: análisis por cromatograma de HPLC según la figura 4 en forma de tabla.

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_3	ionización química (con amoniaco)
DBU	1,8-diazabiciclo[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_R	tiempo de retención (en HPLC)
CSV	cabina de secado de vacío

Procedimientos generales de HPLC:

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_2PO_4 + 1,0 ml de H_3PO_4)/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: 45ºC; detección UV: 210 nm.

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: 25ºC; detección UV: 250 nm.

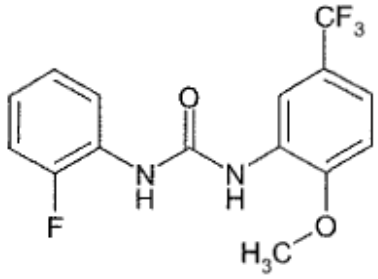
Procedimiento 3 (HPLC): instrumento: HP 1050 con detección de longitud de onda variable; columna: Chiral AD-H, 250 mm x 4,6 mm, 5 µm; eluyente A: n-heptano + 0,2% de dietilamina, eluyente B: isopropanol + 0,2% de dietilamina; gradiente: 0 min 25% de B, 15 min 25% de B; caudal: 1 ml/min; temperatura: 30ºC; detección UV: 250 nm.

Ejemplos

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

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



Se funde 2-metoxi-5-trifluorometilfenilisocianato (78 kg) a aproximadamente 35ºC 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 75ºC. 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 0ºC. El producto cristalino obtenido se aísla mediante centrifugación, se lava con acetonitrilo frío (dos veces, aproximadamente 13 l) y se seca a 45ºC 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.

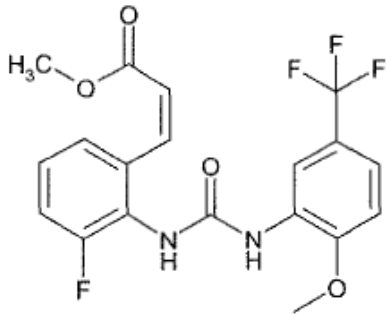
RMN de ^{1}H (300 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,93 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,52 (d, ^{3}J = 2,3, 2H), 7,55 (d, ^{2}J = 7,7, 1H), 7,38-7,26 (m, 3H), 7,22 (d, ^{2}J = 8,5, 1H), 4,00 (s, 3H) ppm;

EM (API-ES-pos.): m/z = 409 [$(M+H)^{+}$, 100%];

HPLC (procedimiento 1): T_R = 22,4 y 30,6 min.

Ejemplo 2A

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



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 a continuación 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 hPa y 50ºC. 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}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,16 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,45 (d, 1,7 Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,22 (d, 8,6 Hz, 1H), 6,70 (d, 16 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,71 (s, 3H) ppm;

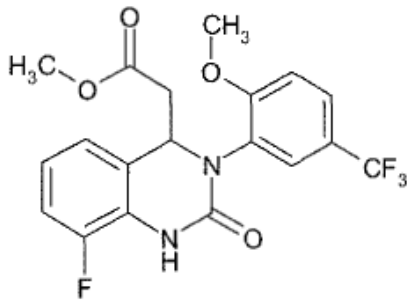
EM (API-ES-pos.): m/z = 429,9 [$(M+NH_4)^+$]; 412,9 [$(M+H)^+$]

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 µm; 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; caudal: 0,5 ml/min; temperatura: 55℃; detección UV: 210 nm.

Ejemplo 3A

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

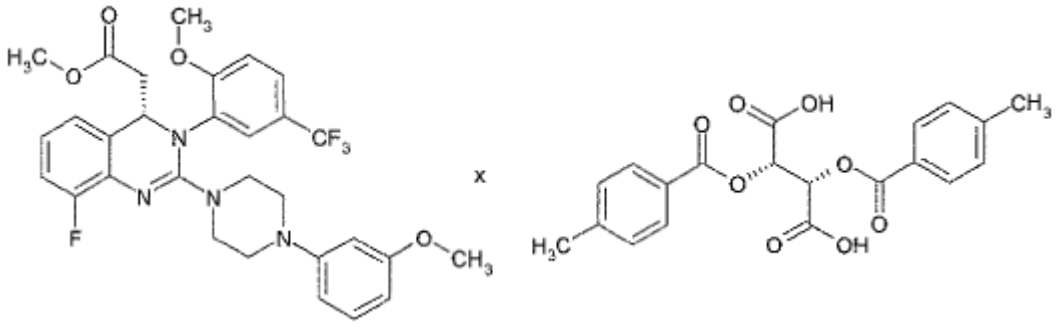


El compuesto del ejemplo 2A (75 kg) se suspende en acetona (1600 l) y se añade DBU (5,7 kg). La suspensión resultante se calienta a reflujo y se agita 4 h a reflujo. La solución obtenida se enfría a una temperatura de camisa de 55℃ y se filtra a través de tierra de diatomeas. U na parte del disolvente se elimina por destilación de la mezcla de reacción (aproximadamente 1125 l) y el residuo remanente se enfría durante 2 h a 0℃. 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℃ 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-tetrahidroquinazolin-4-il}acético* como un sólido, correspondiente al 84,1% del valor teórico.

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

Ejemplo 4A

Acido (2*S*,3*S*)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico-éster metílico del ácido {(4*S*)-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-tetrahidroquinazolin-4-il}acético (ejemplo 3A, 129,2 kg) en clorobenceno (800 l) se calienta a reflujo y se seca azeotrópicamente. Se añade oxicloruro 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 1) 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 amoniaco (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 (2*S*,3*S*)-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 (2*S*,3*S*)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico-éster metílico del ácido {(4*S*)-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℃ 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 ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): 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 (c, ^2J = 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, ^2J = 7,2, 3H) ppm;

HPLC (procedimiento 1): T_R = 16,6 y 18,5 min.

Ejemplo 5A

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

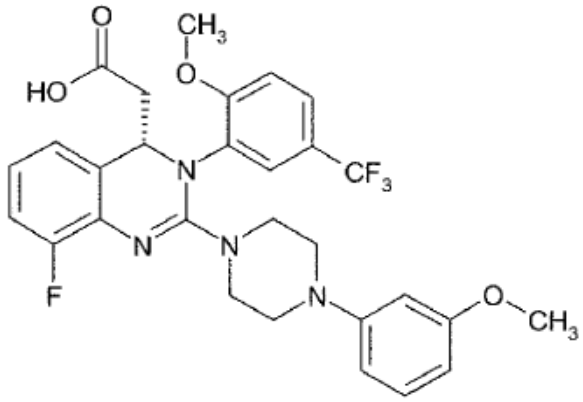
Se suspende ácido (2*S*,3*S*)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico-éster metílico del ácido (S){(4*S*)-8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}-acético (sal 1:1) (141 kg, calculado en forma seca) en acetato de etilo (1400 l) y se disuelve por calentamiento a reflujo (77℃) . 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℃ 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℃. 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_R = 16,9 y 18,8 min.

HPLC (procedimiento 3): 99,9% de exceso enantiomérici (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 (2*S*,3*S*)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico-éster metílico del ácido {(4*S*)-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℃. A la

mezcla de reacción se añade después a 22℃ MTBE (16 0 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}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,53 (d, ^{2}J = 8,4, 1H), 7,41 (brs, 1H), 7,22 (d, ^{2}J = 8,5, 1H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 6,45 (dd, ^{2}J = 8,2, ^{3}J = 1,8, 1H), 6,39-6,34 (m, 2H), 4,87 (t, ^{2}J = 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 tanto para sales ácidas como también para sales básicas. 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 o la base correspondiente o bien mediante formación de suspensión en el disolvente indicado en cada caso durante una semana a 20℃ o bien mediante una cristalización mediante enfriamiento/evaporación partiendo de una solución, que se mantuvo durante 4 horas a 50℃, se guida por un enfriamiento lento a 20℃ con una velo cidad de 3℃/hora.

Los resultados de los ensayos de cristalización con ácidos o con bases se indican a continuación en la tabla 1 y en la tabla 2, en las 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 farmacéutico activo en inglés).

Tabla 1

Ensayos de cristalización utilizando contraiones ácidos

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

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

Tabla 2

Ensayos de cristalización utilizando contraiones básicos

Contraiones	Procedimiento	Disolvente	Resultados
NaOH	Enfriamiento Formación de suspensión	acetona+isopropiléter 1:1, acetonitrilo+isopropiléter 1:1, metanol+isopropiléter 1:1, THF e isopropiléter 1:1 agua, acetonitrilo, metanol y etanol	cristalino: metanol, etanol amorfo: todos los demás
Erbumina	Enfriamiento Formación de suspensión	acetona+isopropiléter 1:1, acetonitrilo+isopropiléter 1:1, metanol+isopropiléter 1:1, THF e isopropiléter 1:1, agua, acetonitrilo, metanol y etanol	amorfo
2-Amino-2-metilpropanol	Enfriamiento Formación de suspensión	acetona +isopropiléter 1:1 acetonitrilo+isopropiléter 1:1, metanol+isopropiléter 1:1, THF e isopropiléter 1:1 agua, acetonitrilo, metanol y etanol	amorfo
2-Amino-2-metil-1,3-propanodiol	Enfriamiento Formación de suspensión	acetona+isopropiléter 1:1, acetonitrilo+isopropiléter 1:1, metanol+isopropiléter 1:1, THF e isopropiléter 1:1 agua, acetonitrilo, metanol y etanol	cristalino :THF, acetonitrilo amorfo: todos los demás
Trometamina	Enfriamiento Formación de suspensión	acetona+isopropiléter 1:1, acetonitrilo+isopropiléter 1:1, metanol+isopropiléter 1:1, THF e isopropiléter 1:1 agua, acetonitrilo, metanol y etanol	amorfo
Dimetilaminoetanol	Enfriamiento Formación de suspensión	acetona+isopropiléter 1:1, acetonitrilo+isopropiléter 1:1, metanol+isopropiléter 1:1, THF e isopropiléter 1:1 agua, acetonitrilo, metanol y etanol	amorfo
Lisina	Enfriamiento Formación de suspensión	acetona+isopropiléter 1:1, acetonitrilo+isopropiléter 1:1, metanol+isopropiléter 1:1, THF e isopropiléter 1:1 agua, acetonitrilo, metanol y etanol	amorfo

Contraiones	Procedimiento	Disolvente	Resultados
N-(2-Hidroxietil) pirrolidina	Enfriamiento Formación de suspensión	acetona+isopropiléter 1:1, acetonitrilo+isopropiléter 1:1, metanol+isopropiléter 1:1, THF e isopropiléter 1:1 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 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, en particular es llamativo que la cristalización fracase totalmente utilizando contraiones ácidos.

La sal de 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol del ácido *(S)*-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil) piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético es, debido a que solo cristaliza en disolventes orgánicos tales como tetrahidrofurano y acetonitrilo, lo que puede producir impurezas no deseadas, más bien inadecuada para el desarrolla farmacéutico posterior.

En vista de los resultados positivos obtenidos con hidróxido de sodio se llevaron a cabo otros ensayos de cristalización utilizando hidróxidos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos en condiciones de cristalización análogas a las de la sal de sodio. A este respecto se ha demostrado que únicamente utilizando hidróxido de calcio pueden obtenerse otras sales cristalinas.

Ejemplo 1

Sal de monosodio 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 331,1 g 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 un matraz de tres bocas de 2.000 ml en 1300 ml de una mezcla de etanol y diisopropiléter (1:1). A la solución se añaden 21,9 g (546,84 mmol) de NaOH en forma sólida. La mezcla se calienta durante un periodo de 25 min a una temperatura interior de 50℃, obteniéndose una solución de color naranja transparente. La solución obtenida de este modo se agita 3 h a esta temperatura, formándose después de 1 h ya una suspensión diluida. La mezcla de reacción se enfría a continuación durante un periodo de 10 h con una velocidad de enfriamiento de 3℃/h a una temperatur a interior de 20℃ y se agita otras 5 h a esta temp eratura. Bajo vacío se reduce el volumen total de la mezcla de reacción a aproximadamente 750 ml y la suspensión obtenida se agita a 20℃ durante 2 h. A continuación se añaden a la mezcla de reacción obtenida 250 ml de diisopropiléter durante un periodo de 10 min y la mezcla obtenida se agita durante otras 2 h. El producto cristalino obtenido se filtra con succión, se lava 2x con en cada caso 250 ml de diisopropiléter y se seca a 20℃ y 160 hPa durante 20 h en una cabina de secado de vacío. El sólido cristalino obtenido se seca adicionalmente a continuación durante 10 min a 90℃ en un secador IR y durante otras 16 h a 60℃ d e nuevo en una cabina de secado de vacío. Se obtienen así en total 274,4 g (86% del valor teórico) de la sal de sodio cristalina deseada.

Ejemplo 2

Preparación del 3-hidrato de la sal de monosodio 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 suspenden aproximadamente 300 mg de la sal de sodio del ejemplo 1 en 1 ml de etanol (que contiene el 4% de agua) y se agita a 25℃ durante una semana. El sóli do obtenido se separa por filtración y el residuo se seca a temperatura ambiente con humedad ambiental. El residuo obtenido corresponde al compuesto del título como trihidrato.

El residuo obtenido se analizó mediante difractometría de rayos X. El difractograma obtenido a este respecto se representa en la figura 1.

El difractograma de rayos X se registró con un difractómetro de transmisión/reflexión XRD X'Pert PRO (PANalytical) a temperatura ambiente (radiación: cobre, Kα1, longitud de onda: 1,5406 Å). No se realizó ninguna preparación previa de la muestra.

Los listados de picos para la sal del ejemplo 2 y para las sales de los ejemplos 3 y 4 se proporcionan en la tabla 3 siguiente.

Tabla 3

Listado de picos de los difractogramas en polvo de las sales de los ejemplos 2, 3 y 4		
2 Theta		
Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
6,2	4,6	6,0
9,4	6,1	6,2
11,3	6,3	7,6
12,4	7,6	9,0
12,9	8,8	9,4
15,6	9,2	9,6
16,4	10,6	10,7
16,8	11,0	11,2
17,9	11,2	11,6
18,6	11,6	12,1
18,9	12,2	12,4
19,9	12,3	13,1
20,9	12,6	15,1
21,5	12,8	15,4
21,8	13,0	16,0
22,4	13,3	16,1
22,7	13,9	16,3
23,5	14,5	16,6
24,9	15,3	16,9
25,2	15,5	17,4
25,9	16,2	17,7
26,4	16,3	18,2
26,7	16,5	18,3
27,2	16,7	18,9
27,4	17,0	19,2
28,1	17,5	19,5
28,5	17,7	19,8
29,5	18,1	20,0
30,1	18,5	20,5
30,8	18,7	20,7
31,2	19,4	21,3
32,1	19,7	21,8
32,5	20,5	22,0
32,8	20,8	22,4
33,3	21,3	22,7
34,9	21,5	23,8
35,6	21,7	24,2
36,2	22,2	24,5
36,8	22,3	25,4
36,8	23,0	26,2
37,9	23,3	26,3
	23,7	26,5
	24,2	27,0
	24,8	27,5
	25,4	28,3
	25,9	29,4
	26,3	31,5
	26,5	34,1
	26,9	35,9
	27,3	37,0
	27,9	37,3
	28,2	
	28,7	
	29,0	
	29,3	
	30,5	
	31,9	
	32,4	

Listado de picos de los difractogramas en polvo de las sales de los ejemplos 2, 3 y 4		
2 Theta		
Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
	33,1	
	34,1	
	34,1	
	36,0	
	37,4	

Ejemplo 3

Preparación del 2,5-hidrato de la sal de calcio del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético.

Se disuelven 10 g 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 un matraz de tres bocas de 50 ml en 45 ml de etanol y a la solución producida se añaden 1,294 g de $Ca(OH_2)$ como un sólido en forma de polvo. La suspensión obtenida se calienta durante un periodo de 25 min a 50℃ y después se ag ita 3 h a esta temperatura. A la suspensión obtenida de este modo se añaden 62,6 g de agua y la solución obtenida a este respecto se enfría a 0℃. A la solución ob tenida se añaden previamente gérmenes cristalinos y la suspensión que presenta el producto parcialmente oleoso se calienta a temperatura ambiente y se deja en reposo 72 h a temperatura ambiente. La suspensión obtenida se enfría de nuevo a 0℃ y se agita 2 h a esta temperatura. El p roducto cristalino obtenido se separa por filtración y se lava 2x con en cada caso 15 ml de una mezcla de etanol y agua 1:1 y después se seca a 50℃ y 160 hPa en una ca bina de secado de vacío. En total se obtienen 7,4 g (68,5% del valor teórico) de la sal como sólido cristalino.

Utilizando el sólido cristalino obtenido en el ejemplo 3 se registró en las mismas condiciones que las indicadas en el ejemplo 2 un difractograma de XRD de polvo, que se representa en la Figura 2.

Ejemplo 4

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

Aproximadamente 100 mg de la sal obtenida en el ejemplo 3 se suspenden en 1 ml de etanol:agua 1:1 y la suspensión obtenida se agita 1 semana a 25℃. El só lido cristalino obtenido se separa por filtración y el residuo obtenido se seca a temperatura ambiente y humedad ambiental. El residuo obtenido corresponde al 3,5-hidrato de la sal de calcio del ácido (S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético.

Utilizando el sólido cristalino obtenido en el ejemplo 4 se caracterizó en las mismas condiciones que en el ejemplo 2 mencionado un difractograma de XRD de polvo, que se representa en la figura 3.

C) Determinaciones de la solubilidad

Para determinar la solubilidad se produjo a partir de la sal del ejemplo 2 una solución saturada en tampón de fosfatos a pH 7,0 y se agitó a temperatura ambiente 2 h. Las suspensiones obtenidas se filtraron a través de un filtro de inyección (0,45 µm de diámetro de poro) y las soluciones transparentes se evaluaron después de dilución por HPLC. Como muestra de referencia se utilizó un tampón de fosfato puro. La solubilidad se calculó con respecto a la absorción de una solución de referencia del ion dipolar amorfo en tampón de fosfatos. Los resultados de la medición se representan a continuación en la tabla 4.

Los listados de picos para la sal del ejemplo y para la sal del ejemplo 2 se muestran en la tabla 2 siguiente. 4000 V, corriente: 30 mA

Tabla 4

Compuesto	Solubilidad en tampón [mg/ml]
Ejemplo 6a	0,4 (a pH 7)
Ejemplo 2	> 91,7

D) Valoración de la actividad fisiológica

La actividad *in vitro* de los compuestos según la invención sobre la replicación del CMVH (citomegalovirus humano) puede mostrarse en el ensayo antivírico siguiente: Ensayo de reducción de fluorescencia del CMVH.

Los compuestos de ensayo se utilizan como soluciones 50 milimolares (mM) en dimetilsulfóxido (DMSO). Como compuestos de referencia pueden utilizarse Ganciclovir®, Foscarnet® o Cidofovir®. Un día antes de la preparación del ensayo se siembran 1,5 x 10^4 fibroblastos de prepucio humanos (células NHDF)/pocillo en 200 µl de medio de cultivo celular en los pocillos B2-G11 de placas de 96 pocillos (negras con fondo transparente). Los pocillos dispuestos en el borde de cada placa de 96 pocillos se rellenan únicamente con 200 µl de medio para evitar un efecto de borde. El día del ensayo se aspira el medio de cultivo celular de los pocillos B2 - G11 de cada placa de 96 pocillos y se reemplaza por 100 µl de suspensión vírica (multiplicidad de infección (MOI): 0,1-0,2). El virus utilizado es un CMVH recombinante que tiene integrado un casete de expresión para la proteína de fluorescencia verde (GFP) en el genoma del virus (HCMV AD 169 RV-HG (E. M. Borst, K. Wagner, A. Binz, B. Sodeik y M. Messerle, 2008, J. Virol. 82:2065-2078.). Después de un tiempo de incubación de 2 h a 37℃ y el 5% de CO_2 el inoculado de virus se aspira y todos los pocillos con excepción de los pocillos de la columna 3 se rellenan con 200 µl de medio de cultivo celular. La columna 2 no se trata adicionalmente y sirve como control de virus. Los pocillos de la columna 3 se rellenan en cada caso en determinación doble con 300 µl de la sustancia de ensayo (diluida en medio de cultivo).

La concentración de la sustancia antivírica correspondiente a la columna 3 es ~27 veces la concentración de los valores de CE_{50} esperados correspondientes. La sustancia de ensayo de la columna 3 se diluye en 8 pasos 1:3 a lo largo de la placa de 96 pocillos transfiriendo en cada caso 100 µl de una columna en la columna de la derecha correspondiente y mezclándola en la misma con los 200 µl de medio de cultivo celular presentes. De este modo se analizan tres sustancias antivíricas en determinación doble. Las placas se incuban 7 días a 37℃ / 5% de CO_2. A continuación se lavan todos los pocillos de una placa 3x con PBS (solución salina tamponada con fosfatos) y se rellenan con 50 µl de PBS. A continuación se determina la intensidad de GFP de cada pocillo de una placa de 96 pocillos por medio de un lector de fluorescencia (FluoBox; Bayer Technology Services GmbH; ajustes de filtro: GFP, Ex 480 nm, Em 520 nm). A partir de los valores de medición obtenidos puede determinarse la CE_{50} de una sustancia anti-CMVH:

CE_{50} (GFP-RA) = concentración de sustancia en µM que en comparación con el control de virus sin tratar reduce la fluorescencia de GFP en células infectadas en un 50%.

Los datos de actividad *in vitro* representativos para los compuestos según la invención se proporcionan en la tabla 5:

Tabla 5

Cepa de virus	Ejemplo 6A CE_{50} [µM]	Ejemplo 2 CE_{50} [µM]	Ganciclovir CE_{50} [µM]
AD169 RV-HG	0,0034	0,0039	2,2

E) Preparaciones farmacéuticas

Los compuestos según la invención pueden transformarse en preparaciones farmacéuticas de la siguiente manera:

Solución i.v.:

Para producir una primera solución madre se disuelve 1,0 g de la sal del ejemplo 2 en 10 ml de agua para fines de inyección y se agita hasta obtener una solución transparente. Esta solución se añade lentamente a una solución de tampón de fosfato 20 mM para dar soluciones para administración intravenosa con concentraciones de 5 mg/ml o de 10 mg/ml. Los valores de pH de las soluciones correspondientes se encuentran en un pH de aproximadamente 7,6 (5 mg/ml) y un pH de aproximadamente 7,7 (10 mg/ml). Para concluir se filtran de forma estéril las soluciones obtenidas y se envasan en recipientes adecuados esterilizados. Los recipientes se cierran con tapones para infusión y tapas rebordeadas.

Dado el caso pueden liofilizarse las soluciones preparadas de este modo para su almacenamiento antes de cerrarlas y reconstituirlas más tarde para su utilización.

Comprimidos:

Para producir una formulación sólida oral, la sal del ejemplo 2 (50%) se criba y se mezcla con dihidrato de hidrogenofosfato de calcio (48%), croscarmelosa sólida (5%), polivinilpirrolidona (5%) y gel de sílice coloidal (1%). A continuación se añade estearato de magnesio (1%) cribado. Esta mezcla para prensado se prensa directamente dando comprimidos.

F) Pureza

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

Realización

Se dispusieron 313,1 g 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 un matraz rectificado plano de 2000 ml. Al mismo se añadieron 1300 ml de una mezcla de EtOH (desnaturalizado)/diisopropiléter (1:1) y también 21,9 g de pastillas de NaOH. Por medio de un control de temperatura interno se calentó la mezcla a una temperatura interior de 50℃ (Tm=51℃) duran te 25 minutos. Las pastillas de NaOH se disuelven; se produce una solución de color naranja transparente. La mezcla se agitó tres horas, generándose así una suspensión. Dentro de las 10 horas siguientes se enfrió la mezcla con una velocidad de enfriamiento de 3℃ por hora a una tem peratura interior de aproximadamente 20℃ y se agit ó durante otras cinco horas a esta temperatura. Se produjo así una suspensión densa con un volumen total de 1500 ml en un matraz rectificado plano, de ellos 400 ml son de volumen de cristal. Al vacío se reduce el volumen total a de 110 a 90 hPa a aproximadamente 750 ml; temperatura interior 17-25℃, temperatura de la camisa 35-50℃, desti lado: 273 g. Esto se agitó aproximadamente dos horas. En un periodo de 10 minutos se dosifican 250 ml de diisopropiléter y se agita dos horas. El producto obtenido de este modo se aísla y se lava dos veces con 250 ml de diisopropiléter en cada caso; rendimiento en húmedo: 284,8 g; M/W: 805,4 g. El producto obtenido se secó en VTS a 50℃ co n ventilación con nitrógeno a aproximadamente 160 hPa durante 20 segundos; Peso final 279,4 g. Este producto se sometió a la analítica siguiente.

Analítica

Determinación del contenido de sodio

A 200 mg de la sustancia de ensayo (sal de sodio 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 añade HNO_3 en exceso y se disocian en una disociación a presión asistida por microondas (según el procedimiento 2011-0606601 Currenta, Leverkusen). La solución se analiza por medio de espectroscopía de absorción atómica con llama para determinar el contenido de sodio (según el procedimiento 2011-0267201 Currenta, Leverkusen).

Resultado: Sal sódica del ácido S(+)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético: 3,5% en peso de sodio

Modificación de rayos X: cristalina

Determinación de disolvente residual: 0,03% en peso de diisopropiléter

Analítica por HPLC

Análisis de las impurezas siguientes específicas y no específicas de la sal sódica del ácido S(+)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético:

- Quinazolilpiperazina
- Ácido di-p-toluoiltartárico
- Quinazolildipiperazina
- Éster etílico de quinazolina
- Impurezas individuales no específicas

por medio de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC);

Procedimiento de fase inversa;

Detección: Intervalo UV;

Análisis: Procedimiento de porcentaje de superficie con factores de corrección de superficie

Aparatos

1. Cromatógrafo líquido de alta resolución con horno de columna termostatizado, detector UV y sistema de evaluación de datos

2. Columna metálica de acero fino

Longitud:	15 cm
Diámetro interno:	3,0 mm
Relleno:	Prodigy ODS III, 3 µm

Reactivos

1. Acetonitrilo, para la HPLC
2. Dihidrógenofosfaro de potasio, p.a.
3. Ácido o-fosfórico al 85%, p.a.

Solución de ensayo

Aproximadamente 22 mg de muestra de sal sódica del ácido S(+)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético; pesados con exactitud, disueltos en acetonitrilo para dar 50,0 ml.

Solución de calibración

Aproximadamente 22 mg de patrón de referencia de ácido S(+)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético; pesados con exactitud, disueltos en acetonitrilo para dar 50,0 ml

Solución comparativa

Se prepara una solución comparativa de forma análoga a la solución de calibración que adicionalmente contiene las impurezas orgánicas (quinazolilpiperazina, ácido di-p-toluiltartárico,quinazolildipiperazina, éster etílico de quinazolina) en cantidades reducidas.

Condiciones de HPLC

Las condiciones indicadas tienen validez como valores indicativos y pueden adaptarse, dado el caso, para lograr una separación óptima de las posibilidades técnicas del cromatógrafo y de las propiedades de la columna correspondiente.

Agente de elución

A. Disolución de 1,36 g de hidrogenofosfato de potasio y 0,7 ml de ácido o-fosfórico al 85% con agua hasta 1000,0 ml

B. Acetonitrilo

Caudal

0,5 ml/min.

Temperatura del horno de la columna

55℃

Detección

Longitud de onda de medición: 210 nm.
Anchura de banda: 4 nm.

Volumen de inyección

3 µl

Tiempo de equilibración

10 min (en condiciones iniciales)

Gradiente:

Tiempo [min]	% de A	% de B
0,00	80	20
40,00	55	45
50,00	20	80
65,00	20	80

Tiempo de propagación del cromatograma

65 min
Precisión

La desviación típica relativa de las superficies de 6 inyecciones del patrón de referencia debe ser ≤ 1,5%.

Realización

La solución de ensayo, la solución de calibración y la solución comparativa se someten a cromatografía en las condiciones indicadas.

	TR [min]	TRR	SR
BAY 73-6327	aproximadamente 27,9	1,00	1,00
Ácido di-p-toluoiltartárico	aproximadamente 30,5	1,09	1,94
Quinazolilpiperazina	aproximadamente 34,4	1,24	1,02
Éster etílico de quinazolina	aproximadamente 38,1	1,37	1,05
Quinazolildipiperazina	aproximadamente 42,9	1,54	0,81

Valoración

Integración electrónica de la superficie de los pico.

Cálculo de la cantidad de impurezas orgánicas (HPLC)

Procedimiento del porcentaje de superficie con factores de corrección de superficie (RF) mientras están presentes.

Resultados

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

- 99,9% de % en superficie
- 0,0 de % en superficie para impurezas orgánicas conocidas
- 0,07 de % en superficie de las impurezas no específicas más grandes
- 0,0907 de % en superficie de los componentes secundarios no específicos individuales más grandes
- 88,0% en peso

Para el cromatograma de HPLC y sus análisis véanse las figuras 4 y 5.

REIVINDICACIONES

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 de entre el grupo constituido por las sales de sodio 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 calcio 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.

2. Sal según la reivindicación 1, que se trata de la sal de monocalcio 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.

3. Sal según la reivindicación 2, que se trata del 2,5-hidrato de la sal de monocalcio del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético.

4. Sal según la reivindicación 3, caracterizada por que muestra unos picos característicos de difractograma de XRD de polvo en 6,1, 9,2 y 15,5 grados 2-theta.

5. Sal según la reivindicación 2, que se trata del 3,5-hidrato de la sal de monocalcio del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético.

6. Sal según la reivindicación 5, caracterizada por que muestra unos picos característicos de difractograma de XRD de polvo en 6,2, 12,4 y 22,4 grados 2-theta.

7. Sal según la reivindicación 1, que se trata de la sal de monosodio 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.

8. Sal según la reivindicación 7, que se trata del 3-hidrato de la sal de monosodio del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético.

9. Sal según la reivindicación 8, caracterizada por que muestra unos picos característicos de difractograma de XRD de polvo en aproximadamente 6,2, 20,9 y 22,4 grados 2-theta.

10. Procedimiento de fabricación de una sal según una de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende 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 por lo menos un dialquil (C_1-C_4)-éter, y por lo menos un alcohol (C_1-C_4) dado el caso con calentamiento,

b.) añadir NaOH o $Ca(OH)_2$ a la solución obtenida en la etapa a.),

c.) eliminar una parte del disolvente de la solución obtenida en la etapa b.) y dado el caso sembrar con cristales de germinación adecuados para desencadenar la cristalización de la sal o de un solvato de una sal,

d.) separar la sal cristalizada o un solvato de la misma en la etapa c.),

e.) dado el caso agitar la sal o el solvato obtenido en la etapa d.) en un disolvente adecuado, preferentemente en una mezcla de agua y por lo menos un alcohol (C_1-C_4) para obtener un solvato deseado y

f.) secar la sal o el solvato obtenido en la etapa d.) o e.)

11. Sal según una de las reivindicaciones 1 a 9 para su utilización en un procedimiento destinado al tratamiento y/o a la profilaxis de enfermedades, en particular de infecciones víricas, preferentemente de infecciones por CMVH o por otro representante del grupo de los herpesvirus.

12. Medicamento que contiene una sal según una de las reivindicaciones 1 a 9 en combinación con por lo menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable.

13. Sal según la reivindicación 12 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.

14. Sal según una de las reivindicaciones 1 a 9 para su utilización como medicamento, en particular como medicamento destinado al tratamiento y/o a la profilaxis de enfermedades, en particular de infecciones víricas, preferentemente de infecciones por CMVH o por otro representante del grupo de los herpesvirus.

15. Uso de una sal según una de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento destinado al

tratamiento y/o la profilaxis de infecciones víricas, preferentemente infecciones por CMVH o por otro representante del grupo de los herpesvirus.

16. Sal según una de las reivindicaciones 1 a 9 o el medicamento según la reivindicación 12 o 13 para su utilización para combatir infecciones víricas, preferentemente infecciones por CMVH o por otro representante del grupo de los herpesvirus en un ser humano y un animal que necesita dicho tratamiento.

Figuras

Fig. 1:

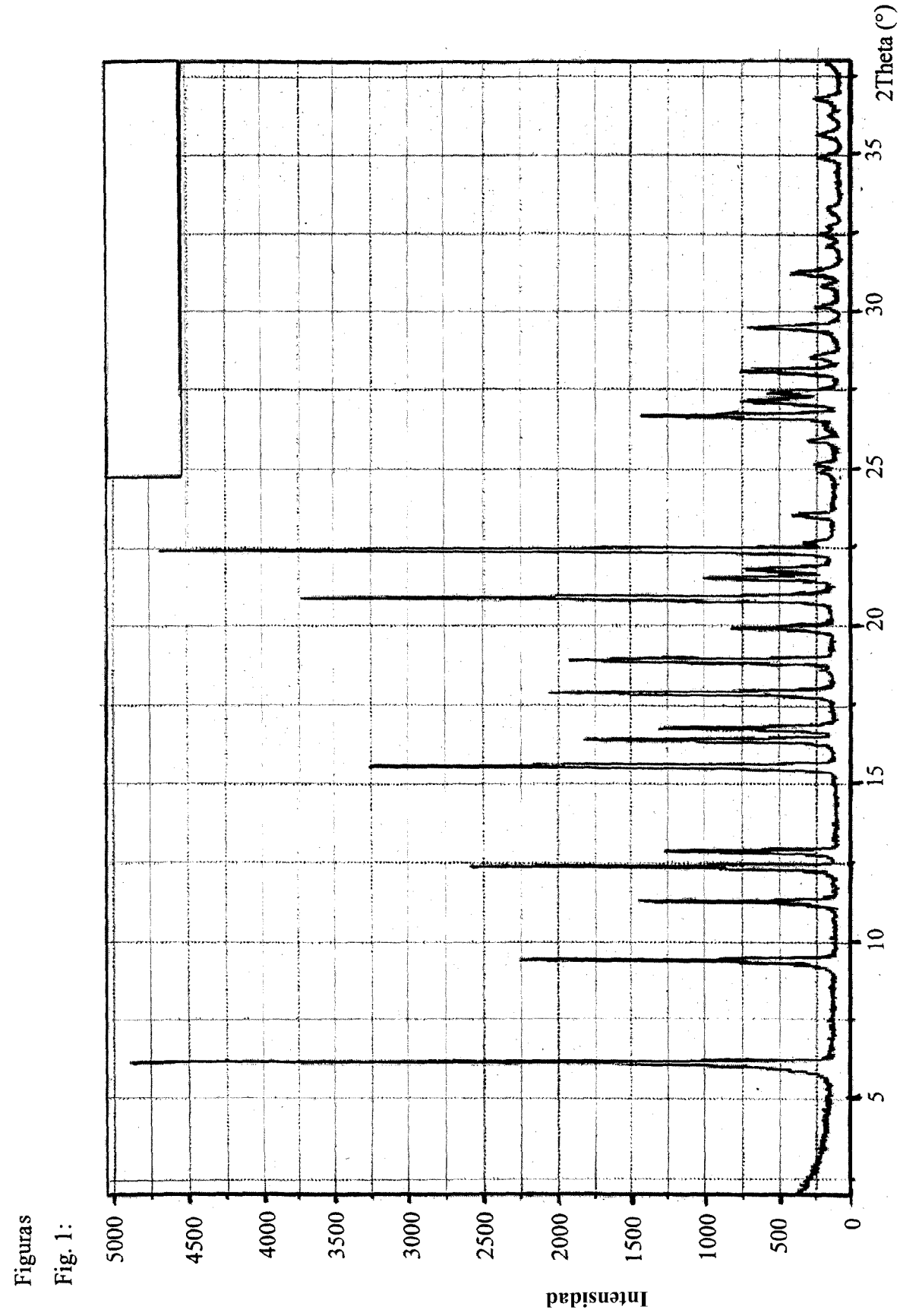
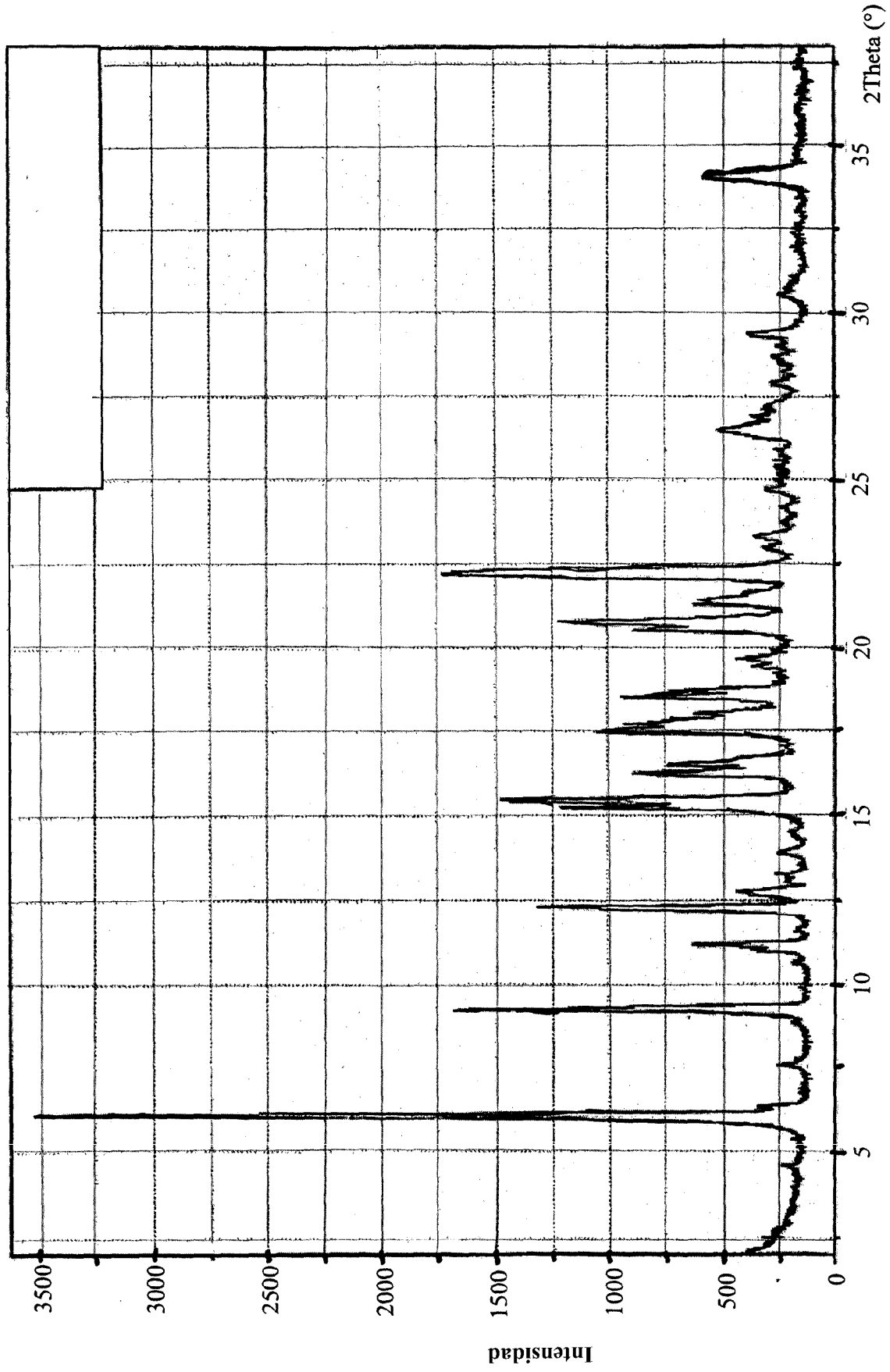


Fig. 2:


Intensidad
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
2Theta (°)

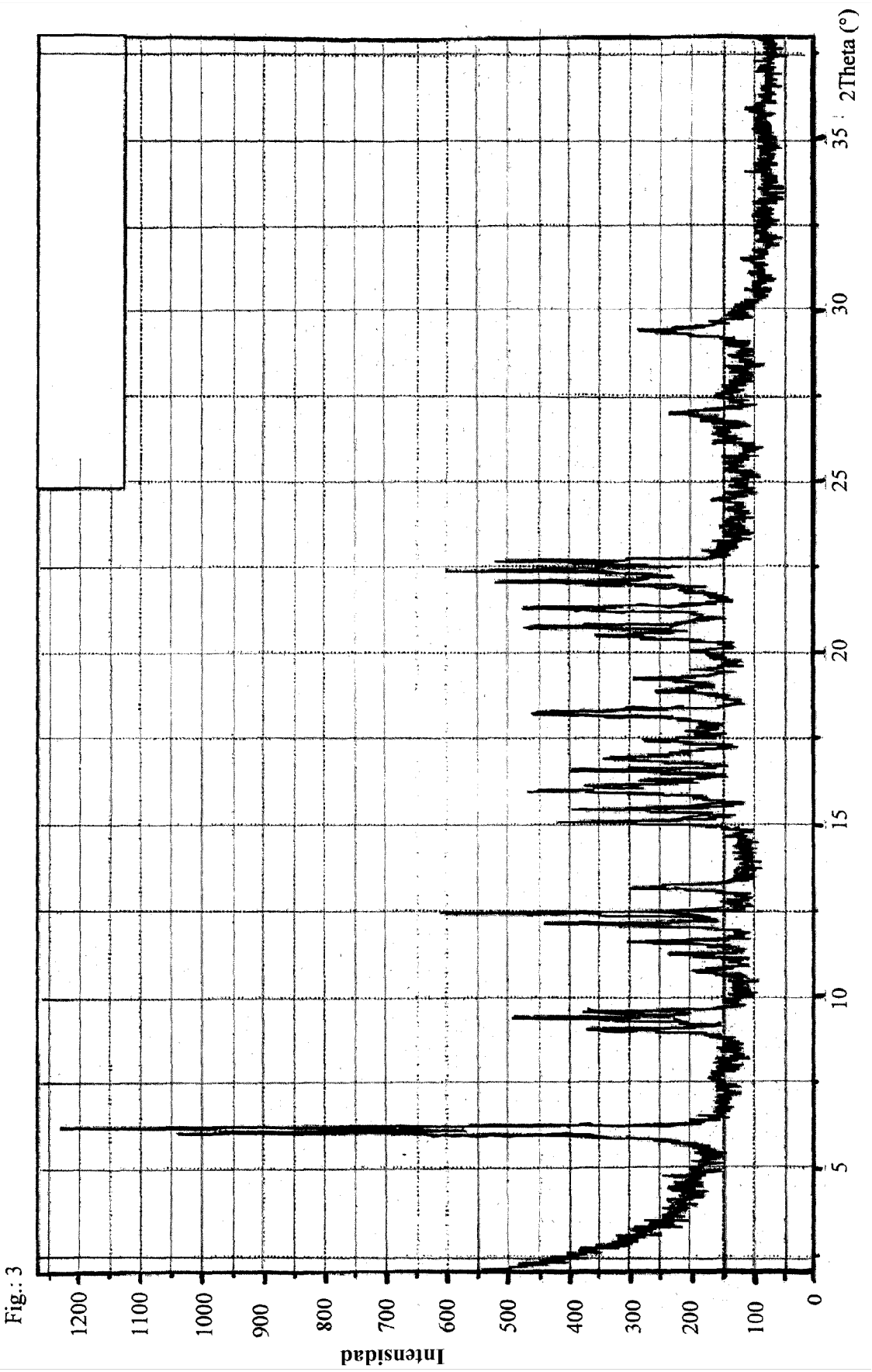

Intensidad
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
1200
5
10
15
20
25
30
35
2Theta (°)

Fig.: 3

Fig. 4:

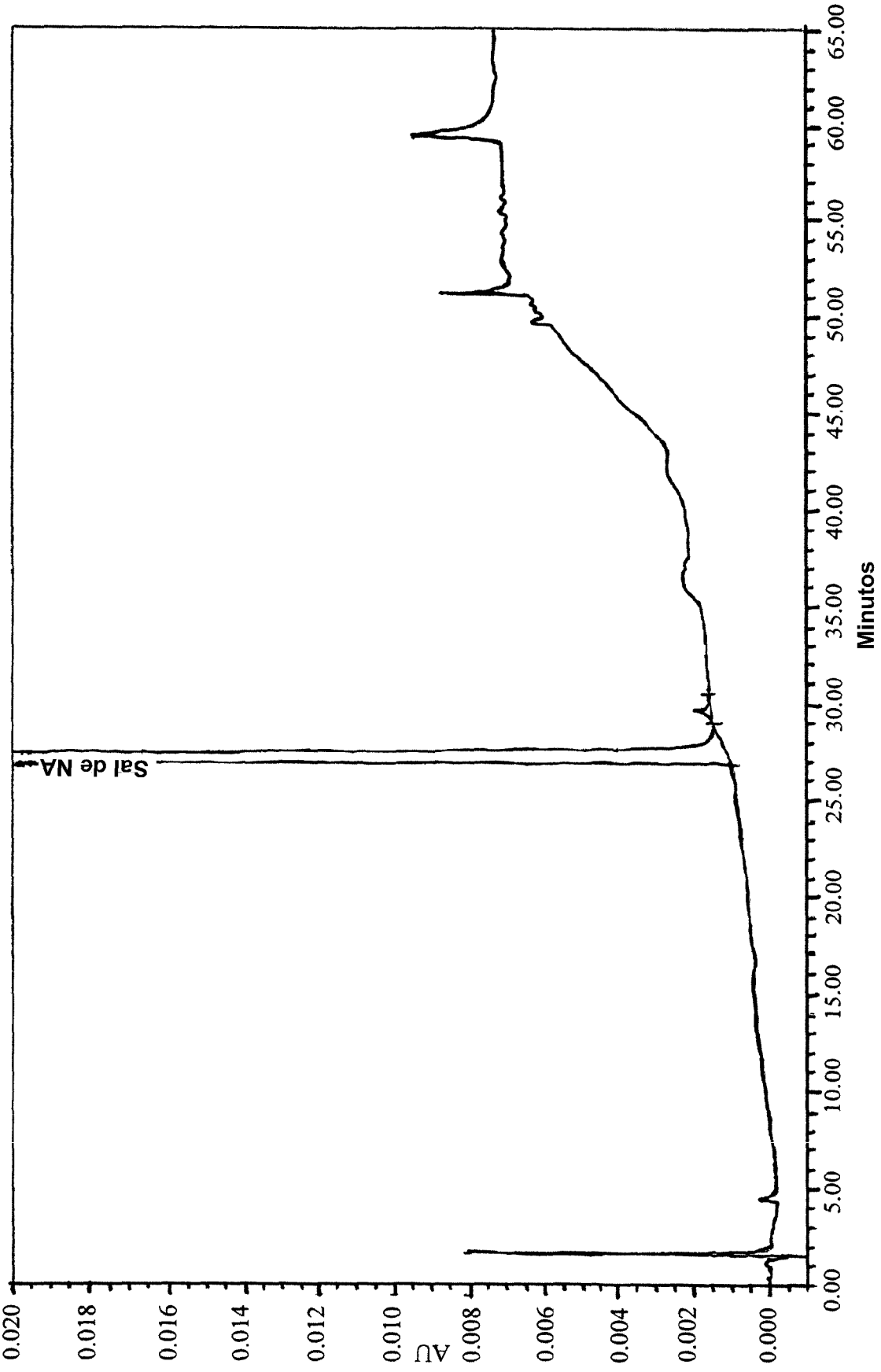

Sal de NA
AU
0.020
0.018
0.016
0.014
0.012
0.010
0.008
0.006
0.004
0.002
0.000
0.00
5.00
10.00
15.00
20.00
25.00
30.00
35.00
40.00
45.00
50.00
55.00
60.00
65.00
Minutos

Fig. 5:

	Tiempo de Retención	Tiempo de Retención Relativo	Altura de pico (µAU)	Código	Superficie (µV*sec)	Factor de Corrección de Superficie	% norm.	Denominación	Valor individual calculado
1	26.986	1.00	538852	BB	9219786	1.00	99.9093	Sal de Na	99.9093
2	29.050			falta				Ácido di-p-toluiltartárico	
3	29.640	1.10	427	BB	8373		0.0907		0.0907
4	33.407			falta				Quinazolilpiperazina	
5	36.932			falta				Éster etílico de quinazolina	
6	41.822			falta				Quinazolildipiperazina	
suma							100.0000		