

12

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-189543- -00000-0000

Fecha: 2014-08-28 15:27:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

T=F=4

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO COMPOSICION FARMACEUTICA QUE CONTIENE UN
DERIVADO DE DIHIDROQUINAZOLINA ANTIVIRALMENTE ACTIVO

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL A61K 9/08

71. SOLICITANTE: AICURIS GMBH & CO. KG

DOMICILIO: Wuppertal, Alemania.

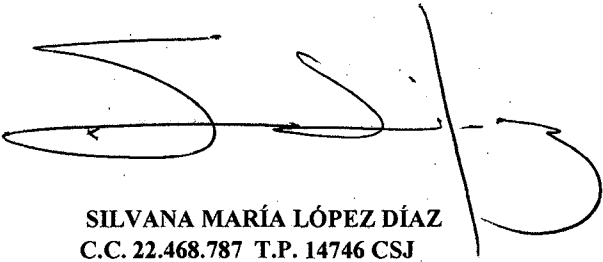
74. APODERADO SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	Resivo de radicación
		
	No. 14-189543-00000-0000	
	Fecha: 2014-08-28 15:27:52	Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
	Tra. 11 PATENTEIYII	Eve: 378 FASENACIONALI
	Act. 411 PRESENTACION	Folios: 5

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/EP2013/054114	Fecha 28 de Febrero de 2013
	Publicación Internacional No.	WO 2013/127970 A1	Fecha 06 de Septiembre de 2013
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
	COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE UN DERIVADO DE DIHIDROQUINAZOLINA ANTIVIRALMENTE ACTIVO		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A61K 9/08		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
	AICURIS GMBH & CO. KG		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN: Friedrich-Ebert-Str. 475,		No. TELÉFONO:
	CIUDAD: 42117 Wuppertal,		CORREO ELECTRONICO:
	PAÍS DE RESIDENCIA: Alemania		LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Alemania
7	INVENTOR (ES)		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
	1.PAULUS, 2.SCHWAB, 3.GRUNDER, 4.VAN HOOGEVEST,	Kerstin Wilfried Dominique Peter	
	DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:		
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	DIRECCIÓN	CIUDAD	PAÍS RESIDENCIA
	1. Hugo-Schlimm-Str. 65, 2. Burgfeld 23, 3. Schafmattstr. 11, 4. Ägyptenpfad 22,	40882 Ratingen, 42551 Velbert, CH-3123 Belp, 67433 Neustadt an der Weinstraße	Alemania Alemania Suiza Alemania
	OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)		
	☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.		
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
	APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
	LÓPEZ DÍAZ	SILVANA MARÍA	C.C.22.468.787 T.P.147463 CSJ
	DIRECCIÓN	Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6	No. TELÉFONO 6181088
	CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO notificaciones@clarkemodet.com.co
	PAÍS	Colombia	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
	Alemania	DE	10 2012 101 680.1
			(32) FECHA AAA/MM/DD
			2012/02/29

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	Nº 14-087603/ 14-091400	Fecha 14/08/2014 27/08/2014
16	FIRMA DEL APODERADO :		
 SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ C.C. 22.468.787 T.P. 14746 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción Nº de folios: 58		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones Nº Reivindicaciones: 19		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☐ Dibujos y/o figuras Nº folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0087603

Bogotá D.C., Agosto 14 de 2014 - 13:49:23

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	20233216	14/08/2014	27.232.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-189543- -00000-0000

Fecha: 2014-08-28 15:27:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: Info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 14 de 2014 - 13:49:31

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0091400

Bogotá D.C., Agosto 27 de 2014 - 08:58:03

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	58694	04/06/2014		31.000.00
RECIBO DE CA	999999999	87580	14/08/2014		330.000.00
RECIBO DE CA	999999999	87581	14/08/2014		330.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

CONCEPTO

Vr.UNDITARIO

Vr.CONCEPTO

9 50005-01-01 SOLICITUDES

1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA
ADICIONAL A LAS 10 INIC

31.000.00

279.000.00

=====

\$279.000.00

SON: **DOSCIENTOS SETENTA Y NUEVE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-189543- -00000-0000

Fecha: 2014-08-28 15:27:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: Info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 27 de 2014 - 08:58:04

m

	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
Dependencia: 2020	Fecha: <u>14</u> / <u>08</u> / <u>20</u> AAAA MM DD	Recorrido:	
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-189543	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD ~~X~~
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

El cd contiene:

7 Archivo en formato pdf, procesado y subido al sistema.

VVV

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

14-042914

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0025348

Bogotá D.C., Marzo 06 de 2014 - 12:38:01

RECIBIDO DE : CORPORACION EDUCATIVA CENTRAL CEC

NI 800.143.557

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	617109990	29/01/2014	62.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE / ANTECEDENTES	31.000.00	31.000.00
				\$31.000.00

SON: **TREINTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

47 Clase.

Gimnasio de los Cerros



No. 14-189543- -00000-0000

Fecha: 2014-08-28 15:27:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5



**LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES**

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

6

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE UN DERIVADO DE
DIHIDROQUINAZOLINA ANTIVIRALMENTE ACTIVO

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que contiene ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético o una sal, o un solvato de una sal del mismo.

10 La invención se refiere a métodos para la producción y uso de la composición en métodos de tratamiento y/o prevención de infecciones por virus, así como su uso para la producción de fármacos medicinales para el uso en el tratamiento y/o prevención de infecciones por
15 virus, en particular para el uso en el tratamiento de infecciones con el citomegalovirus (HCMV) u otro representante del grupo herpes viridae.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 Por ejemplo, el ácido {8-fluoro-2-[4-(3-
20 metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluoro-
metil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético se conoce a partir de WO 2004/096778, la descripción completa de la cual se incluye en la presente como referencia; se desarrolló por el solicitante como un candidato promisorio
25 para una sustancia antiviralmente activa, en particular

para combatir infecciones provocadas por el citomegalovirus humano. Sin embargo, en el transcurso del desarrollo se descubrió que se presentaron problemas con la solubilidad de la sustancia, y en particular probo ser complicado
5 producir formulaciones estables para administración intravenosa o composiciones sólidas fácilmente solubles para producir soluciones usadas para administración intravenosa.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

10 De esta manera, es un objeto de la invención describir una composición farmacéutica que se usa en particular para administración intravenosa, que contiene ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-
15 il}acético, que tiene estabilidad a largo plazo y se puede almacenar, y que además tiene un pH sustancialmente fisiológico.

Un objeto adicional de la invención es describir una composición farmacéutica con la cual es posible, de una
20 manera simple y confiable, producir composiciones farmacéuticas para administración intravenosa que contiene ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-
il}acético y que también permanece estable durante un
25 periodo adecuado de tiempo, por ejemplo, más de 24 horas.

Dentro del alcance de la invención, el término "estabilidad" se entiende que significa no sólo la estabilidad química de los constituyentes de la composición farmacéutica, sino también la estabilidad de la solución
5 misma. En particular, la composición de acuerdo a la invención debe ser estable contra la precipitación de los constituyentes.

En este contexto, el término "estabilidad" significa que a 2°C hasta 8°C, o a 25°C o a 40°C, las
10 composiciones farmacéuticas de acuerdo a la invención contienen una proporción mínima de >90% y de manera preferente >95% de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-10 (trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético durante un
15 periodo de almacenamiento de al menos dos, preferente al menos tres, y de manera más preferente al menos seis semanas, cuando las composiciones farmacéuticas líquidas se miden usando uno de los métodos de HPLC 1-3. Esta
estabilidad de las composiciones farmacéuticas líquidas se
20 considera como adecuada dentro del alcance de la invención.

Adicionalmente, el término "estabilidad" significa que, después de que se han diluido o reconstituido a una concentración final de 0.8-10 mg/ml para infusión a 2°C a 8°C, las composiciones de acuerdo a
25 la invención contienen una proporción mínima de 90%,

preferentemente al menos 95% de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético durante un periodo de al menos cuatro horas, de manera preferente al
5 menos seis horas, más preferido al menos veinticuatro horas en almacenamiento cuando, después de la dilución o reconstitución, las composiciones farmacéuticas líquidas se miden usando uno de los métodos de HPLC 1-3. La estabilidad de las composiciones farmacéuticas después de la dilución o
10 reconstitución se considera como adecuada dentro del alcance de la invención.

De manera sorprendente, se ha descubierto que las composiciones farmacéuticas, en particular aquellas usadas para administración intravenosa, que contienen ácido {8-
15 fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético así como agua se pueden estabilizar al adicionar al menos un excipiente seleccionado de ciclodextrinas, lisina y arginina. Adicionalmente, se ha descubierto que estas
20 composiciones se pueden reutilizar a fin de obtener una composición farmacéutica, sólida, estable que se puede reconstituir de manera simple para propósitos de inyección, por ejemplo, al adicionar agua como resultado de lo cual, a su vez, se puede obtener una composición farmacéutica
25 estable, por ejemplo para administración intravenosa.

La materia de la invención de esta manera son composiciones farmacéuticas, en particular para administración intravenosa, que poseen tipos en los siguientes constituyentes, específicamente:

5 a) ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético o una sal, o un solvato de una sal del mismo,

 b) al menos en excipiente seleccionado de la
10 ciclodextrinas, lisina y arginina, y

 c) agua.

Además, la materia de la invención son composiciones farmacéuticas, que se producen por liofilización de la composición farmacéutica mencionada
15 anteriormente.

Dentro del alcance de la invención, el término "sales" se entiende que significa sales fisiológicamente aceptables de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético. Las sales fisiológicamente
20 aceptables de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos
25 carbónicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo de ácido

clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido

5 trifluoroacético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente aceptables de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-

10 5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}-acético también comprenden sales de bases usuales, tal como por ejemplo y de manera preferente sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y

15 magnesio), sales de amonio derivadas de amoniaco o aminas orgánicas que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, tal como por ejemplo y de manera preferente monoetilamina, dietilamina, trietilamina, dimetilaminoetanol, 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol, procaina, dibencilamina, N-

20 metilmorfolina, etileno diamina y N-metilpiperidina así como sales de aminoácidos alcalinos.

Dentro del alcance de la invención, el término "solvatos" se refiere a aquellas formas del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-

25 (trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético

que forman un complejo a través de la coordinación con moléculas de solvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos en los cuales la coordinación toma lugar con agua.

5 Como es fácilmente evidente para una persona experta en la técnica, el ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético posee un estéreocentro en el carbono en la posición 4 en el anillo
10 de dihidroquinazolina. Dentro del alcance de la presente invención, es particularmente preferible si este carbono procede la configuración S.

Una ciclodextrina de acuerdo a la invención se entiende que es cualquier ciclodextrina modificada o no
15 modificada. En este caso, debido al tamaño de la cavidad en el anillo, se da preferencia a β -ciclodextrinas y en particular a β -ciclodextrinas modificadas tal como por ejemplo hidroxialquil- β -ciclodextrinas, por ejemplo hidroximetil- β -ciclodextrina, hidroxietil- β -ciclodextrina o
20 hidroxipropil- β -ciclodextrina, por ejemplo hidroxialquil- β -ciclodextrinas, por ejemplo, metilhidroxipropil- β -ciclodextrinas o etil-hidroxipropil-ciclodextrinas o sulfoalquil-ciclodextrinas.

Dentro del alcance de la invención, el agua usada
25 para propósitos de preparación es normalmente agua que se

usa para inyecciones.

Dentro del alcance de la presente invención, la expresión "posee" o "que posee" denota una enumeración no exhaustiva y junto con los componentes o pasos
5 explícitamente mencionados, no excluye ningún otro componente ni paso.

Dentro del significado de la presente invención, la expresión "consiste de" o "que consiste de" denota una enumeración exhaustiva, y aparte de los componentes o pasos
10 explícitamente mencionados, excluye cualquier otro componente o paso.

Dentro del alcance de la presente invención, la expresión "consiste sustancialmente de" o "que consiste sustancialmente de" denota una enumeración particularmente
15 exhaustiva y denota métodos o composiciones que, además de los componentes y pasos mencionados, poseen sólo estos otros componentes y pasos que no modifican de manera material el carácter de la composición o del método de acuerdo a la invención, o que están presentes en cantidades
20 que no modifican de forma material el carácter de la composición o del método de acuerdo a la invención.

Si, dentro del alcance de la presente invención, se describe una composición o un método usando la expresión "posee" o "que posee", esto incluye explícitamente
25 composiciones o métodos que consisten de los componentes o

pasos mencionados o que consisten sustancialmente de los componentes o pasos mencionados.

Dentro de la estructura de la invención, se prefiere si la composición farmacéutica de acuerdo a la invención posee adicionalmente al menos un amortiguador que se selecciona preferentemente de los amortiguadores de fosfato, los amortiguadores Tris y los amortiguadores de citrato.

Al adicionar el amortiguador se puede asegurar, en particular, que la composición posea siempre un pH fisiológico. Los amortiguadores nombrados se prefieren, en particular debido al hecho que son bien tolerados.

Adicionalmente es preferible, dentro del alcance de la invención, si la composición farmacéutica de acuerdo a la invención posee adicionalmente al menos un azúcar, preferentemente seleccionado del grupo que consiste de glucosa, sacarosa, lactosa, maltosa, trehalosa, sorbitol y manitol.

Se ha encontrado que la composición farmacéutica de acuerdo a la invención se puede estabilizar nuevamente de forma significativa al adicionar un azúcar, y en particular uno de los azúcares explícitamente mencionados anteriormente. Adicionalmente, se ha encontrado que la adición de un azúcar puede facilitar la producción de una composición sólida por liofilización, así como

reconstitución renovada de esta composición sólida a fin de producir una composición farmacéutica en particular para administración intravenosa. También, la adición de al menos un azúcar sirve para ajustar la osmolaridad de la solución y para suprimir cualquier hemodiálisis que pudiera presentarse.

Dentro del alcance de la invención, se prefiere adicionalmente que el ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético o una sal, un solvato o un solvato de una sal del mismo y se presente en la composición farmacéutica en una cantidad que corresponde de 1 a 100 mg, de manera preferente de 2 a 50 mg, de manera más preferente de 2 a 25 mg, y en particular de 5 a 20 mg del compuesto activo puro por ml de la composición.

Para la estabilidad de la solución y también en el interés de almacenamiento simple, ha probado ser ventajoso si está presente una cantidad de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético en los intervalos mencionados anteriormente.

Adicionalmente, se prefiere, dentro del alcance de la invención, si la composición posee un pH en el intervalo de 7.5 a 8.5.

El intervalo de pH mencionado anteriormente ha probado ser ventajoso debido a que es un pH en el intervalo de un pH fisiológico. Adicionalmente se ha encontrado que la solubilidad de la composición farmacéutica de acuerdo a la invención es nuevamente significativamente mejor en el intervalo ligeramente alcalino, es decir, en un intervalo mayor a 7.0, que a un valor de pH de 7.0 o menos.

Adicionalmente se prefiere, dentro del alcance de la invención, que el por lo menos un excipiente esté presente en la composición farmacéutica en una cantidad de 1 a 5 equivalentes, de manera preferente de 2 a 5 equivalentes y de manera más preferente de 2.5 a 4.5 equivalentes en relación al contenido de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético.

Adicionalmente, se prefiere dentro del alcance de la invención, que la composición, con relación al contenido de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético, posea de 1 a 10 equivalentes, de manera preferente de 2 a 7 equivalentes, y en particular de 2.5 a 5 equivalentes de ciclodextrina así como de 0 a 2.0 equivalentes, de manera preferente de 0.5 a 1.5 equivalentes, y en particular de 0.75 a 0.9 equivalentes de NaOH.

Dentro de la estructura de la invención, el término "equivalentes" se entiende que significa "equivalentes molares".

Se ha encontrado que al adicionar menos
5 excipiente que aquél dado como el límite inferior en los intervalos mencionados anteriormente provoca estabilización inadecuada de la solución. La adición de cantidades de excipiente que exceden los límites superiores mencionados anteriormente no es más ventajosa en términos de la
10 estabilidad de la composición. Adicionalmente, se teme que al adicionar mayores cantidades de excipiente también se conducirá a interacciones con la sustancia activa y de esta manera tenderá a reducir la efectividad de la composición.

Dentro del alcance de la invención, se da
15 preferencia particular a una composición farmacéutica que posee los siguientes constituyentes en base a 100 ml de la composición:

a) 0.25-2.0 g, de manera preferente 0.5 g-1.25 g de
20 {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético o una sal, un solvato o un solvato de una sal del mismo,

b) 0.25-2.5 g, de manera preferente 0.5 g-1.5 g de arginina,

25 c) 1.5-9.5 g, de manera preferente 2.0-4.75 g de

glucosa,

d) 0.5-4.0 g, de manera preferente 0.75-2.0 g de NaH_2PO_4 , y

e) agua,

5 en donde la composición tiene un pH en el intervalo de 7.5 a 8.5, de manera preferente 7.7 a 8.0.

Adicionalmente, dentro del alcance de la invención, se da preferencia particular a una composición farmacéutica que posee los siguientes constituyentes en
10 base a 100 ml de la composición:

a) 0.5-2.5 g, de manera preferente 1.0 g-2.0 g de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético, una sal, un solvato o un solvato de una sal del
15 mismo,

b) 10.0-30.0 g, de manera preferente 12.5 g-22.5 g de HP- β -ciclodextrina,

c) 0.0-350 mg, de manera preferente 75-225 mg, en particular 100-125 mg de NaOH, y

20 d) agua,

en donde la composición tiene un pH en el intervalo de 7.5 a 8.5.

En esta última composición, el NaOH se usa preferentemente en la forma de una solución acuosa de
25 aproximadamente 0.1 M.

Se ha encontrado que las composiciones farmacéutica constituidas de esta manera son particularmente ventajosas tanto con respecto a la efectividad química como con respecto también a la
5 estabilidad.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo a la invención se producen en general al producir primero una solución acuosa del excipiente y luego al adicionar ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-
10 5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}-acético a esta solución, si es necesario seguido por la adición de otros aditivos, tal como al menos un azúcar y/o al menos un amortiguador. Después de adicionar todos los constituyentes, el pH de la composición farmacéutica se
15 ajusta al valor deseado, con atención particular que se pone al hecho que cuando el pH se ajusta desde un valor en el intervalo alcalino hacia el valor de pH fisiológico, al adicionar un ácido o una base, este ajuste se lleva a cabo lentamente y de manera cuidadosa para evitar cualquier
20 precipitación de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético que resulta de una reducción local excesiva en el valor del pH.

También es posible producir primero todas las
25 soluciones individuales, con una solución que contiene el

excipiente y ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético y la otra solución que contiene los otros excipientes, tal como por ejemplo por lo menos un azúcar y/o por lo menos un amortiguador, en donde en el siguiente paso las soluciones se ajustan al pH deseado y luego se mezclan entre sí.

Adicionalmente es posible disolver, al menos parcialmente, el ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético en una solución alcalina acuosa, por ejemplo, una solución y un hidróxido de metal alcalino, preferentemente una solución de NaOH, y luego adicionar el excipiente, si es necesario, los otros constituyentes a la solución y si es necesario para ajustar la solución al valor de pH deseado.

Adicionalmente es posible liofilizar las soluciones obtenidas por los métodos mencionados anteriormente a fin de obtener las composiciones farmacéuticas sólidas de acuerdo a la invención.

La materia de la invención de esta manera también es un método para producir una composición farmacéutica de acuerdo a la invención que tiene los siguientes pasos:

A) disolver el por lo menos un excipiente en el agua,

B) adicionar ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético o una sal, o un solvato de una sal del mismo a la solución obtenida en
5 el paso A),

C) si es necesario, adicionar al menos un azúcar y/o al menos un amortiguador,

D) ajustar el pH al valor deseado a fin de obtener una composición farmacéutica, y

10 E) filtrar de forma estéril la solución obtenida en el paso D) y rellenar en recipientes adecuados.

F) si es necesario, realizar una esterilización final de la solución obtenida en el paso E) bajo calor.

La materia de la invención también es un método
15 para producir una composición farmacéutica de acuerdo a la invención que tiene los siguientes pasos:

I) disolver por lo menos un excipiente en parte del agua,

II) adicionar ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(tri-fluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético o una sal, un solvato o un solvato de una sal del mismo a la solución obtenida en el paso I),
20

III) si es necesario, ajustar el pH de la
25 solución obtenida en el paso II) al valor deseado para

obtener una primera solución,

IV) disolver al menos un azúcar y/o un amortiguador en parte del agua,

V) si es necesario, ajustar el pH de la solución
5 obtenida en el paso IV) al valor deseado para obtener una segunda solución,

VI) mezclar la primera y segunda solución para obtener una composición farmacéutica, y

VII) filtración estéril de la solución obtenida
10 en el paso VI), y relleno en recipientes adecuados.

VIII) si es necesario, realizar una esterilización final de la solución obtenida en el paso VII) bajo calor.

La materia de la invención también es un método
15 para producir una composición farmacéutica de acuerdo a la invención que tiene los siguientes pasos:

a) adicionar ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxi-fenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(tri-fluorometil)-fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético o una sal, un
20 solvato o un solvato de una sal a una solución acuosa de NaOH, preferentemente una solución acuosa de NaOH 0.1 M para producir una solución o suspensión,

b) adicionar agua a la solución o suspensión obtenida en el paso a),

25 c) adicionar ciclodextrina y NaCl a la solución o

e) si es necesario, realizar una esterilización final de la solución obtenida en el paso d) bajo calor.

El ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-
piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-
dihidroquinazolina-4-il}acético, o las sales, solvatos y
solvatos de sales del mismo, que se usan para producir las
composiciones farmacéuticas de acuerdo a la invención, se
conocen y se pueden producir, por ejemplo por el método
descrito en WO 2006/133822.

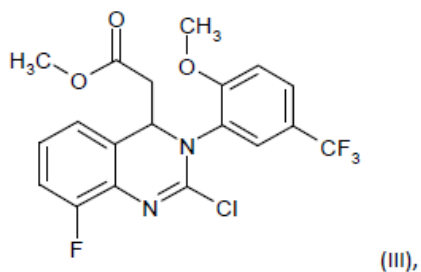
La producción toma lugar en particular por la saponificación del éster de un compuesto que tiene la formula (II).



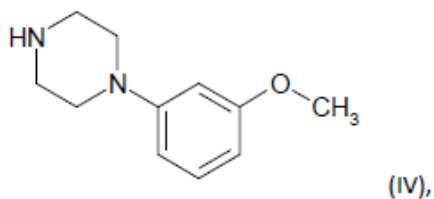
con una base.

El compuesto que tiene la fórmula (II) se puede producir al hacer reaccionar un compuesto que tiene la formula (III)

5



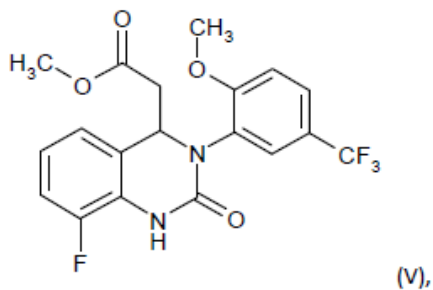
10 con un compuesto que tiene la formula (IV) en la presencia de una base.



15

El compuesto que tiene la formula (III) se puede producir al hacer reaccionar un compuesto que tiene la formula (V)

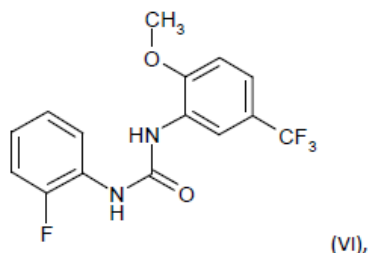
20



con oxiclورو de fósforo, tricloruro de fósforo o
25 pentacloruro de fósforo en la presencia de una base.

El compuesto que tiene la formula (V) se puede producir al hacer reaccionar un compuesto que tiene la formula (VI)

5



en el primer paso con éster metílico de ácido acrílico en la presencia de un catalizador de paladio y óleo, y el segundo paso con una base.

Los compuestos que tienen las fórmulas (IV) y (VI) se conocen en principio por la persona experta en la técnica o se pueden producir por métodos habituales conocidos de la literatura.

La saponificación del éster de un compuesto que tiene la fórmula (II) para formar ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético se logra al hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula (II) con una base en un solvente inerte, en un intervalo de temperatura de 18°C hasta el reflujo del solvente, de forma preferente de 18 a 50°C, de manera más preferente de 20 a 30°C, a presión normal, dentro de un periodo de, por ejemplo, 0.5 a 10 horas, de manera preferente dentro de un

periodo de 1 a 5 horas.

Las bases son, por ejemplo, hidróxidos alcalinos, tal como hidróxido de sodio, litio o potasio, o carbonatos alcalinos, tal como carbonato de cesio, carbonato de sodio
5 o potasio, o alcoholatos tal como metanolato de sodio o potasio, o etanolato de sodio o potasio, donde la base puede estar presente en solución acuosa.

Los solventes inertes son, por ejemplo, éteres, tal como 1,2-dimetoxietano, metil-ter-butil-éter (MTBE),
10 dioxano, tetrahidrofurano, glicol-dimetil-éter o dietilenglicol-dimetil-éter, alcoholes tal como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, iso-propanol, n-butanol o terbutano, o agua, o mezclas de solventes.

Se prefieren hidróxido de sodio en agua y MTBE.

15 La síntesis de un compuesto que tiene la fórmula (II) a partir de un compuesto que tiene la fórmula (III) y un compuesto que tiene la fórmula (IV), en la presencia de una base, toma lugar en un solvente inerte, en un intervalo de temperatura de 40°C hasta el reflujo del solvente, de
20 manera preferente a reflujo del solvente, presión normal, dentro de un periodo de por ejemplo 2 a 48 horas, de manera preferente dentro de un periodo de 4 a 12 horas.

Las bases son, por ejemplo, bases de amina tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1-(3-metoxi-
25 fenil)piperazina o trietilamina, u otras bases tal como

ter-butilato de potasio.

Los solventes inertes son, por ejemplo, clorobenceno o éteres tal como 1,2-dimetoxietano, dioxano, glicol-dimetil-éter o dietilen-glicol-dimetil-éter.

5 Se prefiere DBU en dioxano.

La conversión de un compuesto que tiene la formula (V) a un compuesto que tiene la formula (III) toma lugar al hacer reaccionar un compuesto que tiene la formula (V) con oxicloruro de fósforo, tricloruro de fosforo o
10 pentacloruro de fosforo, con oxicloruro de fosforo que es preferido, en la presencia de una base en un solvente inerte, en un intervalo de temperatura de 40°C hasta el reflujo del solvente, de manera preferente a reflujo del solvente, a presión normal, dentro de un periodo de por
15 ejemplo de 1 a 48 horas, de manera preferente dentro de un periodo de 2 a 12 horas.

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

Los solventes inertes son por ejemplo hidrocarburos tal como benceno, xileno, tolueno o clorobenceno.

Se prefiere DBU en clorobenceno.

25 La conversión de un compuesto que tiene la

fórmula (VI) a un compuesto que tiene la formula (V) toma lugar, en el primer paso, al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI) con éster metílico de ácido acrílico en la presencia de un catalizador de paladio y óleo en un
5 solvente, en un intervalo de temperatura de 0°C a 40°C, de manera preferente a temperatura ambiente, y el segundo paso por reacción en una base con un solvente inerte, en un intervalo de temperatura de 40°C hasta el reflujo del solvente, de manera preferente a reflujo del solvente, a
10 presión normal, dentro de un periodo de por ejemplo de 1 a 48 horas, preferentemente dentro de un periodo de 2 a 12 horas.

Los catalizadores de paladio en el primer paso son, por ejemplo, acetato de paladio (II), cloruro de
15 bis(trifenilfosfino)paladio(II), cloruro de tetrakis-(trifenilfosfino)paladio(0), bis(tri(o-tolil)fosfino)-paladio (II), o un catalizador de paladio producir a partir de bis(acetonitrilo)dicloropaladio o acetato de paladio (II) y un ligando, por ejemplo, tris(o-tolil)fosfina,
20 trifenilfosfina o difenilfosfino-ferroceno.

Los solventes en el primer paso son, por ejemplo, solventes orgánicos tal como ácido acético o ácido propiónico.

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

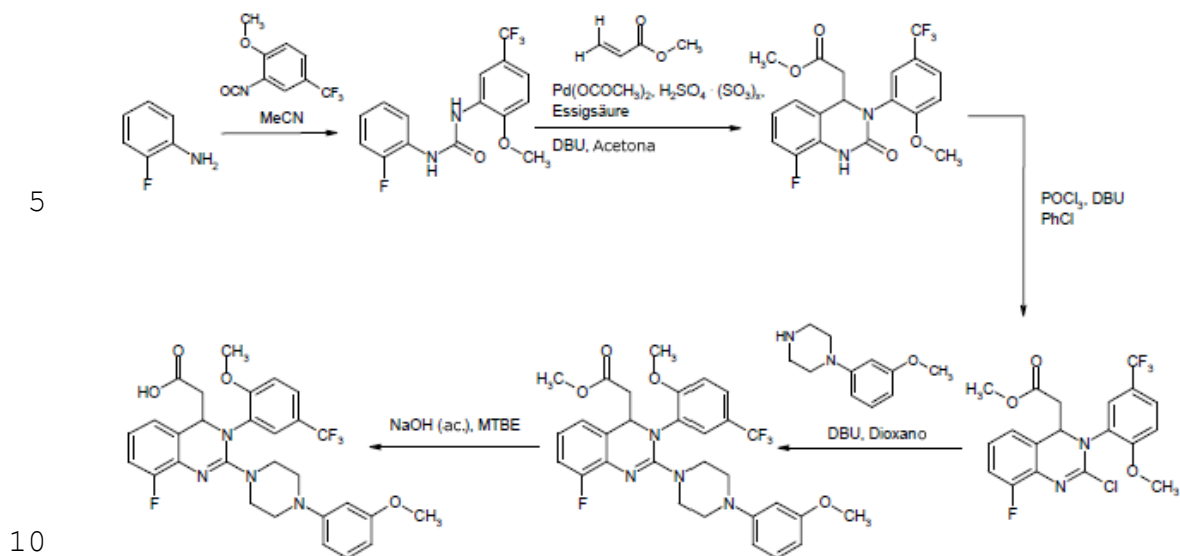
Las bases en el segundo pasos son, por ejemplo, DBU, trietilamina o diisopropiletilamina.

Los solventes inertes en el segundo paso son, por ejemplo, éteres tal como 1,2-dimetoxietano, dioxano, glicol-dimetil-éter o dietilenglicol-dimetil-éter, hidrocarburos tal como benceno, xileno o tolueno, u otros solventes tal como isobutironitrilo, acetonitrilo, acetona, nitrobenceno, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidona.

Se prefiere DBU en acetona.

La producción del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético usado para producir la composición farmacéutica de acuerdo a la invención se describe en más detalle, a manera de ejemplo, en el siguiente Diagrama de Síntesis 1. Este diagrama de síntesis no es más que un ejemplo y no se debe entender de ningún modo como restrictivo.

Diagrama de Síntesis I

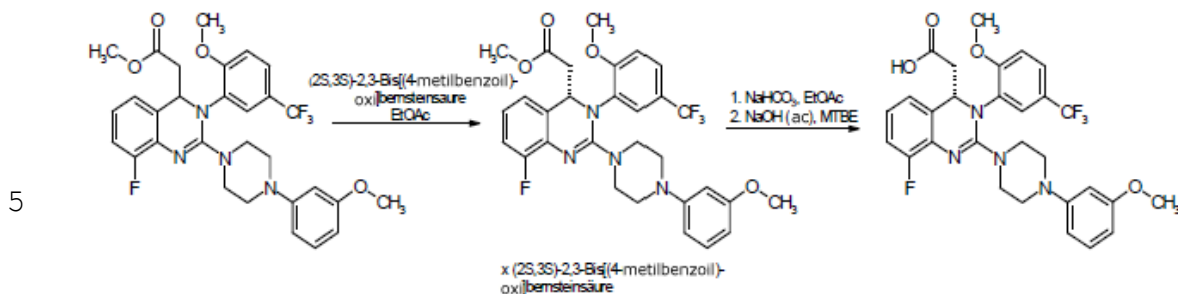


Essigsäure = ácido acético

Como se menciona ya adicionalmente de forma anterior, el ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético se usa preferentemente en la forma del S-enantiómero. Este S-enantiómero se puede producir como se muestra, por ejemplo, en el siguiente Diagrama de Síntesis 2.

20

Diagrama de Síntesis 2



Bernsteinsäure = ácido succínico

El ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-
 10 piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-
 dihidroquinazolina-4-il}acético, así como las sales,
 solvatos y los solvatos de las sales del mismo contenidos
 en la composición farmacéutica exhibe un efecto antiviral
 contra representantes del grupo Herpes viridae (virus de
 15 herpes), sobre todo contra los citomegalovirus (CMV), en
 particular contra el citomegalovirus humano (HCMV). Las
 composiciones farmacéuticas de acuerdo a la invención de
 esta manera son adecuadas para el uso en métodos para
 tratar y/o prevenir enfermedades, especialmente infecciones
 20 con virus, en particular los virus referidos en la presente
 y las enfermedades infecciosas provocadas por éstos. El
 término "infección por virus" se entiende que significa no
 sólo una infección con un virus sino también una enfermedad
 provocada por la infección con un virus.

25 Debido a sus propiedades y características, las

composiciones farmacéuticas de acuerdo a la invención se pueden usar para producir fármacos que son adecuados para el uso en métodos para prevenir y/o tratar enfermedades, en particular infecciones por virus.

5 Las siguientes áreas de indicación se pueden mencionar, a manera de ejemplo:

1) Tratamiento y prevención de infecciones por HCMV en pacientes con SIDA (retinitis, pneumonitis, infecciones gastrointestinales).

10 2) Tratamiento y prevención de infecciones por citomegalovirus en médula ósea y pacientes con trasplante de órganos quienes contraen frecuentemente pneumonitis o encefalitis de HCMV amenazadoras de la vida así como infecciones sistémicas y gastrointestinales por HCMV.

15 3) Tratamiento y prevención de infecciones por HCMV en neonatos e infantes.

4) Tratamiento de infección aguda por HCMV en mujeres embarazadas.

20 5) Tratamiento de infección por HCMV en pacientes inmunosuprimidos que padecen cáncer y que están sometidos a terapia para cáncer.

6) Tratamiento de pacientes de cáncer positivos a HCMV con la finalidad de reducir el progreso tumoral mediado por HCMV (comparar J. Cinatl, et al., *FEMS microbiology Reviews* 2004, 28, 59-77).

25

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo a la invención se usan de manera preferente para producir fármacos que son adecuados para el uso en métodos para prevenir y/o tratar infecciones con un representante del
5 grupo Herpes viridae, en particular un citomegalovirus, en particular el citomegalovirus humano.

Debido a sus características de propiedades farmacológicas, las composiciones farmacológicas de acuerdo a la invención se pueden usar por sí mismas, y si es
10 necesario también en combinación con otras sustancias activas, especialmente sustancias antivirales tal como por ejemplo valganciclovir, ganciclovir, valaciclovir, aciclovir, foscarnet, cidofovir y derivados relacionados en métodos para tratar y/o prevenir infecciones por virus, en
15 particular infecciones por HCMV.

La materia adicional de la presente invención es el uso de las composiciones farmacéuticas de acuerdo a la invención en un método para tratar y/o prevenir enfermedades, preferentemente infecciones virales, en
20 particular infecciones con el citomegalovirus humano (HCMV) u otro representante del grupo Herpes viridae.

La materia adicional a la presente invención es el uso de las composiciones farmacéuticas de acuerdo a la invención en un método para tratar y/o prevenir
25 enfermedades, en particular las enfermedades mencionadas

anteriormente.

La materia adicional de la presente invención es el uso de las composiciones farmacéuticas de acuerdo a la invención para producir un fármaco para el uso en métodos
5 para tratar y/o prevenir enfermedades, en particular las enfermedades mencionadas anteriormente.

La materia adicional a la presente invención es un método para tratar y/o prevenir enfermedades, en particular las enfermedades mencionadas anteriormente,
10 usando una cantidad antiviralmente efectiva de las composiciones farmacéuticas de acuerdo a la invención.

El término "cantidad antiviralmente efectiva" denota las composiciones farmacéuticas de acuerdo a la invención en una dosis de al menos 0.001 mg/kg.

15 En general, ha probado ser ventajoso administrar las composiciones farmacéuticas de una manera tal que se administren de aproximadamente 0.001 a 10 mg por kg, de manera preferente de 0.01 a 5 mg por kg de peso corporal de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-
20 metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético.

Sin embargo, puede ser necesario desviarse de las cantidades señaladas, dependiendo específicamente del peso corporal, de la respuesta individual a la sustancia activa
25 y del tiempo e intervalo en el cual se aplique. Por

ejemplo, en ciertos casos, puede ser suficiente dar menos de la cantidad mínima mencionada anteriormente, en tanto que en otros casos se tiene que exceder el límite superior señalado. Cuando se administran grandes cantidades puede
 5 ser recomendable distribuirlas en varias dosis individuales durante el transcurso del día.

La invención ahora se describirá en detalle con base a ejemplos no restrictivos.

A menos que se señale de otro modo, los
 10 porcentajes dados en las siguientes pruebas y ejemplos son porcentajes en peso, las relaciones de solvente, relaciones de dilución y concentraciones de las soluciones líquidas se refieren, en cada caso, al volumen.

Lista de Abreviaciones

15	ACN	Acetonitrilo
	API-ES-pos	Ionización a presión atmosférica, electrorrociado, positivo (en MS)
	API-ES-neg	Ionización a presión atmosférica, electrorrociado, negativo (en MS)
20	ca	Alrededor de
	Cl, NH ₃	Ionización química (con amoníaco)
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DMAp	4-dimetilamino)piridina
	DMSO	Dimetilsulfóxido
25	ESTD	Estandarización externa

	h	hora(s)
	HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
	conc.	concentrado
	min.	minutos
5	MS	Espectroscopia de masa
	MTBE	Metil-ter-butil-éter
	NMR	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear
	R _T	tiempo de retención (en HPLC)
10	VTs	gabinete de secado al vacío

Métodos Generales de HPLC:

Método 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
15 g KH₂PO₄ + 1.0 mL H₃PO₄)/L de agua, Eluyente B:
acetonitrilo; gradiente: 0 min 10 % B, 25 min. 80 % B, 35
min 80 % B; flujo: 0.5 ml/min; temp.: 45°C; detección UV:
210 nm.

Método 2 (HPLC): Instrumento: HP 1050 con
20 detección de longitud de onda variable; columna: AD-H
Quiral, 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 % B, 30 min 12.5 % B;
flujo: 1 ml/min; temp.: 25°C; detección UV: 250 nm.

25 Método 3 (HPLC): Instrumento: HP 1050 con

detección de longitud de onda variable; columna; AD-H
 quiral, 250 mm x 4.6 mm, 5 µm; Eluyente A: n-heptano + 0.2
 % dietilamina, Eluyente B: isopropanol + 0.2 % dietilamina;
 gradiente: 0 min 25 % B, 15 min 25 % B; flujo 1 ml/min;
 5 temp.: 30°C; detección UV: 250 nm.

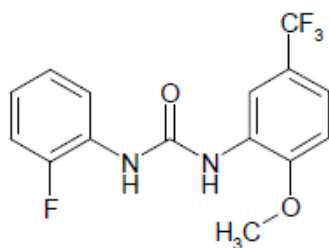
Ejemplos

A) Producción de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-
piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluoro-metil)fenil]-3,4-
dihidroquinazolina-4-il}acético

10 Ejemplo 1A

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

15



20

25

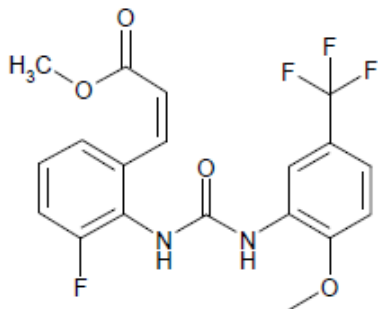
Se fundió isocianato de 2-metoxi-5-
 trifluorometilfenilo (78 kg) a aproximadamente 35°C y se
 disolvió en acetonitrilo (un total de aproximadamente 270
 1), luego se adiciona 2-fluoroanilina (39.9 kg) y se
 enjuaga con acetonitrilo (aproximadamente 25 l). La
 solución clara resultante se agita durante 4 horas a
 reflujo y luego se enfría a aproximadamente 75°C. Una vez
 que se alcanza esta aproximadamente, la solución se inocula
 25 con cristales de siembra del producto final deseado (200

g), se agita durante 15 minutos adicionales y luego se enfría a 0°C durante el transcurso de 3 horas. El producto cristalino resultante se aísla por centrifugación, se lava con acetonitrilo frío (dos veces usando aproximadamente 13 l), y se seca a 45°C en el VTS bajo purga con nitrógeno (aproximadamente 3.5 h). De esta manera se obtienen un total de 101.5 kg de N-(2-fluorofenil)-N'-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]urea, que corresponde a 85.9 % de la teoría.

10 RMN ^1H (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 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.

15 Ejemplo 2A

Metil-(2Z)-3-[3-fluoro-2-([2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino)-fenil]acrilato



Se disuelve N-(2-fluorofenil)-N'-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]urea (51 kg) en ácido aceto (aproximadamente 430 l) en un reactor en una atmosfera de

25

nitrógeno. A la solución resultante se adiciona acrilato
 de metilo (20.1 kg) y la suspensión resultante se agita
 hasta uso adicional. Se coloca ácido acético (950 l) en un
 segundo reactor, se adiciona cuidadosamente óleo (57 kg) y
 5 en la mezcla se disuelve acetato de paladio (II) (7 kg).
 La suspensión formada en el primer reactor entonces se
 adiciona a la mezcla contenida en el segundo reactor
 durante el transcurso de aproximadamente 2 horas; la mezcla
 de reacción se desborda con una mezcla de 96 % de nitrógeno
 10 y 4 % de oxígeno y la mezcla de reacción resultante se
 agita durante aproximadamente 18 horas a temperatura
 ambiente. Entonces se destila parte del ácido acético
 (aproximadamente 900 l); se adiciona agua (aproximadamente
 500 l) a la mezcla de reacción restante durante el
 15 transcurso de aproximadamente 1 hora y la suspensión
 resultante se agita durante 1 hora. La materia en
 particular resultante se filtra, se lava una vez con una
 mezcla de ácido acético y agua (1:1) y dos veces con agua,
 y finalmente se seca a aproximadamente 30 mbar y 50°C. De
 20 esta manera se obtiene un total de 44.8 kg de metil-(2Z)-3-
 [3-fluoro-2-([2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil)-
 amino)fenil]acrilato como un sólido, que corresponde a 65.0
 % de teoría.

RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 9.16 (s, 1H), 8.84 (s, 1H),
 25 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;

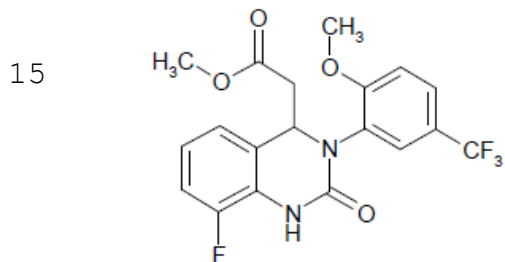
MS (API-ES-pos.): m/z = 429.9 [(M+NH₄)⁺]; 412.9 [(M+H)⁺]

HPLC: R_T = 46.4 min.

5 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 KH₂PO₄ + 0.7 ml H₃PO₄)/l de agua; Eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 20 % B, 40 min 45 % B, 50 min 80 % B, 65 min 80 % B; flujo: 10 0.5 ml/min; temperatura: 55°C; detección UV: 210 nm.

Ejemplo 3A

Acetato de {8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-4-il}-metilo



El compuesto del Ejemplo 2A (75 kg) se suspende en acetona (1600 l), y se adiciona DBU (5.7 kg). La suspensión resultante se calienta a reflujo y se agita durante 4 horas a reflujo. La solución resultante se enfría a una temperatura de chaqueta de 55°C y se filtra a través kieselguhr. Parte del solvente (aproximadamente 1125 l) se remueve por destilación y el residuo resultante se enfría

20

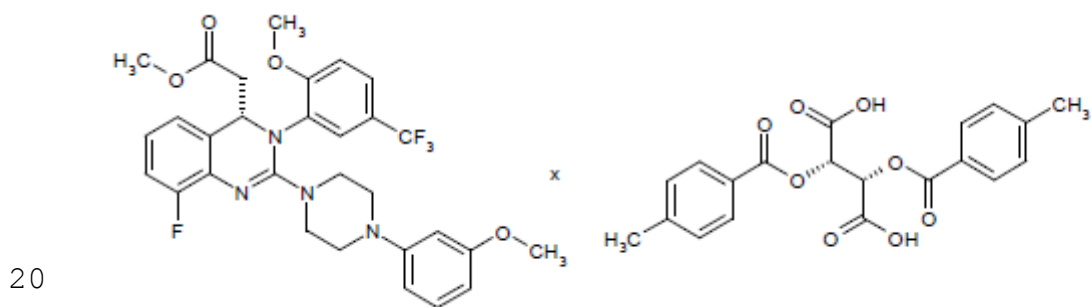
25

durante 2 horas a 0°C. El sólido resultante se separa por centrifugación, se lava dos veces usando acetona fría (aproximadamente 15 l), y se seca durante la noche a 45°C bajo presión reducida y se purga con nitrógeno a masa constante. De esta manera se obtiene como un sólido un total de 58.3 kg de acetato de {8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-4-il} metilo, que corresponde a 84.1 % de teoría.

HPLC (Método 1): $R_T = 19.4$ min.

10 Ejemplo 4A

Cloración/aminación/cristalización de acetato {(4S)-8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}metilo del ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico (sal 1:1)}



Una solución de acetato de {8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-4-il}metilo (ejemplo 3A, 129.2 kg) en clorobenceno (800 l) se calienta a reflujo y se seca de

manera azeotrópica. Se adiciona oxiclórico de fósforo (144 kg), y la mezcla de reacción se agita durante 3 horas a reflujo. Entonces, se adicionan DBU (95 kg) y clorobenceno (45 l) y se agita durante 9 horas adicionales a reflujo.

5 La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se hidroliza al adicionar agua, se diluye con clorobenceno (80 l), y se neutraliza con una solución acuosa de amoníaco (25 %). Las fases se separan, la fase orgánica se lava con agua y el solvente se destila completamente. El residuo

10 restante se disuelve en dioxano (170 l). Se adicionan 3-metoxifenilpiperazina (66 kg), DBU (52 kg), y 90 l adicionales de dioxano y la mezcla de reacción se calienta durante 4 horas a reflujo. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se adiciona acetato de etilo (1300

15 l), se lava una vez con agua, 3 veces con HCl 0.2 N, y una vez con una solución acuosa de NaCl, y el solvente se destila completamente. El residuo resultante se disuelve en acetato de etilo (800 l) y se adiciona una solución de ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]-succínico (121

20 kg) en acetato de etilo (600 l). La mezcla resultante se agita durante aproximadamente 60 minutos, a temperatura ambiente y se inocula con acetato de ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]-succínico, ácido {(4S)-8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-

25 (trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il} metilo

y se agita durante 3 días a temperatura ambiente. Entonces se enfría a 0-5°C y se agita durante 3 horas adicionales. La suspensión se filtra y el sólido restante se vuelve a lavar por lotes con acetato de etilo. De esta manera como
 5 un sólido se obtiene un total de 141 kg (calculado como peso seco) de la sal, que corresponde a aproximadamente 46.2 % de teoría, en tres etapas (cloración, aminación y cristalización) en comparación al racemato.

RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 7.90 (d, ²J = 7.8, 4H), 7.56
 10 (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 (brs, 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),
 15 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

Recristalización de acetato de {(4S)-8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-
 20 (trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}metilo del ácido 2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico (sal 1:1)

El éster metílico del ácido (S) {(4S)-8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-

25 (trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético-

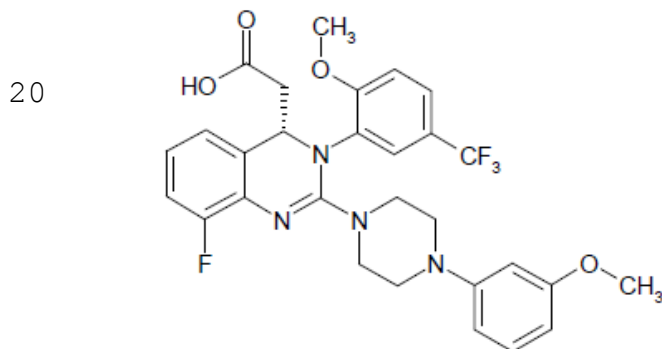
ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]-succínico (sal 1:1) (141 kg, calculado como peso seco) se suspendió en acetato de etilo (1400 l) y se disolvió por calentamiento a reflujo (77°C). La solución se filtra y se enfría lentamente a temperatura ambiente, lo que da por resultado cristalización espontanea. La suspensión se agita durante 6 horas a temperatura ambiente, y luego se enfría a 0-5°C y se agita durante 3 horas adicionales. La suspensión se filtra y el sólido restante se vuelve a lavar con acetato de etilo frío. Los cristales se secan durante 6 horas en un vacío alrededor de 40°C. Como un sólido se obtiene un total de 131.2 kg de la sal, que corresponde a 93.0 % de teoría.

HPLC (Método 1): $R_T = 16.9$ y 18.8 min.;

HPLC (Método 3): 99.9 %.

15 Ejemplo 6A

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



25 Una mezcla del éster metílico del ácido -{(4S)-8-

fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético-ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico (sal 1:1) (30.8 kg), bicarbonato de sodio (16.4 kg) y agua (315 l) se mezcla con MTBE (160 l). Las fases se separan y la fase orgánica se trata con 35 l de una solución acuosa de aproximadamente siete por ciento de bicarbonato de sodio. Las fases se separan y la fase orgánica se adiciona a 125 l de una solución acuosa aproximadamente al cuatro por ciento de hidróxido de sodio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo, la solución se evapora a sequedad, y los contenidos del reactor entonces se agitan durante 5 horas adicionales a 55-60°C. La mezcla de reacción entonces se adiciona a aproximadamente 22°C a MTBE (160 l) y agua (65 l) y se agita. Las fases se separan y la fase orgánica se extrae con una solución acuosa a aproximadamente seis por ciento de cloruro de sodio (30 l). Las fases acuosas combinadas se mezclan con agua (25 l) y MTBE (160 l) y el valor de pH se ajusta a aproximadamente 6.5 con aproximadamente 1 N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se separa, el solvente se evapora a sequedad, y el residuo se disuelve en acetona (aproximadamente 75 l). El solvente se cambia a acetona (6 destilaciones con aproximadamente 130 l cada una). El producto final entonces se precipita al adicionar agua, se aísla a través de centrifugación y se

seca en un secador al vacío. De esta manera se obtiene un total de 16.5 kg de ácido (S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético como un sólido amorfo, que corresponde a 96.4 % de teoría.

RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 7.53 (d, ^2J = 8.4, 1H), 7.41 (brs, 1H), 7.22 (d, ^2J = 8.5, 1H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 6.45 (dd, ^2J = 8.2, ^3J = 1.8, 1H), 6.39-6.34 (m, 2H), 4.87 (t, ^2J = 7.3, 1H), 3.79 (brs, 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.

15 B) Modalidades de ejemplo de composiciones farmacéuticas de acuerdo a la invención.

Ejemplo 1

Producción de una composición farmacéutica usando ciclodextrina:

20 En un matraz de tres cuellos, se mezclan 30.03 g de hidroxipropil- β -ciclodextrina HP5 (Kleptose HPB, Roquette) con 68.365 g de agua para propósitos de inyección, y a la mezcla se adiciona 6.6 g de una solución 1 m de hidróxido de sodio. Después de la adición de 5.005 g
25 del compuesto del Ejemplo 6A, la mezcla se calienta a 50°C

y se agita durante 24 horas hasta que se forma una solución clara. La solución se filtra estéril (diámetro de poro de 0.22 μm) y se transfiere bajo condiciones asépticas a recipientes estériles de vidrio de 20 ml. Los recipientes
5 de filtro rellenos se sellan con tapones de infusión y tapas con brida.

Ejemplo 2

Producción de una primera composición farmacéutica usando arginina como un excipiente:

10 Para producir una primera solución concentrada, se pesan 262.38 mg de L-arginina en un matraz volumétrico de 25 ml y luego se disuelven en aproximadamente 22 ml de agua para inyección. Se adicionan a la solución resultante de arginina 504.51 mg del compuesto del Ejemplo 6A, y la
15 mezcla se agita durante aproximadamente 1 hora hasta que se obtiene una solución clara. El volumen entonces se lleva hasta arriba con agua para propósitos de inyección.

 Para producir una segunda solución concentrada, en un matraz volumétrico de 50 ml se pesan 40.05 mg de
20 fosfato diácido de sodio dihidratado y se disuelven en aproximadamente 48 ml de agua para inyección. La mezcla se agita hasta que se obtiene una solución clara y el volumen se llega hasta arriba con agua para inyección.

 Para producir una solución con una concentración
25 de 10 mg/ml de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-

metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético, se mezclan 12.5 ml de la primera solución concentrada con 10 ml de la segunda solución concentrada en un matraz volumétrico de 25 ml y el pH se ajusta lentamente de forma cuidadosa con aproximadamente 200 µl de 1 m HCl. El volumen entonces se lleva hasta arriba con la segunda solución concentrada a fin de obtener una mezcla con un pH final de 7.9.

Usando este protocolo, se pueden producir composiciones con concentraciones variables de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético y sólo la cantidad de la primera solución concentrada usada se debe variar. Sin embargo, es importante que el pH no varíe demasiado y particularmente que no cambie hacia el intervalo ácido.

Las soluciones obtenidas de esta manera se filtran estériles (diámetro de poro de 0.22 µm) y se transfieren bajo condiciones asépticas a recipientes estériles. Los recipientes se sellan con tapones de infusión y tapas con brida.

Ejemplo 3

Producción de una segunda composición farmacéutica usando arginina como un excipiente:

Para producir una primera solución concentrada, se disuelven 2.1 g de L-arginina en 88.8 g de agua o para propósitos de inyección. A la solución resultante arginina se adicionan 2 g del compuesto del Ejemplo 6A, y la mezcla
5 se agita durante aproximadamente 1 hora hasta que se obtiene una solución clara. El valor de pH de la solución resultante se ajusta a 7.8 al adicionar gota a gota HCl 1 M; es importante que el HCl se adicione lentamente de modo que el compuesto del ejemplo 6A no precipite. Si es
10 necesario, el volumen d solución entonces se lleva hasta 100 ml.

Para producir una segunda solución concentrada, en un recipiente apropiado se pesan 3.1 g de fosfato diácido de sodio dihidratado de 8.4 g de glucosa y se
15 disuelven en aproximadamente 74.5 g de agua para inyección. La mezcla se agita hasta que se obtiene una solución clara, y el pH de la solución resultante se ajusta a 7.8 usando NaOH 1 M. Finalmente, si es necesario, el volumen de la solución se lleva hasta 100 ml.

20 Para producir una solución con una concentración de 10 mg/ml de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético, 50.5 g de la primera solución concentrada se mezclan con 53.0 g de la segunda
25 solución concentrada y se agitan durante 5 minutos.

Usando este protocolo, se pueden producir composiciones con concentraciones variables de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético y sólo se debe variar la cantidad de la primera solución concentrada.

Las soluciones obtenidas de esta manera se filtran estériles (diámetro de poro de 0.22 µm) y se transfieren bajo condiciones asépticas a recipientes estériles. Los recipientes se sellan con tapones de infusión y tapas con brida.

Ejemplo 4

Producción de una tercera composición farmacéutica usando arginina como un excipiente:

Para producir una primera solución concentrada, se disuelve en 1.05 g de L-arginina y 1 g del compuesto del Ejemplo 6A en aproximadamente 50.0 g de agua para propósitos de inyección en un matraz volumétrico de 100 ml y la mezcla se agita hasta que se enfríe una solución clara. El valor de pH de la solución resultante se ajusta 7.8 al adicionar gota a gota HCl 0.1 M (aproximadamente 43.5 ml); es importante que el HCl se adicione lentamente de modo que el compuesto del Ejemplo 6A no precipite. Finalmente, el volumen de la solución se lleva hasta 100 ml.

Para producir una segunda solución concentrada, se disuelven 1.56 g de fosfato de ácido de sodio dihidratado y 4.18 g de glucosa en aproximadamente 80.0 g de agua para propósitos de inyección en un matraz volumétrico de 100 ml. La mezcla se agita hasta que se obtiene una solución clara, y el pH de la solución resultante se ajusta a 7.8 usando NaOH 1 M (aproximadamente 9.1 ml). Finalmente, el volumen de solución se lleva hasta 100 ml.

Para producir una solución con una concentración de 5 mg/ml de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético, se mezclan 50.24 g de la primera solución concentrada con 51.35 g de la segunda solución concentrada y se agitan durante 5 minutos.

Usando este protocolo, se pueden producir composiciones con concentraciones variables de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético y se debe variar sólo la cantidad de la primera solución concentrada.

Las soluciones obtenidas de esta manera se filtran estériles (diámetro de poro de 0.22 μ m) y se transfieren bajo condiciones asépticas a recipientes estériles. Los recipientes se sellan con tapones de

infusión y tapas con brida.

Ejemplo 5

Producción de una cuarta composición farmacéutica usando arginina como un excipiente:

5 Para producir una primera solución concentrada, en un matraz volumétrico de 100 ml se mezclan 2.11 g de L-arginina con 2.01 g del compuesto del Ejemplo 6A y el volumen se lleva hasta arriba con agua para inyección. El valor de pH de esta primera solución concentrada fue 9.8.

10 Para producir una segunda solución concentrada, se disuelven 3.12 g de fosfato diácido de sodio dihidratado, 8.35 g de glucosa y 0.50 g de NaCl en aproximadamente 80.0 g de agua para inyección en un matraz volumétrico de 100 ml. La mezcla se agita hasta que se
15 obtiene una solución clara, y el pH de la solución resultante se ajusta a 6.5 usando NaOH 1 M (aproximadamente 9.7 ml). Finalmente, el volumen de la solución se lleva hasta 100 ml.

 Para producir una solución con una concentración
20 de 10 mg/ml de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético, 50.50 g de la primera solución concentrada se mezclan con 52.65 g de la segunda solución concentrada y se agitan durante 5 minutos.

25 Usando este protocolo, se pueden producir

composiciones con concentraciones variables de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético sólo se puede variar la cantidad de la primera solución concentrada usada o se necesita ajustar sólo el pH.

Las soluciones obtenidas de esta manera se filtran estériles (diámetro de poro de 0.22 µm) y se transfieren bajo condiciones asépticas a recipientes estériles. Los recipientes se sellan con tapones de fusión y tapas con brida.

Ejemplo 6

Producción de una composición farmacéutica usando lisina como un excipiente:

Para producir una primera solución concentrada, se pesan 217.24 mg de lisina en un matraz volumétrico de 25 ml y luego se disuelven en 22 ml de agua para inyección. A la solución resultante se adicionan 500.71 mg del compuesto del Ejemplo 6A, y la mezcla se agita durante aproximadamente 1 hora hasta que se obtiene una solución clara. El pH de la solución resultante no se ajusta a pH 8 usando aproximadamente 460 µl de HCl 1 M; nuevamente es importante evitar una declinación local demasiado aguda del valor de pH y la precipitación asociada del Ejemplo 6A. El volumen entonces se lleva hasta arriba con agua para propósitos de inyección a fin de obtener una primera

solución concentrada.

Para producir una segunda solución concentrada, se pesan 242.01 mg de fosfato de ácido de sodio en un matraz volumétrico de 50 ml y entonces se disuelven en
5 aproximadamente 48 ml de agua para propósitos de inyección. La mezcla se agita hasta que se obtiene una solución clara. El pH de la solución resultante se ajusta a un valor de pH de 8 usando aproximadamente 1.825 µl de NaOH 1 M, y el volumen se lleva hasta arriba con agua para inyección.

10 Para producir una solución con una concentración de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético de 5 mg por ml de solución, en un matraz volumétrico de 25 ml se rellenan 6.5 ml de la primera
15 solución concentrada y el volumen se lleva hasta arriba con la segunda solución concentrada para obtener una solución con un pH final de 8.

Como se describe previamente en el Ejemplo 2, por ejemplo, también se pueden producir composiciones
20 farmacéuticas con otras concentraciones de ácido f {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético al variar la cantidad de la primera solución concentrada.

La solución resultante se filtra estéril
25 (diámetro de poro de 0.22 µm) y se transfiere bajo

condiciones asépticas a recipientes estériles.

Ejemplo 7

Producción de una composición farmacéutica sólida que se puede reconstituir para producir una solución de infusión:

5 Para producir una primera solución concentrada, en un matraz volumétrico de 25 ml se pesan 261.16 mg de L-arginina y luego se disuelven en 22 ml de agua para propósitos de inyección. A la solución resultante se adicionan 502.45 mg del compuesto en el Ejemplo 6A, y la
10 mezcla se agita durante aproximadamente 1 hora hasta que se obtiene una solución clara. El pH de esta solución se ajusta a un valor de 7.8 usando aproximadamente 600 µl de HCl 1 M; nuevamente es importante que el compuesto del Ejemplo 6A no precipite. El volumen entonces se lleva hasta
15 arriba con agua para inyección.

 Para producir una segunda solución concentrada, en un matraz volumétrico de 50 ml se pesan 240.05 mg de fosfato de ácido de sodio y se disuelven en aproximadamente 48 ml de agua para propósitos de inyección. La mezcla se
20 agita hasta que se obtiene una solución clara. El pH de la solución resultante se ajusta a un valor de 7.8 usando aproximadamente 1.850 µl de NaOH 1 M, y el volumen se lleva hasta arriba con agua para inyección.

 Para producir una solución con una concentración
25 de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-

[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético de 10 mg/ml, en un matraz volumétrico de 25 ml se colocan 12.5 ml de la primera solución concentrada y el volumen se lleva hasta arriba con la segunda solución concentrada para obtener la solución con un pH final de 7.8. 1 ml de las soluciones claras incoloras se coloca en cada uno de los recipientes de vidrio de 2 ml con tapones adecuados y se liofiliza en un liofilizador EPSILON 2-4 D (Martin Christ GmbH, Alemania) para obtener un polvo incoloro, que se puede reconstituir fácilmente en una solución adecuada para aplicación intravenosa al adicionar 1 ml de agua.

Ejemplo 8

Producción de una composición farmacéutica sólida que se puede reconstituir para producir una solución de infusión:

Para producir una primera solución concentrada, se mezclan 210.49 g de L-arginina y 9665.8 g de agua para inyección y la mezcla se agita hasta que se obtiene una solución clara. En tanto que se está agitando la solución resultante, se adicionan en pequeñas porciones 199.23 g del compuesto del Ejemplo 6A y la mezcla se agita durante 30 minutos adicionales hasta que se obtiene una solución clara.

Para producir una segunda solución concentrada, se agitan 309.19 g de fosfato diácido de sodio dihidratado,

827.47 g de glucosa, 49.55 g de cloruro de sodio y 7900.0 g de agua para inyección hasta que se obtiene una solución clara. El pH de la solución resultante se ajusta a 6.55 usando NaOH 1 M y a la solución resultante se adicionan
5 1418.29 g de agua para propósitos de inyección, menos la cantidad de solución de NaOH usada para ajustar el valor de pH.

Para producir la solución deseada, la segunda solución concentrada se adiciona lentamente y en pequeñas
10 porciones a la primera solución concentrada en tanto que se agita suavemente, y la solución resultante se filtra estéril. Recipientes estériles de vidrio, apropiados con tapones adecuados se rellenan cada uno con 15 ml de la solución incolora, clara y se liofilizan en un liofilizador
15 para obtener un polvo incoloro.

El producto liofilizado obtenido de esta manera se puede reconstituir en una solución al adicionar, por ejemplo, 30 ml de agua para propósitos de inyección, y la solución resultante entonces se puede diluir adicionalmente
20 como sea necesario para uso en infusiones.

Ejemplo 9

Producción de una segunda composición farmacéutica usando ciclodextrina:

Se miden 2.00 g del compuesto del Ejemplo 6A y se
25 adicionan 30 g de una solución 0.1 M de NaOH. La mezcla

resultante se agita durante 30 minutos (el compuesto del Ejemplo 6A, no se necesita disolver completamente). A la mezcla resultante se adicionan 57.7 g de agua de inyección también 15.0 g de hidroxipropil- β -ciclodextrina HP5 (Kleptose HPB, Roquette) y 0.31 g de NaCl y se agitan hasta que se obtiene una solución clara. La solución se filtra estéril (diámetro de poro de 0.22 μ m) y se transfiere bajo condiciones asépticas a recipientes estériles de vidrio de 20 ml. Los recipientes de vidrio relleno se sellaron con tapones de infusión y tapas con brida. Los recipientes de vidrio rellenos obtenidos de esta manera se pueden esterilizar térmicamente.

Ejemplo 10

Producción de una tercera composición farmacéutica usando ciclodextrina:

Se miden 2.00 g del compuesto del Ejemplo 6A y se adicionan 30 g de una solución 0.1 M de NaOH. La mezcla resultante se agita durante 30 minutos (el compuesto del Ejemplo 6A, no se necesita disolver completamente). A la mezcla resultante se adicionan 54.8 g de agua para propósitos de inyección así como 20.0 g de hidroxipropil- β -ciclodextrina HP5 (Kleptose HPB, Roquette) y 0.205 g de NaCl y se agitan hasta que se obtiene una solución clara. La solución se filtra estéril (diámetro de poro 0.22 μ m) y se transfieren bajo condiciones asépticas a recipientes

estériles de vidrio de 20 ml. Los recipientes de vidrio relleno se sellan con tapones de infusión y tapas con brida. Los recipientes de vidrio rellenos obtenidos de esta manera se pueden esterilizar térmicamente.

5 Ejemplo 11

Producción de una cuarta composición farmacéutica usando ciclodextrina:

Se pesan 0.5 g del compuesto del Ejemplo 6A y se adicionan a 8.75 g de una solución 0.1 M de NaOH. La mezcla
10 resultante se agita durante 30 minutos (el compuesto del Ejemplo 6A no necesita ser disuelto completamente). A la mezcla resultante se adicionan 12.45 g de agua para propósitos de inyección y 5.0 g de 2-O-metil- β -ciclodextrina (Crysmeb, Roquette) y se agita hasta que se
15 obtiene una solución clara. El valor de pH de la solución se ajusta a 7.5 usando HCl 1 M, la solución se filtra estéril (diámetro de poro 0.22 μ m) y se transfiere bajo condiciones asépticas a recipientes estériles de vidrio de 20 ml. Los recipientes de vidrio rellenos se sellan con
20 tapones de infusión y tapas con brida. Los recipientes de vidrio rellenos obtenidos de esta manera se pueden esterilizar térmicamente.

Ejemplo 12

Producción de una quinta composición farmacéutica usando
25 ciclodextrina:

Se miden 0.5 g del compuesto del Ejemplo 6A y se adicionan a 13.125 g de una solución 0.1 M de NaOH. La mezcla resultante se agita durante 30 minutos (el compuesto del Ejemplo 6A no necesita ser disuelto completamente). A la mezcla resultante se adicionan 8.075 g de agua para propósitos de inyección y 5.0 g de sulfoalquil-éter- β -ciclodextrina (Captisol, DyDex Pharmaceuticals Inc.) y se agita hasta que se obtiene una solución clara. El valor de pH de la solución se ajusta a 7.5 usando 500 μ l de HCl 1 M, la solución se filtra estéril (diámetro de poro de 0.22 μ m) y se transfiere bajo condiciones asépticas a recipientes estériles de vidrio de 20 ml. Los recipientes de vidrio rellenos se sellan con tapones de infusión y tapas con brida. Los recipientes de vidrio rellenos obtenidos de esta manera se pueden esterilizar térmicamente.

C) Medición de estabilidad

Para medir la estabilidad, las soluciones producidas en los Ejemplo 1 a 6 se almacenaron durante dos, tres y seis semanas a 2-8°C, 25°C, 40°C. Todas las soluciones demostraron estabilidad adecuada.

Adicionalmente, la estabilidad de una solución reconstituida de la preparación producida del Ejemplo 7 se probó durante 24 horas a 2-8°C, 25°C y 40°C. La solución se demostró que es estable bajo todas las condiciones durante un periodo de 24 horas.

D) Ensayos comparativos para composiciones farmacéuticas fijas

Para demostrar las propiedades ventajosas de las composiciones farmacéuticas sólidas obtenidas en el Ejemplo 5 7 en comparación a otras composiciones sólidas, las sustancias sólidas contenidas a la solución se mezclaron y se llevaron a cabo entonces los ensayos de reconstitución. En ninguno de los casos investigados fue posible obtener una solución clara.

10 E) Valoración de eficiencia fisiológica

Los efectos in vitro de las composiciones de acuerdo a la presente invención en la replicación del HCMV (citomegalovirus humano) se pueden ver en el siguiente ensayo antiviral:

15 F) Prueba de reducción de fluorescencia de HCMV

La solución del Ejemplo 8 se usa sin dilución adicional en la prueba. La composición del Ejemplo 6A se usa como una solución 50 milimolar (mM) en dimetilsulfóxido (DMSO). Se puede usar Ganciclovir*, Foscarnet* o 20 Cidofovir* como composiciones de referencia. Un día antes del comienzo de la prueba, se siembran 1.5×10^4 fibroblastos de prepucio humano (células NHDF)/con cavidad en 200 μ l de medio de cultivo celular en las concavidades B2-G11 de placas de 96 concavidades (negras con piso 25 transparente). Las concavidades a lo largo de los bordes de

cada placa de 96 concavidades se rellenan con 200 μ l de medio sólo a fin de impedir efectos de borde. En el día de la prueba, el medio de cultivo celular en las concavidades B2-G11 de cada placa de 96 concavidades se
5 sometió a vacío por un dispositivo de succión y se reemplazó con 100 μ l de suspensión de virus (multiplicidad de infección (MOI): 0.1-0.2). El virus usado es un HCMV recombinante que tiene integrado un casete de expresión para la proteína fluorescente verde (GFP) en el genoma de
10 virus (HCMV AD 169 RV-HG [E. m. Borst, K. Wagner, A. Binz, B. Sodeik y M. Messerle, 208, *J. Virol.* 82:2065-2078]). Después de un tiempo de incubación de 2 horas a 37°C y 5 % de CO₂, el inóculo del virus se sometió al vacío por un dispositivo de succión y todas las concavidades, con la
15 excepción de las concavidades en la columna 3, se rellenan con 200 μ l del medio de cultivo celular. A la columna 2 no se trata adicionalmente y sirve como un control de virus. Las concavidades en la columna 3 se rellenan cada una con 300 μ l de la composición o solución de la sustancia de
20 prueba (esta última diluida en el medio de cultivo celular) para análisis por duplicado. La concentración de la sustancia antiviral respectiva en la columna 3 es ~27 veces tan concentrada como el respectivo valor de EC₅₀ anticipado. La sustancia de prueba a la columna 3 se diluye en 8 pasos
25 a una concentración de 1:3 a través de la placa de 96

concavidades al transferir 100 μ L de cada de las columnas
 en su columna derecha respectiva, donde se mezcla con los
 200 μ l del medio de cultivo celular ya presente ahí. De
 esta manera, se prueban tres sustancias antivirales en
 5 análisis por duplicado. Las placas se incuban durante 7
 días a 37°C y 5 % de CO₂. Subsiguientemente, todas las
 concavidades en la placa se lavan 3 veces con PBS (solución
 salina amortiguada con fosfato) y se rellenan con 50 μ l de
 PBS. La intensidad de GFP de cada concavidad en una placa
 10 de 96 concavidades entonces se determina usando un escáner
 de fluorescencia (FluoBox; Bayer Technology Services GmbH;
 ajustes de filtro: GFP, Ex 480 nm, Em 520 nm). Los valores
 medidos obtenidos de esta manera se pueden usar para
 determinar la EC₅₀ de un anti-HCMV:

15 Ec₅₀ (GFP-RA) = concentración de sustancia en μ M
 que reduce fluorescencia de GFP por 50 % en comparación al
 control de virus no tratado.

Los datos de eficiencia in vitro representativos
 para las composiciones de acuerdo a la presente invención
 20 se reproducen en la Tabla 1:

Tabla 1

Cepa de virus	Ejemplo 6A EC ₅₀ [μ M]	Ejemplo 8 EC ₅₀ [μ M]	Ganciclovir EC ₅₀ [μ M]
AD169 RV-HG	0.0022 $\pm$ 0.0002	0.0026 $\pm$ 0.0005	2.5 $\pm$ 0.4

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, particularmente para administración intravenosa, caracterizada porque comprende lo siguiente, específicamente:

5 a) ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético o una sal, o un solvato o un solvato en la sal del mismo,

 b) al menos un excipiente seleccionado de las
10 ciclodextrinas, lisina y arginina, y

 c) agua.

2. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque además comprende al menos un amortiguador, seleccionado preferentemente
15 independientemente de los amortiguadores de fosfato, los amortiguadores Tris y los amortiguadores de citrato.

3. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque además comprende al menos un azúcar, preferentemente seleccionado
20 del grupo que consiste de glucosa, sacarosa, lactosa, maltosa, trealosa, sorbitol y manitol.

4. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada en que el ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-
25 il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-

quinazolina-4-il}acético o una sal, un solvato o un solvato de una sal del mismo está presente en una cantidad que corresponde de 1 a 100 mg, de manera preferente de 2 a 50 mg, de manera más preferente de 2 a 25 mg, y en particular
5 de 5 a 20 mg del compuesto activo puro por ml de preparación.

5. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada en que la preparación tiene un pH en el intervalo de 7.5 a
10 8.5.

6. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada en que por lo menos un excipiente está presente una cantidad de 1 a 5 equivalentes, de manera preferente de 2 a 5
15 equivalentes y de manera más preferente de 2.5 a 4.5 equivalente en relación con relación al contenido de ácido fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético.

7. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada en
20 que 100 ml de la composición comprende lo siguiente:

a) 0.2-2.0 g, de manera preferente 0.5-1.25 g de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético, o una sal, un solvato o un solvato de una sal
25

del mismo,

b) 2.5 g, de manera preferente 0.5-1.5 g de arginina,

c) 1.5-9.5 g, de manera preferente 2.0-4.75 g de
5 glucosa

d) 0.6-4.0 g, de manera preferente 0.75-2.0 g de NaH_2PO_4 y

e) agua,

en donde la composición tiene un pH en el intervalo de 7.5
10 a 8.5, de manera preferente 7.7 a 8.0.

8. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada en que el excipiente se selecciona de las ciclodextrinas, preferentemente las β -ciclodextrinas y las β -ciclodextrinas
15 modificadas, en particular las hidroxialquil- β -ciclodextrina, las alquilhidroxialquil- β -ciclodextrinas y las sulfoalquil-ciclodextrinas.

9. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada en que la preparación,
20 con relación al contenido de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético, contienen de 1 a 10 equivalentes, de manera preferente de 2 a 7 equivalentes, y en particular de 2.5 a 5 equivalentes de
25 ciclodextrina así como de 0 a 2.0 equivalentes, de manera

preferente de 0.5 a 1.5 equivalentes, y en particular de 0.75 a 0.9 equivalentes de NaOH.

10. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o de conformidad con las reivindicaciones 8 o 9, caracterizada en que 100 ml de la composición comprenden lo siguiente:

a) 0.5-2.5 g, de manera preferente 1.0-2.0 g de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético una sal, un solvato o un solvato de una sal del mismo,

b) 10.0-30.0 g, de manera preferente 12.5g-22.5 g de HP- β -ciclodextrina,

c) 0.0-350 mg, de manera preferente 75-225 mg, en particular 100-125 mg de NaOH, y

d) agua

en donde la preparación tiene un pH en el intervalo de 7.5 a 8.5.

11. Una composición farmacéutica sólida, caracterizada porque se produce al liofilizar una preparación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12. Un método para producir una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 usando, caracterizado porque usa los siguientes pasos,

específicamente:

A) disolver por lo menos un excipiente en el agua,

B) adicionar ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxi-
5 fenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-
fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético o una sal, o un solvato de una sal del mismo a la solución obtenida en el paso A),

C) si es necesario, adicionar al menos un azúcar
10 y/o al menos un amortiguador,

D) ajustar el pH al valor deseado a fin de obtener una composición farmacéutica, y

E) filtrar estéril la solución obtenida en el paso D) y rellenar en recipientes adecuados.

15 F) si es necesario, realizar una esterilización final de la solución obtenida en el paso E) bajo calor.

13. Un método para producir una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque usa los siguientes pasos,
20 específicamente:

I.) disolver por lo menos un excipiente en una parte del agua,

II.) adicionar ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxi-
fenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(tri-fluorometil)-
25 fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético o una sal, un

solvato o un solvato de una sal del mismo a la solución obtenida en el paso I),

III) si es necesario, ajustar el pH de la solución obtenida en el paso II) al valor deseado para
5 obtener una primera solución,

IV) disolver al menos un azúcar y/o un amortiguador en parte del agua,

V) si es necesario, ajustar el pH de la solución obtenida en el paso IV) al valor deseado para obtener una
10 segunda solución,

VI) mezclar la primera y segunda solución para obtener una composición farmacéutica, y

VII) filtrar estéril de la solución obtenida en el paso VI), y relleno en recipientes adecuados.

15 VIII) si es necesario, realizar una esterilización final de la solución obtenida en el paso VII) bajo calor.

14. Un método para producir una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a
20 5, u 8 a 10, caracterizado porque usa los siguientes pasos, específicamente:

a) adicionar ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(tri-fluorometil)-
fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético o una sal, un
25 solvato o un solvato de una sal a una solución acuosa de

NaOH, preferentemente una solución acuosa de NaOH 0.1 M para producir una solución o suspensión,

b) adicionar agua a la solución o suspensión obtenida en el paso a),

5 c) adicionar ciclodextrina y NaCl a la solución o suspensión obtenida en el paso b),

d) filtrar estéril de la solución obtenida en el paso c), y relleno en recipientes adecuados.

e) si es necesario, realizar una esterilización
10 final de la solución obtenida en el paso d) bajo calor.

15 15. Un método para producir una composición farmacéutica sólida según la reivindicación 11, caracterizado porque comprende la producción de una composición farmacéutica que corresponde a un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14 seguido por la liofilización a la composición farmacéutica obtenida a fin de obtener una composición farmacéutica sólida.

20 16. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para el uso en un método de tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, en particular de infecciones por virus, preferentemente infecciones por citomegalovirus humano (HCMV) o infecciones con otro miembro del grupo Herpes viridae.

25 17. El uso de una composición farmacéutica según

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en un método de tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, en particular de infecciones por virus, preferentemente en infecciones por citomegalovirus humano (HCMV) o infecciones con otro
5 miembro del grupo herpes viridae.

18. El uso de una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para producir un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, en particular de infecciones
10 por virus, preferentemente infecciones por citomegalovirus humano (HCMV) o infecciones con otro miembro del grupo herpes viridae.

19. Un método para combatir infecciones por virus, preferentemente infecciones por citomegalovirus
15 humano (HCMV) o infecciones con otro miembro del grupo herpes viridae, en humanos y animales, caracterizado porque comprende administrar una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una composición farmacéutica producida de acuerdo con
20 cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15 a un humano o un animal quien o requiere este tratamiento.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas, particularmente para administración intravenosa, que contiene un ácido {8-fluoro-2-[4-(3-
5 metoxifenil)piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluoro-
metil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético en combinación con al menos uno de los excipientes de ciclodextrina, lisina y arginina; el método para su producción; y su uso en métodos de tratamiento de y/o como
10 un profiláctico para enfermedades, particularmente en el uso como un antiviral, preferentemente contra citomegalovirus.

15

20

25

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges

Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum

6. September 2013 (06.09.2013)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 2013/127970 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2013/054114

(22) Internationales Anmeldedatum:

28. Februar 2013 (28.02.2013)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2012 101 680.1

29. Februar 2012 (29.02.2012)

DE

(71) Anmelder: AICURIS GMBH & CO. KG [DE/DE];
Friedrich-Ebert-Str. 475, 42117 Wuppertal (DE).

(72) Erfinder: PAULUS, Kerstin; Hugo-Schlimm-Str. 65,
40882 Ratingen (DE). SCHWAB, Wilfried; Burgfeld 23,
42551 Velbert (DE). GRUNDER, Dominique;
Schafmattstr. 11, CH-3123 Belp (CH). VAN
HOOGHEVEST, Peter; Ägyptenpfad 22, 67433 Neustadt
an der Weinstraße (DE).

(74) Anwalt: BOEHMERT & BOEHMERT; Hollerallee 32,
KILGER, Ute, 28209 Bremen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN,
KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,
SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

(54) Title: PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING AN ANTIVIRALLY ACTIVE DIHYDROQUINAZOLINE
DERIVATIVE

(54) Bezeichnung : PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNG ENTHALTEND EIN ANTIVIRAL WIRKSAMES
DIHYDROCHINAZOLINDERIVAT

(57) Abstract: The invention relates to pharmaceutical preparations, in particular for intravenous administration, which contain {8-fluoro-2-[4-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl} acetic acid in combination with at least one auxiliary agent selected from the cyclodextrins, lysine, and arginine, to methods for the production thereof, and to the use thereof to treat and/or prevent diseases, in particular the use thereof as antiviral agents preferably against cytomegaloviruses.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zubereitungen, insbesondere zur intravenösen Verabreichung, die {8-Fluor-2-[4-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydrochinazolin-4-yl} essigsäure in Kombination mit zumindest einem Hilfsstoff ausgewählt aus den Cyclodextrinen, Lysin und Arginin enthalten, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere ihre Verwendung als antivirales Mittel vorzugsweise gegen Cytomegalieviren.

WO 2013/127970 A1

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co
PODER POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

I (we), the undersigned

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

legal representative(s) of

AICURIS GMBH & CO. KG

AICURIS GMBH & CO. KG

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

an organization existing under the laws of

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en Friedrich-Ebert-Str. 475 42117 Wuppertal, Alemania

and in present execution of its business activity, domiciled at Friedrich-Ebert-Str. 475 42117 Wuppertal, DE

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ, con Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 de Barranquilla, y tp. 147463 y/o CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO, con Cédula de Ciudadanía No. 66.783.790 de Palmira Valle, y tp. 141563 con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ, identification card No. 22.468.787 of Barranquilla, and tp. 147463 and/or CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO, identification card No. 66.783.790 of Palmira Valle, and tp. 141563 residing in Bogotá Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelados y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Dado y firmado en

Granted and signed at

a los días de

on this 21 day of July of 2014

Dr. Wilfried Schwab
Head of Chemistry and Patent Affairs
AiCuris GmbH & Co. KG
Friedrich-Ebert-Str. 475
-42117 Wuppertal

Firma / signature



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0087603

Bogotá D.C., Agosto 14 de 2014 - 13:49:23

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	20233216	14/08/2014	27.232.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: Info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Agosto 14 de 2014 - 13:49:31

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0091400

Bogotá D.C., Agosto 27 de 2014 - 08:58:03

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	58694	04/06/2014		31.000.00
RECIBO DE CA	999999999	87580	14/08/2014		330.000.00
RECIBO DE CA	999999999	87581	14/08/2014		330.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

CONCEPTO

Vr.UNDITARIO

Vr.CONCEPTO

9 50005-01-01 SOLICITUDES

1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA
ADICIONAL A LAS 10 INIC

31.000.00

279.000.00

\$279.000.00

SON: **DOSCIENTOS SETENTA Y NUEVE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Agosto 27 de 2014 - 08:58:04