(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 741 698**

(51) Int. CI.:

A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/18 (2007.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.02.2013 PCT/EP2013/054114**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **06.09.2013 WO13127970**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2013 E 13707000 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2019 EP 2819648**

(54) Título: **Preparado farmacéutico que contiene un derivado antiviral de dihidroquinazolina**

(30) Prioridad:

29.02.2012 DE 102012101680

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.02.2020

(73) Titular/es:

AICURIS ANTI-INFECTIVE CURES GMBH (100.0%)
Friedrich-Ebert-Strasse 475
42117 Wuppertal, DE

(72) Inventor/es:

PAULUS, KERSTIN;
SCHWAB, WILFRIED;
GRUNDER, DOMINIQUE y
VAN HOOGEVEST, PETER

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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

Preparado farmacéutico que contiene un derivado antiviral de dihidroquinazolina

La presente invención se refiere a un preparado farmacéutico que contiene 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, un solvato o un solvato de una sal del mismo.

La invención se refiere, además, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones víricas, así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones víricas, en particular para el tratamiento de infecciones con el citomegalovirus humano (HCMV) u otro representante del grupo de los Herpes viridae.

Ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético se conoce, por ejemplo, del documento WO 2004/096778, cuya divulgación se recoge en esta memoria mediante referencia en su totalidad y fue desarrollado por la solicitante como candidato prometedor para una sustancia antiviral, en particular para combatir infecciones con el citomegalovirus humano. No obstante, durante el desarrollo se ha comprobado que se manifiestan problemas con la solubilidad de la sustancia y, en particular, se ha manifestado complicado preparar formulaciones estables para la administración intravenosa o preparados sólidos bien solubles para la preparación de soluciones para administraciones intravenosas. El documento PT 1 622 880 se ocupa de formulaciones inyectables con contenido en PEG, cuyo principio activo puede ser ácido 2-((4S)-8-fluoro-2-(4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il)-3-(2-metioxi-5-(trifluorometil)fenil)-4H-quinazolin-4-il)acético, también denominado Letermovir). El documento WO 2006/133822 se refiere a la preparación de dihidroquinazolinas.

Por consiguiente, es misión de la invención describir un preparado farmacéutico, en particular para la administración intravenosa, que contenga ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético, que sea estable y capaz de ser almacenado a lo largo de un tiempo prolongado y que, además, presente un pH esencialmente fisiológico.

Otra misión de la invención es describir un preparado farmacéutico con el que se puedan preparar de manera sencilla y fiable preparados farmacéuticos para la administración intravenosa que contengan ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético que luego sean asimismo estables a lo largo de un tiempo suficiente, p. ej., mayor que 24 horas.

Por “estabilidad” se entiende en el marco de la invención tanto la estabilidad química de las sustancias constitutivas del preparado farmacéutico como la estabilidad de la solución propiamente dicha. En particular, el preparado de acuerdo con la invención debe ser estable frente a una precipitación de las sustancias constitutivas.

En el contexto, el término “estabilidad” significa para los preparados farmacéuticos líquidos de acuerdo con la invención a 2ºC hasta 8ºC o a 25ºC, o a 40ºC, una proporción mínima del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético de > 90 %, preferiblemente > 95 % durante al menos dos, preferiblemente al menos tres, lo más preferiblemente durante al menos seis semanas de almacenamiento cuando dichos preparados farmacéuticos líquidos se miden mediante uno de los métodos de HPLC 1 – 3. Dicha estabilidad de los preparados farmacéuticos líquidos se considera suficiente en el marco de la invención.

Además, el término “estabilidad” significa para los preparados farmacéuticos de acuerdo con la invención, después de la dilución o reconstitución a una concentración final de 0,8 – 10 mg/ml para la infusión a 2ºC hasta 8ºC, una proporción mínima del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético de > 90 %, preferiblemente > 95 % durante al menos cuatro horas, preferiblemente al menos seis horas, lo más preferiblemente durante al menos 24 horas de almacenamiento, cuando dichos preparados farmacéuticos líquidos se miden después de la dilución o reconstitución mediante uno de los métodos de HPLC 1 – 3. Dicha estabilidad de los preparados farmacéuticos después de la dilución o reconstitución se considera suficiente en el marco de la invención.

Sorprendentemente, se encontró que preparados farmacéuticos, en particular para la administración intravenosa, que contienen ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético, así como agua, pueden estabilizarse debido a que se añade al menos un coadyuvante que se elige de las ciclodextrinas. Además, se encontró que preparados de este tipo pueden ser liofilizados con el fin de obtener un preparado farmacéutico sólido estable que pueda ser reconstituido de manera sencilla, p. ej., mediante la adición de agua para fines de inyección, con lo cual se puede obtener de nuevo un preparado farmacéutico estable, p. ej., para la administración intravenosa.

Por consiguiente, objeto de la invención son preparados farmacéuticos, en particular para la administración intravenosa, que presentan lo siguiente, a saber:

a) 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, un solvato o un solvato de una sal del mismo,

b) un coadyuvante elegido de las ciclodextrinas,

y

c) agua.

Objeto de la invención son, además, preparados farmacéuticos que pueden prepararse mediante liofilización del preparado farmacéutico arriba mencionado.

Por sales se entienden en el marco de la invención sales fisiológicamente inocuas del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético. Sales fisiológicamente inocuas del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético comprenden sales por adición de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Sales fisiológicamente inocuas del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético comprenden también sales de bases habituales, tales como, por ejemplo y preferiblemente, sales de metales alcalinos (p. ej., sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (p. ej., sales de calcio y magnesio), sales de amonio derivadas de amoníaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, tales como, por ejemplo y preferiblemente, monoetanolamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, etilendiamina y N-metilpiperidina, así como las sales de aminoácidos de carácter básico.

Como solvatos se designan en el marco de la invención aquellas formas del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético que forman un complejo mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de los solvatos en los que la coordinación tiene lugar con agua.

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

Por una ciclodextrina de acuerdo con la invención se entiende cualquier ciclodextrina modificada o no modificada. En este caso se prefieren, en virtud del tamaño de la cavidad en el anillo, β-ciclodextrinas y, en particular, β-ciclodextrinas modificadas, tales como, por ejemplo, hidroxialquil-β-ciclodextrinas, p. ej., hidroximetil-β-cilodextrina, hidroxietil-β-ciclodextrina o hidroxipropil-β-ciclodextrina, alquilhidroxialquil-β-ciclodextrinas, p. ej., metil-hidroxipropil-β-ciclodextrinas o etil-hidroxipropil-ciclodextrinas o sulfoalquil-ciclodextrinas.

El agua utilizada en el marco de la presente invención en el preparado es habitualmente agua para fines de inyección.

El término “presentan” o bien la expresión “que presenta” designa en el marco de la presente invención una enumeración abierta y no excluye, junto a los componentes o bien etapas mencionados expresamente, otros componentes o bien etapas.

La expresión “se componen de” o bien “compuesto de” designa en el marco de la presente invención una enumeración cerrada y excluye, junto a los componentes o bien etapas mencionados expresamente, cualesquiera otros componentes o bien etapas.

La expresión “en esencia consisten en” o bien “en esencia consistentes en” designa en el marco de la presente invención una enumeración en parte cerrada y designa procedimientos o ben preparados que, junto a los componentes o bien etapas mencionados, presentan ya solo aquellos componentes o bien etapas adicionales que no modifican materialmente el carácter de acuerdo con la invención del preparado o bien del procedimiento o que se presentan en cantidades que no modifican materialmente el carácter de acuerdo con la invención del preparado o bien del procedimiento.

Si en el marco de la presente invención se describe un preparado o un procedimiento utilizando el término “presentan” o bien la expresión “que presenta”, esto incluye expresamente preparados o procedimientos que se componen de los componentes o bien etapas mencionados o que se componen esencialmente de los componentes o bien etapas mencionados.

En el marco de la invención se prefiere que el preparado farmacéutico de acuerdo con la invención presente, además, al menos un tampón que se elige preferiblemente de los tampones fosfato, los tampones Tris y los tampones citrato.

Mediante la adición del tampón puede garantizarse, en particular, que el preparado presente siempre un pH fisiológico, siendo preferidos los tampones mencionados, en particular en virtud de su buena compatibilidad.

Además, en el marco de la invención se prefiere que el preparado farmacéutico conforme a la invención presente, además, al menos un azúcar, el cual se elige preferiblemente del grupo consistente en glucosa, sacarosa, lactosa, maltosa, trehalosa, sorbita y manita.

Se ha demostrado que el preparado farmacéutico de acuerdo con la invención puede ser estabilizado claramente todavía mediante la adición de un azúcar y, en particular, de los azúcares explícitamente mencionados arriba. Además, se ha demostrado que mediante la adición de un azúcar se puede facilitar la producción de un preparado sólido mediante liofilización y una reconstitución renovada de un preparado sólido de este tipo para la producción de un preparado farmacéutico, en particular para la administración intravenosa. Además, la adición del al menos un azúcar sirve para ajustar la osmolalidad de la solución y suprimir una hemolisis que se presente eventualmente.

Además, en el marco de la invención se prefiere que el 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, un solvato o un solvato de una sal del mismo esté presente en una cantidad en el preparado farmacéutico que corresponda a 1 hasta 100 mg, preferiblemente a 2 a hasta 50 mg, todavía más preferiblemente a 2 hasta 25 mg y, en particular, a 5 hasta 20 mg de principio activo puro por cada ml de preparado.

Un contenido en el ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético en los intervalos arriba mencionados se ha manifestado ventajoso en relación con la estabilidad de la solución, así como en relación con un almacenamiento sencillo.

Además, en el marco de la invención se prefiere que el preparado presente un pH de 7,5 a 8,5.

El intervalo de pH arriba mencionado se ha manifestado ventajoso en virtud de que en este caso se trata de un pH en el intervalo de un pH fisiológico. Además, se ha demostrado que la solubilidad del preparado farmacéutico de acuerdo con la invención en el intervalo ligeramente alcalino, es decir, en un intervalo mayor que 7,0, es todavía claramente mejor que en el caso de un valor del pH de 7,0 o menor.

Además, en el marco de la invención se prefiere que el al menos un coadyuvante esté presente en una cantidad de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 2 a 5 equivalentes y de manera particularmente preferida de 2,5 a 4,5 equivalentes, referido al contenido de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético en el preparado farmacéutico.

Además, en el marco de la invención se prefiere que el preparado, referido al contenido en ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético presente 1 a 10 equivalentes, preferiblemente 2 a 7 equivalentes y, en particular, 2,5 a 5 equivalentes de ciclodextrina, así como 0 a 2,0 equivalentes, preferiblemente 0,5 a 1,5 equivalentes y, en particular, 0,75 a 0,9 equivalentes de NaOH.

Por equivalentes en el marco de la invención se entienden equivalentes molares. Se ha demostrado que la adición de una menor cantidad de coadyuvante que en los intervalos arriba mencionados, denominada como límite inferior, conduce a una estabilización no suficiente de la solución. Una adición de cantidades de coadyuvante que son mayores que los límites superiores mencionados no proporciona ventajas adicionales en relación con la estabilidad del preparado. Se teme, además, que una adición de grandes cantidades de coadyuvante conduzca, además, a interacciones con el principio activo y, por consiguiente, más bien a una disminución de la eficacia del preparado.

Además, en el marco de la invención es particularmente preferido un preparado farmacéutico que, referido a 100 ml de preparado, presente lo siguiente:

a) 0,5 – 2,5 g, preferiblemente 1,0 – 2,0 g 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, un solvato o un solvato de una sal del mismo,

b) 10,0 – 30,0 g, preferiblemente 12,5 – 22,5 g de HP-β-ciclodextrina,

c) 0,0 - 350 mg, preferiblemente 75 – 225 mg, en particular 100 – 125 mg de NaOH y

d) agua,

en donde el preparado presenta un pH de 7,5 a 8,5.

En este último preparado, el NaOH se emplea preferiblemente en forma de una solución acuosa aprox. 0,1 M.

Se ha demostrado que preparados farmacéuticos con estas composiciones son particularmente ventajosos tanto en relación con la efectividad clínica como con la estabilidad.

Los preparados farmacéuticos de acuerdo con la invención se preparan, en general, preparando primeramente una solución acuosa del coadyuvante y luego añadiendo a esta solución ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético, eventualmente seguido de una adición de otros aditivos tales como, por ejemplo, del al menos un azúcar y/o del al menos un tampón. Después de la adición de todas las sustancias constitutivas, se ajusta entonces el valor del pH del preparado farmacéutico al valor deseado, debiéndose tener en cuenta particularmente que, cuando el valor del pH, mediante la adición de un ácido o de un tampón, se ajusta de un valor situado en el intervalo alcalino en dirección al valor del pH fisiológico, este ajuste debe tener lugar de forma lenta y cuidadosa con el fin de evitar una precipitación de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético mediante una fuerte disminución local del valor del pH.

Además, es posible, preparar primeramente soluciones individuales, en donde una solución contiene el coadyuvante, así como ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético y la otra solución contiene los otros coadyuvantes, tales como, por ejemplo, el al menos un azúcar y/o el al menos un tampón, en donde en la siguiente etapa las soluciones se ajustan al pH deseado y luego se mezclan entre sí.

Además, es posible disolver, al menos en parte, el ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético en una solución acuosa de carácter básico, p. ej., una solución de un hidróxido de metal alcalino, preferiblemente una solución de NaOH, añadir entonces a la solución el coadyuvante así como, eventualmente, las otras sustancias constitutivas y ajustar eventualmente la solución al valor del pH deseado.

Además, es posible liofilizar las soluciones, que se obtienen según los procedimientos arriba mencionados, con el fin de obtener los preparados farmacéuticos sólidos de acuerdo con la invención.

Por consiguiente, objeto de la invención es también un procedimiento para la producción de un preparado farmacéutico de acuerdo con la invención, con las siguientes etapas:

A) disolver el al menos un coadyuvante en el agua,

B) añadir el 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, un solvato o un solvato de una sal del mismo a la solución obtenida en la etapa A),

C) eventualmente, añadir el al menos un azúcar y/o el al menos un tampón,

D) ajustar el pH al valor deseado con el fin de obtener un preparado farmacéutico, y

E) filtrar en condiciones estériles la solución obtenida en la etapa D) y envasar en recipientes adecuados,

F) eventualmente, esterilizar finalmente la solución obtenida en la etapa E) mediante calentamiento.

Objeto de la invención es, además, un procedimiento para la preparación de un preparado farmacéutico de acuerdo con la invención con las siguientes etapas:

I.) disolver el al menos un coadyuvante en una parte del agua,

II.) añadir el 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, un solvato o un solvato de una sal del mismo a la solución obtenida en la etapa I.),

III.) ajustar eventualmente el pH de la solución obtenida en la etapa II.) al valor deseado con el fin de obtener una primera solución,

IV.) disolver al menos un azúcar y/o un tampón en una parte del agua,

V.) eventualmente, ajustar el pH de la solución obtenida en la etapa IV.) al valor deseado, con el fin de obtener una segunda solución,

VI.) mezclar la primera y la segunda solución para obtener un preparado farmacéutico y

VII.) filtrar en condiciones estériles la solución obtenida en la etapa VI.) y envasar en recipientes adecuados,

VIII.) eventualmente, esterilizar finalmente mediante calentamiento la solución obtenida en la etapa VII.).

Objeto de la invención es, además, un procedimiento para la producción de un preparado farmacéutico de acuerdo con la invención, con las siguientes etapas:

a.) añadir el 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, un solvato o un solvato de una sal a una solución acuosa de NaOH, preferiblemente una solución acuosa de NaOH 0,1 M para la preparación de una solución o suspensión,

b.) añadir agua a la solución o bien suspensión obtenida en la etapa a.),

c.) añadir ciclodextrina y NaCl a la solución o bien suspensión obtenida en la etapa b.),

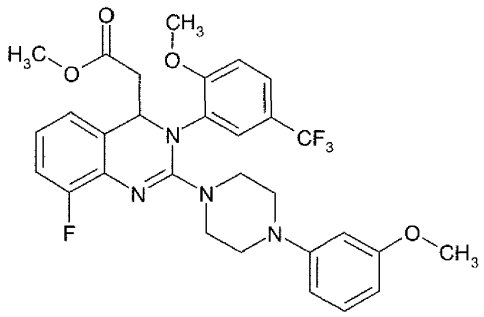
d.) filtrar en condiciones estériles la solución obtenida en la etapa c.) y envasar en recipientes adecuados,

e.) eventualmente, esterilizar finalmente mediante calentamiento la solución obtenida en la etapa d.).

Objeto de la invención es, además, un procedimiento para la producción de un preparado farmacéutico sólido, en el que se liofiliza un preparado farmacéutico preparado según los procedimientos arriba mencionados.

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 producción del preparado farmacéutico de acuerdo con la invención, o bien sus sales, solvatos y solvatos de las sales son conocidos y pueden prepararse, por ejemplo, según el procedimiento descrito en el documento WO 2006/133822.

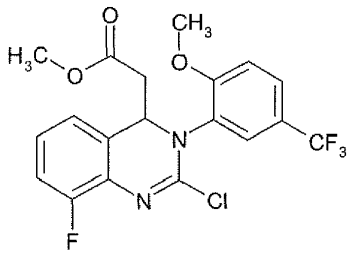
En particular, la preparación tiene lugar mediante la saponificación del éster de un compuesto de la fórmula (II)



(II),

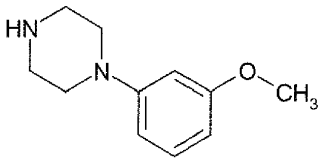
con una base.

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



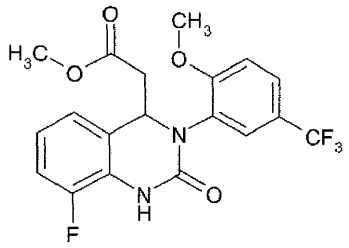
(III),

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



(IV)

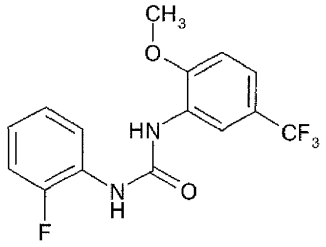
El compuesto de la fórmula (III) se puede preparar mediante reacción de un compuesto de la fórmula (V)



(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.

Compuestos de las fórmulas (IV) y (VI) son en sí conocidos por el experto en la materia o se pueden preparar según procedimientos habituales, conocidos en la bibliografía.

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 tiene lugar mediante reacción de un compuesto de la fórmula (II) con una base en un disolvente inerte, en un intervalo de temperaturas de 18ºC hasta el reflujo del disolvente, preferiblemente a 18 hasta 50ºC, de manera particularmente preferida a 20 hasta 30ºC, a presión normal, en el espacio de, por ejemplo, 0,5 a 10 horas, preferiblemente en el espacio de 1 a 5 horas.

Bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio, litio o potasio, o carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de cesio, carbonato de sodio o potasio, o alcoholatos, tales como metanolato de sodio o potasio o etanolato de sodio o potasio, en donde la base está presente eventualmente en solución acuosa.

Disolventes inertes son, por ejemplo, éteres tales como 1,2-dimetoxietano, metil-*terc.*-butiléter (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 de un compuesto de la fórmula (IV) en presencia de una base tiene lugar en un disolvente inerte, en un intervalo de temperaturas de 40ºC hasta el reflujo del disolvente, preferiblemente al reflujo del disolvente, a presión normal, en el espacio de, por ejemplo, 2 a 48 horas, preferiblemente en el espacio de 4 a 12 horas.

Bases son, por ejemplo, bases amina, 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.

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

Se prefiere DBU en dioxano.

La reacción de un compuesto de la fórmula (V) para dar un compuesto de la fórmula (III) tiene lugar mediante reacción de un compuesto de la fórmula (V) con oxicloruro de fósforo, tricloruro de fósforo o pentacloruro de fósforo, se prefiere oxicloruro de fósforo, en presencia de una base en un disolvente inerte, en un intervalo de temperaturas de 40ºC hasta el reflujo del disolvente, preferiblemente al reflujo del disolvente, a presión normal, en el espacio de, por ejemplo, 1 a 48 horas, preferiblemente en el espacio de 2 a 12 horas.

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

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

Se prefiere DBU en clorobenceno.

La reacción de un compuesto de la fórmula (VI) para dar un compuesto de la fórmula (V) tiene lugar en la primera etapa mediante 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 temperaturas de 0ºC a 40ºC, preferiblemente a la temperatura ambiente, y en la segunda etapa mediante reacción con una base en un disolvente inerte, en un intervalo de temperaturas de 40ºC hasta el reflujo del disolvente, preferiblemente al reflujo del disolvente, a presión normal, en el espacio de, por ejemplo, 1 a 48 horas, preferiblemente en el espacio de 2 a 12 horas.

Catalizadores de paladio en la primera etapa son, por ejemplo, acetato de paladio(II), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), cloruro de bis(tris(o-tolil)fosfino)paladio-(II) o un catalizador de paladio preparado a partir de bis(acetonitril)-dicloropaladio o acetato de paladio(II) y un ligando, por ejemplo tris(o-tolil)fosfina, trifenilfosfina o difenilfosfinoferroceno.

Disolventes en la primera etapa son, por ejemplo, ácidos orgánicos, tales como ácido acético o ácido propiónico.

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

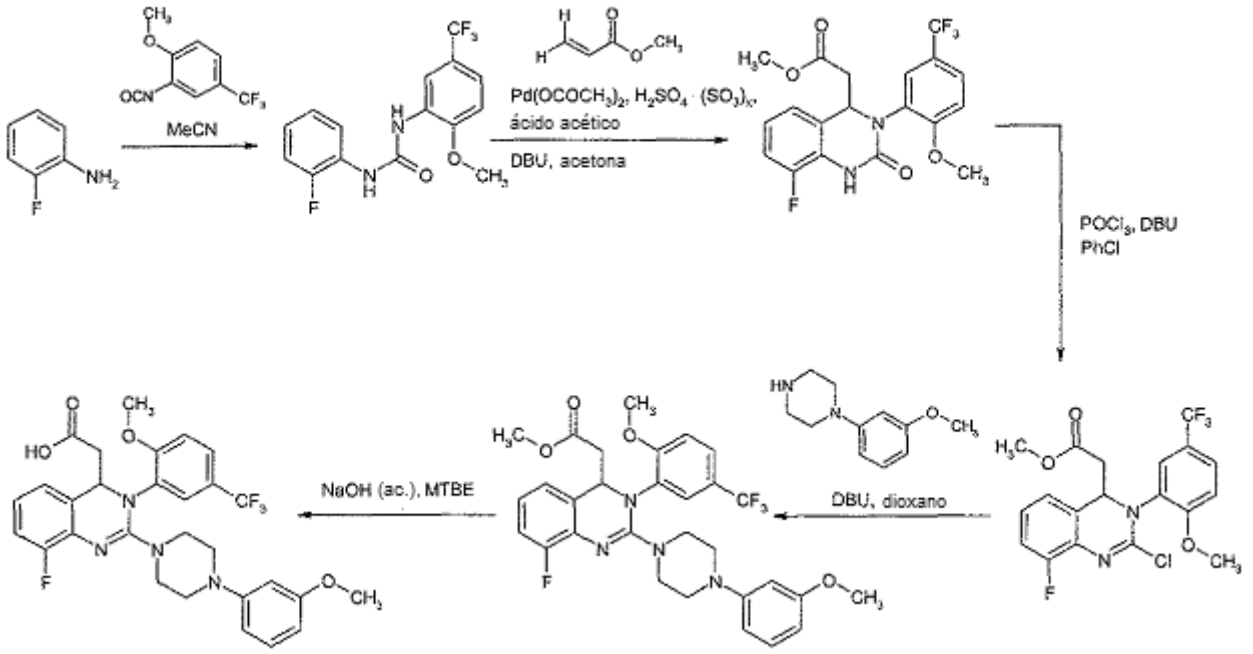
Bases en la segunda etapa son, por ejemplo, DBU, trietilamina o diisopropiletilamina.

Disolventes inertes en la segunda etapa son, por ejemplo, éteres, tales como 1,2-dimetoxietano, dioxano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiéter, 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.

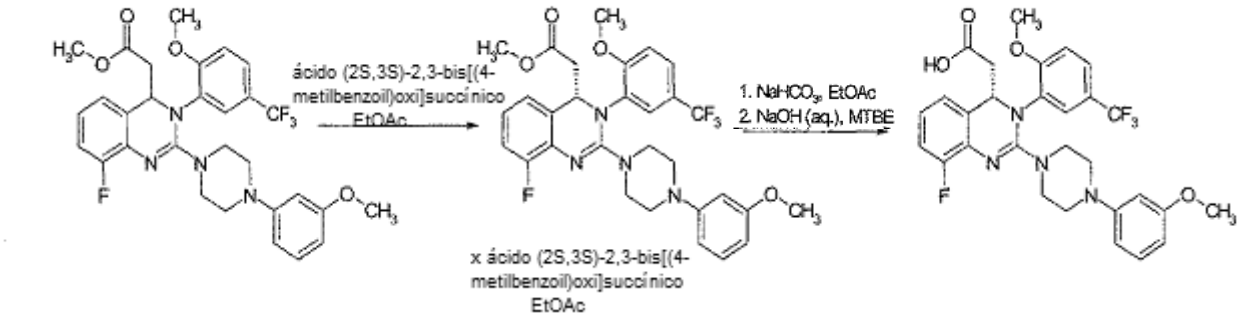
La preparación del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético utilizado para la producción del preparado farmacéutico de acuerdo con la invención se explica con mayor detalle a modo de ejemplo en el Esquema de Síntesis 1 que figura a continuación. El esquema de síntesis se ha de entender en este caso puramente a modo de ejemplo y de modo alguno limitante.

Esquema de Síntesis 1



Como ya se ha mencionado precedentemente, el ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético se emplea preferiblemente en forma del enantiómero S. Este enantiómero S puede prepararse en este caso, p. ej., como se representa en el Esquema de Síntesis 2 siguiente.

Esquema de Síntesis 2



El ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético contenido en el preparado farmacéutico, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales muestra un efecto antiviral frente a representantes del grupo de los Herpes viridiae (virus Herpes), ante todo frente a citomegalovirus (CMV), en particular frente al citomegalovirus humano (HCMV). Los preparados farmacéuticos de acuerdo con la invención son, por lo tanto, adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, ante todo de infecciones con virus, en particular los virus mencionados en esta memoria y las enfermedades infecciosas provocadas por ellos, Por una infección vírica se entiende tanto una infección con un virus como una enfermedad provocada por una infección con un virus.

Los preparados farmacéuticos de acuerdo con la invención pueden utilizarse, en virtud de sus propiedades, para la preparación de medicamentos que son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades, en particular de infecciones por virus. Como sector de indicación pueden mencionarse, por ejemplo:

1) Tratamiento y profilaxis de infecciones por HCMV en el caso de pacientes del SIDA (retinitis, neumonitis, infecciones gastrointestinales).

2) Tratamiento y profilaxis de infecciones por citomegalovirus en pacientes con trasplante de médula y de órganos que enferman, a menudo con amenaza de la vida, de neumonitis por HCMV, encefalitis por HCMV, así como de infecciones por HCMV gastrointestinales y sistémicas.

3) Tratamiento y profilaxis de infecciones por HCMV en el caso de neonatos y niños pequeños.

4) Tratamiento de una infección por HCMV aguda en el caso de embarazadas.

5) Tratamiento de la infección por HCMV en el caso de pacientes inmunosuprimidos en el caso de cáncer y terapia del cáncer.

6) Tratamiento de pacientes de cáncer HCMV-positivos con el objetivo de reducir la progresión del tumor inducida por HCMV (véase J. Cinatl, et al., *FEMS Microbiology Reviews* **2004**, 28, 59-77).

Preferiblemente, los preparados farmacéuticos de acuerdo con la invención se utilizan para la preparación de medicamentos que son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de infecciones con un representante del grupo de los Herpes viridae, particularmente de un citomegalovirus, en particular el citomegalovirus humano.

Los preparados farmacéuticos de acuerdo con la invención pueden emplearse, en virtud de sus propiedades farmacológicas, solos y, en cado de necesidad, también en combinación con otras sustancias activas, en particular sustancias activas antivirales, tales como, por ejemplo, Valganciclovir, Ganciclovir, Valacyclovir, Acyclovir, Foscarnet, Cidofovir y derivados relacionados para el tratamiento y/o la prevención de infecciones víricas, en particular de infecciones por HCMV.

Otro objeto de la presente invención es el empleo de los preparados farmacéuticos de acuerdo con la invención en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, preferiblemente de infecciones víricas, en particular de infecciones con el citomegalovirus humano (HCMV) u otros representes del grupo de los Herpes viridae.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los preparados farmacéuticos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades precedentemente mencionadas.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los preparados farmacéuticos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades precedentemente mencionadas. Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades precedentemente mencionadas, utilizando una cantidad antiviral de los preparados farmacéuticos de acuerdo con la invención.

La expresión “cantidad antiviral” designa los preparados farmacéuticos de acuerdo con la invención en una cantidad de administración de al menos 0,001 mg/kg.

En general, se ha manifestado ventajoso administrar los preparados farmacéuticos de modo que se administren aproximadamente 0,001 a 10 mg por kg, preferiblemente 0,01 a 5 mg por kg de peso corporal del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético.

A pesar de ello, eventualmente puede ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas, a saber en función del peso corporal, del comportamiento individual frente al principio activo y el momento o bien intervalo en el que tenga lugar la aplicación. Así, en algunos casos, puede ser suficiente arreglarse con menos de la cantidad mínima antes mencionada, mientras que en otros casos debe rebasarse por encima el límite superior mencionado. En el caso de la aplicación de grandes cantidades, puede ser aconsejable distribuir éstas en varias dosis individuales a lo largo del día.

La invención se explica ahora con mayor detalle en lo que sigue con ayuda de Ejemplos no limitantes.

Los datos en porcentaje en los siguientes ensayos y Ejemplos son, si no se indica de otro modo, porcentajes en peso, las partes son partes en peso, los datos de relación de disolvente, relación de dilución y de concentración de soluciones líquidas se refieren en cada caso al volumen.

Lista de abreviaturas:

ACN	acetonitrilo
API-ES-pos.	ionización a presión atmosférica, electroproyección, positiva, (en el caso de MS)
API-ES-neg.	ionización a presión atmosférica, electroproyección, negativa, (en el caso de MS)
aprox.	aproximadamente
CI, NH_3	ionización química (con amoníaco)
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 a alta presión (high pressure liquid chromatographiy)
conc.	concentrado(a)
min	minutos
MS	espectroscopía de masas
MTBE	metil-*terc*.-butiléter
RMN	espectroscopía de resonancia nuclear (nuclear magnetic resonance spectroscopy)
R_T	tiempo de retención (en el caso de HPLC)
VTS	armario de secado en vacío

Métodos HPLC generales:

Método 1 (HPLC): Instrumento: HP 1050 con detección variable de las longitudes de onda; columna: Phenomenex-Prodigy ODS (3) 100 A, 150 mm x 3 mm, 3 µm; eluyente A: (1,0 kg 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; temp.: 45ºC; detección UV: 210 nm.

Método 2 (HPLC): Instrumento: HP 1050 con detección variable de las longitudes de onda; 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; temp.: 25ºC; detección UV: 250 nm.

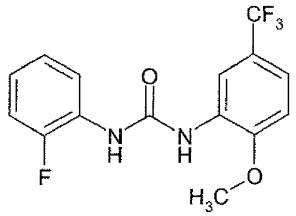
Método 3 (HPLC): Instrumento: HP 1050 con detección variable de las longitudes de onda; columna: Chiral AD-H, 250 mm x 4,6 mm, 5 µm; eluyente A: *n*-heptano + 0,2% de dietilamina, eluyente B: isopropanol + 0,2% de dietilamina; gradiente: 0 min 25% de B, 15 min 25% de B; caudal: 1 ml/min; temp.: 30ºC;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



2-metoxi-5-trifluorometilfenilisocianato (78 kg) se funde a aprox. 35ºC y se disuelve en acetonitrilo (en total, aprox. 270 l), luego se añade 2-fluoroanilina (39,9 kg) y se lava posteriormente con acetonitrilo (aprox. 25 l). La solución transparente resultante se agita durante 4 h a reflujo y luego se enfría hasta aprox. 75ºC. A esta temperatura, la solución se inocula con cristales de inoculación del producto final deseado (200 g), se agita durante otros 15 min y luego se enfría a lo largo de 3 h hasta 0ºC. El producto cristalino obtenido se aísla mediante centrifugación, se lava con acetonitrilo frío (dos veces, aprox. 13 l) y se seca a 45ºC en el VTS con nitrógeno de arrastre (aprox., 3,5 h). De esta forma se obtienen en total 101,5 kg de *N-(2-fluorofenil)-N'-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)urea* en forma de un sólido, correspondiente al 85,9% de la teoría.

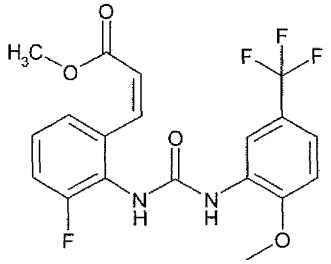
^{1}H RMN (300 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,93 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,52 (d, ^3J= 2,3, 2H), 7,55 (d, ^2J = 7,7, 1H), 7,38-7,26 (m, 3H), 7,22 (d, ^2J = 8,5, 1H), 4,00 (s, 3H) ppm;

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

HPLC (Método 1): R_T = 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) bajo una atmósfera de nitrógeno en ácido acético (aprox. 430 l). A la solución resultante se añade acrilato de metilo (20,1 kg) y la suspensión resultante se agita hasta su uso ulterior. En un segundo reactor se dispone ácido acético (950 l), se añade con cuidado óleum (57 kg) y acetato de paladio(II) (7 kg) se disuelve en la mezcla obtenida. La suspensión formada en el primer reactor se añade entonces a lo largo de aprox. 2 h a la mezcla contenida en el segundo reactor, en donde la mezcla de reacción es inundada con una mezcla a base de 96% de nitrógeno y 4% de oxígeno, y la mezcla de reacción obtenida se agita durante aprox. 18 h a la temperatura ambiente. A continuación, se separa por destilación una parte del ácido acético (aprox. 900 l), a la mezcla de reacción remanente se añade, a lo largo de aprox. 1 h, agua (aprox. 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 a base de ácido acético y agua (1 : 1) y dos veces con agua y, a continuación, se seca a aprox. 30 mbar y 50ºC. De esta forma, se obtienen en total 44,8 kg de *(2Z)-3-[3-fluoro-2-({[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)-fenil]acrilato de metilo* en forma de un sólido, correspondiente a 65,0% de la teoría.

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

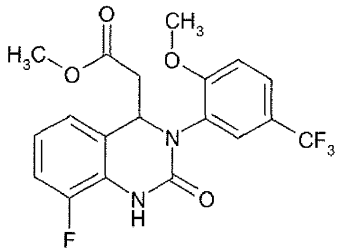
MS (API-ES-pos.): m/z = 429,9 [$(M+NH_4)^+$]; 412,9 [$(M+H)^+$]

HPLC : R_T = 46,4 min.

Instrumento: Instrumento: HP 1100 con detección variable de las longitudes de onda; columna: Phenomenex-Prodigy ODS (3) 100 A, 150 mm x 3 mm, 3 µm; eluyente A: (1,36 kg 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; temp.: 55ºC; 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



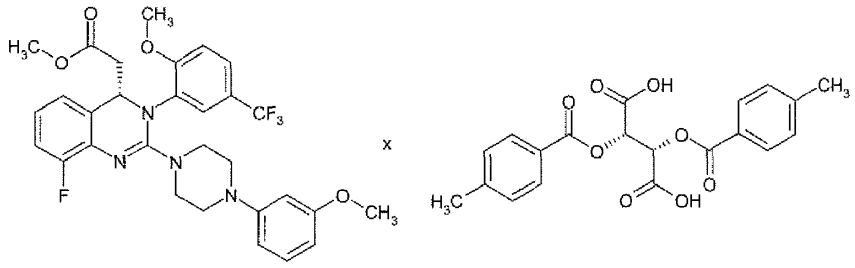
El compuesto del Ejemplo 2A (75 kg) se suspende en acetona (1600 l) y se añade DBU (5,7 kg). La suspensión resultante se calienta a reflujo y se agita a reflujo durante 4 h. La solución obtenida se enfría a una temperatura de la envolvente de 55ºC y se filtra a través de tierra de diatomeas. Una parte del disolvente se separa mediante destilación de la mezcla de reacción (aprox. 1125 l) y el residuo remanente se enfría durante 2 h a 0ºC. El sólido resultante se separa mediante centrifugación y se lava dos veces con acetona fría (aprox. 15 l) y se seca durante la noche a 45ºC a presión reducida con nitrógeno de arrastre hasta la constancia de masa. De esta forma, 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* en forma de un sólido, correspondiente a 84,1 % de la teoría.

HPLC (Método 1): R_T = 19,4 min.

Ejemplo 4A

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)

cloración/aminación/cristalización



Una solución de éster metílico 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 de forma azeótropa. Se añade oxicloruro de fósforo (144 kg) y la mezcla de reacción se agita durante 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 hasta la temperatura ambiente, se hidroliza mediante la adición en agua, se diluye con clorobenceno (80 l) y se neutraliza con solución amoniacal acuosa (al 25 %). Las fases se separan y la fase orgánica se lava con agua y el disolvente se separa 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 durante 4 h a reflujo. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se mezcla con acetato de etilo (1300 l), se lava 1 vez con agua, 3 veces con HCl 0,2 N y 1 vez con solución acuosa de NaCl, y el disolvente se separa por destilación. El residuo obtenido se disuelve en acetato de etilo (800 l) y se añade a una solución a base de ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico (121 kg) en acetato de etilo (600 l). La mezcla resultante se agita durante aprox. 60 min a la temperatura ambiente, luego se inocula con 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 durante 3 días a la temperatura ambiente. A continuación, se enfría a 0 – 5ºC y se agita durante otras 3 h. La suspensión se filtra con succión y se continúa lavando en porciones con acetato de etilo. De esta forma, se obtienen en total aproximadamente 141 kg (calculado en seco) de la sal en forma de un sólido, correspondiente a aproximadamente 46,2 % de la teoría a lo largo de tres etapas (cloración, aminación y cristalización) referido al racemato.

^{1}H RMN (300 MHz, d_6-DMSO): δ = 7,90 (d, ^2J = 7,8, 4H), 7,56 (d, ^2J = 8,3, 1H), 7,40 (d, ^2J = 7,8, 4H), 7,28-7,05 (m, 4H), 6,91-6,86 (m, 2H), 6,45 (d, ^2J = 8,3, 1H), 6,39-6,36 (m, 2H), 5,82 (s, 2H), 4,94 (m, 1H), 4,03 (q, ^2J = 7,1, 2H), 3,83 (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 (Método 1): R_T = 16,6 y 18,5 min.

Ejemplo 5A

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)/recristalización

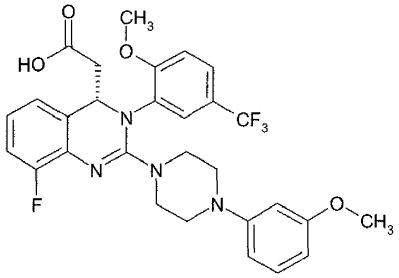
Ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico-éster metílico del ácido (S) {(4S)-8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}-acético (sal 1 : 1) (141 kg, calculado como seco) se suspende en acetato de etilo (1400 l) y se disuelve mediante calentamiento a reflujo (77ºC). La solución se filtra y se enfría lentamente a la temperatura ambiente. En este caso, tiene lugar una cristalización espontánea. La suspensión se agita durante 16 h a TA, a continuación se enfría a 0–5 ºC y se agita durante otras 3 h. La suspensión se filtra con succión y se continúa lavando con acetato de etilo frío. Los cristales se secan durante 16 h en vacío a aproximadamente 40ºC. De esta forma se obtienen en total 131,2 kg de la sal en forma de un sólido, correspondiente a 93,0% de la teoría.

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

HPLC (Método 3): 99,9% 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 a base 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), hidrógeno-carbonato de sodio (16,4 kg) y agua (315 l) se mezcla agitando con MTBE (160 l). Las fases se separan y la fase orgánica se trata con 35 l de una solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio a aproximadamente siete por ciento. Las fases se separan y la fase orgánica se mezcla con 125 l de una solución de hidróxido de sodio acuosa a aproximadamente el cuatro por ciento. La mezcla de reacción se calienta a reflujo, el disolvente se destila con cuidado hasta el agotamiento y el contenido del reactor se agita a continuación durante otras 5 h a 55 – 60ºC. La mezcla de reacción se combina entonces a aproximadamente 22ºC con MTBE (160 l) y agua (65 l) y se mezcla agitando. Las fases se separan y la fase orgánica se extrae con una solución acuosa de cloruro de sodio a aproximadamente el seis por ciento (30 l). Las fases acuosas reunidas se mezclan agitando con agua (25 l) y MTBE (160 l), y el valor del pH se ajusta a aproximadamente 6,5 con ácido clorhídrico aproximadamente 1 N. La fase orgánica se separa, el disolvente se destila con cuidado hasta el agotamiento y el residuo se disuelve en acetona (aprox. 75 l). Se lleva a cabo un intercambio de disolvente con acetona (6 procesos de destilación, en cada caso con aprox. 130 l). El producto objetivo se precipita a continuación mediante la adición en agua, se aísla mediante centrifugación y se seca en el secador de vacío. De esta forma se obtienen en total 16,5 kg 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 forma de un sólido amorfo, correspondiente a 96,4% de la teoría.

^{1}H RMN (300 MHz, d_6-DMSO): δ = 7,53 (d, ^2J = 8,4, 1H), 7,41 (s ancho, 1H), 7,22 (d, ^2J = 8,5, 1H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 6,45 (dd, ^2J = 8,2, ^3J = 1,8, 1H), 6,39-6,34 (m, 2H), 4,87 (t, ^2J = 7,3, 1H), 3,79 (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; MS (API-ES-neg.): m/z = 571 [(M-H), 100 %];

HPLC (Método 1): R_T = 15,1 min;

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

B) Ejemplos de realización para preparados farmacéuticos de acuerdo con la invención

Ejemplo 1

Producción de un preparado farmacéutico utilizando ciclodextrina

En un matraz de tres bocas de 250 ml se mezclan 30,03 g de hidroxipropil-β-ciclodextrina HP5 (Kleptose HPB, Roquette) con 68,365 g de agua para fines de inyección y a la mezcla se añaden 6,6 g de una solución de hidróxido de sodio 1 M. Después de la adición de 5,005 g del compuesto del Ejemplo 6A, la mezcla se calienta hasta 50ºC y se agita durante 24 h hasta que se forme una solución transparente. La solución se filtra en condiciones estériles (diámetro de los poros 0,22 µm) y se envasa bajo condiciones asépticas en recipientes de vidrio estériles de 20 ml. Los recipientes de vidrio llenos se cierran con tapón de infusión y tapas rebordeadas.

Ejemplo de Referencia 2

Producción de un preparado farmacéutico utilizando arginina como coadyuvante:

Para la preparación de una primera solución madre se pesan 262,38 mg de L-arginina en un matraz aforado de 25 ml y, a continuación, se disuelven en aproximadamente 22 ml de agua para fines de inyección. A la solución de arginina obtenida se añaden 504,51 mg del compuesto del Ejemplo 6A, y la mezcla se agita durante aproximadamente 1 h hasta obtener una solución transparente. Finalmente, el volumen se completa con agua para fines de inyección.

Para la preparación de una segunda solución madre, se pesan 40,05 mg de dihidrógeno-fosfato de sodio dihidrato en un matraz aforado de 50 ml y se disuelve en aproximadamente 48 ml de agua para fines de inyección. La mezcla se agita hasta obtener una solución transparente, y el volumen se completa con agua para fines de inyección.

Para la preparación de una solución con una concentración de 10 mg por ml de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético, en un matraz aforado de 25 ml se mezclan 12,5 ml de la primera solución madre con 10 ml de la segunda solución madre y el pH se ajusta lentamente y con cuidado con aprox. 200 µl de HCl 1 M. El volumen se completa entonces con la segunda solución madre, con el fin de obtener una mezcla con un pH final de 7,9.

Utilizando este protocolo pueden producirse preparados con diferentes concentraciones de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético, en donde únicamente se ha de variar la cantidad de la primera solución madre empleada. Eventualmente, en este caso se ha de tener en cuenta, sin embargo, que el pH no varíe demasiado y, en particular, no vaya a parar al intervalo ácido.

Las soluciones, así obtenidas, se filtran en condiciones estériles (diámetro de poros 0,22 µm) y se envasan en recipientes esterilizados bajo condiciones asépticas. Los recipientes se cierran con tapón de infusión y tapas rebordeadas.

Ejemplo de Referencia 3

Producción de un segundo preparado farmacéutico utilizando arginina como coadyuvante:

Para la preparación de una primera solución madre se disuelven 2,1 g de L-arginina en 88,8 g de agua para fines de inyección. A la solución de arginina obtenida se añaden 2 g del compuesto del Ejemplo 6A, y la mezcla se agita durante aproximadamente 1 h hasta obtener una solución transparente. El valor del pH de la solución obtenida se ajusta a 7,8 mediante la adición gota a gota de HCl 1 M, en donde en el caso de la adición se ha de tener en cuenta que ésta tenga lugar lentamente, de modo que no se produzca la precipitación del compuesto del Ejemplo 6A. Finalmente, el volumen de la solución se completa eventualmente hasta 100 ml.

Para la preparación de una segunda solución madre se pesan 3,1 g de dihidrógeno-fosfato de sodio dihidrato y 8,4 g de glucosa en un recipiente adecuado y se disuelve en aproximadamente 74,5 g de agua para fines de inyección. La mezcla se agita hasta obtener una solución transparente, y el pH de la solución obtenida se ajusta a un valor del pH de 7,8 con NaOH 1 M. A continuación, el volumen de la solución se completa eventualmente hasta 100 ml.

Para la preparación de una solución con una concentración de 10 mg por mol de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético se mezclan 50,5 g de la primera solución madre con 53,0 g de la segunda solución madre y se agita durante 5 min.

Utilizando este protocolo pueden producirse preparados con diferentes concentraciones de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético, debiéndose variar únicamente la cantidad de la primera solución madre empleada.

Las soluciones, así obtenidas, se filtran en condiciones estériles (diámetro de poros 0,22 µm) y se envasan en recipientes esterilizados bajo condiciones asépticas. Los recipientes se cierran con tapones de infusión y tapas rebordeadas.

Ejemplo de Referencia 4

Producción de un tercer preparado farmacéutico utilizando arginina como coadyuvante:

Para la preparación de una primera solución madre se disuelven en un matraz aforado de 100 ml 1,05 g de L-arginina y 1 g del compuesto del Ejemplo 6A en aproximadamente 50,0 g de agua para fines de inyección y la mezcla se agita hasta obtener una solución transparente. El valor del pH de la solución obtenida se ajusta a 7,8 mediante la adición gota a gota de HCl 0,1 M (aprox. 43,5 ml), en donde en el caso de la adición se ha de tener en cuenta que ésta tenga lugar lentamente, de modo que no se produzca la precipitación del compuesto del Ejemplo 6A. Finalmente, el volumen de la solución se completa hasta 100 ml.

Para la preparación de una segunda solución madre se disuelven en un matraz aforado de 100 ml 1,56 g de dihidrógeno-fosfato de sodio dihidrato y 4,18 g de glucosa en aproximadamente 80,0 g de agua para fines de inyección. La mezcla se agita hasta obtener una solución transparente, y el pH de la solución obtenida se ajusta a un valor del pH de 7,8 con NaOH 1 M (aprox. 9,1 ml). A continuación, el volumen de la solución se completa hasta 100 ml.

Para la preparación de una solución con una concentración de 5 mg por mol de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético se mezclan 50,24 g de la primera solución madre con 51,35 g de la segunda solución madre y se agita durante 5 min.

Utilizando este protocolo pueden producirse preparados con diferentes concentraciones de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético, debiéndose variar únicamente la cantidad de la primera solución madre empleada.

Las soluciones, así obtenidas, se filtran en condiciones estériles (diámetro de poros 0,22 µm) y se envasan en recipientes esterilizados bajo condiciones asépticas. Los recipientes se cierran con tapones de infusión y tapas rebordeadas.

Ejemplo de Referencia 5

Producción de un cuarto preparado farmacéutico utilizando arginina como coadyuvante:

Para la preparación de una primera solución madre se disuelven en un matraz aforado de 100 ml 2,11 g de L-arginina y 2,01 g del compuesto del Ejemplo 6A, y el volumen se completa con agua para fines de inyección. El valor del pH de esta primera solución madre ascendió a 9,8.

Para la preparación de una segunda solución madre se disuelven en un matraz aforado de 100 ml 3,12 g de dihidrógeno-fosfato de sodio dihidrato, 8,35 g de glucosa y 0,50 g de NaCl en aproximadamente 80,0 g de agua para fines de inyección. La mezcla se agita hasta obtener una solución transparente, y el pH de la solución obtenida se ajusta a un valor del pH de 6,5 con NaOH 1 M (aprox. 9,7 ml). A continuación, el volumen de la solución se completa hasta 100 ml.

Para la preparación de una solución con una concentración de 10 mg por mol de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético se mezclan 50,50 g de la primera solución madre con 52,65 g de la segunda solución madre y se agita durante 5 min.

Utilizando este protocolo pueden producirse preparados con diferentes concentraciones de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético, debiéndose variar únicamente la cantidad de la primera solución madre empleada y debiéndose ajustar eventualmente el valor del pH.

Las soluciones, así obtenidas, se filtran en condiciones estériles (diámetro de poros 0,22 µm) y se envasan en recipientes esterilizados bajo condiciones asépticas. Los recipientes se cierran con tapones de infusión y tapas rebordeadas.

Ejemplo de Referencia 6

Producción de un preparado farmacéutico utilizando lisina como coadyuvante

Para la preparación de una primera solución madre se pesan en un matraz aforado de 25 ml 217,24 mg de lisina y a continuación se disuelven en 22 ml de agua para fines de inyección. A la solución obtenida se añaden 500,71 mg del

compuesto del Ejemplo 6A y la mezcla se agita durante aproximadamente 1 h hasta obtener una solución transparente. El valor del pH de la solución obtenida se ajusta a continuación a pH 8 con aprox. 460 µl de HCl 1 M, en donde de nuevo se ha de tener en cuenta que no se produzca una disminución local fuerte del valor del pH y, ligado a ello, una precipitación del compuesto del Ejemplo 6A. Finalmente, el volumen para fines de inyección con el fin de obtener una primera solución madre.

Para la preparación de una segunda solución madre se pesan en un matraz aforado de 50 ml 242,01 mg de dihidrógeno-fosfato de sodio y, a continuación, se disuelven en aproximadamente 48 ml de agua para fines de inyección. La mezcla se agita hasta obtener una solución transparente, El pH de la solución obtenida se ajusta a un valor del pH de 8 con aprox. 1.825 µl NaOH 1 M y el volumen se completa luego con agua para fines de inyección.

Para la preparación de una solución con una concentración de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético de 5 mg por ml de solución se cargan 6,5 ml de la primera solución madre en un matraz aforado de 25 ml y el volumen se completa con la segunda solución madre con el fin de obtener una solución con un pH final de 8.

Como ya se ha expuesto, p. ej. bajo el Ejemplo 2, mediante variación de la cantidad de la primera solución madre, pueden producirse también preparados farmacéuticos con otras concentraciones en ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético.

La solución, así obtenida, se filtra en condiciones estériles (diámetro de poros 0,22 µm) y se envasa en recipientes esterilizados bajo condiciones asépticas.

Ejemplo de Referencia 7

Para la preparación de una primera solución madre se pesan en un matraz aforado de 25 ml 261,16 mg de L-arginina y a continuación se disuelven en 22 ml de agua para fines de inyección. A la solución obtenida se añaden 502,45 mg del compuesto del Ejemplo 6A y la mezcla se agita durante aproximadamente 1 h hasta obtener una solución transparente. El valor del pH de la solución obtenida se ajusta a un valor de 7,8 con aprox. 660 µl de HCl 1 M, en donde de nuevo se ha de tener en cuenta que no se produzca una precipitación del compuesto del Ejemplo 6A, y el volumen se completa con agua para fines de inyección.

Para la preparación de una segunda solución madre se pesan en un matraz aforado de 50 ml 240,05 mg de dihidrógeno-fosfato de sodio y se disuelven en aproximadamente 48 ml de agua para fines de inyección. La mezcla se agita hasta obtener una solución transparente, El pH de la solución obtenida se ajusta a un valor del pH de 7,8 con aprox. 1.850 µl NaOH 1 M y el volumen se completa con agua para fines de inyección.

Para la preparación de una solución con una concentración de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético de 10 mg por ml se añaden 12,5 ml de la primera solución madre a un matraz aforado de 25 ml, y el volumen se completa con la segunda solución madre con el fin de obtener una solución con un pH final de 7,8. En cada caso 1 ml de la solución incolora transparente se añaden a recipientes de vidrio de 2 ml que son provistos de un tapón adecuado y se liofilizan en un liofilizador EPSILON 2-4 D (Martin Christ GmbH, Alemania) con el fin de obtener un polvo incoloro que, mediante la adición de 1 ml de agua, se puede transferir de nuevo sin problemas a una solución adecuada para una aplicación intravenosa.

Ejemplo de Referencia 8

Producción de un preparado farmacéutico sólido que puede ser reconstituido para la preparación de una solución de infusión:

Para la preparación de una primera solución madre se mezclan 210,49 g de L-arginina con 9665,8 g de agua para fines de inyección, y la mezcla se agita hasta obtener una solución transparente. A la solución obtenida se añaden en pequeñas porciones y con agitación 199,23 g del compuesto del Ejemplo 6A y la mezcla se agita hasta obtener una solución transparente, pero al menos durante 30 min.

Para la preparación de una segunda solución madre se agitan 309,19 g de dihidrógeno-fosfato de sodio dihidrato, 827,47 g de glucosa, 49,55 g de cloruro de sodio y 7900,0 g de agua para fines de inyección hasta obtener una solución transparente. El pH de la solución obtenida se ajusta a un valor de 6,55 con NaOH 1 M, y a la solución obtenida se añaden 1418,29 g, descontando la cantidad de solución de NaOH utilizada para el ajuste del valor del pH, de agua para fines de inyección.

Para la preparación de la solución deseada, la segunda solución madre se añade lentamente y en pequeñas porciones y bajo ligera agitación a la primera solución madre, y la solución obtenida se filtra en condiciones estériles. En cada caso 15 ml de la solución incolora transparente se envasan en recipientes de vidrio estériles correspondientes que son provistos de un tapón adecuado y se liofilizan en un liofilizador con el fin de obtener un polvo incoloro.

El liofilizado obtenido de esta manera puede ser reconstituido de nuevo sin problemas en una solución, p. ej., mediante la adición de 30 ml de agua para fines de inyección, solución que luego es de nuevo diluida eventualmente para uso en infusiones.

Ejemplo 9

Producción de un segundo preparado farmacéutico utilizando ciclodextrina:

2,00 g del compuesto del Ejemplo 6A se pesan y se mezclan con 30 g de una solución de NaOH 0,1 M y la mezcla obtenida se agita durante 30 min (el compuesto del Ejemplo 6A no tiene que estar disuelto por completo). A la mezcla obtenida se añaden 57,7 g de agua para fines de inyección, así como 15,0 g de hidroxipropil-β-ciclodextrina HP5 (Kleptose HPB, Roquette) y 0,31 g de NaCl, y la mezcla se agita hasta obtener una solución transparente. La solución se filtra en condiciones estériles (diámetro de poros 0,22 µm) y se envasa en recipientes de vidrio estériles de 20 ml bajo condiciones asépticas. Los recipientes de vidrio llenos se cierran con tapones de infusión y tapas rebordeadas. Los recipientes de vidrio llenos así obtenidos pueden eventualmente ser esterilizados por calor.

Ejemplo 10

Producción de un tercer preparado farmacéutico utilizando ciclodextrina:

2,00 g del compuesto del Ejemplo 6A se pesan y se mezclan con 30 g de una solución de NaOH 0,1 M y la mezcla obtenida se agita durante 30 min (el compuesto del Ejemplo 6A no tiene que estar disuelto por completo). A la mezcla obtenida se añaden 54,8 g de agua para fines de inyección, así como 20,0 g de hidroxipropil-β-ciclodextrina HP5 (Kleptose HPB, Roquette) y 0,205 g de NaCl, y la mezcla se agita hasta obtener una solución transparente. La solución se filtra en condiciones estériles (diámetro de poros 0,22 µm) y se envasa en recipientes de vidrio estériles de 20 ml bajo condiciones asépticas. Los recipientes de vidrio llenos se cierran con tapones de infusión y tapas rebordeadas. Los recipientes de vidrio llenos así obtenidos pueden eventualmente ser esterilizados por calor.

Ejemplo 11

Producción de un cuarto preparado farmacéutico utilizando ciclodextrina:

0,5 g del compuesto del Ejemplo 6A se pesan y se mezclan con 8,75 g de una solución de NaOH 0,1 M y la mezcla obtenida se agita durante 30 min (el compuesto del Ejemplo 6A no tiene que estar disuelto por completo). A la mezcla obtenida se añaden 12,45 g de agua para fines de inyección, así como 5,0 g de 2-O-metil-β-ciclodextrina (Crysmeb, Roquette), y la mezcla se agita hasta obtener una solución transparente. El valor del pH de la solución se ajusta a pH 7,5 con HCl 1 M, la solución se filtra en condiciones estériles (diámetro de poros 0,22 µm) y se envasa en recipientes de vidrio estériles de 20 ml bajo condiciones asépticas. Los recipientes de vidrio llenos se cierran con tapones de infusión y tapas rebordeadas. Los recipientes de vidrio llenos así obtenidos pueden eventualmente ser esterilizados por calor.

Ejemplo 12

Producción de un quinto preparado farmacéutico utilizando ciclodextrina:

0,5 g del compuesto del Ejemplo 6A se pesan y se mezclan con 13,125 g de una solución de NaOH 0,1 M y la mezcla obtenida se agita durante 30 min (el compuesto del Ejemplo 6A no tiene que estar disuelto por completo). A la mezcla obtenida se añaden 8,075 g de agua para fines de inyección, así como 5,0 g de sulfoalquiléter-β-ciclodextrina (Captisol, CyDex Pharmaceuticals Inc.), y la mezcla se agita hasta obtener una solución transparente. El valor del pH de la solución se ajusta a pH 7,5 con 500 µl de HCl 1 M, la solución se filtra en condiciones estériles (diámetro de poros 0,22 µm) y se envasa en recipientes de vidrio estériles de 20 ml bajo condiciones asépticas. Los recipientes de vidrio llenos se cierran con tapones de infusión y tapas rebordeadas. Los recipientes de vidrio llenos así obtenidos pueden eventualmente ser esterilizados por calor.

Antes de la administración, las soluciones descritas pueden ser diluidas con una solución isotónica, p. ej., una solución de infusión isotónica.

C) Medición de la estabilidad

Para la medición de la estabilidad, las soluciones preparadas en los Ejemplos 1 a 6, se almacenan a 2 hasta 8ºC, 25ºC, 40ºC y durante dos o bien tres y seis semanas, mostrando todas las soluciones una estabilidad suficiente.

Además, la estabilidad de una solución reconstituida, preparada a partir del preparado del Ejemplo 7, se sometió a ensayo a lo largo de 24 h a 2 hasta 8ºC, 25ºC y 40ºC, manifestándose como estable la solución en el caso de todas las condiciones a lo largo de 24 h.

D) Ensayos comparativos para preparados farmacéuticos

Para la detección de las propiedades ventajosas del preparado farmacéutico sólido obtenido en el Ejemplo 7 frente a otros preparados sólidos, las sustancias constitutivas sólidas contenidas en la solución se mezclaron y, a continuación, se llevaron a cabo ensayos de reconstitución. En ninguno de los casos examinados era posible en este caso obtener una solución transparente.

E) Evaluación de la eficacia fisiológica

El efecto in vitro de los preparaos de acuerdo con la invención sobre la replicación del HCMV (citomegalovirus humano) puede mostrarse en el siguiente ensayo antiviral:

F) Ensayo de reducción de la fluorescencia de HCMV

La solución del Ejemplo 8 se emplea en el ensayo sin dilución ulterior. Para comparación, se emplea el compuesto del Ejemplo 6A en forma de soluciones 50 milimolares (mM) en dimetilsulfóxido (DMSO): Como compuestos de referencia pueden utilizarse, p. ej., Ganciclovir®, Foscarnet® o Cidofovir®. Un día antes del inicio 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 situados en el borde de cada una de las placas de 96 pocillos se llenan únicamente con 200 µl de medio, con el fin de evitar efectos de borde. El día del ensayo, el medio de cultivo celular de los pocillos B2-G11 de cada una de las placas de 96 pocillos se filtra con succión y se reemplaza por 100 µl de suspensión de virus (multiplicidad de infección (MOI): 0,1-0,2). En el caso del virus utilizado se trata de un HCMV 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 37ºC y 5 % de CO_2, el inoculo del virus se filtra con succión y todos los pocillos, con excepción de los pocillos en la columna 3, se llenan con 200 µl de medio de cultivo celular. La columna 2 no se continúa tratando y sirve como control del virus. Los pocillos en la columna 3 se llenan en cada caso en doble determinación con 300 µl de preparado o bien solución de la sustancia de ensayo (esta última diluida en medio de cultivo celular). La concentración de la sustancia antiviral respectiva en la columna 3 asciende a ~ la 27ª concentración del valor CE_{50} en cada caso esperado. La sustancia de ensayo en la columna 3 se diluye en 8 etapas 1:3 a lo largo de la placa de 96 pocillos, transfiriendo en cada caso 100 µL de una columna a la columna de la derecha respectiva – y mezclando allí con los 200 µl de medio de cultivo celular existentes. De este modo, se someten a ensayo tres sustancias antivirales en dobles determinaciones. Las placas se incuban durante 7 días a 37ºC/5 % de CO_2. A continuación, todos los pocillos de una placa se lavan 3 veces con PBS (solución salina tamponada con fosfato) y se llena con 50 µl de PBS. Después, se determina la intensidad de GFP de cada uno de los pocillos de una placa de 96 pocillos mediante un aparato de lectura de fluorescencia (FluoBox; Bayer Technology Services GmbH; ajustes del filtro: GFP, ex 480 nm, em 520 nm). A partir de los valores de medición así obtenidos puede determinarse la CE_{50} de una sustancia anti-HCMV:

EC_{50} (GFP-RA) = concentración de la sustancia en µM que, en comparación con el control de virus no tratado, reduce la fluorescencia de GFP en un 50% en células infectadas.

Datos de acción in vitro representativos para los compuestos de acuerdo con la invención se reproducen en la Tabla 1.

Tabla 1

Cepa de virus	**Ejemplo 6A CE_{50}[µM]**	**Ejemplo 8 CE_{50}[µM]**	**Ganciclovir CE_{50}[µM]**
AD169 RV-HG	0,0022 ± 0,0002	0,0026 ± 0,0005	2,5 ± 0,4

REIVINDICACIONES

1. Preparado farmacéutico para la administración intravenosa, que presentan lo siguiente, a saber:

a) 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, un solvato o un solvato de una sal del mismo,

b) un coadyuvante elegido de las ciclodextrinas,

y

c) agua.

2. Preparado farmacéutico según la reivindicación 1, que presenta, además, al menos un tampón que se elige de los tampones fosfato, los tampones Tris y los tampones citrato.

3. Preparado farmacéutico según la reivindicación 1 o 2, que presenta, además, al menos un azúcar.

4. Preparado farmacéutico según la reivindicación 3, en donde el azúcar se elige del grupo consistente en glucosa, sacarosa, lactosa, maltosa, trehalosa, sorbita y manita.

5. Preparado farmacéutico según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que 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, un solvato o un solvato de una sal del mismo está presente en una cantidad que corresponda a 1 hasta 100 mg de principio activo puro por cada ml de preparado.

6. Preparado farmacéutico según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que el preparado presenta un pH de 7,5 a 8,5.

7. Preparado farmacéutico según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que el al menos un coadyuvante está presente en una cantidad de 1 a 5 equivalentes, referido al contenido de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético.

8. Preparado farmacéutico según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que el al menos un coadyuvante está presente en una cantidad de 2 a 5 equivalentes, referido al contenido de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético.

9. Preparado farmacéutico según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que el coadyuvante se elige de las β-ciclodextrinas y de las β-ciclodextrinas modificadas, en particular las hidroxialquil-β-ciclodextrinas, las alquil-hidroxialquil-β-ciclodextrinas y las sulfoalquil-ciclodextrinas.

10. Preparado farmacéutico según la reivindicación 9, caracterizado por que el preparado, referido al contenido en ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil}-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético presenta 1 a 10 equivalentes de ciclodextrina, así como 0 a 2,0 equivalentes de NaOH.

11. Preparado farmacéutico según una de las reivindicaciones 1 a 6 o según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, caracterizado por que, referido a 100 ml de preparado, presenta lo siguiente:

a) 0,5 – 2,5 g 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, un solvato o un solvato de una sal del mismo,

b) 10,0 – 30,0 g de HP-β-ciclodextrina,

c) 0,0 - 350 mg, en particular 100 – 125 mg de NaOH y

d) agua,

en donde el preparado presenta un pH de 7,5 a 8,5.

12. Preparado farmacéutico según una de las reivindicaciones 1 a 6 o según las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado por que, referido a 100 ml de preparado, presente lo siguiente:

a) preferiblemente 1,0 – 2,0 g 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, un solvato o un solvato de una sal del mismo,

b) preferiblemente 12,5 – 22,5 g de HP-β-ciclodextrina,

c) preferiblemente 75 – 225 mg, en particular 100 – 125 mg de NaOH y

d) agua,

en donde el preparado presenta un pH de 7,5 a 8,5.

13. Preparado farmacéutico sólido, preparado mediante liofilización de un preparado farmacéutico según una de las reivindicaciones 1 a 12.

14. Procedimiento para la producción de un preparado farmacéutico según una de las reivindicaciones 1 a 8, con las siguientes etapas:

A) disolver el al menos un coadyuvante en el agua,

B) añadir 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, un solvato o un solvato de una sal del mismo a la solución obtenida en la etapa A),

C) eventualmente, añadir el al menos un azúcar y/o el al menos un tampón,

D) ajustar el pH al valor deseado con el fin de obtener un preparado farmacéutico, y

E) filtrar en condiciones estériles la solución obtenida en la etapa D) y envasar en recipientes adecuados,

F) eventualmente, esterilizar finalmente la solución obtenida en la etapa E) mediante calentamiento.

15. Procedimiento para la preparación de un preparado farmacéutico según una de las reivindicaciones 1 a 8, con las siguientes etapas:

I.) disolver el al menos un coadyuvante en una parte del agua,

II.) añadir el 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, un solvato o un solvato de una sal del mismo a la solución obtenida en la etapa I.),

III.) ajustar eventualmente el pH de la solución obtenida en la etapa II.) al valor deseado con el fin de obtener una primera solución,

IV.) disolver al menos un azúcar y/o un tampón en una parte del agua,

V.) eventualmente, ajustar el pH de la solución obtenida en la etapa IV.) al valor deseado, con el fin de obtener una segunda solución,

VI.) mezclar la primera y la segunda solución para obtener un preparado farmacéutico y

VII.) filtrar en condiciones estériles la solución obtenida en la etapa VI.) y envasar en recipientes adecuados,

VIII.) eventualmente, esterilizar finalmente mediante calentamiento la solución obtenida en la etapa VII.).

16. Procedimiento para la producción de un preparado farmacéutico según una de las reivindicaciones 1 a 6 o 9 a 12, con las siguientes etapas:

a.) añadir 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, un solvato o un solvato de una sal a una solución acuosa de NaOH, preferiblemente una solución acuosa de NaOH 0,1 M para la preparación de una solución o suspensión,

b.) añadir agua a la solución o bien suspensión obtenida en la etapa a.),

c.) añadir ciclodextrina y NaCl a la solución o bien suspensión obtenida en la etapa b.),

d.) filtrar en condiciones estériles la solución obtenida en la etapa c.) y envasar en recipientes adecuados,

e.) eventualmente, esterilizar finalmente mediante calentamiento la solución obtenida en la etapa d.).

17. Procedimiento para la producción de un preparado farmacéutico sólido según la reivindicación 13, que comprende la producción de un preparado farmacéutico según una de las reivindicaciones 14 a 16, seguido de una etapa de liofilizar el preparado farmacéutico obtenido, con el fin de obtener un preparado farmacéutico sólido.

18. Preparado farmacéutico según una de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

19. Preparado farmacéutico según una de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones víricas.

20. Preparado farmacéutico según una de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en un procedimiento para el tratamiento de infecciones con el HCMV u otro representante del grupo de los Herpes viridae.