



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0613277-4 A2**

(22) Data de Depósito: 02/06/2006
(43) Data da Publicação: 28/12/2010
(RPI 2086)



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

(54) Título: **MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE DIHIDROQUINAZOLINAS**

(30) Prioridade Unionista: 15/06/2005 DE 10 2005 027517.6

(73) Titular(es): AICURIS GMBH & CO. KG

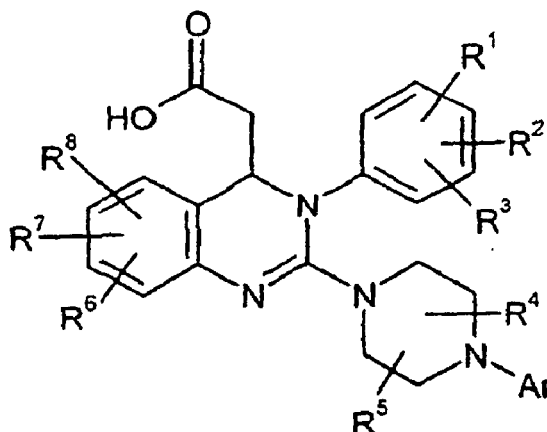
(72) Inventor(es): Hans-Christian Miltzer, Joachim Krüger, Käthe Goossen, Mathias Berwe, Oliver Kuhn

(74) Procurador(es): Advocacia Pietro Ariboni S/C.

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006005298 de 02/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/133822 de 21/12/2006

(57) Resumo: MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE DIHIDROQUINAZOLINAS. O presente invento se refere a um método para a preparação de dihidroquinazolinas de fórmula (I) que são usadas para a produção de medicamentos.



Método para a preparação de dihidroquinazolinas.

Refere-se o presente invento a um método para a preparação de dihidroquinazolinas, que são usadas para a preparação de medicamentos.

Os compostos preparados de acordo com o método do presente invento são adequados para uso como agentes antivirais, em particular contra citomegalovírus, como descrito nos pedidos de patente internacional WO 04/072048 e WO 04/096778.

A síntese das dihidroquinazolinas descrita neles ocorre partindo de uma anilina 2-halo-substituída (A), que é convertida por meio de um acoplamento de Heck a um derivado ácido 2-aminocinâmico (B). Por reação com

trifenilfosfina em tetracloreto de carbono, é preparada uma fosfina-imida (C), que é

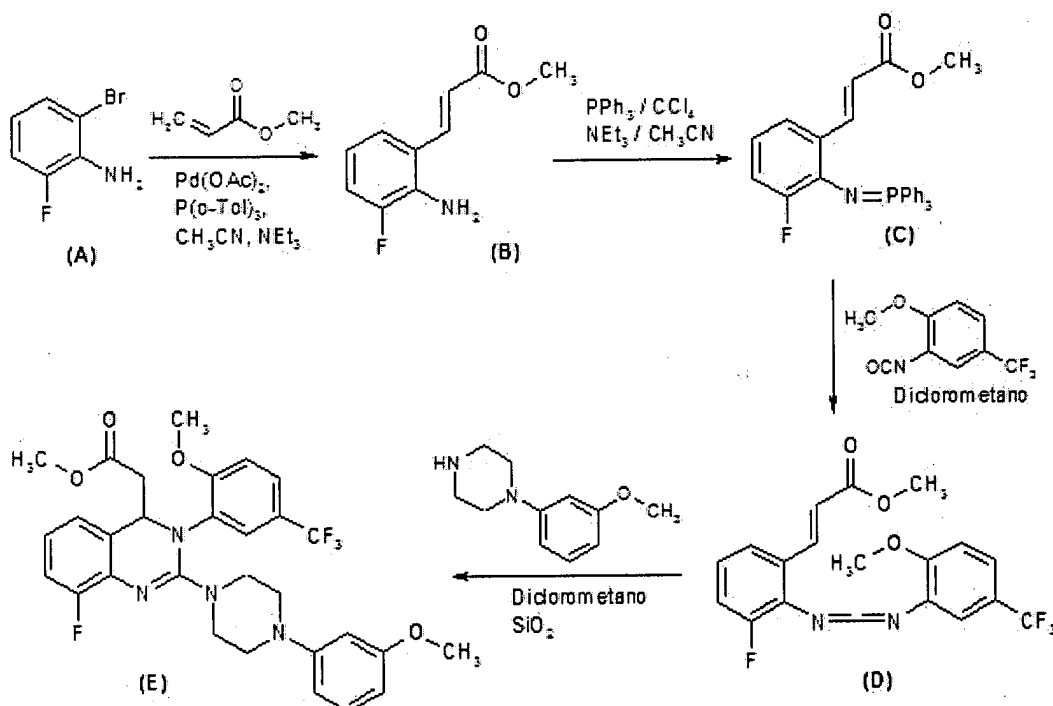
subseqüentemente reagida com um isocianato com liberação de óxido de trietilfosfina para produzir uma carbodiimida (D). Pela reação da carbodiimida (D) com uma amina, é

formado o diidroquinazolina-metil-éster (E), que é separado nos enantiômeros por

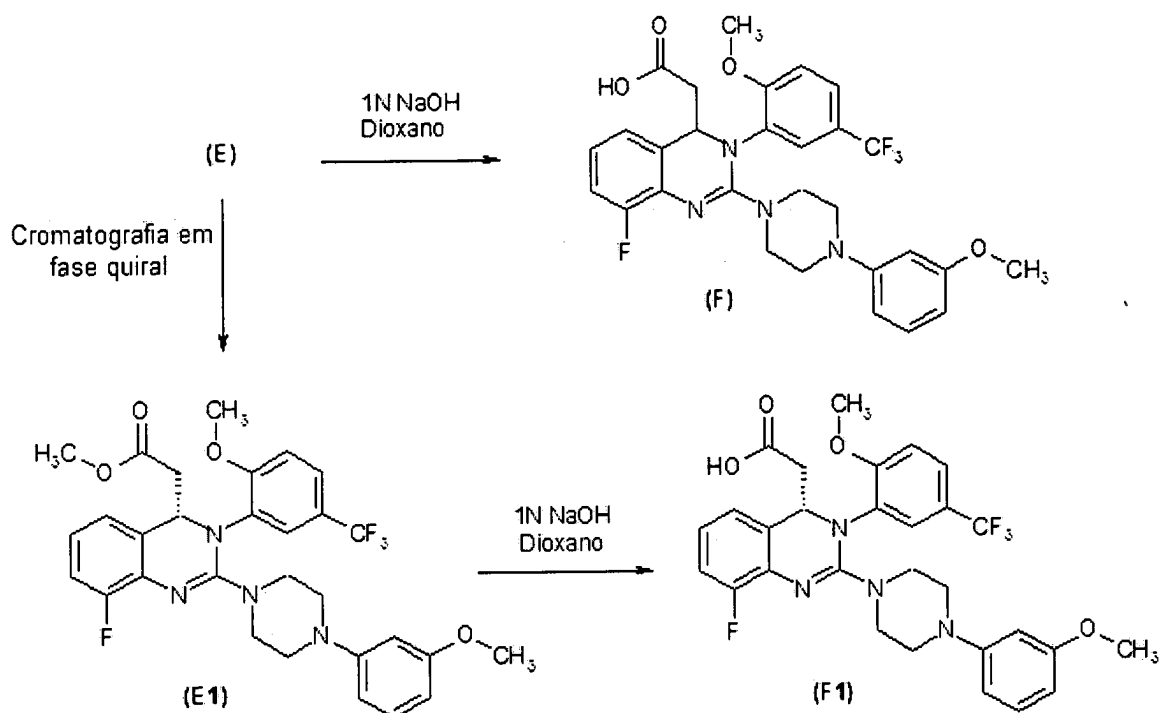
cromatografia numa fase quiral. Subseqüentemente, a hidrólise ao ácido diidroquinazolina (F1) ocorre sob condições padrão. Os seguintes esquemas 1 e 2

ilustram a síntese.

Esquema 1:



Esquema 2:



As etapas de reação descritas acima envolvem riscos significativos quando executadas numa escala industrial, e são formados subprodutos bem como quantidades estequiométricas de lixo orgânico. Usando a fosfina-imida (C) e a carbodiimida (D), são formados intermediários tendo funcionalidades altamente reativas durante a seqüência de reação, o que leva a subprodutos de extensão considerável. Os subprodutos só podem ser separados por uma purificação cromatográfica muito trabalhosa ou por um processo de extração trabalhoso.

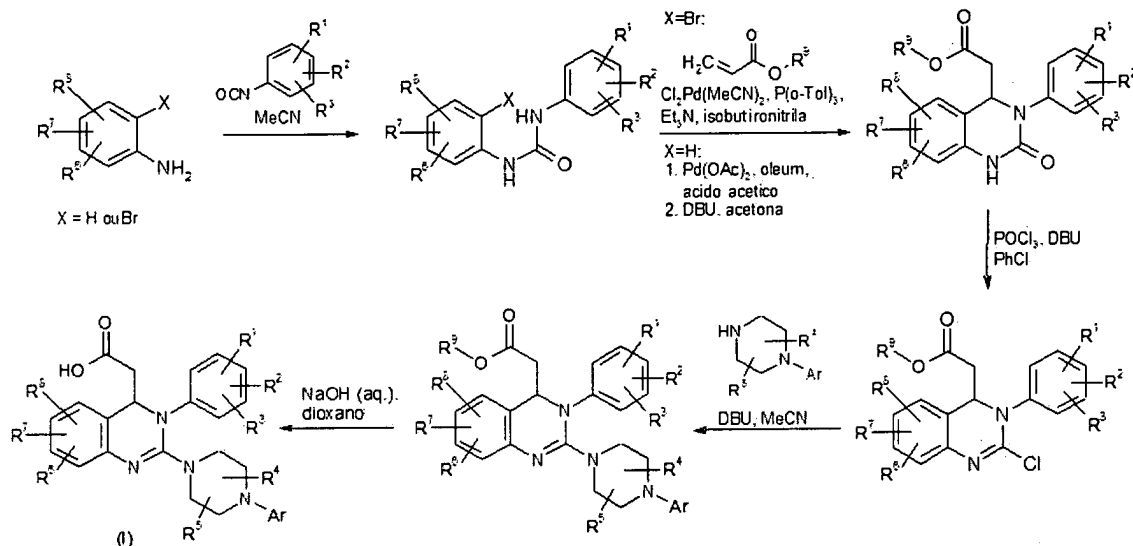
Além disso, durante a reação do composto de fórmula (C) para produzir o composto de fórmula (D), é formado óxido de trifetilfosfina em quantidades estequiométricas, que é separado do produto desejado por cromatografia num processo trabalhoso. A cromatografia é particularmente desvantajosa na síntese de compostos em escala industrial, uma vez que consome bastante tempo, é trabalhosa e consome grandes quantidades de solvente.

A separação dos enantiômeros do composto de fórmula (E) ocorre num processo trabalhoso de cromatografia em fase quiral, com o enantiômero (R) indesejado sendo formado como subproduto.

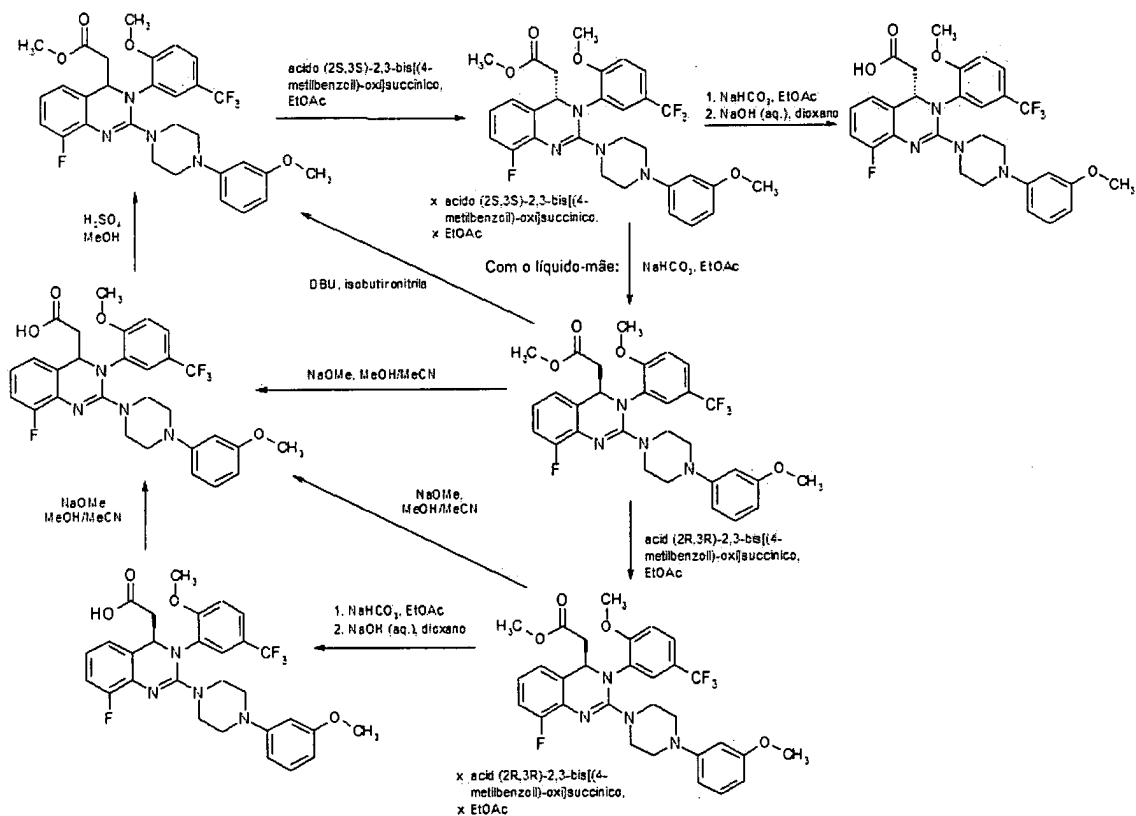
É o objetivo do presente invento prover um método industrialmente aplicável para a preparação de uma dihidroquinazolina de fórmula (I), em particular de ácido (S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético, em que as desvantagens das etapas

Este objetivo é alcançado de acordo com o presente invento como segue. Os esquemas 3 e 4 seguintes ilustram as etapas individuais de reação.

Esquema 3:



Esquema 4:



Surpreendentemente, foi descoberto que compostos de fórmula (I) podem ser preparados pelo método do presente invento, i.e., pela reação de

anilina 2-halo-substituída com um isocianato e uma subsequente reação de Heck com acrilato de alquila, preferencialmente acrilato de metila, e que poderiam ser assim evitados, respectivamente, uma fosfina-imida e uma carbodiimida como intermediários reativos e a formação de quantidades estequiométricas de óxido de trifenilfosfina.

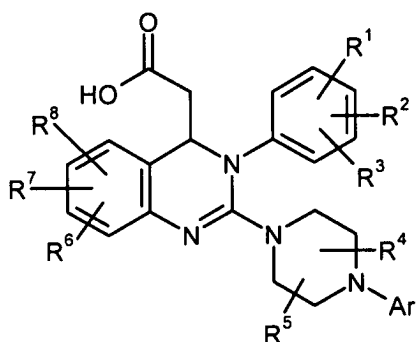
5 Em adição, foi surpreendentemente descoberto que os compostos dos estágios intermediários forma cristais e podem ser purificados por cristalização sem cromatografia ou extração, pelo que a aplicação industrial destes estágios de processo é tornada possível.

10 Em adição, foi surpreendentemente descoberto que o bloco de construção metil-{8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il}acetato pode ser sintetizado eficientemente por meio de uma orto-paladização. Aqui, N-(2-fluorofenil)-N'-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]uréia é reagida com acrilato de metila e um agente oxidante na presença de um ácido para produzir metil (2E)-3-{3-fluoro-2-[[[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino}fenil}acrilato. O
15 fechamento do anel da tetrahydroquinazolina ocorre então sob condições básicas de reação.

Em adição, foi surpreendentemente descoberto que os {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetatos de alquila, preferencialmente o metil {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato, podem ser separados nos enantiômeros pela cristalização com ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico.

Em adição, foi surpreendentemente descoberto que o enantiômero R dos {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetatos de alquila, preferencialmente do metil {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato, pode ser racemizado sob condições básicas no estágio do ácido após a hidrólise do éster alquila ou metila e pode ser separado após esterificação renovada por cristalização com ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)-oxi]succínico, pelo
25 que o rendimento total do enantiômero S é aumentado.

30 Em detalhes, o método do presente invento para a preparação de um composto de fórmula (I)



em que:

Ar representa arila, em que a arila pode ser substituída com de 1 a 3 substituintes, pelo que os substituintes são escolhidos independentemente um do outro dentre o grupo que consiste de alquila, alcóxi, formila, carbóxi, alquilacarbonila, alcóxicarbonila, trifluorometila, halogênio, ciano, hidróxi, amino, alquilamino, aminocarbonila e nitro, em que a alquila pode ser substituída com de 1 a 3 substituintes, pelo que os substituintes são escolhidos independentemente um do outro dentre o grupo que consiste de halogênio, amino, alquilamino, hidróxi e arila, ou dois dos substituintes da arila, juntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um 1,3-dioxolano, um anel ciclopentano ou um anel ciclohexano e um terceiro substituinte opcionalmente presente é escolhido independentemente dentre o grupo mencionado, R¹ representa hidrogênio, amino, alquil, alcóxi, alquilamino, alquiltio, ciano, halogênio, nitro ou trifluorometil,

R² representa hidrogênio, alquil, alcóxi, alquiltio, ciano, halogênio, nitro ou trifluorometil,

R³ representa amino, alquil, alcóxi, alquilamino, alquiltio, ciano, halogênio, nitro, trifluorometil, alquilsulfonyl ou alquilaminosulfonyl, ou

um dos radicais R¹, R² e R³ representa hidrogênio, alquil, alcóxi, ciano, halogênio, nitro ou trifluorometil e os outros dois, juntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um 1,3-dioxolano, um anel ciclopentano ou um anel ciclohexano,

R⁴ representa hidrogênio ou alquil,

R⁵ representa hidrogênio ou alquil, ou

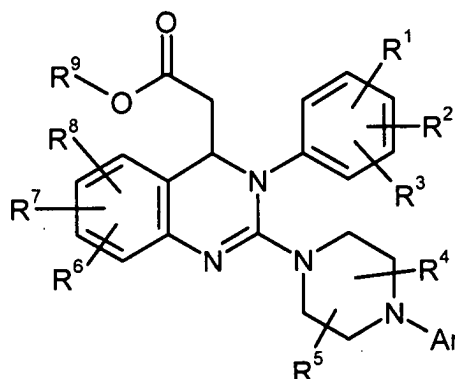
os radicais R⁴ e R⁵ no anel piperazina são ligados a átomos de carbono diretamente opostos um ao outro e formam uma ponte metileno que é opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos metila,

R⁶ representa hidrogênio, alquil, alcóxi, alquiltio, formila, carbóxi, aminocarbonil, alquilcarbonil, alcóxicarbonil, trifluorometil, halogênio, ciano, hidróxi ou nitro,

R⁷ representa hidrogênio, alquil, alcóxi, alquiltio, formil, carbóxi, alquilcarbonil, trifluorometil, halogênio, ciano, hidróxi ou nitro, e

R⁸ representa hidrogênio, alquil, alcóxi, alquiltio, formil, carbóxi, alquilcarbonil, trifluorometil, halogênio, ciano, hidróxi ou nitro,

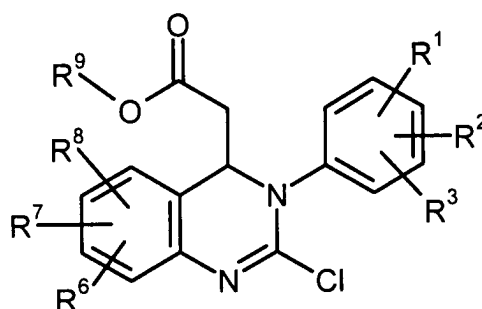
compreende a hidrólise do éster de um composto de fórmula (II)



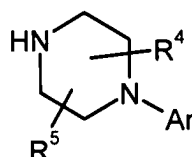
em que Ar, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ têm o significado indicado acima, e R⁹ representa alquila C₁-C₄, usando uma base ou um ácido.

O composto de fórmula (II) pode ser preparado pela reação

5 do produto de fórmula (III)



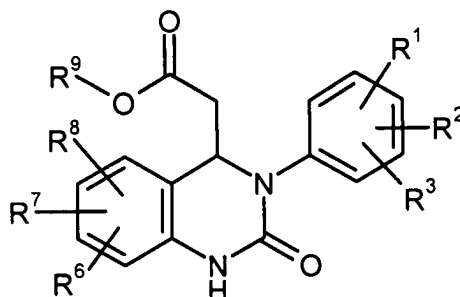
em que R¹, R², R³, R⁶, R⁷ e R⁸ têm o significado indicado acima e R⁹ representa alquila C₁-C₄, na presença de uma base, com um composto de fórmula (IV)



em que Ar, R⁴ e R⁵ têm o significado indicado acima.

O composto de fórmula (III) pode ser preparado pela reação

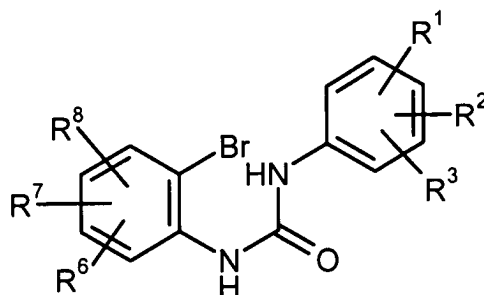
10 de um composto de fórmula (V)



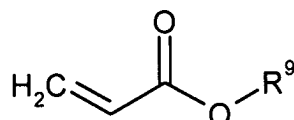
em que R¹, R², R³, R⁶, R⁷ e R⁸ têm o significado indicado acima e R⁹ representa alquila

C₁-C₄, com oxiclreto de fósforo, tricloreto de fósforo ou pentaclreto de fósforo na presença de uma base.

O composto de fórmula (V) pode ser preparado pela reação de um composto de fórmula (VI)



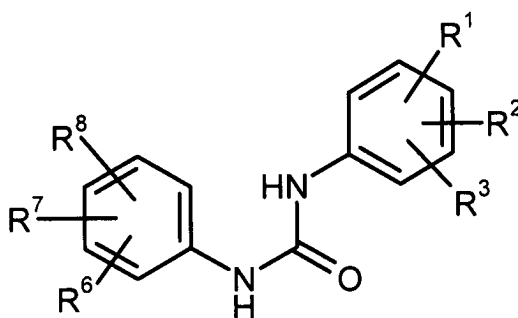
- 5 em que R¹, R², R³, R⁶, R⁷ e R⁸ têm o significado indicado acima, com um composto de fórmula (IX)



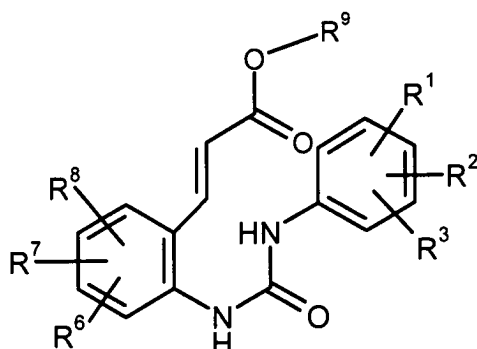
em que R⁹ representa uma alquila C₁-C₄, na presença de um catalisador de paládio e de uma base.

- 10 Os compostos de fórmulas (IV), (VI) e (IX) são conhecidos pelos técnicos da área e podem ser preparados por métodos usuais conhecidos a partir da literatura.

Num método alternativo, um composto de fórmula (V) pode ser preparado reagindo um composto de fórmula (VII)



- 15 em que R¹, R², R³, R⁶, R⁷ e R⁸ têm o significado indicado acima, no primeiro estágio com um composto de fórmula (IX) em ácido acético e na presença de um catalisador de paládio, um agente oxidante e um ácido para produzir um composto de fórmula (VIII)

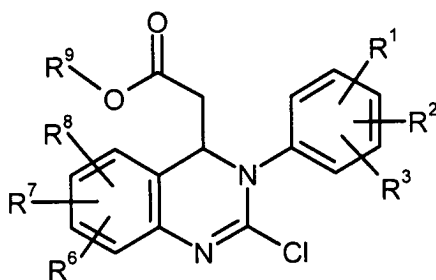


em que R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 e R^8 têm o significado indicado acima e R^9 representa alquila C_1 - C_4 , e no segundo estágio com uma base para produzir um composto de fórmula (V).

Os compostos de fórmula (VII) são conhecidos dos técnicos da área e podem ser preparados pelos métodos usuais conhecidos da literatura.

De acordo com uma forma preferida de realização do presente invento, no método de síntese o radical R^9 dos compostos de fórmulas (II), (III), (V), (VIII) e (IX) representa metila.

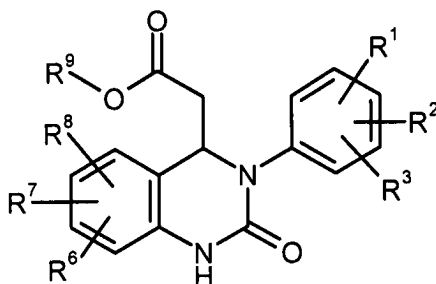
Em adição, o presente invento compreende compostos de fórmula (III)



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 e R^8 têm o significado indicado acima e R^9 representa alquila C_1 - C_4 .

Os compostos de fórmula (III) em que R^9 representa metila são preferidos.

Em adição, o presente invento compreende compostos de fórmula (V)

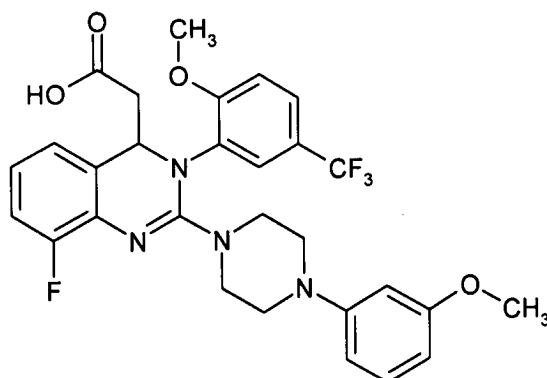


em que R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 e R^8 têm o significado indicado acima e R^9 representa alquila C_1 - C_4 .

Os compostos de fórmula (V) em que R⁹ representa metila são preferidos.

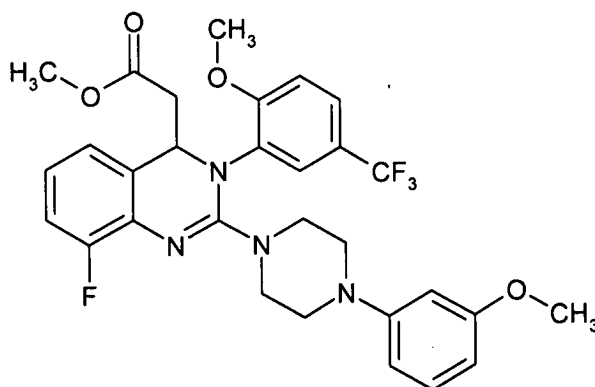
De acordo com uma forma de realização particularmente preferida do presente invento, o composto de fórmula (I) é o seguinte composto:

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



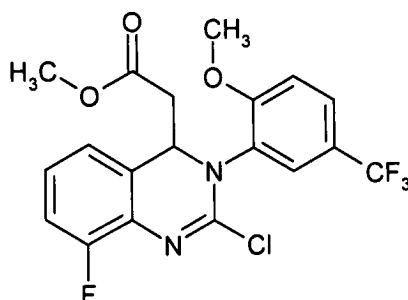
De acordo com uma forma de realização particularmente preferida do presente invento, o composto de fórmula (II) é o seguinte composto:

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



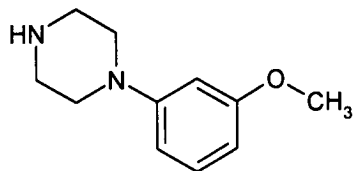
De acordo com uma forma de realização particularmente preferida do presente invento, o composto de fórmula (III) é o seguinte composto:

metil-2-cloro-8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}-acetato



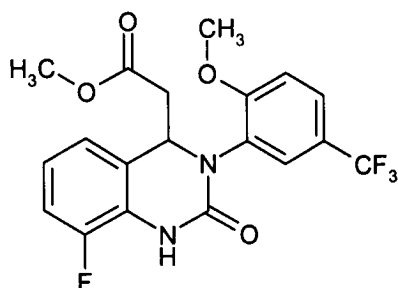
De acordo com uma forma de realização particularmente preferida do presente invento, o composto de fórmula (IV) é o seguinte composto

1-(3-metoxifenil)piperazina



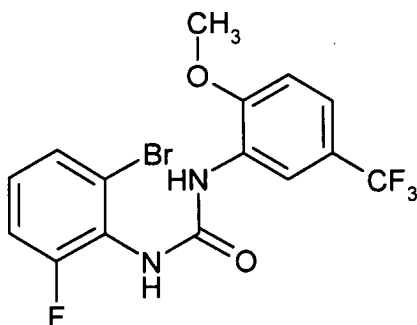
5 De acordo com uma forma de realização particularmente preferida do presente invento, o composto de fórmula (V) é o seguinte composto

metil-{8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il}acetato



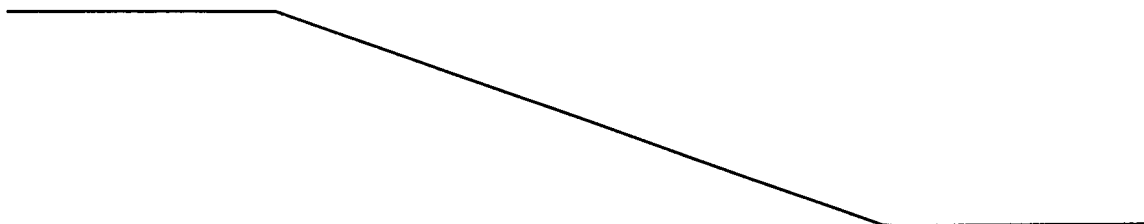
10 De acordo com uma forma de realização particularmente preferida do presente invento, o composto de fórmula (VI) é o seguinte composto

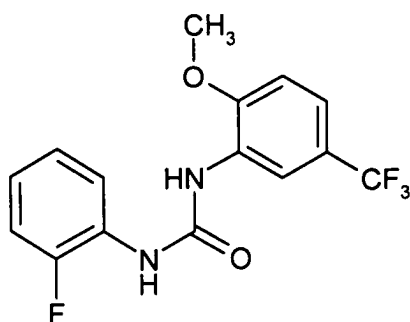
N-(2-bromo-6-fluorofenil)-N'-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]uréia



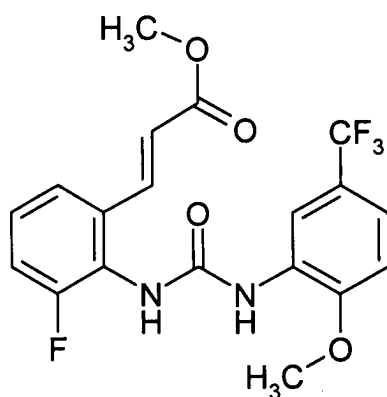
De acordo com uma forma de realização particularmente preferida do presente invento, o composto de fórmula (VII) é o seguinte composto

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

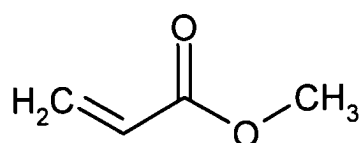




De acordo com uma forma de realização particularmente preferida do presente invento, o composto de fórmula (VIII) é o seguinte composto metil-(2E)-3-{3-fluoro-2-[[[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-amino]-carbonil]-amino}-fenil}acrilato



De acordo com uma forma de realização particularmente preferida do presente invento, o composto de fórmula (IX) é o seguinte composto acrilato de metila



A hidrólise do éster de um composto de fórmula (II) para um composto de fórmula (I) ocorre pela reação do composto de fórmula (II) com uma base num solvente inerte, numa faixa de temperatura de 18°C até a temperatura de refluxo do solvente, preferencialmente de 18 a 50°C, particularmente preferencialmente de 20 a 30°C, sob pressão atmosférica, dentro de por exemplo 0,5 a 10 horas, preferencialmente de 1 a 5 horas.

As bases são, por exemplo, hidróxidos de metais alcalinos tais como hidróxido de sódio, hidróxido de lítio ou hidróxido de potássio, ou carbonatos de metais alcalinos, tais como carbonato de cézio, carbonato de sódio ou carbonato de potássio, ou alcóxidos tais como metóxido de sódio ou metóxido de potássio, ou etóxido de sódio ou etóxido de potássio com a base estando opcionalmente presente numa

solução aquosa.

Os solventes inertes são, por exemplo, éteres tais como 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, glicol-dimetil-éter ou dietilenoglicol-dimetil-éter, álcoois tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol ou t-butanol, ou água ou misturas de solventes.

O hidróxido de sódio em água e dioxano é preferido.

A hidrólise do éster de um composto de fórmula (II) para um composto de fórmula (I) ocorre pela reação do composto de fórmula (II) com um ácido num solvente na presença de água, numa faixa de temperatura de 18°C até a temperatura de refluxo do solvente, preferencialmente de 18 a 50°C, particularmente preferencialmente de 20 a 30°C, sob pressão atmosférica, dentro de por exemplo 0,5 a 48 horas, preferencialmente de 5 a 24 horas.

Os ácidos em um solvente são, por exemplo ácido hidrocloreto, ácido sulfúrico ou ácido fosfórico em dioxano ou em tetrahidrofurano.

O ácido hidrocloreto em dioxano é preferido.

A síntese de um composto de fórmula (II) a partir de um composto de fórmula (III) e de um composto de fórmula (IV) na presença de uma base ocorre num solvente inerte, numa faixa de temperatura de 40°C até a temperatura de refluxo do solvente, preferencialmente sob refluxo do solvente, sob pressão atmosférica, dentro de, por exemplo, 5 a 48 horas, preferencialmente dentro de 10 a 24 horas.

As bases são, por exemplo, amidas tais como amida de sódio, bis(trimetilsilil)amida de lítio ou diisopropilamida de lítio, ou bases amina tais como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1-(3-metoxifenil)piperazina ou trietilamina, ou outras bases tais como t-butoxido de potássio ou hidreto de sódio.

Os solventes inertes são, por exemplo, clorobenzeno ou outros tais como 1,2-dimetoxietano, dioxano, glicol-dimetil-éter ou dietilenoglicol-dimetil-éter.

O DBU em dioxano é preferido.

A reação de um composto de fórmula (V) para produzir um composto de fórmula (III) ocorre pela reação de um composto de fórmula (V) com oxicloreto de fósforo, tricloreto de fósforo ou pentacloreto de fósforo, com o oxicloreto de fósforo sendo preferido, na presença de uma base em um solvente inerte, numa faixa de temperatura de 40°C até a temperatura de refluxo do solvente, preferencialmente sob refluxo do solvente, sob pressão atmosférica, dentro de, por exemplo, 5 a 48 horas, preferencialmente dentro de 10 a 24 horas.

As bases são, por exemplo, aminas tais como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), piridina ou trietilamina, ou amidas tais como amida de sódio, bis(trimetilsilil)amida de lítio ou diisopropilamida de lítio, ou outras bases tais

como t-butóxido de sódio.

Os solventes inertes são, por exemplo, hidrocarbonetos tais como benzeno, xileno, tolueno ou clorobenzeno.

O DBU em clorobenzeno é preferido.

5 A reação de um composto de fórmula (VI) para produzir um composto de fórmula (V) ocorre pela reação de um composto de fórmula (VI) com um composto de fórmula (IX) na presença de um catalisador de paládio e de uma base em um solvente inerte, numa faixa de temperatura de 40°C até a temperatura de refluxo do solvente, preferencialmente sob refluxo do solvente, sob pressão atmosférica, dentro de, 10 por exemplo, 5 a 48 horas, preferencialmente dentro de 10 a 24 horas.

Os catalisadores de paládio são, por exemplo, cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0), cloreto de bis(tris(o-tolil)fosfina)paládio (II) ou um catalisador de paládio preparado a partir de bis(acetonitrila)dicloropaládio ou acetato de paládio (II) e um ligante, por exemplo tris(o-tolil)fosfina, trifenilfosfina ou difenil-fosfinoferroceno.

As bases são, por exemplo, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), trietilamina ou diisopropiletilamina.

Os solventes inertes são, por exemplo, éteres tais como 1,2-dimetoxietano, dioxano, glicol-dimetil-éter ou dietilenoglicol-dimetil-éter, hidrocarbonetos tais como benzeno, xileno ou tolueno, ou outros solventes tais como isobutironitrila, 20 acetonitrila, nitrobenzeno, dimetil-formamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido ou N-metilpirrolidona.

É preferido um catalisador de paládio preparado a partir de bis(acetonitrila)dicloropaládio e tris(o-tolil)fosfina e trietilamina em isobutironitrila.

25 A reação de um composto de fórmula (VII) para produzir um composto de fórmula (VIII) ocorre pela reação de um composto de fórmula (VII) com um composto de fórmula (IX) em ácido acético na presença de um catalisador de paládio, um agente oxidante e um ácido, numa faixa de temperatura de 0 a 50°C, preferencialmente à temperatura ambiente, sob pressão atmosférica, dentro de, por exemplo, 5 a 48 horas, 30 preferencialmente dentro de 10 a 24 horas.

Os catalisadores de paládio são, por exemplo, os sais de paládio tais como cloreto de paládio (II), acetilacetato de paládio (II), acetato de paládio (II) ou tetracloropaladato de sódio; é preferido o acetato de paládio (II).

35 Os agentes oxidantes são, por exemplo, p-benzoquinona ou peróxidos tais como, por exemplo, peróxido de hidrogênio, t-butil-hidroperóxido ou perborato de sódio, ou um complexo piridina-trióxido de enxofre, dióxido de manganês, 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ), peroxodissulfato de sódio ou oleum (ácido sulfúrico fumegante); p-benzoquinona, peroxodissulfato de sódio ou oleum (ácido sulfúrico

fumegante) são preferidos e oleum é particularmente preferido.

Os ácidos são, por exemplo, ácido metanosulfônico, ácido trifluorometanosulfônico ou ácidos benzenosulfônicos substituídos, tais como, por exemplo,

Os ácidos são, por exemplo, ácido metanosulfônico, ácido trifluorometanosulfônico ou ácidos benzenosulfônicos substituídos, tais como, por exemplo, ácido 4-metilbenzenosulfônico, ácido 4-clorobenzenosulfônico, ou ácido 4-nitrobenzenosulfônico, ou ácido sulfúrico concentrado na forma de oleum; o ácido trifluorometanosulfônico ou o ácido sulfúrico na forma de oleum são preferidos, o oleum é particularmente preferido.

A reação de um composto de fórmula (VIII) para produzir um composto de fórmula (V) ocorre pela reação de um composto de fórmula (VIII) com uma base em um solvente inerte, numa faixa de temperatura de 40°C até a temperatura de refluxo do solvente, preferencialmente sob refluxo do solvente, sob pressão atmosférica, dentro de, por exemplo, 1 a 48 horas, preferencialmente dentro de 2 a 14 horas.

As bases são, por exemplo, carbonatos de metais alcalinos tais como carbonato de cério, carbonato de sódio ou carbonato de potássio, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), trietilamina ou diisopropiletilamina; o carbonato de potássio ou o DBU são preferidos.

Os solventes inertes são, por exemplo, éteres tais como 1,2-dimetoxietano, dioxano, glicol-dimetil-éter ou dietilenoglicol-dimetil-éter, ou hidrocarbonetos tais como benzeno, xileno ou tolueno, ou cetonas tais como acetona ou metil-isobutil-cetona (MIBK), ou outros solventes tais como isobutironitrila, acetonitrila, clorobenzeno, nitrobenzeno, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona ou tetrahidrotiofeno-1,1-dióxido (sulfolana); a acetona é preferida.

Em adição, o presente invento compreende um método para a separação dos enantiômeros de (C₁-C₄)-alquil-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato e o isolamento de (C₁-C₄)-alquil-(S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato, caracterizado pelo fato que o éster racêmico é cristalizado com ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico. A cristalização ocorre numa faixa de temperatura de 0 a 25°C em acetato de etila. O sal do enantiômero S precipita primeiro da solução.

Um método para a separação dos enantiômeros de metil-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato e o isolamento de metil-(S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato, caracterizado pelo fato do éster racêmico ser cristalizado com ácido (2S,3S)-

2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico é preferido. A cristalização ocorre numa faixa de temperatura de 0 a 25°C em acetato de etila. O sal do enantiômero S se precipita primeiro da solução.

Em adição, o presente invento compreende os sais de (C₁-C₄)-alquil-(S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico.

Em adição, o presente invento compreende o sal de metil-(S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato ácido (2S,3S)-2,3 bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico.

Em adição, o presente invento compreende um método para a racemização de (C₁-C₄)-alquila (R)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato, caracterizado pelo fato que:

- no primeiro estágio o éster alquila é hidrolisado ao ácido,
- no segundo estágio, o ácido é racemizado usando metóxido de sódio ou etóxido de sódio e
- no terceiro estágio o ácido é novamente convertido no éster alquila.

É preferido um método para a racemização de metil-(R)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato, caracterizado pelo fato que:

- no primeiro estágio o éster metila é hidrolisado ao ácido,
- no segundo estágio, o ácido é racemizado usando metóxido de sódio ou etóxido de sódio e
- no terceiro estágio o ácido é novamente convertido no éster metila.

A hidrólise no primeiro estágio usando um ácido ou uma base ocorre sob as mesmas condições de reação da hidrólise do éster de um composto de fórmula (II) para produzir um composto de fórmula (I).

A racemização no segundo estágio ocorre pelo aquecimento do ácido com metóxido de sódio ou etóxido de sódio, com preferencialmente pelo menos 2 equivalentes de base sendo usados e com metóxido ou etóxido de sódio opcionalmente sendo empregado numa solução alcoólica, em um solvente sob refluxo, sob pressão atmosférica, por, por exemplo, de 36 a 72 horas, preferencialmente de 50 a 70 horas.

Os solventes são, por exemplo, éteres tais como 1,2-dimetoxietano, dioxano, glicol-dimetil-éter ou dietilenoglicol-dimetil-éter, hidrocarbonetos tais como benzeno, xileno ou tolueno, ou outros solventes tais como isobutironitrila, acetonitrila ou dimetilsulfóxido; acetonitrila é preferida.

A esterificação no terceiro estágio ocorre, por exemplo, pela

reação do ácido com ácido sulfúrico em metanol ou em um outro álcool sob refluxo, sob pressão atmosférica, por, por exemplo, de 12 a 48 horas, preferencialmente por de 20 a 30 horas.

Em adição, o presente invento compreende um método para a racemização de (C₁-C₄)-alquil-(R)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il]acetato, caracterizado pelo fato que:

- o éster alquila é reagido com uma base em um solvente inerte.

É preferido um método para a racemização de metil-(R)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il]acetato, caracterizado pelo fato que:

- o éster metila é reagido com uma base em um solvente inerte.

A reação ocorre numa faixa de temperatura de 40°C até a temperatura de refluxo do solvente, preferencialmente sob refluxo do solvente, sob pressão atmosférica, dentro de, por exemplo, 5 a 48 horas, preferencialmente dentro de 12 a 24 horas.

As bases são, por exemplo, bases orgânicas nitrogenadas tais como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) ou tetrametilguanidina; DBU é preferida.

Os solventes inertes são, por exemplo, hidrocarbonetos tais como benzeno, xileno ou tolueno, ou outros solventes tais como isobutironitrila; a isobutironitrila é preferida.

Os compostos descritos no contexto do método do presente invento também podem estar presentes na forma de seus sais, solvatos ou solvatos dos sais.

Os compostos descritos no contexto do método do presente invento, dependendo de sua estrutura, podem existir em formas estereoisoméricas (enantiômeros, diastereômeros). O método do presente invento portanto compreende também a preparação e uso dos enantiômeros ou diastereômeros e de suas respectivas misturas. Os constituintes estereoisomericamente uniformes podem ser isolados de tais misturas de enantiômeros e/ou diastereômeros de forma conhecida pelos técnicos da área.

Os compostos descritos no contexto do método do presente invento também podem, dependendo de sua estrutura, estar presentes na forma de seu tautômero.

Os sais preferidos no contexto do presente invento são os sais fisiologicamente aceitáveis dos compostos empregados e preparados no método do presente invento.

Os sais fisiologicamente aceitáveis dos compostos empregados e preparados no método do presente invento compreendem os sais de adição de ácido de ácidos minerais, ácidos carboxílico e ácido sulfônico, p.ex., sais de ácido hidrolórico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfônico, ácido etanosulfônico, ácido toluenosulfônico, ácido benzenosulfônico, ácido naftalenodisulfônico, ácido acético, ácido propiônico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maléico e ácido benzóico.

Os sais fisiologicamente aceitáveis dos compostos empregados e preparados no método do presente invento também compreendem os sais das bases usuais, tais como, por meio de exemplo e preferencialmente, os sais de metais alcalinos (p.ex., sais de sódio e sais de potássio), sais de metais alcalino-terrosos (p.ex., sais de cálcio e sais de magnésio) e sais de amônio, derivados de amônia ou de amins orgânicas tendo de 1 a 16 átomos de carbono, tais como, por meio de exemplo e preferencialmente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibenzilamina, N-metilmorfolina, dihidroabietilamina, arginina, lisina, etilenodiamina e metilpiperidina.

Os solvatos no contexto do presente invento se referem àquelas formas dos compostos empregados e preparados no método do presente invento que, no estado sólido ou líquido, formam um complexo por coordenação com as moléculas do solvente. Os hidratos são uma forma especial de solvatos, em que a coordenação ocorre com a água.

No contexto do presente invento, racêmico significa que os compostos não estão presentes numa forma enantiomericamente pura, i.e., os compostos estão presentes como misturas dos enantiômeros (R) e (S). A razão de enantiômero (S) para o enantiômero (R) é variável. Uma mistura de enantiômero (S) para enantiômero (R) de 1:1 é preferida.

No contexto do presente invento, os substituintes tem o seguinte significado, a menos que especificado de outra forma:

Alquila per se e "alc" e "alquil" em alcóxi, alquilamino, alquiltio, alquilcarbonil, alquilsulfonil, alcoxicarbonil e alquilaminosulfonil representa um radical alquila linear ou ramificado geralmente tendo de 1 a 6 ("C₁-C₆ alquila"), preferencialmente de 1 a 4, particularmente preferencialmente de 1 a 3 átomos de carbono, por meio de exemplo e preferencialmente, metila, etila, n-propila, isopropila, t-butila, n-pentila e n-hexila.

Alcóxi, por meio de exemplo e preferencialmente, representa metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, t-butóxi, n-pentóxi e n-hexóxi.

Alquilamino representa um radical alquilamino tendo um ou

dois substituintes alquila (escolhidos independentemente um do outro) por meio de exemplo e preferencialmente metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, t-butilamino, n-pentilamino, n-hexilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-isopropil-N-n-propilamino, N-t-butil-N-metilamino, N-etil-N-n-pentilamino e N-n-hexil-N-metilamino. C₁-C₃-alquilamino, por exemplo, representa um radical monoalquilamino tendo de 1 a 3 átomos de carbono, ou um radical dialquilamino tendo de 1 a 3 átomos de carbono por cada substituinte alquila.

Alquiltio, por meio de exemplo e preferencialmente, representa metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, t-butiltio, n-pentiltio e n-hexiltio.

Alquilcarbonil, por meio de exemplo e preferencialmente, representa metilcarbonil, etilcarbonil, n-propilcarbonil, isopropilcarbonil, t-butilcarbonil, n-pentilcarbonil e n-hexilcarbonil.

Alquilsulfonil, por meio de exemplo e preferencialmente, representa metilsulfonil, etilsulfonil, n-propilsulfonil, isopropilsulfonil, t-butilsulfonil, n-pentilsulfonil e n-hexilsulfonil.

Alcoxycarbonil, por meio de exemplo e preferencialmente, representa metoxycarbonil, etoxycarbonil, n-propoxycarbonil, isopropoxycarbonil, t-butoxycarbonil, n-pentoxycarbonil e n-hexoxycarbonil.

Alquilaminosulfonil representa um radical alquilaminosulfonil tendo um ou dois substituintes alquila (escolhidos independentemente um do outro) por meio de exemplo e preferencialmente metil-aminosulfonil, etilaminosulfonil, n-propilaminosulfonil, isopropilaminosulfonil, t-butilaminosulfonil, n-pentilaminosulfonil, n-hexilaminosulfonil, N,N-dimetilaminosulfonil, N,N-dietilaminosulfonil, N-etil-N-metilaminosulfonil, N-metil-N-n-propilaminosulfonil, N-isopropil-N-n-propilaminosulfonil, N-t-butil-N-metilaminosulfonil, N-etil-N-n-pentilaminosulfonil e N-n-hexil-N-metilaminosulfonil. C₁-C₃-alquilaminosulfonil, por exemplo, representa um radical monoalquilaminosulfonil tendo de 1 a 3 átomos de carbono ou um radical dialquilaminosulfonil tendo de 1 a 3 átomos de carbono cada um por substituinte alquila. C₁-C₃-Alquilaminosulfonil, por exemplo, representa um radical monoalquilaminosulfonil tendo de 1 a 3 átomos de carbono ou um radical dialquilaminosulfonil tendo de 1 a 3 átomos de carbono cada um por substituinte alquila.

Aril representa um radical aromático mono- ou bicíclico, carbocíclico usualmente tendo de 6 a 10 átomos de carbono; por meio de exemplo e preferencialmente fenil e naftil.

Halogênio representa flúor, cloro, bromo e iodo. O presente invento é descrito abaixo por meio de exemplos preferidos não limitativos e exemplos comparativos. Se não for indicado de outra forma, todos os dados quantitativos se referem a percentagens em peso.

Formas de realização de exemplo.

Índice de abreviação:

	ACN	acetonitrila
	API-ES-pos.	ionização a pressão atmosférica, electrospray, positiva (em MS)
5	API-ES-neg.	ionização a pressão atmosférica, electrospray, negativa (em MS)
	ca.	cerca
	Cl, NH ₃	ionização química (com amônia)
	conc.	concentrado
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
10	DMAP	4-(dimetilamino)piridina
	DMSO	dimetilsulfóxido
	ESTD	padronização externa
	h	hora(s)
	HPLC	cromatografia líquida de alta pressão
15	MIBK	metil-isobutil-cetona
	min.	minutos
	MS	espectroscopia de massa
	RMN	espectroscopia de ressonância magnética nuclear
	R _T	tempo de retenção (em HPLC)
20	VDO	forno de secagem em vácuo

Métodos Gerais HPLC:

Método 1 (HPLC): Instrumento: HP 1050 com detecção de múltiplos comprimentos de onda; coluna: Phenomenex-Prodigy ODS (3) 100A, 150 mm x 3 mm, 3 µm; eluente A: (1.0 g de KH₂PO₄ + 1.0 mL de H₃PO₄) / L de água, eluente B: acetoneitrila; gradiente: 0 min 10% B, 25 min 80% B, 35 min 80% B; fluxo: 0.5 mL/min; temp.: 45°C; detecção UV: 210 nm.

Método 2 (HPLC): Instrumento: HP 1050 com detecção de comprimentos de onda variável; coluna: Chiral AD-H, 250 mm x 4.6 mm, 5 µm; eluente A: n-heptano + 0.2% dietilamina, eluente B: isopropanol + 0.2% dietilamina; gradiente: 0 min 12.5% B, 30 min 12.5% B; fluxo: 1 mL/min; temp.: 25°C; detecção UV: 250 nm.

Para o enantiômero S, são relatados valores de e.e. positivos, para o enantiômero R, são relatados valores de e.e. negativos.

Método 3 (HPLC): Instrumento: HP 1050 com detecção variável de comprimentos de onda; coluna: Chiral AD-H, 250 mm x 4.6 mm, 5 µm; eluente A: n-heptano + 0.2% dietilamina, eluente B: isopropanol + 0.2% dietilamina; gradiente: 0 min 25% B, 15 min 25% B; fluxo: 1 mL/min; temp.: 30°C; detecção UV: 250 nm.

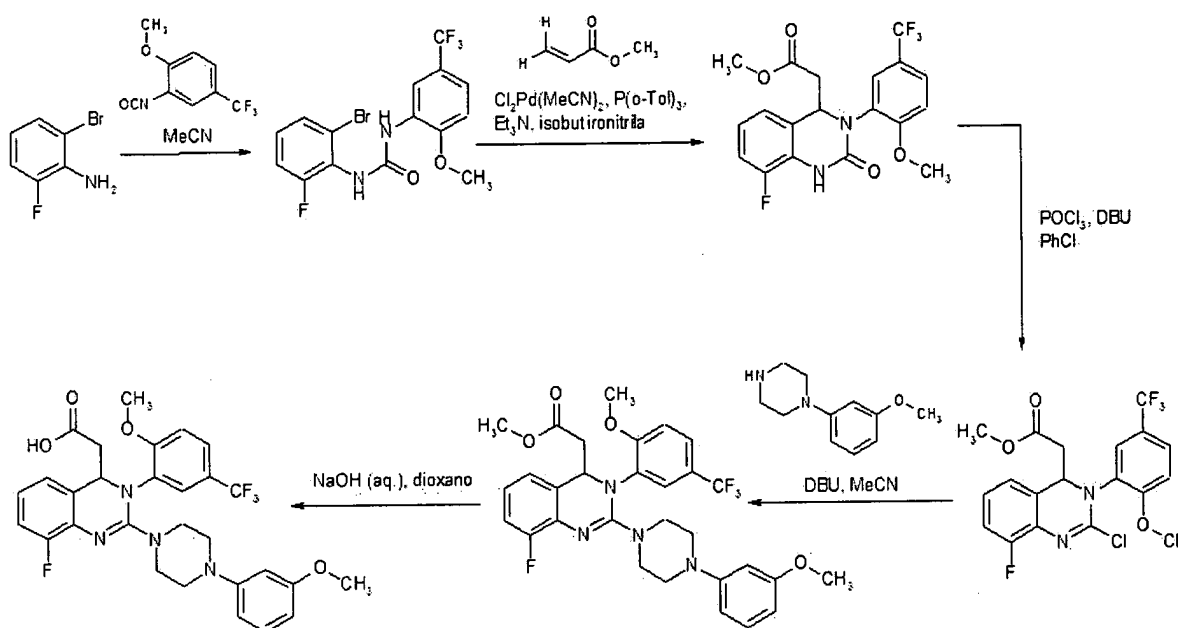
Para o enantiômero S, são relatados valores de e.e. positivos, para o enantiômero R, são relatados valores de e.e. negativos.

Método 4 (HPLC): Instrumento: HP 1100 com detecção de comprimentos de onda variável; coluna: Phenomenex-Prodigy C8, 150 mm x 3 mm, 5 µm; eluente A: (1.36 g de KH_2PO_4 + 1.15 g de 85% H_3PO_4) / L de água, eluente B: acetonitrila; gradiente: 0 min 10% B, 20 min 80% B, 30 min 80% B; fluxo: 0.5 mL/min; temp.: 40°C; detecção UV: 210 nm.

Os rendimentos relatados não estão corrigidos em termos de conteúdo.

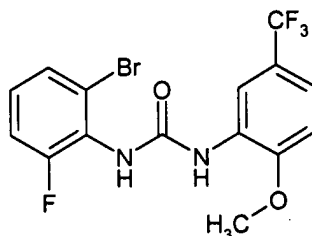
Esquema 5:

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



Exemplo 1

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



Isocianato de 2-metoxi-5-trifluorometilfenil (274,3 g) foi dissolvido em acetonitrila (1 L), e então 2-bromo-6-fluoroaniline (200 g) foi adicionado e lavado com acetonitrila (50 mL). A solução límpida resultante foi agitada sob refluxo (ca. 85°C) por 38 h, então foi concentrada em vácuo a 40°C até um magma viscoso. O sólido foi coletado por filtração com sucção, lavado com acetonitrila (260 mL, resfriada a 0-5°C) e secado de um dia para o outro a 45°C no VDO usando nitrogênio de arrasto. Um total

de 424.3 g de N-(2-bromo-6-fluorofenil)-N'-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]uréia foi assim obtido como um sólido, correspondendo a 99.2% da teoria.

RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 8.93 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.52 (d, 3J = 2,3, 2H), 7.55 (d, 2J = 7.7, 1H), 7.38-7.26 (m, 3H), 7.22 (d, 2J = 8.5, 1H), 4.00 (s, 3H) ppm;

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

HPLC (método 1): R_T = 22.4 e 30.6 min.

Exemplo 2

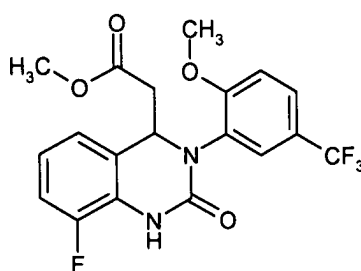
N-(2-Bromo-6-fluorofenil)-N'-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]uréia (síntese alternativa)

Isocianato de 2-metoxi-5-trifluorometilfenila (1.19 kg) foi fundido em cerca de 35°C e dissolvido em acetonitrila (4.2 L), então 2-bromo-6-fluoroaniline (870 g) foi adicionada e lavada com acetonitrila (380 mL). A solução límpida resultante foi agitada a 74-88°C por 45 h, então concentrada em vácuo (200 mbar) a 50°C até resultar num magma viscoso (quantidade de destilado 4.4 L). Este foi diluído a temperatura ambiente com diisopropil-éter (1.5 L), o sólido foi coletado por filtração por sucção, lavado com diisopropil-éter (1.15 L) e secado até peso constante (24 h) a 45°C no VDO usando nitrogênio de arrasto. Um total de 1.63 kg de N-(2-bromo-6-fluorofenil)-N'-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]uréia foi assim obtido como um sólido, correspondendo a 87.5% da teoria.

HPLC (método 1): R_T = 22.6 e 30.8 min.

Exemplo 3

Metil-{8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-4-il}acetato



N-(2-Bromo-6-fluorofenil)-N'-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-uréia (300 g) foi suspensa em isobutironitrila (1.2 L) sob uma atmosfera de nitrogênio, então trietilamina (210 mL), bis(acetonitrila)dicloropaládio (7.5 g), tris-(o-tolil)fosfina (18.0 g) e acrilato de metila (210 mL) foram adicionados nesta ordem. A suspensão resultante foi agitada sob refluxo (ca. 102°C) por 16 h e então resfriada até a temperatura ambiente. Água (1.2 L) foi adicionada e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 h, o sólido foi então coletado por filtração com sucção e lavado com água/metanol (1:1, 300 mL) e acetonitrila (100 mL). O resíduo foi secado de um dia para o outro a 45°C no VDO usando nitrogênio de arrasto. Um total de 208 g de metil-{8-fluoro-3-[2-metoxi-5-

(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il}acetato foi assim obtido como um sólido, correspondendo a 68.5% da teoria.

RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 9.73 (s, 1H), 7.72 (d, ²J = 7.3, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.33 (d, ²J = 9.3, 1H), 7.15 (dd, ²J = 9.6, 2J = 8.6, 1H), 7.01 (d, ²J = 7.3, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 5.16 (t, ²J = 5.9, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.81 (dd, ²J = 15.4, ²J = 5.8, 1H), 2.62 (dd, ²J = 15.4, ²J = 6.3, 1H) ppm;

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

HPLC (método 1): R_T = 19.3 min; Pd (ICP): 16 000 ppm.

Exemplo 4

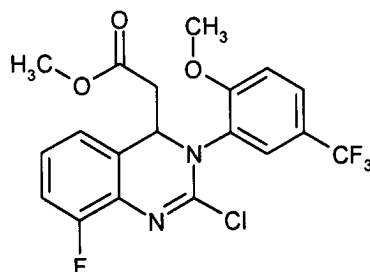
Metil-{8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il}acetato (síntese alternativa)

N-(2-Bromo-6-fluorofenil)-N'-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-uréia (2.5 kg) foi suspenso em isobutironitrila (9 L) sob uma atmosfera de nitrogênio, então trietilamina (1.31 kg), bis(acetonitrila)dicloropaládio (64.9 g), tris(o-tolil)fosfina (149 g) e metil acrilato (1.59 kg) foram adicionados nesta ordem. A suspensão resultante foi agitada a 90-100°C por 22 h, então resfriada à temperatura ambiente. Água (9 L) foi adicionada e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 h, o sólido foi então coletado por filtração com sucção e lavado com água/metanol (1:1, 2.5 L) e acetonitrila (850 mL). O resíduo foi secado de um dia para o outro a 45°C no VDO até peso constante (21 h) usando nitrogênio de arrasto. Um total de 1.90 kg de metil {8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il}acetato foi assim obtido como um sólido, correspondendo a 74.9% da teoria.

HPLC (método 1): RT = 19.4 min.

Exemplo 5

Metil-{2-cloro-8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato / cloração



Uma solução de 2.84 kg de metil-{8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il}acetato em 14.8 L de clorobenzeno foi aquecida até refluxo e o solvente foi destilado até que a água não se separasse mais. A mistura foi resfriada até 120°C. 3.17 kg de oxicloreto de fósforo foram adicionados no decurso de 10 min, e subsequente 2.10 kg de DBU foram

adicionados dentro de mais 10 min. A mistura foi aquecida em refluxo por 9 horas.

Para o desenvolvimento, a mistura foi resfriada até 40°C, agitada de um dia para o outro e o conteúdo do vaso foi adicionado em 11.4 L de água que foi previamente ajustada para 40°C. Durante a adição, uma temperatura interna de 40-45°C deveria ser mantida. A mistura foi deixada a resfriar até a temperatura ambiente, 11.4 L de diclorometano foram adicionados, a mistura foi filtrada através de uma placa de filtro Seitz e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com 11.4 L de água, 11.4 L de uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e novamente com 11.4 L de água. A fase orgânica foi concentrada em vácuo num evaporador rotatório e o resíduo que sobrou (2.90 kg) foi empregado no próximo estágio sem tratamento adicional.

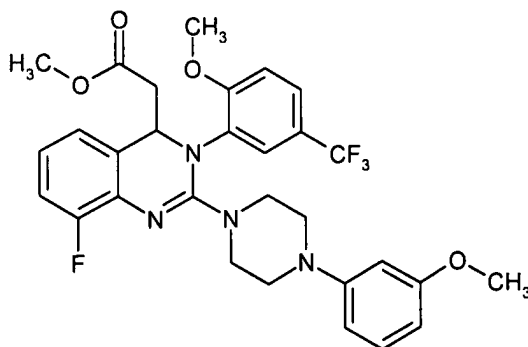
RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 7.93-7.82 (m, 2H), 7.38 (d, ²J = 8.9, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.97-6.91 (m, 1H), 5.45 e 5.29 (m e t, ²J = 5.4, 1H), 3.91 e 3.84 (2s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.0-2.6 (m, 2H) ppm;

MS (CI, NH₃): m/z = 431 [(M+H)⁺, 100%];

HPLC (método 1): R_T = 23.5 min; valor típico de Pd (ICP): 170 ppm.

Exemplo 6

Metil-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato / aminação



Metil-{2-cloro-8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato (52.5 g) foi dissolvido em 1,4-dioxano (100 mL), 3-metoxifenilpiperazina (25.8 g) e DBU (20.4 g) foram então adicionados a temperatura ambiente, pelo que a temperatura aumentou. A mistura foi agitada em refluxo por 22 h, então resfriada à temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (500 mL) e água (200 mL) e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com 0.2N ácido hidrocloreico (três vezes 100 mL) e água (200 mL), secada sobre sulfato de sódio e concentrada em um evaporador rotatório. Um total de 62.5 g de metil-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato foi assim obtido como uma espuma solidificada, que foi reagida como produto

bruto sem purificação adicional.

HPLC (método 1): R_T = 16.6 min.

Exemplo 7

Metil-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato / cloração + aminação de uma vez

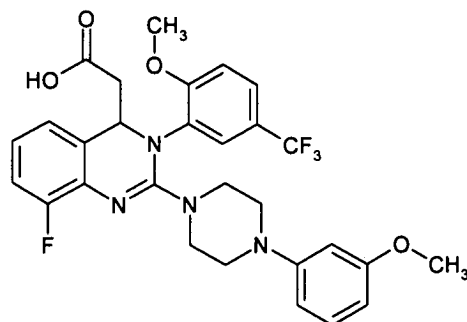
Metil-{8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-

1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-4-il}acetato (50.0 g) foi provido em clorobenzeno (300 mL), então clorobenzeno foi parcialmente destilado (50 mL). A mistura foi resfriada até 120°C, DBU (36.9 g) foi adicionado, então oxicloreto de fósforo (33.4 mL) foi adicionado a 120-128°C no decurso de 10 min. A mistura foi agitada em refluxo (ca. 130°C) por 9 h. subseqüentemente, a mistura foi resfriada até 40°C, lentamente a 40-45°C água (200 mL) foi adicionada, a mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e diluída com diclorometano (200 mL), extraída com agitação e as fases foram então separadas. A fase orgânica foi lavada com água (200 mL), uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (200 mL) e novamente água (200 mL), secada sobre sulfato de sódio, concentrada em um evaporador rotatório e então secada a 50°C sob alto vácuo. O resíduo (48.1 g) foi dissolvido em clorobenzeno (20 mL), a solução foi então diluída com 1,4-dioxano (80 mL) e 3-metoxifenilpiperazina (23.6 g) e DBU (18.7 g) foram adicionados a temperatura ambiente, pelo que a temperatura aumentou. A mistura foi agitada em refluxo por 22 h, então resfriada à temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (500 mL) e água (200 mL) e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com 0.2N ácido hidrocloreico (três vezes 100 mL) e água (200 mL), secada sobre sulfato de sódio e concentrada em um evaporador rotatório. Um total de 55.6 g de metil-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato foi assim obtido como uma espuma solidificada, que foi reagida como o produto bruto sem purificação adicional.

HPLC (método 1): R_T = 16.2 min.

Exemplo 8

ácido (±)-{8-Fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético / hidrólise do racemato

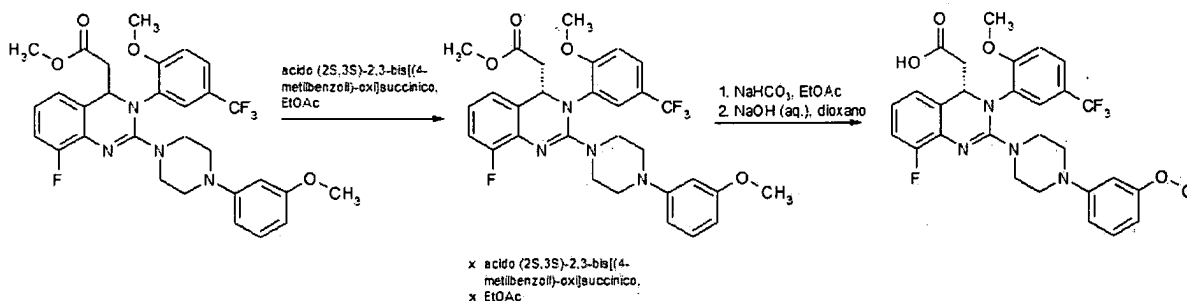


Metil-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato (64 g) foi dissolvido em 1,4-dioxano (450 mL) e uma solução 1N de hidróxido de sódio (325 mL) e agitada a temperatura ambiente por 2 h, então um pouco do solvente (400 mL) foi destilado a 30°C em vácuo. subseqüentemente, tolueno (300 mL) foi adicionado e as fases foram separadas. A fase aquosa foi lavada com tolueno (duas vezes 150 mL), então as fases orgânicas combinadas foram extraídas novamente com a solução 1N de hidróxido de sódio (50 mL). O pH das fases aquosas combinadas foi ajustado para 7.5 usando 2N ácido hidrocloreto (ca. 150 mL), então MIBK (150 mL) foi adicionado. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída novamente com MIBK (150 mL), então as fases MIBK combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e concentradas a 45°C. Um total de 64 g de ácido (±)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético foi assim obtido em rendimento quantitativo como um sólido amorfo.

HPLC (método 1): $R_T = 14.9$ min.

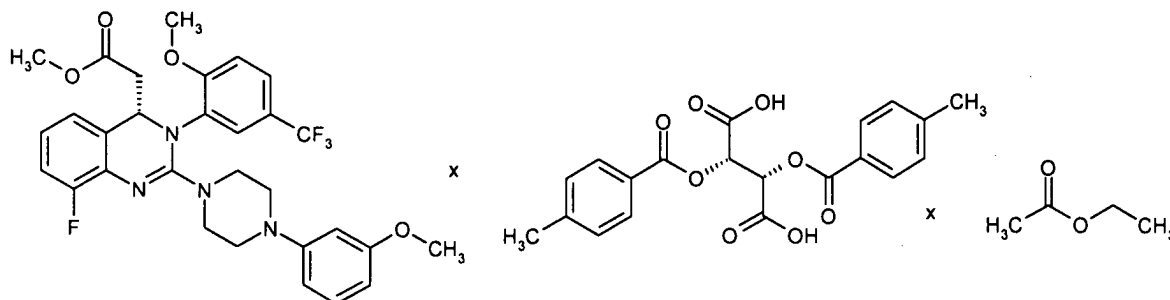
Esquema 6:

Separação dos enantiômeros de metil-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato



Exemplo 9

ácido (2S,3S)-2,3-Bis[(4-metilbenzoi)oxi]succínico – metil-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato (1:1-sal) / cristalização



Metil-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-

5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato (62.5 g, produto bruto) foi dissolvido em acetato de etila (495 mL) e filtrado. Ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico (42.0 g) foi adicionado ao filtrado, a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 min, então semeada com ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]-succínico – metil-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato (1:1 sal) (165 mg) e agitada a temperatura ambiente por 3 dias, subsequente resfriada até 0-3°C e agitada por mais 3 h. A suspensão foi coletada por filtração com sucção e lavada com acetato de etila frio (0-10°C, 35 mL). Os cristais foram secados a 40°C por 18 h no VDO usando nitrogênio de arrasto. Um total de 37.1 g do sal foi assim obtido como um sólido, correspondendo a 30.4% da teoria sobre os três estágios (cloração, aminação e cristalização) com base no racemato, ou 60.8% com base no enantiômero S resultante.

RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 7.90 (d, ²J = 7.8, 4H), 7.56 (d, ²J = 8.3, 1H), 7.40 (d, ²J = 7.8, 4H), 7.28-7.05 (m, 4H), 6.91-6.86 (m, 2H), 6.45 (d, ²J = 8.3, 1H), 6.39-6.36 (m, 2H), 5.82 (s, 2H), 4.94 (m, 1H), 4.03 (q, ²J = 7.1, 2H), 3.83 (brs, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.47-3.36 (m, 8H e água, 2H), 2.98-2.81 (m, 5H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.41 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.18 (t, ²J = 7.2, 3H) ppm;

HPLC (método 1): R_T = 16.6 e 18.5 min.

Exemplo 10

ácido (2S,3S)-2,3-Bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico – metil {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato (1:1 sal) / recristalização

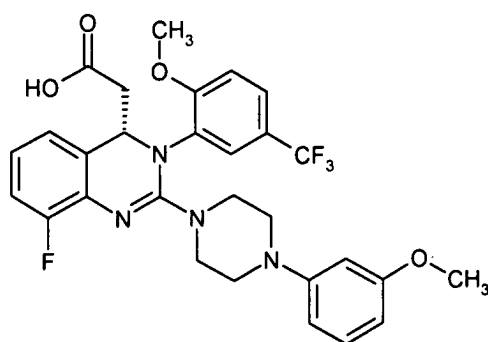
Ácido (2S,3S)-2,3-Bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico – metil-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato (1:1 sal) (36.8 g) foram suspensos em acetato de etila (370 mL) e dissolvidos por aquecimento em refluxo (77°C). A mistura foi lentamente resfriada à temperatura ambiente. A cristalização espontânea ocorreu no decurso do resfriamento. A suspensão foi agitada a RT por 16 h, subsequente resfriada até 0-5°C e agitada por mais 3 h. A suspensão foi coletada por filtração com sucção e lavada com acetato de etila frio (0-10°C, duas vezes 15 mL). Os cristais foram secados a 45°C por 18 h no VDO usando nitrogênio de arrasto. Um total de 33.6 g do sal foi assim obtido como um sólido, correspondendo a 91.3% da teoria.

HPLC (método 1): R_T = 16.9 e 18.8 min.;

HPLC (método 3): 99.9% e.e.

Exemplo 11

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



Ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico – metil-
 {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-
 dihidroquinazolin-4-il}acetato (1:1 sal) (10.1 g, contendo 14 ppm de Pd) foram suspensos
 em acetato de etila (100 mL) e agitados com uma solução aquosa saturada de
 5 bicarbonato de sódio (100 mL) até ambas as fases se tornarem límpidas. As fases foram
 separadas e a fase orgânica foi concentrada em um evaporador rotatório. O resíduo foi
 dissolvido em 1,4-dioxano (100 mL) e uma solução 1N de hidróxido de sódio (31.2 mL) e
 agitada a temperatura ambiente por 3 h. subseqüentemente, o pH foi ajustado para 7.5
 usando 1N ácido hidrocloreto (ca. 17 mL), MIBK (80 mL) foi adicionado, e o pH foi então
 10 reajustado para 7.0 usando 1N ácido hidrocloreto (ca. 2 mL). As fases foram separadas, e
 a fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi dissolvido
 em etanol (40 mL) e concentrado, então novamente dissolvido em etanol (40 mL) e
 concentrado e secado a 50°C sob alto vácuo. A espuma solidificada foi secada a 45°C
 por 18 h no VDO usando nitrogênio de arrasto. Um total de 5.05 g de ácido (S)-{8-fluoro-
 15 2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-
 il}acético foi assim obtido como um sólido amorfo, correspondendo a 85.0% da teoria.

RMN ¹H (300 MHz, d₆-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-
 20 3.38 (m, 4H), 2.96-2.75 (m, 5H), 2.45-2.40 (m, 1H) ppm;

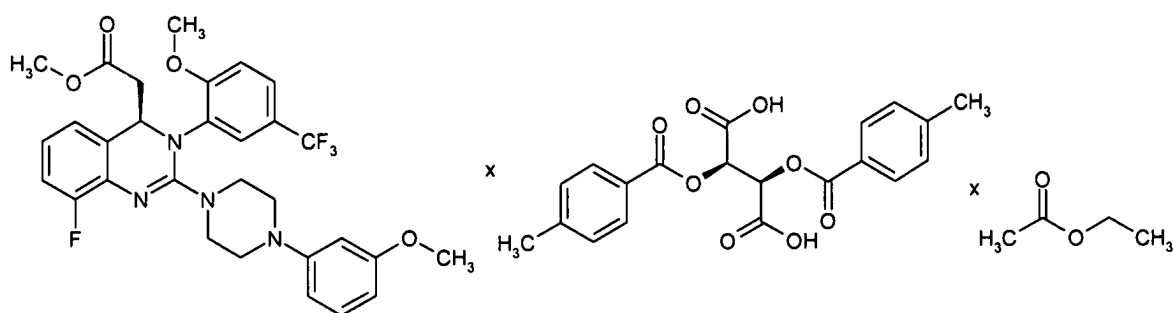
MS (API-ES-neg.): m/z = 571 [(M-H), 100%];

HPLC (método 1): R_T = 15.1 min;

HPLC (método 2): 99.8% e.e.; Pd (ICP): <1 ppm.

Exemplo 12

25 ácido (2R,3R)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico – metil-{8-fluoro-2-[4-(3-
 metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-
 il}acetato (1:1 sal) / cristalização do isômero R a partir do líquido-mãe



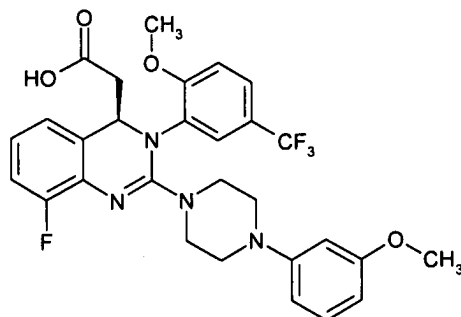
O líquido-mãe da cristalização de ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico – metil-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il]acetato (1:1 sal) em uma escala de 279 g foi agitado com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1.5 L), as fases foram separadas e a fase orgânica foi agitada com uma solução aquosa semi-saturada de bicarbonato de sódio (1.5 L). As fases foram separadas, e a fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada em um evaporador rotatório. O resíduo (188.4 g) foi dissolvido em acetato de etila (1.57 L), então o ácido (2R,3R)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico (121.7 g) foi adicionado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 10 min. subseqüentemente, a mistura foi semeada com ácido (2R,3R)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico – metil-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il]acetato (1:1 sal) (0.38 g) e agitada a temperatura ambiente por 18 h, subseqüentemente resfriada até 0-3°C e agitada por mais 3 h. A suspensão foi coletada por filtração com sucção e lavada com acetato de etila frio (0-10°C, 500 mL). Os cristais foram secados a 40°C por 18 h no VDO usando nitrogênio de arrasto. Um total de 160 g do sal foi assim obtido como um sólido.

HPLC (método 1): R_T = 16.6 e 18.5 min.;

HPLC (método 3): -99.0% e.e.

Exemplo 13

ácido (R)-{8-Fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il]acético / preparação do isômero R



Ácido (2R,3R)-2,3-Bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico – metil-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il]acetato (1:1 sal) (170 g) foram suspensos em acetato de etila (850

mL) e agitados com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (850 mL) até que ambas as fases se tornassem límpidas (ca. 5 min.). As fases foram separadas, e o solvente da fase orgânica foi substituído sob pressão atmosférica com 1,4-dioxano até uma temperatura final de 99°C (em porções um total de 2.55 L de solvente foi destilado e 2.55 L de 1,4-dioxano foram empregados). A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e agitada a temperatura ambiente por 18 h com uma solução 1N de hidróxido de sódio (525 mL). subseqüentemente, o pH foi ajustado para 7.5 usando ácido hidrocloreto concentrado (ca. 35 mL), MIBK (850 mL) foi adicionado, e o pH foi então reajustado para 7.0 usando ácido hidrocloreto concentrado (ca. 10 mL). As fases foram separadas, e a fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi dissolvido em etanol (350 mL) e concentrado, então novamente dissolvido em etanol (350 mL) e concentrado a 50°C. Um total de 91.6 g de ácido (R)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético foi assim obtido como um sólido amorfo, correspondendo a 91.6% da teoria.

HPLC (método 1): $R_T = 14.8$ min.

Exemplo 14

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

Ácido (R)-{8-Fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético (50 g) foi dissolvido em acetonitrila (500 mL) e metóxido de sódio (30% em metanol, 32.4 mL) foi adicionado e a mistura foi então agitada em refluxo por 60 h. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura foi concentrada à metade em vácuo, então ajustada para pH 7.5 usando ácido hidrocloreto (20%, ca. 20 mL), MIBK (200 mL) foi adicionado e a mistura foi reajustada para pH 7 usando ácido hidrocloreto (20%). As fases foram separadas, e a fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada em um evaporador rotatório para produzir uma espuma dura. O resíduo foi dissolvido em etanol (150 mL) e concentrado, então novamente dissolvido em etanol (150 mL) e concentrado. Um total de 54.2 g de ácido (±)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético foi assim obtido como um sólido amorfo em rendimento quantitativo.

HPLC (método 1): $R_T = 14.9$ min.;

HPLC (método 4): 80.8% em peso.

Exemplo 15

Metil-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato / esterificação do racemato

Ácido (±)-{8-Fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético (54 g) foi dissolvido em

metanol (540 g), então sulfúrico ácido concentrado (7.85 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em refluxo por 26 h, então resfriada e concentrada em vácuo até cerca de um terço do volume original. Água (150 mL) e diclorometano (150 mL) foram adicionados, então as fases foram separadas. A fase orgânica foi extraída com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio (duas vezes 140 mL), secada sobre sulfato de sódio e concentrada para produzir um resíduo espumoso. Este foi dissolvido duas vezes em sucessão em etanol (150 mL cada uma) e concentrado, e subseqüentemente secado por 18 h em vácuo usando nitrogênio de arrasto. Um total de 41.6 g de metil-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato foi assim obtido como um sólido amorfo, correspondendo a 75.2% da teoria.

HPLC (método 1): $R_T = 16.8$ min.;

HPLC (método 4): 85.3% em peso;

HPLC (método 3): -8.5% e.e.

Exemplo 16

Ácido (2S,3S)-2,3-Bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico – metil-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato (1:1 sal) / cristalização do racemato esterificado

Metil-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato (41.0 g) foi suspenso em acetato de etila (287 mL), então ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico (27.5 g) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 min, então semeada com ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico – metil-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato (1:1 sal) (0.08 g). A suspensão foi agitada a RT por 16 h, subseqüentemente resfriada até 0-5°C e agitada por mais 3 h, o sólido foi então coletado por filtração com sucção e lavado com acetato de etila frio (0-10°C, quatro vezes 16 mL). Os cristais foram secados a 45°C por 18 h no VDO usando nitrogênio de arrasto. Um total de 25.4 g do sal foi assim obtido como um sólido, correspondendo to 37.4% da teoria.

HPLC (método 1): $R_T = 16.9$ e 18.8 min.;

HPLC (método 4): 99.5% em peso;

HPLC (método 3): 99.3% e.e.

Exemplo 17

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

Ácido (2S,3S)-2,3-Bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico – metil-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato (1:1 sal) (25.1 g) foram suspensos em acetato de etila (250 mL) e agitados com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (250 mL) até

que ambas as fases se tornassem lípidas. As fases foram separadas e a fase orgânica foi concentrada em um evaporador rotatório. O resíduo foi dissolvido em 1,4-dioxano (250 mL) e uma solução 1N de hidróxido de sódio (77.4 mL) e agitada a temperatura ambiente por 18 h. subseqüentemente, o pH foi ajustado para 7.5 usando 1N ácido hidrolórico (ca. 50 mL), MIBK (240 mL) foi adicionado, e o pH foi então reajustado para 7.0 usando 1N ácido hidrolórico (ca. 15 mL). As fases foram separadas, e a fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi dissolvido em etanol (90 mL) e concentrado, então novamente dissolvido em etanol (90 mL) e concentrado. A espuma solidificada foi secada a 45°C por 18 h no VDO usando nitrogênio de arrasto. Um total de 12 g de ácido (S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético foi assim obtido como um sólido amorfo, correspondendo a 81.2% da teoria.

HPLC (método 1): $R_T = 15.1$ min;

HPLC (método 2): 97.5% e.e.; Pd (ICP): <20 ppm.

Método alternativo para a racemização:

Exemplo 18

Ácido (±)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético / hidrólise do isômero R concentrado a partir do líquido-mãe após a cristalização

O líquido-mãe de uma cristalização de ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico – metil-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato (1:1 sal) numa escala de 207 g foi agitado com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (500 mL), as fases foram separadas e a fase orgânica foi agitada com uma solução aquosa semi-saturada de bicarbonato de sódio (500 mL). As fases foram separadas, e a fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada em um evaporador rotatório. O resíduo foi dissolvido em etanol (500 mL) e concentrado em um evaporador rotatório para produzir uma espuma dura. Esta foi dissolvida em 1,4-dioxano (1,6 L) e uma solução 1N de hidróxido de sódio (1.04 L) e agitada a temperatura ambiente por 18 h, então tolueno (1.5 L) foi adicionado e as fases foram separadas. A fase aquosa foi ajustada de pH 14 para pH 8 usando ácido hidrolórico (20%, ca. 155 mL), então MIBK (1.25 L) foi adicionado e a mistura foi reajustada para pH 7 usando ácido hidrolórico (20% ca. 25 mL). As fases foram separadas, e a fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada em um evaporador rotatório para produzir uma espuma dura. Esta foi secada a 45°C por 18 h no VDO usando nitrogênio de arrasto. Um total de 150 g de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético foi assim obtido como uma mistura (R/S) como um sólido amorfo.

HPLC (método 2): -14.6% e.e.

Exemplo 19

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

Ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético (150 g, mistura R/S com -14.6% e.e.) foi dissolvido em acetonitrila (1.5 L) e metóxido de sódio (30% em metanol, 97.2 mL) foi adicionado e a mistura foi então agitada em refluxo por 77 h. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura foi concentrada a meio volume em vácuo, e então ajustada de pH 13 a pH 7.5 usando ácido hidrocloreto (20%, ca. 80 mL), MIBK (0.6 L) foi adicionado e a mistura foi reajustada para pH 7 usando ácido hidrocloreto (20%, ca. 3 mL). As fases foram separadas, e a fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada em um evaporador rotatório para produzir uma espuma dura. O resíduo foi dissolvido em etanol (500 mL) e concentrado, então novamente dissolvido em etanol (500 mL) e concentrado, então secado por 18 h a 45°C no VDO usando nitrogênio de arrasto. Um total de 148 g de ácido (±)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético foi obtido como um sólido amorfo, correspondendo a 98.7% da teoria.

HPLC (método 2): 1.5% e.e.

Exemplo 20

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

Ácido (±)-{8-Fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético (148 g) foi dissolvido em metanol (1480 g), então sulfúrico ácido concentrado (21.5 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em refluxo por 6 h, então resfriada e concentrada em vácuo até cerca de um terço do volume original. Água (400 mL) e diclorometano (400 mL) foram adicionados, então as fases foram separadas. A fase orgânica foi extraída com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio (duas vezes 375 mL, diluída com 300 mL de água), secada sobre sulfato de sódio e concentrada para produzir um resíduo espumoso. Este foi dissolvido duas vezes em sucessão em etanol (400 mL cada uma) e concentrado, e subsequentemente secado em vácuo por 18 h usando nitrogênio de arrasto. Um total de 124 g de metil-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato foi assim obtido como um sólido amorfo, correspondendo a 81.9% da teoria.

HPLC (método 1): $R_T = 16.9$ min.;

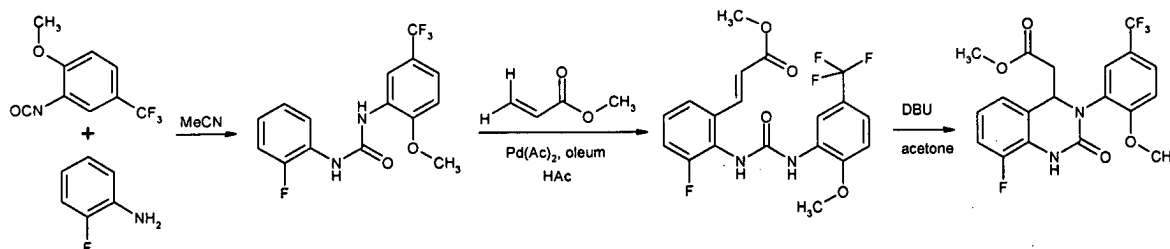
Exemplo 21

Ácido (2S,3S)-2,3-Bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico – metil-

{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il} acetato (1:1 sal) / cristalização do racemato esterificado

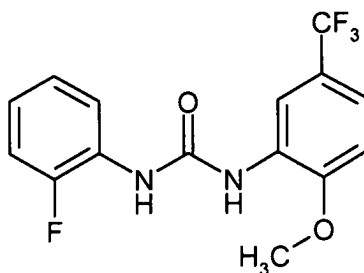
Ácido (2S,3S)-2,3-Bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico – metil-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato (1:1 sal) (123 g, -14.4% e.e.) foram suspensos em acetato de etila (861 mL) e filtrados, então ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico (82.5 g) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 min, então semeada com ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico – metil-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato (1:1 sal) (0.24 g). A suspensão foi agitada a RT por 4 dias, subsequêntemente concentrada até cerca de 600 mL e novamente semeada com ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico – metil-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato (1:1 sal) (0.24 g). A suspensão foi agitada a RT por 1 semana, resfriada até 0-5°C e agitada por mais 3 h, o sólido foi então coletado por filtração com sucção e lavado com acetato de etila frio (0-10°C, 4 x 40 mL). Os cristais foram secados a 45°C por 18 h no VDO usando nitrogênio de arrasto. Um total de 11.8 g do sal foi assim obtido como um sólido, correspondendo a 5.8% da teoria.

Esquema 7:



Exemplo 22

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



Isocianato de 2-metoxi-5-trifluorometilfenil (1057.8 g) foi dissolvido em acetonitrila (4240 mL), então 2-fluoroanilina (540.8 g) foi adicionado e lavado com acetonitrila (50 mL). A solução límpida resultante foi agitada em refluxo (ca. 82°C) por 4 h, então semeada a cerca de 78°C e agitada por cerca de 15 min. A suspensão foi resfriada até 0°C, e o produto foi coletado por filtração com sucção e lavado com acetonitrila (950 mL, resfriado até 0-5°C). O produto foi secado de um dia

para o outro a 45°C em um forno de secagem em vácuo usando nitrogênio de arrasto. Um total de 1380.8 g de N-(2-fluorofenil)-N'-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]uréia foi assim obtido como um sólido, correspondendo a 86.4% da teoria.

RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO): δ = 9.36 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.55 (d, 1.7Hz, 1H), 8.17 (t, 8.2Hz, 1H), 7.33 (d, 8.5Hz, 1H), 7.20 – 7.26 (m, 2H), 7.14 (t, 7.6Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 3.97 (s, 3H) ppm;

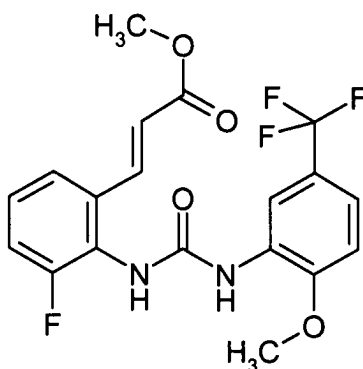
MS (API-ES-pos.): m/z = 329 [(M+H)⁺, 100%];

HPLC: R_T = 48.7 min.

Instrumento: HP 1100 com detecção de múltiplos comprimentos de onda; coluna: Phenomenex-Prodigy ODS (3) 100A, 150 mm x 3 mm, 3 μm; eluente A: (1.36 g de KH₂PO₄ + 0.7 mL de H₃PO₄) / L de água, eluente B: acetonitrila; gradiente: 0 min 20% B, 40 min 45% B, 50 min 80% B, 65 min 80% B; fluxo: 0.5 mL/min; temp.: 55°C; detecção UV: 210 nm.

Exemplo 23

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



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

(0.225 kg) foi dissolvida em acético ácido (6.75 L) e acetato de paládio (30.3 g) foi adicionado. Oleum 65% (247.5 g) foi então adicionado e acrilato de metila (90 g) foi subsequentelemente adicionado. A solução foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. subsequentelemente, acético ácido (3740 g) foi destilado a cerca de 30°C e cerca de 30 mbar. Água (2.25 L) foi adicionada à suspensão e a mistura foi agitada por cerca de 1 hora. O produto foi coletado por filtração com sucção, lavado duas vezes com água (0.5 L) e secado a 50°C de um dia para o outro no forno de secagem em vácuo usando nitrogênio de arrasto. Um total de 210.3 g de (2E)-3-{3-fluoro-2-[[[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino}fenil}acrilato de metila foi assim obtido como um sólido, correspondendo a 72.2% da teoria.

RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 9.16 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.45 (d, 1.7Hz, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.22 (d, 8.6Hz, 1H), 6.70 (d, 16Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.71 (s, 3H) ppm;

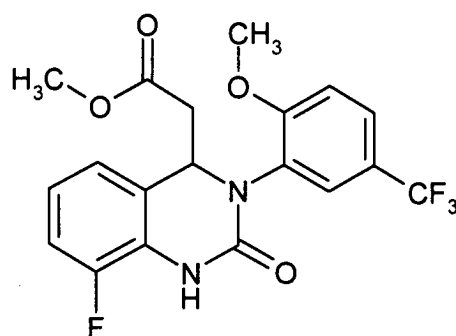
MS (API-ES-pos.): $m/z = 429.9 [(M+NH_4)^+]$; $412.9 [(M+H)^+]$

HPLC : $R_T = 46.4$ min.

Instrumento: HP 1100 com detecção de múltiplos comprimentos de onda; coluna: Phenomenex-Prodigy ODS (3) 100A, 150 mm x 3 mm, 3 μ m; eluente A: (1.36 g KH_2PO_4 + 0.7 mL H_3PO_4) / L de água, eluente B: acetonitrila; gradiente: 0 min 20% B, 40 min 45% B, 50 min 80% B, 65 min 80% B; fluxo: 0.5 mL/min; temp.: 55°C; detecção UV: 210 nm.

Exemplo 24

Metil-{8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il}acetato



(2E)-3-{3-fluoro-2-[[[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-amino]-carbonil]amino]fenil}acrilato de metila (50 g) foi suspenso em acetona (1.2 L) e 1,8-diazobiciclo[5.4.0]undec-7-eno (3.7 g) foi adicionado. A suspensão foi aquecida em refluxo (cerca de 56°C) e agitada por 4 h. A solução límpida resultante foi filtrada a quente através de um kieselguhr (5 g). O kieselguhr foi lavado com acetona morna (100 mL). subseqüentemente, a acetona (550 g) foi destilada. A suspensão resultante foi resfriada até 0°C no decurso de 3 h e agitada. O produto foi coletado por filtração com sucção, lavado duas vezes com acetona fria (50 mL) e secado a 45°C de um dia para o outro no forno de secagem em vácuo usando nitrogênio de arrasto. Um total de 44.5 g de metil-{8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il}acetato foi assim obtido como um sólido, correspondendo a 89% da teoria.

RMN 1H (300 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 9.73$ (s, 1H), 7.72 (d, $^2J = 7.3$, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.33 (d, $^2J = 9.3$, 1H), 7.15 (dd, $^2J = 9.6$, $^2J = 8.6$, 1H), 7.01 (d, $^2J = 7.3$, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 5.16 (t, $^2J = 5.9$, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.81 (dd, $^2J = 15.4$, $^2J = 5.8$, 1H), 2.62 (dd, $^2J = 15.4$, $2J = 6.3$, 1H) ppm;

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

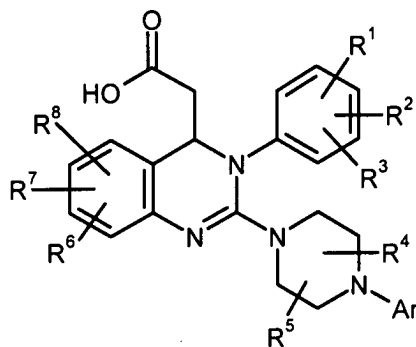
HPLC : $R_T = 37.1$ min.

Instrumento: HP 1100 com detecção de múltiplos comprimentos de onda; coluna: Phenomenex-Prodigy ODS (3) 100A, 150 mm x 3 mm, 3

μm ; eluente A: (1.36 g de KH_2PO_4 + 0.7 mL de H_3PO_4) / L de água, eluente B: acetonitrila; gradiente: 0 min 20% B, 40 min 45% B, 50 min 80% B, 65 min 80% B; fluxo: 0.5 mL/min; temp.: 55°C; detecção UV: 210 nm.

Reivindicações

1. "Método para a preparação de um composto", o composto de fórmula (I)



em que:

Ar representa arila, em que a arila pode ser substituída com de 1 a 3 substituintes, pelo que os substituintes são escolhidos independentemente um do outro dentre o grupo que consiste de alquila, alcóxi, formila, carbóxi, alquilacarbonila, alcoxicarbonila, trifluorometila, halogênio, ciano, hidróxi, amino, alquilamino, aminocarbonila e nitro, em que a alquila pode ser substituída com de 1 a 3 substituintes, pelo que os substituintes são escolhidos independentemente um do outro dentre o grupo que consiste de halogênio, amino, alquilamino, hidróxi e arila, ou dois dos substituintes da arila, juntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um 1,3-dioxolano, um anel ciclopentano ou um anel ciclohexano e um terceiro substituinte opcionalmente presente é escolhido independentemente dentre o grupo mencionado,

R¹ representa hidrogênio, amino, alquil, alcóxi, alquilamino, alquiltio, ciano, halogênio, nitro ou trifluorometil,

R² representa hidrogênio, alquil, alcóxi, alquiltio, ciano, halogênio, nitro ou trifluorometil,

R³ representa amino, alquil, alcóxi, alquilamino, alquiltio, ciano, halogênio, nitro, trifluorometil, alquilsulfonil ou alquilaminosulfonil, ou

um dos radicais R¹, R² e R³ representa hidrogênio, alquil, alcóxi, ciano, halogênio, nitro ou trifluorometil e os outros dois, juntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um 1,3-dioxolano, um anel ciclopentano ou um anel ciclohexano,

R⁴ representa hidrogênio ou alquil,

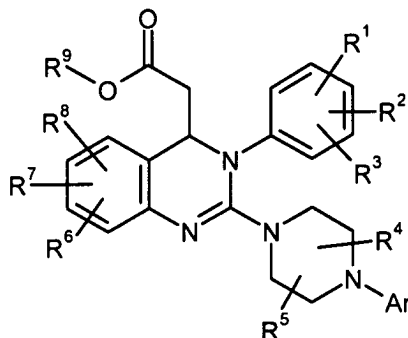
R⁵ representa hidrogênio ou alquil, ou

os radicais R⁴ e R⁵ no anel piperazina são ligados a átomos de carbono diretamente opostos um ao outro e formam uma ponte metileno que é opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos metila,

R^6 representa hidrogênio, alquil, alcóxi, alquiltio, formila, carbóxi, aminocarbonil, alquilcarbonil, alcoxycarbonil, trifluorometil, halogênio, ciano, hidróxi ou nitro,

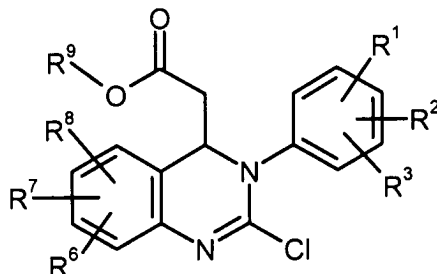
R^7 representa hidrogênio, alquil, alcóxi, alquiltio, formil, carbóxi, alquilcarbonil, trifluorometil, halogênio, ciano, hidróxi ou nitro, e

5 R^8 representa hidrogênio, alquil, alcóxi, alquiltio, formil, carbóxi, alquilcarbonil, trifluorometil, halogênio, ciano, hidróxi ou nitro,
pela hidrólise do éster de um composto de fórmula (II)



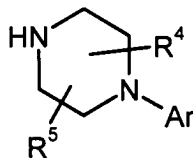
em que Ar, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 têm o significado indicado acima, e R^9 representa alquila C_1-C_4 ,

10 usando uma base ou um ácido, **caracterizado** pelo fato do composto de fórmula (II) ser preparado pela reação de um composto de fórmula (III)



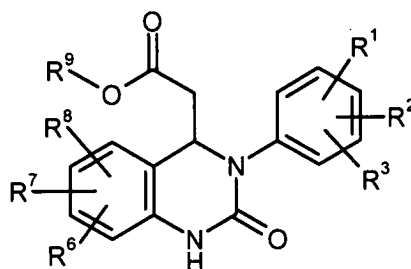
em que R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 e R^8 têm o significado indicado acima e R^9 representa alquila C_1-C_4 ,

na presença de uma base, com um composto de fórmula (IV)



15 em que Ar, R^4 e R^5 têm o significado indicado acima.

2. "Método", de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato que o composto de fórmula (III), como definido na reivindicação 1, é preparado pela reação de um composto de fórmula (V)

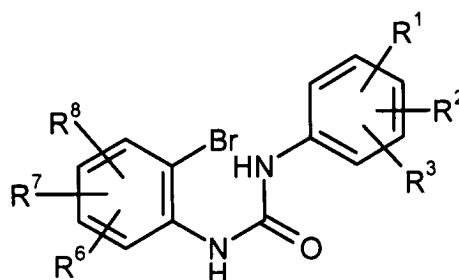


em que R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 e R^8 têm o significado indicado na reivindicação 1 e

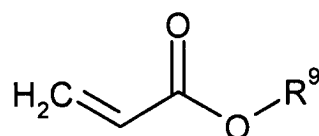
R^9 representa alquila C_1 - C_4 ,

com oxiclreto de fósforo, tricloreto de fósforo ou pentaclreto de fósforo na presença de uma base.

- 5 3. "Método", de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato que o composto de fórmula (V), como definido na reivindicação 2, é preparado pela reação de um composto de fórmula (VI)

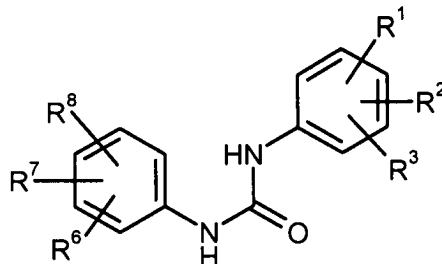


em que R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 e R^8 têm o significado indicado na reivindicação 2, com um composto de fórmula (IX)

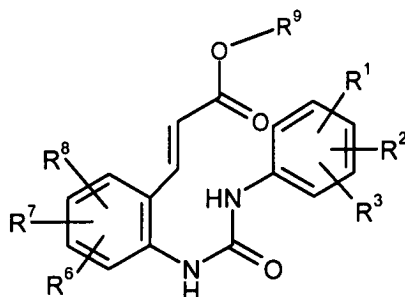


- 10 em que
 R^9 representa uma alquila C_1 - C_4 ,
na presença de um catalisador de paládio e de uma base.

- 15 4. "Método", de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato que o composto de fórmula (V), como definido na reivindicação 2, é preparado pela reação de um composto de fórmula (VII)



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 e R^8 têm o significado indicado na reivindicação 2, no primeiro estágio com um composto de fórmula (IX) em ácido acético e na presença de um catalisador de paládio, um agente oxidante e um ácido para produzir um composto de fórmula (VIII)

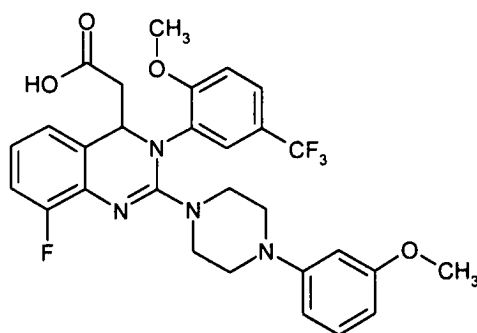


- 5 em que R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 e R^8 têm o significado indicado na reivindicação 2 e R^9 representa alquila C_1 - C_4 ,
e no segundo estágio com uma base para produzir o composto de fórmula (V).

5. "Método", de acordo com as reivindicações de 1 a 4,

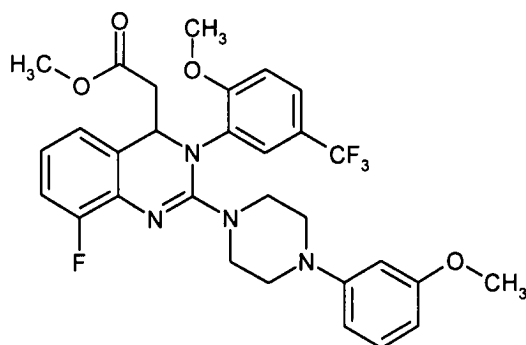
caracterizado pelo fato que o composto de fórmula (I) é

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



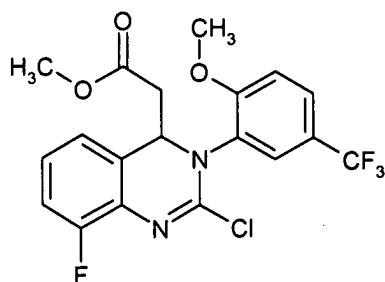
o composto de fórmula (II) é

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



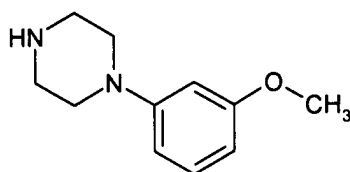
- 15 o composto de fórmula (III) é

metil-2-cloro-8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}-acetato



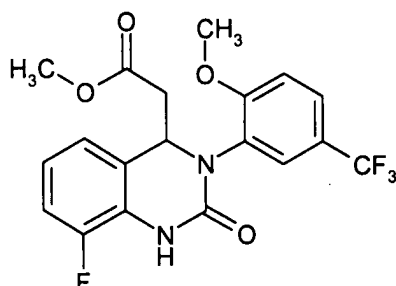
o composto de fórmula (IV) é

1-(3-metoxifenil)piperazina



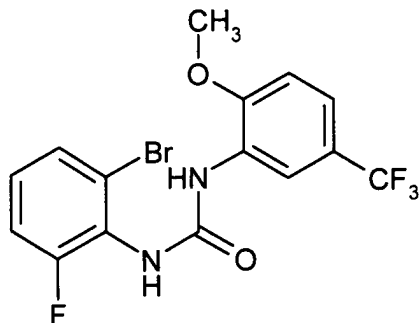
o composto de fórmula (V) é

5 metil-{8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il}acetato



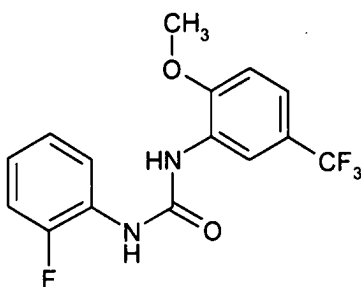
o composto de fórmula (VI) é

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

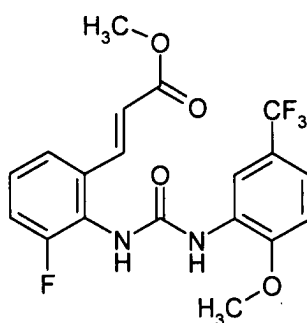


10 o composto de fórmula (VII) é

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

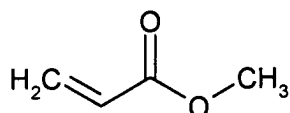


o composto de fórmula (VIII) é
metil-(2E)-3-{3-fluoro-2-[[[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-amino]-carbonil]-amino}-
fenil}acrilato



o composto de fórmula (IX) é

acrilato de metila



6. "Método para a separação dos enantiômeros de (C₁-C₄)-
alquil-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-
dihidroquinazolin-4-il}acetato e isolamento de (C₁-C₄)-alquil-(S)-{8-fluoro-2-[4-(3-
metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-
il}acetato, **caracterizado** pelo fato que o éster racêmico é cristalizado com ácido (2S,3S)-
2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico.

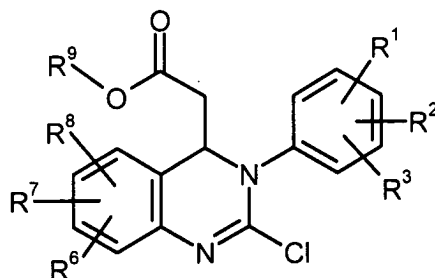
7. "Sal de metil-(S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico.

8. "Método para a racemização de (C₁-C₄)-alquil-(R)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acetato, **caracterizado** pelo fato que
- no primeiro estágio o éster alquila é hidrolisado ao ácido,
- no segundo estágio, o ácido é racemizado usando metóxido de sódio ou etóxido de sódio e
- no terceiro estágio o ácido é novamente convertido no éster alquila.

9. "Método para a racemização de (C₁-C₄)-alquil-(R)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il]acetato, **caracterizado** pelo fato que

- o éster alquila é reagido com uma base num solvente inerte.

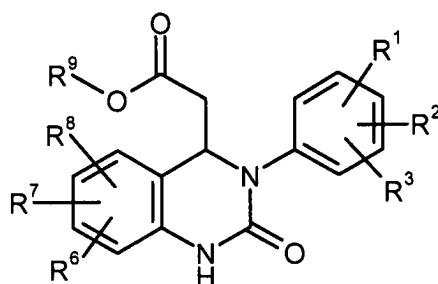
5 10. "Composto", **caracterizado** pelo fato de ter fórmula (III)



em que R¹, R², R³, R⁶, R⁷ e R⁸ têm o significado indicado na reivindicação 1 e R⁹ representa alquila C₁-C₄.

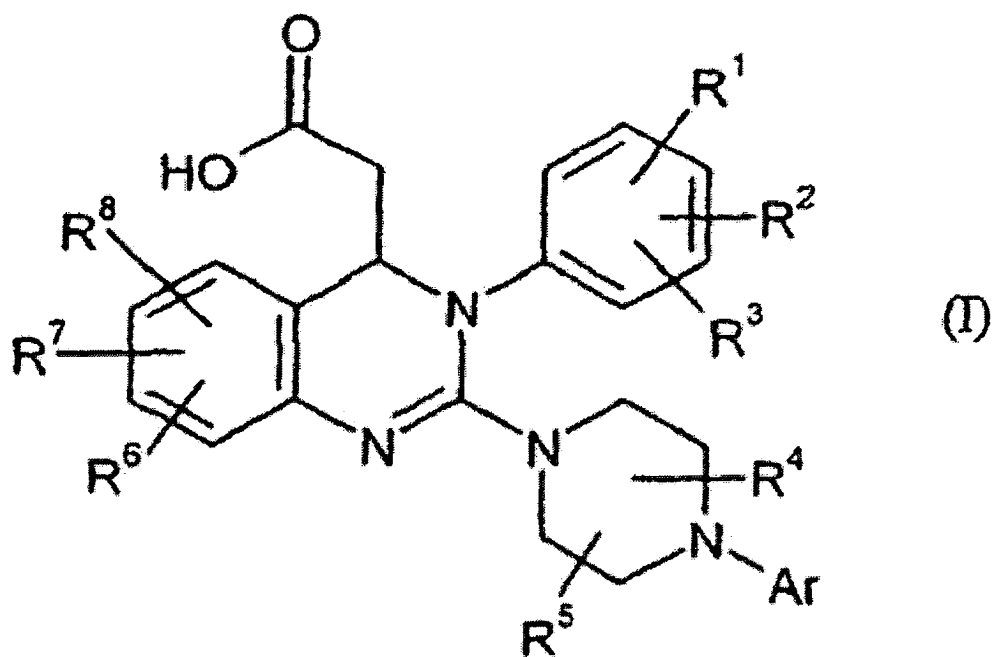
10 11. "Composto", de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato que o composto é metil-2-cloro-8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il]acetato.

12. "Composto", **caracterizado** pelo fato de ter fórmula (V)



em que R¹, R², R³, R⁶, R⁷ e R⁸ têm o significado indicado na reivindicação 1 e R⁹ representa alquila C₁-C₄.

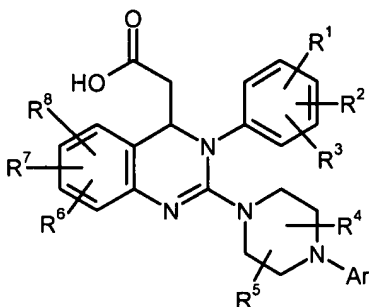
15 13. "Composto", de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** pelo fato que o composto é metil-{8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il]acetato.



Resumo

Método para a preparação de dihidroquinazolinas.

O presente invento se refere a um método para a preparação de dihidroquinazolinas de fórmula (I)



5 que são usadas para a produção de medicamentos.