

Traduzione del testo del brevetto europeo n° **2820000**

Titolare: **AiCuris Anti-infective Cures GmbH**

Titolo: **Sali besilati e tosilati di un derivato di diidrochinazolina e loro uso come agenti antivirali**

5

* * * * *

DESCRIZIONE

La presente invenzione riguarda sali di acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico e loro solvati.

L'invenzione riguarda inoltre procedimenti per la loro produzione, loro uso per il trattamento e/o la profilassi di malattie, in particolare di infezioni virali nonché loro uso per la produzione di medicinali per il trattamento e/o la profilassi di infezioni virali, in particolare per il trattamento e/o la profilassi di infezioni dovute a citomegalovirus o un altro rappresentante del gruppo dei virus dell'Herpes.

15 Acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico è noto ad esempio da WO 2004/096778 ed è stato sviluppato dalla Richiedente in qualità di promettente candidato come sostanza attiva antivirale, in particolare per combattere infezioni dovute al citomegalovirus umano (HCMV). Nello sviluppo, si è tuttavia dimostrato estremamente complesso ottenere il composto in forma cristallina, sia sottoforma di zwitterione, sia sottoforma di sale, e fino a questo momento lo

20 sviluppo è avvenuto utilizzando lo zwitterione in forma amorfa. In particolare per la purificazione del principio attivo ma anche per l'impiego in farmaci, sarebbe desiderabile ottenere sali cristallini di acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-{trifluorometil}fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico, che sono producibili in modo semplice e con rese elevate.

25 Scopo dell'invenzione è pertanto descrivere sali di acido {8-fluoro-2-[4-(3-

metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidro-chinazolin-4-il}acetico con i quali sia possibile ottenere prodotti cristallini. Questi prodotti cristallini dovrebbero caratterizzarsi in particolare per un'elevata purezza, nonché per una facilità di produzione. In particolare sarebbe vantaggiosa la possibilità di ottenere prodotti in gran parte
5 o del tutto privi di solventi.

Sorprendentemente è stato a questo punto scoperto che acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidro-chinazolin-4-il}acetico con anioni besilati e tosilati forma sali cristallini ben definiti. È inoltre emerso che questi sali possono essere prodotti in modo semplice con elevata purezza, e che cristallizzano
10 in assenza di solventi.

Oggetto dell'invenzione sono pertanto i sali besilati cristallini e i sali tosilati cristallini di acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico, nonché i loro solvati.

Sali besilati e tosilati di acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico nell'ambito dell'invenzione sono
15 addotti di una reazione dell'acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidro-chinazolin-4-il}acetico con acido benzensolfonico ovvero acido toluensolfonico. L'acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico e i controioni besilati ovvero tosilati
20 possono essere qui presenti in qualsiasi rapporto. Il rapporto è in tal caso preferibilmente un numero intero (ad esempio 1:1, 1:2, 1:3, 3:1, 2:1). I sali possono in tal caso essere prodotti attraverso una reazione diretta dell'acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidro-chinazolin-4-il}acetico con acido benzensolfonico o acido toluensolfonico o attraverso produzione di un altro sale acido dell'acido {8-fluoro-2-
25 [4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-

4-il}acetico seguita da uno scambio del controione.

L'espressione "prodotto cristallino" nel contesto della presente invenzione indica besilati dell'acido

S(+)-{8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico e tosilati dell'acido S(+)-{8-fluoro-2-
5 [4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidro-
chinazolin-4-il}acetico, che con analisi di diffrazione dei raggi X presentano il caratteristico pattern a picchi come rappresentato nelle Figure 1 e 2 corrispondenti, o un altro pattern a picchi analogo.

Le espressioni "elevata purezza, purezza e puro" nel contesto dei besilati dell'acido S(+)-{8-
10 fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluoro-metil)fenil]-3,4-
diidrochinazolin-4-il}acetico e tosilati dell'acido S(+)-{8-fluoro-2-[4-(3-
metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-
il}acetico indicano la presenza dei suddetti come sostanza in una miscela di sostanze con una
percentuale complessiva < 0,1 %, preferibilmente < 0,08%, nel modo massimamente preferito
15 < 0,05% delle loro impurità note acido di-p-toluoil-D-acetico, e/o S-chinazolilpiperazina, e/o
chinazolin etilestere e/o chinazolildipiperazina, e/o loro impurità non specifiche, quando
misurate mediante HPLC conformemente al metodo 4 (si veda l'esempio di realizzazione C).

Nell'ambito dell'invenzione come solvati vengono indicate quelle forme dei sali di acido {8-
fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-
20 diidrochinazolin-4-il}acetico che formano un complesso mediante coordinazione con
molecole di solvente. Gli idrati sono una forma speciale dei solvati in cui avviene la
coordinazione con acqua.

Nell'ambito della presente invenzione, è preferito il sale monobesilato di acido {8-fluoro-2-
[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-
25 il}acetico. Nell'ambito dell'invenzione è ulteriormente preferito il sale monotosilato di acido

{8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico.

Nell'ambito dell'invenzione è ulteriormente preferito un sale besilato di acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico, che nel diffrattogramma su polvere XRD mostra picchi caratteristici a circa 6,9, 10,1 e 22,2 gradi 2-theta.

Nell'ambito dell'invenzione è ulteriormente preferito un sale tosilato di acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico, che nel diffrattogramma su polvere XRD mostra picchi caratteristici a circa 6,9 e 20,7 gradi 2-theta.

Come risulta senz'altro chiaro al tecnico del ramo, acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico presenta uno stereocentro in corrispondenza del carbonio in posizione 4 dell'anello diidrochinazolinico. Nell'ambito della presente invenzione è particolarmente preferito il caso in cui questo carbonio presenta la configurazione S.

I sali secondo l'invenzione vengono prodotti generalmente attraverso reazione di acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico o di un relativo sale basico con acido benzensolfonico ovvero acido toluensolfonico in un solvente.

L'espressione "produzione semplice" si riferisce nel contesto dell'invenzione al contenuto di prodotti cristallini di besilato di acido S(+)-{8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il} e tosilato di acido S(+)-{8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico attraverso la reazione sopra descritta di acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-

il}acetico o di un suo sale basico con corrispondentemente acido benzensolfonico ovvero acido toluensolfonico in un solvente.

È inoltre possibile far reagire un sale acido di acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico, in cui non si
5 tratta di un sale besilato o tosilato, con una sorgente di anioni besilati o tosilati in un solvente. In particolare, nelle reazioni sopra menzionate viene impiegata come solvente una miscela di acqua e almeno un (C₃-C₆)-alcanone.

Oggetto dell'invenzione è pertanto altresì un procedimento per la produzione di un sale besilato o tosilato di acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-
10 (trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico con i seguenti passaggi:

- a.) disciogliere acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}-acetico o un suo solvato in una miscela composta da acqua e almeno un (C₃-C₆)-alcanone, eventualmente sotto riscaldamento.
- b.) aggiungere acido benzensolfonico o acido toluensolfonico alla soluzione ottenuta nel
15 passaggio a.),
- c.) raffreddare la soluzione ottenuta nel passaggio b.) allo scopo di indurre la cristallizzazione del sale ovvero di un solvato del sale,
- d.) separare il sale o suo solvato cristallizzato nel passaggio c.), e
- e.) essiccare il sale o solvato ottenuto nel passaggio d.).

20 I sali secondo l'invenzione in tal modo ottenuti possono essere eventualmente elaborati, ad esempio ricristallizzati o sottoposti a micronizzazione, allo scopo di adattare ulteriormente le loro proprietà fisiche allo scopo di impiego.

Preferibilmente i sali secondo l'invenzione vengono utilizzati anche per la purificazione di acido {8-fluoro-2-[4-{3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil}fenil]-
25 3,4-diidro-chinazolin-4-il}acetico. A tale scopo, acido {8-fluoro-2-[4-(3-

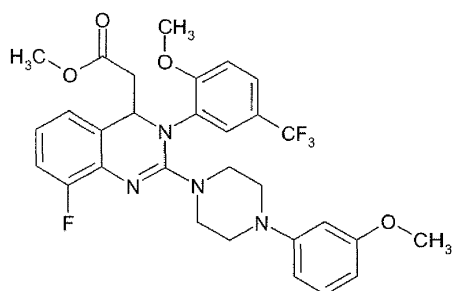
metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidro-chinazolin-4-il}acetico da purificare viene fatto reagire in un solvente con acido benzensolfonico o acido toluensolfonico, il sale cristallino formatosi viene isolato e la forma zwitterionica dell'acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico viene nuovamente rilasciata attraverso trattamento del sale con una soluzione tampone con pH compreso fra 5 e 7.

Oggetto dell'invenzione è pertanto altresì un procedimento per purificazione di acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico con i seguenti passaggi:

- 10 1.) Far reagire acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico con acido benzensolfonico ovvero acido toluensolfonico in un solvente al fine di ottenere un sale cristallino,
- 2.) Isolare il sale ottenuto nel passaggio 1.),
- 3.) Trattare il sale isolato nel passaggio 2.) con una soluzione tampone con pH compreso fra 5
15 e 7 per il rilascio della forma zwitterionica di acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico, e
- 4.) Isolare la forma zwitterionica ottenuta nel passaggio 3.) di acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico.

20 L'acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico usato per la produzione dei sali secondo l'invenzione è noto e può essere prodotto ad esempio seguendo il procedimento descritto in WO 2006/133822.

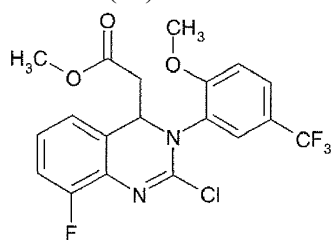
In particolare la produzione avviene attraverso la saponificazione dell'estere di un composto della formula (II)



(II),

con una base.

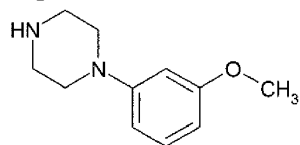
Il composto della formula (II) può essere prodotto attraverso reazione di un composto della formula (III)



5

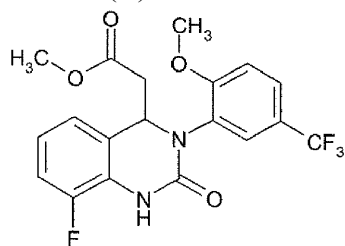
(III),

in presenza di una base con un composto della formula (IV)



(IV).

Il composto della formula (III) può essere prodotto attraverso reazione di un composto della formula (V)

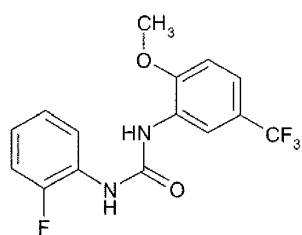


10

(V),

con ossicloruro di fosforo, tricloruro di fosforo o pentacloruro di fosforo in presenza di una base.

Il composto della formula (V) può essere prodotto attraverso reazione di un composto della formula (VI)



(VI),

nel primo passaggio con metilestere di acido acrilico in presenza di un catalizzatore al palladio e oleum e nel secondo passaggio con una base.

Composti delle formule (IV) e (VI) sono di per sé noti al tecnico del ramo o possono essere
5 prodotti seguendo procedimenti convenzionali, noti in letteratura.

La saponificazione dell'estere di un composto della formula (II) a dare acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico avviene attraverso reazione di un composto della formula (II) con una base in un
10 solvente inerte, in un intervallo di temperatura da 18°C fino al riflusso del solvente, preferibilmente da 18 a 50°C, in modo particolarmente preferito da 20 a 30°C, a pressione normale, nel corso di ad esempio 0,5 fino a 10 ore, preferibilmente nel corso di 1 fino a 5 ore. Esempi di basi sono idrossidi alcalini quali idrossido di sodio, di litio, di potassio, o carbonati alcalini quali carbonato di cesio, di sodio o carbonato di potassio, o alcolati quali metanolato di sodio o metanolato di potassio o etanolato di sodio o di potassio, la base essendo ad esempio
15 presente in soluzione acquosa.

Solventi inerti sono ad esempio eteri quali 1,2-dimetossietano, metil-*terz*-butiletere (MTBE), diossano, tetraidrofurano, glicoldimetiletere o dietilenglicoldimetiletere, alcoli quali metanolo, etanolo, n-propanolo, iso-propanolo, n-butanolo o *terz*-butanolo, o acqua, o miscele di solventi.

20 Viene preferito idrossido di sodio in acqua e MTBE.

La sintesi di un composto della formula (II) a partire da un composto della formula (III) e da un composto della formula (IV) in presenza di una base avviene in un solvente inerte, in un intervallo di temperatura compreso fra 40°C e il riflusso del solvente, preferibilmente

corrispondente al riflusso del solvente, a pressione normale, nel corso di ad esempio 2 fino a 48 ore, preferibilmente nel corso di 4 fino a 12 ore.

Le basi sono ad esempio basi amminiche quali 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), 1-(3-metossifenil)piperazina o trietilammina, o altre basi quali potassio-terz.-butilato.

5 Solventi inerti sono ad esempio clorobenzene o eteri quali 1,2-dimetossietano, diossano, glicoldimetil etero o dietilenglicoldimetil etero.

Preferibilmente, DBU è in diossano.

La conversione di un composto della formula (V) in un composto della formula (III) avviene attraverso reazione di un composto della formula (V) con ossicloruro di fosforo, tricloruro di fosforo o pentacloruro di fosforo, preferibilmente ossicloruro di fosforo, in presenza di una
10 base in un solvente inerte, in un intervallo di temperatura compreso fra 40°C e il riflusso del solvente, preferibilmente corrispondente al riflusso del solvente, a pressione normale, nel corso di ad esempio 1 fino a 48 ore, preferibilmente nel corso di 2 fino a 12 ore.

Le basi sono ad esempio ammine quali 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), piridina o
15 trietilammina, o altre basi quali potassio-terz.-butilato.

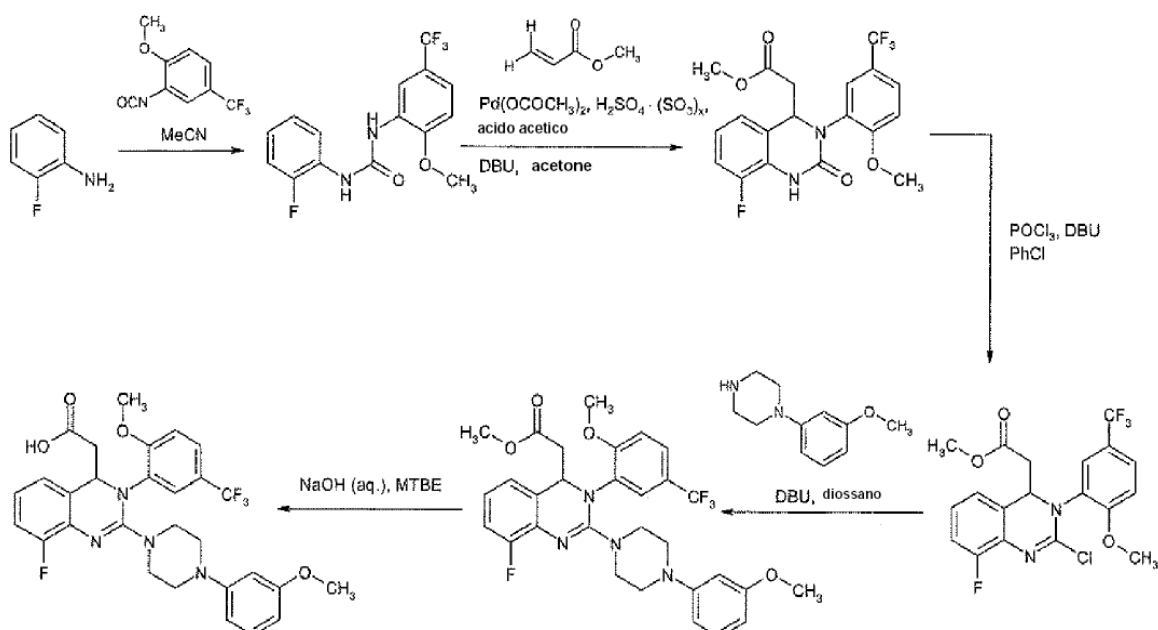
Solventi inerti sono ad esempio idrocarburi quali benzene, xilene, toluene o clorobenzene.

Preferibilmente, DBU è in clorobenzene.

La conversione di un composto della formula (VI) in un composto della formula (V) avviene nel primo passaggio attraverso reazione di un composto della formula (VI) con metilestere di
20 acido acrilico in presenza di un catalizzatore al palladio e oleum in un solvente in un intervallo di temperatura compresa fra 0°C e 40°C, preferibilmente a temperatura ambiente e nel secondo passaggio attraverso reazione con una base in un solvente inerte, in un intervallo di temperatura compresa fra 40°C e il riflusso del solvente, preferibilmente corrispondente al riflusso del solvente, a pressione normale, nel corso di ad esempio 1 fino a 48 ore, preferibilmente nel
25 corso di 2 fino a 12 ore.

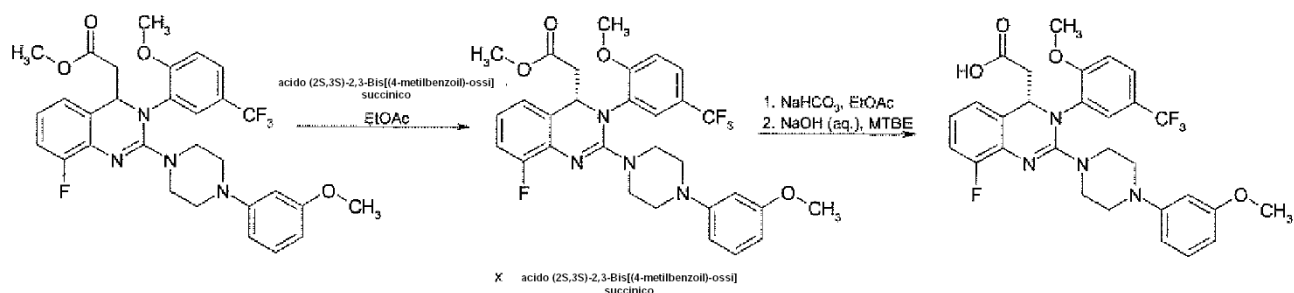
- Catalizzatori al palladio nel primo passaggio sono ad esempio palladio(II)acetato, bis(trifenilfosfin)palladio(II)cloruro, tetrachis(trifenilfosfin)palladio(0), bis(tris(o-tolil)fosfino)palladio-(II)-cloruro o un catalizzatore al palladio prodotto a partire da bis-(acetonitril)dicloropalladio o palladio(II)acetato e un ligando, ad esempio tris(o-tolil)fosfina, trifenilfosfina o difenilfosfinoferrocene.
- 5
- Solventi nel primo passaggio sono ad esempio acidi organici quali acido acetico o acido propionico.
- Preferibilmente, il palladio(II)acetato è in acido acetico.
- Le basi nel secondo passaggio sono ad esempio DBU, trietilammina o diisopropilettilammina.
- 10
- Solventi inerti nel secondo passaggio sono ad esempio eteri quali 1,2-dimetossietano, diossano, glicoldimetil etero o dietilenglicoldimetil etero, idrocarburi quali benzene, xilene o toluene, o altri solventi quali isobutironitrile, acetonitrile, acetone, nitrobenzene, dimetilformammide, dimetilacetammide, dimetilsolfossido o N-metilpirrolidone.
- Preferibilmente, DBU è in acetone.
- 15
- La produzione dell'acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico usato per la produzione dei sali secondo l'invenzione è illustrato in maggiore dettaglio a titolo esemplificativo nel seguente schema di sintesi 1. Lo schema di sintesi è qui puramente esemplificativo e non va inteso in alcun modo come limitante.

Schema di sintesi 1



Come già menzionato precedentemente, l'acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico viene preferibilmente impiegato nella forma dell'S-enantiomero. Questo S-enantiomero può essere in tal caso prodotto ad esempio nel modo rappresentato nel seguente schema di sintesi 2.

Schema di sintesi 2



I sali secondo l'invenzione mostrano un'azione antivirale nei confronti di rappresentanti del gruppo dei virus dell'Herpes (Herpesvirus), in particolare nei confronti dei Citomegalovirus (CMV) in particolare nei confronti del Citomegalovirus umano (HCMV). Essi sono pertanto adatti per il trattamento e la profilassi di malattie, in particolare di infezioni virali, in particolari

causate dai virus qui menzionati, e le malattie infettive da essi provocate. Con infezione virale si intende qui sia un'infezione da parte di un virus, sia una malattia provocata da un'infezione da parte di un virus.

I sali secondo l'invenzione possono essere utilizzati, grazie alle loro proprietà, per la
5 produzione di medicinali idonei alla profilassi e/o al trattamento di malattie, in particolare infezioni virali.

Si possono ad esempio menzionare, come campi applicativi:

- 1) trattamento e profilassi di infezioni da HCMV in pazienti affetti da AIDS (retinite, polmonite, infezioni gastrointestinali).
- 10 2) trattamento e profilassi di infezioni da Citomegalovirus in pazienti che hanno subito trapianti di midollo osseo e di organi, i quali si ammalano spesso gravemente di polmonite da HCMV, encefalite da HCMV, nonché infezioni gastrointestinali e sistemiche da HCMV.
- 3) trattamento e profilassi di infezioni da HCMV in neonati e bambini.
- 4) trattamento di un'infezione da HCMV acuta in donne gravide.
- 15 5) trattamento dell'infezione da HCMV in pazienti immunosoppressi in caso di cancro e di terapia del cancro.
- 6) trattamento di pazienti affetti da cancro positivi all'HCMV con lo scopo di ridurre la progressione del tumore mediata da HCMV (cfr. J. Cinatl , et al., FEMS Microbiology Reviews 2004, 28, 59-77).

20 I sali secondo l'invenzione vengono utilizzati preferibilmente per la produzione di medicinali idonei alla profilassi e/o al trattamento di infezioni dovute a un rappresentante del gruppo dei virus dell'Herpes, in particolare a un Citomegalovirus, in particolare al Citomegalovirus umano.

I sali secondo l'invenzione, grazie alle loro proprietà farmacologiche, possono essere utilizzati
25 da soli e, all'occorrenza, anche in combinazione con altri principi attivi, in particolare sostanze

antivirali come ad esempio Valganciclovir, Ganciclovir, Valaciclovir, Aciclovir, Foscarnet, Cidofovir e derivati utilizzati per il trattamento e/o la prevenzione di infezioni virali, in particolare di infezioni da HCMV.

5 Ulteriore oggetto della presente invenzione è l'impiego dei sali secondo l'invenzione in un procedimento per il trattamento e/o la profilassi di malattie, preferibilmente di infezioni virali, in particolare di infezioni con il Citomegalovirus umano (HCMV) o di un altro rappresentante del gruppo dei virus dell'Herpes.

Ulteriore oggetto della presente invenzione è l'utilizzo dei sali secondo l'invenzione per il trattamento e/o la profilassi di malattie, in particolare delle malattie sopra menzionate.

10 Ulteriore oggetto della presente invenzione è l'utilizzo dei sali secondo l'invenzione per la produzione di un medicinale per il trattamento e/o la profilassi di malattie, in particolare delle malattie sopra menzionate.

15 Ulteriore oggetto della presente invenzione è un procedimento per il trattamento e/o la profilassi di malattie, in particolare delle malattie sopra menzionate, utilizzando una quantità efficace dal punto di vista antivirale dei sali secondo l'invenzione.

I sali secondo l'invenzione possono agire a livello sistemico e/o locale. A tale scopo, essi possono essere applicati in maniera idonea come ad esempio per via orale, parenterale, polmonale, nasale, sublinguale, linguale, buccale, rettale, dermica, transdermica, congiuntivale, ottica o come impianto ovvero stent.

20 Per queste modalità di applicazione è possibile somministrare i sali secondo l'invenzione in forme di applicazione idonee.

Per l'applicazione orale sono adatte forme di applicazione che rilasciano i sali secondo l'invenzione, funzionanti secondo lo stato dell'arte, in modo rapido e/o modificato, che contengono i composti secondo l'invenzione in forma cristallina e/o amorfizzata e/o disciolta,
25 come ad esempio compresse (compresse non rivestite o rivestite, ad esempio con rivestimenti

gastroresistenti o a scioglimento ritardato o insolubili che controllano il rilascio del composto secondo l'invenzione), compresse che si disgregano rapidamente nel cavo orale o pellicole/ostie, pellicole/liofilizzati, capsule (ad esempio capsule dure o di gelatina molle), confetti, granulati, pellet, polvere, emulsioni, sospensioni, aerosol o soluzioni.

5 L'applicazione parenterale può avvenire evitando una fase di assorbimento (ad esempio intravenosa, intra-arteriosa, intracardiale, intraspinale o lombare) o con inclusione di un assorbimento (ad esempio intramuscolare, sottocutanea, intracutanea, percutanea o intraperitoneale). Per l'applicazione parenterale sono adatte come forme di applicazione, fra le
10 liofilizzati o polveri sterili.

Per le altre modalità di applicazione sono adatte ad esempio forme farmaceutiche per inalazione (fra le altre, inalatori per polveri, nebulizzatori), gocce, soluzioni, spray nasali; compresse per applicazione linguale, sublinguale o buccale, pellicole/ostie o capsule, supposte, preparazioni auricolari o oculari, capsule vaginali, sospensioni acquose (lozioni,
15 misture), sospensioni lipofile, pomate, creme, sistemi terapeutici transdermici, latte, paste, schiume, polveri aspersorie, impianti o stent

I sali secondo l'invenzione possono essere trasformati nelle forme di applicazione elencate. Ciò può avvenire in modo di per sé noto attraverso miscele con eccipienti inerti, non tossici, farmaceuticamente adeguati. Fra questi eccipienti vi sono fra gli altri veicoli (ad esempio
20 cellulosa microcristallina, lattosio, mannitolo), solventi (ad esempio glicole polietilenico liquido), emulsionanti e sostanze disperdenti o umettanti (ad esempio dodecilsolfato di sodio, polioissorbitanoleato) leganti (ad esempio polivinilpirrolidone), polimeri sintetici e naturali (ad esempio albumina), stabilizzatori (ad esempio antiossidanti come ad esempio acido ascorbico), coloranti (ad esempio pigmenti inorganici come ad esempio ossidi di ferro) e
25 correttori del sapore e /o dell'odore.

Ulteriore oggetto della presente invenzione sono medicinali che contengono almeno un sale secondo l'invenzione, convenzionalmente insieme ad uno o più eccipienti inerti, non tossici, farmaceuticamente idonei, nonché il loro utilizzo per gli scopi sopra menzionati.

In generale, per ottenere risultati efficaci, si è dimostrato vantaggioso, in caso di applicazione
5 orale, somministrare quantità, riferite al principio attivo puro, comprese fra circa 0,01 e 25 mg/kg, preferibilmente circa 0,1 e 10 mg/kg di peso corporeo.

Tuttavia, può essere eventualmente necessario discostarsi dalle quantità menzionate, e precisamente in funzione del peso corporeo, della modalità di applicazione, della reazione individuale al principio attivo, al tipo di preparazione e al momento ovvero intervallo in cui
10 avviene l'applicazione. Così, in alcuni casi può essere sufficiente una quantità inferiore a quella minima summenzionata, mentre in altri casi è necessario superare i limiti sopra citati. In caso di applicazione di quantità maggiori, è raccomandabile distribuire le stesse in una pluralità di somministrazioni singole nel corso della giornata.

Resta inteso che le caratteristiche sopra menzionate e quelle ancora da illustrare
15 successivamente sono utilizzabili non soltanto nelle combinazioni di volta in volta indicate, ma anche in altre combinazioni o singolarmente, senza discostarsi dall'ambito della presente invenzione.

L'invenzione viene ora di seguito illustrata in maggiore dettaglio sulla base di esempi, nonché in riferimento ai disegni allegati. Si mostrano:

20 Fig. 1 un diffrattogramma su polvere XRD di un sale besilato di acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluormetil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico, che è stato prodotto secondo l'esempio 1; e

Fig. 2 un diffrattogramma su polvere XRD di un sale tosilato di acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluormetil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-
25 il}acetico, che è stato prodotto secondo l'esempio 2.

Fig. 3 analisi HPLC di acido S(+)-{8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-
metossi-5-(trifluormetil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico besilato mediante metodo in
percentuale di area relativa, tenendo in considerazione i fattori di risposta corrispondenti (RF);
nome del picco, tempo di ritenzione, percentuale di area relativa (con RF) % in forma di
5 tabella.

Fig. 4 cromatogramma di purezza HPLC di acido S(+)-{8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)-
piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluormetil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico besilato.

Fig. 5 analisi HPLC di acido S(+)-{8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-
metossi-5-(trifluormetil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico tosionato mediante metodo in
10 percentuale di area relativa, tenendo in considerazione i fattori di risposta corrispondenti (RF);
nome del picco, tempo di ritenzione, percentuale di area relativa (con RF) % in forma di
tabella.

Fig. 6 cromatogramma di purezza HPLC di acido S(+)-{8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)-
piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluormetil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico tosionato.

15 Le indicazioni percentuali nei test ed esempi seguenti sono percentuale in peso, salvo
altrimenti specificato; la parti sono parti in peso. Rapporti di solventi, rapporti di diluizione e
indicazioni sulla concentrazione di soluzioni liquide si riferiscono di volta in volta al volume.

Lista delle abbreviazioni:

- ACN acetone
20 API active pharmaceutical ingredient (principio farmaceutico attivo)
API-ES-pos. Atmospheric pressure ionization, electrospray (ionizzazione a pressione
atmosferica, elettrospray), positiva (con MS)
API-ES-neg. Atmospheric pressure ionization, electrospray (ionizzazione a pressione
atmosferica, elettrospray), negativa (con MS)
25 ca. circa

	Cl, NH ₃	ionizzazione chimica (con ammoniaca)
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
	DMAP	4-(dimetilammino)piridina
	DMSO	dimetilsolfossido
5	ESTD	standardizzazione esterna
	H	ora(e)
	HPLC	Cromatografia liquida a pressione elevata (high pressure liquid chromatography)
	konz.	concentrato
10	min.	minuti
	MS	spettrometria di massa
	MTBE	metil- <i>terz</i> -butiletere
	NMR	spettroscopia di risonanza magnetica nucleare (nuclear magnetic resonance spectroscopy)
15	R _T	tempo di ritenzione (con HPLC)
	VTS	essiccatore sottovuoto ad armadio

Metodi HPLC generali:

Metodo 1 (HPLC): Strumento: HP 1050 con rilevamento a lunghezza d'onda variabile; colonna: Phenomenex-Prodigy ODS (3) 100A, 150 mm x 3 mm, 3 µm; eluente A: (1,0 g KH₂PO₄ + 1,0 mL H₃PO₄) / 1 acqua, eluente B: acetonitrile; gradiente: 0 min 10% B, 25 min 80% B, 35 min 80% B; portata: 0,5 ml/min; Temp.: 45°C; rilevamento UV: 210 nm.

Metodo 2 (HPLC): Strumento: HP 1050 con rilevamento a lunghezza d'onda variabile; colonna: Chiral AD-H, 250 mm x 4,6 mm, 5 µm; eluente A: *n*-eptano + 0,2 % dietilammina, eluente B: isopropanolo + 0,2 % dietilammina; gradiente: 0 min 12,5 % B, 30 min 12,5 % B; portata: 1 ml/min; Temp.: 25°C; rilevamento UV: 250 nm.

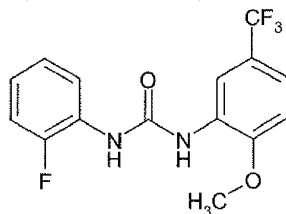
Metodo 3 (HPLC): Strumento: HP 1050 con rilevamento a lunghezza d'onda variabile; colonna: Chiral AD-H, 250 mm x 4,6 mm, 5 µm; eluente A: n-eptano + 0,2 % dietilammina, eluente B: isopropanolo + 0,2 % dietilammina; gradiente: 0 min 25 % B, 15 min 25 % B; portata: 1 ml/min; Temp.: 30°C; rilevamento UV: 250 nm.

5 **Esempi**

A.) Produzione di acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico

Esempio 1A

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



10

2-metossi-5-trifluorometilfenilisocianato (78 kg) viene fuso a ca. 35°C e disciolto in acetonitrile (complessivamente ca. 270 l), poi viene aggiunta 2-fluoroanilina (39,9 kg) e si esegue lavaggio con acetonitrile (ca. 25 l). La soluzione limpida risultante viene agitata per 4 h sotto riflusso e poi raffreddata fino a ca. 75°C. A questa temperatura la soluzione viene
15 inoculata con germi cristallini del prodotto finale desiderato (200 g), agitata per altri 15 min. e poi raffreddata nel corso di 3 h fino a 0°C. Il prodotto cristallino ottenuto viene isolato attraverso centrifugazione, lavato con acetonitrile freddo (due volte ca. 13 l) ed essiccato a 45°C nel VTS con azoto di trascinamento (ca. 3,5 h). Vengono quindi complessivamente
20 ottenuti 101,5 kg di *N*-(2-fluorofenil)-*N'*-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]urea come solido, corrispondente all'85,9 % della teoria.

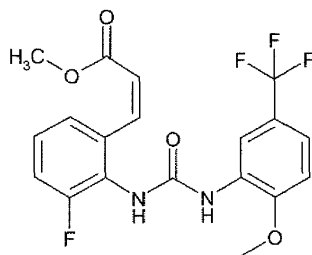
¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 8,93 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,52 (d, ³J = 2,3, 2H), 7,55 (d, ²J = 7,7, 1H), 7,38-7,26 (m, 3H), 7,22 (d, ²J = 8,5, 1H), 4,00 (s, 3H) ppm;

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

HPLC (metodo 1): $R_T = 22,4$ e $30,6$ min.

Esempio 2A

Metil-(2Z)-3-[3-fluoro-2-([2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil)ammino)- fenil]acrilato



5

In un primo reattore, *N*-(2-fluorofenil)-*N'*-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]urea (51 kg) vengono disciolti in acido acetico (ca. 430 l) sotto atmosfera di azoto. Alla soluzione formatasi viene aggiunto metilacrilato (20,1 kg) e la sospensione formatasi viene agitata fino al successivo utilizzo. In un secondo reattore viene posto acido acetico (950 l), aggiunto con cautela oleum (57 kg) e disciolto palladio(II)acetato (7 kg) nella miscela ottenuta. La sospensione formata nel primo reattore viene a questo punto aggiunta, nel corso di circa 2 h, alla miscela ottenuta nel secondo reattore, la miscela di reazione venendo inondata con una miscela composta da 96% azoto e 4% ossigeno e la miscela di reazione ottenuta viene agitata per ca. 18 h a temperatura ambiente. Successivamente, una parte dell'acido acetico (ca. 900 l) viene rimossa per distillazione, alla restante miscela di reazione viene aggiunta acqua (ca. 500 l) nel corso di ca. 1 h e la sospensione ottenuta viene agitata per 1 h. Il solido ottenuto viene rimosso per filtrazione, lavato una volta con una miscela di acido acetico e acqua (1:1) e due volte con acqua e in seguito essiccato a ca. 30 mbar e 50°C. Vengono quindi complessivamente ottenuti 44,8 kg di *metil-(2Z)-3-[3-fluoro-2-([2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil)-ammino)fenil]acrilato* come solido, corrispondenti al 65,0 % della teoria.

10

15

20

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

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

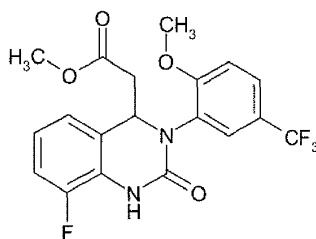
HPLC : $R_T = 46,4$ min.

Strumento: HP 1100 con rilevamento a lunghezza d'onda variabile; colonna: 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)

5 / 1 acqua, eluente B: acetonitrile; gradiente: 0 min 20% B, 40 min 45% B, 50 min 80% B, 65
min 80% B; portata: 0,5 ml/min; Temp.: 55°C; rilevamento UV: 210 nm.

Esempio 3A

**metilestere dell'acido {8-fluoro-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-2-osso-1,2,3,4-
tetraidrochinazolin-4-il}acetico**



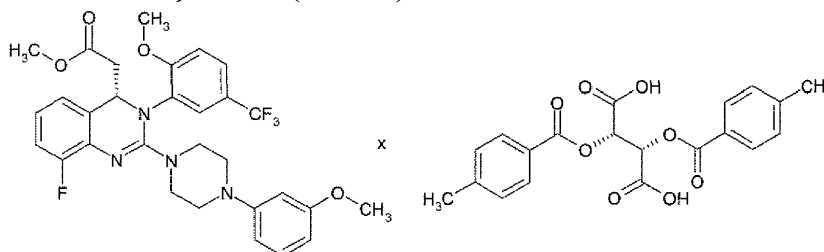
10

Il composto di esempio 2A (75 kg) viene sospeso in acetone (16001) e viene aggiunto DBU
(5,7 kg). La sospensione risultante viene riscaldata fino a riflusso e agitata sotto riflusso per 4
h. La soluzione ottenuta viene raffreddata a una temperatura di mantello di 55°C e filtrata
attraverso farina fossile. Una parte del solvente viene rimossa attraverso distillazione dalla
15 miscela di reazione (ca. 1125 l) e il riflusso residuo viene raffreddato per 2 h fino a 0°C. Il
solido formatosi viene rimosso per separazione attraverso centrifugazione e lavato due volte
con acetone freddo (ca. 15 l) ed essiccato per tutta la notte a 45°C sotto pressione ridotta con
azoto di trascinalimento fino alla costanza della massa. Vengono quindi complessivamente
ottenuti 58,3 kg di *metilestere dell'acido{8-fluoro-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-2-
20 osso-1,2,3,4-tetraidrochinazolin-4-il}acetico* come solido, corrispondente all'84,1 % della
teoria.

HPLC (metodo 1): $R_T = 19,4$ min.

Esempio 4A

**metilestere di acido (2*S*,3*S*)-2,3-Bis[(4-metilbenzoi)ossi]succinico-metilestere di acido
{(4*S*)-8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)-piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-
3,4-diidrochinazolin-4-il}-acetico (1:1-sale) clorurazione/amminazione/cristallizzazione**



- 5 Una soluzione di metilestere di acido {8-fluoro-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-2-osso-
1,2,3,4-tetraidrochinazolin-4-il}acetico (esempio 3A, 129,2 kg) in clorobenzene (800 l) viene
riscaldato fino a riflusso ed essiccato azeotropicamente. Viene aggiunto ossicloruro di fosforo
(144 kg) e la miscela di reazione viene agitata per 3 h sotto riflusso. Successivamente viene
aggiunto DBU (95 kg) e clorobenzene (45 l) e si agita per altre 9 h sotto riflusso. La miscela
10 di reazione viene raffreddata fino a temperatura ambiente, idrolizzata attraverso aggiunta in
acqua, diluita con clorobenzene (80 l) e neutralizzata con soluzione acquosa di ammoniacca
(25%). Le fasi vengono separate e la fase organica viene lavata con acqua e il solvente rimosso
per distillazione. Il residuo rimanente viene disciolto in diossano (170 l). Vengono aggiunti
3-metossifenilpiperazina (66 kg), DBU (52 kg) e altri 90 l di diossano e la miscela di reazione
15 viene riscaldata per 4 h sotto riflusso. La miscela di reazione viene raffreddata a temperatura
ambiente, miscelata con estere acetico (1300 l), lavata 1x con acqua, 3 x con 0.2 N HCl, e 1x
con soluzione acquosa di NaCl e il solvente viene rimosso per distillazione. Il residuo ottenuto
viene disciolto in estere acetico (800 l) e introdotto in una soluzione composta da acido
(2*S*,3*S*)-2,3-Bis[(4-metilbenzoi)ossi]succinico (121 kg) in estere acetico (600 l). La miscela
20 risultante viene agitata per circa 60 min. a temperatura ambiente, poi inoculata con acido
(2*S*,3*S*)-2,3-Bis[(4-metilbenzoi)ossi]-succinico-metilestere di acido {(4*S*)-8-fluoro-2-[4-(3-
metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-
il}acetico e agitata per 3 giorni a temperatura ambiente. Successivamente si raffredda fino a 0

- 5°C e si agita per altre 3 h. La sospensione viene rimossa per aspirazione e lavata a porzioni con etilacetato. Si ottengono così complessivamente circa 141 kg (calcolati a secco) del sale come solido, corrispondenti a circa il 46,2 % della teoria tramite tre stadi (clorurazione, amminazione e cristallizzazione) con riferimento al racemato.

- 5 ¹H NMR (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 acqua, 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;
- 10 HPLC (metodo 1): R_T = 16,6 e 18,5 min.

Esempio 5A

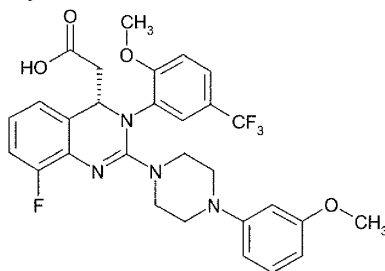
acido (2S,3S)-2,3-Bis[(4-metilbenzoi)ossi]succinico-metilestere di acido {(4S)-8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico (1:1-sale) / ricristallizzazione

- 15 acido (2S,3S)-2,3-Bis[(4-metilbenzoi)ossi]succinico - metilestere di acido (S) {(4S)-8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico (1:1-sale) (141 kg, calcolato a secco) viene sospeso in etilacetato (1400 l) e disciolto attraverso riscaldamento fino a riflusso (77°C). La soluzione viene filtrata e raffreddata lentamente fino a temperatura ambiente. È così avvenuta una cristallizzazione spontanea. La sospensione viene agitata per 16 h a RT, successivamente raffreddata fino a 0-5°C e agitata per altre 3 h. La sospensione viene rimossa per aspirazione e lavata con etilacetato freddo. I cristalli vengono essiccati per 16 h sottovuoto a circa 40 °C. Vengono quindi complessivamente ottenuti 131,2 kg del sale come solido, corrispondente al 93,0 % della teoria.
- 20
- 25 HPLC (metodo 1): R_T = 16,9 e 18,8 min.;

HPLC (metodo 3): 99,9 % e.e.

Esempio 6A

acido (S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metossi-5-trifluorometilfenil)-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico



5

Una miscela di acido (2*S*,3*S*)-2,3-Bis[(4-metil]benzoil)ossi]succinico-metilestere di acido
{(4*S*)-8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-
diidro-chinazolin-4-il}acetico (1:1-sale) (30,8 kg), bicarbonato di sodio (16.4 kg) e acqua
(3151) viene miscelato con MTBE (1601). Le fasi vengono separate e la fase organica viene
10 trattata con 35 l di una soluzione acquosa di bicarbonato di sodio al sette per cento circa. Le
fasi vengono separate e la fase organica viene miscelata con 125 l di una soluzione di idrossido
di sodio acquosa al quattro per cento circa. La miscela di reazione viene riscaldata fino al
reflusso, il solvente viene distillato delicatamente fino ad essiccazione e il contenuto del
reattore viene successivamente agitato per altre 5 h a 55 - 60 °C. La miscela di reazione viene
15 poi miscelata e agitata a circa 22 °C con MTBE (1601) e acqua (65 l). Le fasi vengono separate
e la fase organica viene estratta con una soluzione acquosa di cloruro di sodio (30 l) al sei
per cento circa. Le fasi acquose raggruppate vengono agitate con acqua (25 l) e MTBE (160 l)
e il valore di pH viene impostato con approssimativamente 1N acido cloridrico fino a circa
6,5. La fase organica viene rimossa per separazione, il solvente distillato delicatamente fino
20 all'essiccazione e il residuo disciolto in acetone (ca. 75 l). Viene eseguito uno scambio di
solvente con acetone (6 processi di distillazione con ciascuno ca. 130 l). Il prodotto obiettivo
viene successivamente fatto precipitare attraverso aggiunta in acqua, isolato attraverso

centrifugazione ed essiccato nell'essiccatore sottovuoto. Vengono quindi complessivamente ottenuti 16,5 kg di *acido (S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metossi-5-trifluorometilfenil)-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico* come solido amorfo, corrispondenti al 96,4 % della teoria.

5 ¹H NMR (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), 3,50-3,38 (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 %];

10 HPLC (metodo 1): R_T = 15,1 min;

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

B.) Esempi di realizzazione

Esperimenti di cristallizzazione

Sono stati eseguiti esperimenti di cristallizzazione per l'individuazione di un sale cristallino adeguato di *acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico*. Gli esperimenti di cristallizzazione hanno avuto luogo partendo da *acido (S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico* e dal rispettivo acido, o attraverso sospensione nel solvente di volta in volta indicato per una settimana a 20°C, o
20 attraverso una cristallizzazione attraverso raffreddamento/evaporazione a partire da una soluzione, mantenuta per 4 ore a 50°C, seguita da un lento raffreddamento fino a 20°C con una velocità di 3°C/ora.

I risultati degli esperimenti di cristallizzazione sono di seguito indicati in Tabella 1, l'abbreviazione API stando per *acido (S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-*
25 *metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico*.

API" è l'acronimo di "active pharmaceutical ingredient" (dall'inglese per principio farmaceutico attivo).

Tabella 1

<u>Esperimenti di cristallizzazione con utilizzo di controioni acidi</u>				
Controioni	Rapporto API: Controioni	Procedimento	solvente	Risultato (XRPD)
HCL	1:2	raffreddamento	acetone, acetonitrile, metanolo, THF	amorfo
		sospensione	acqua, acetonitrile, metanolo e etanolo	
acido citrico	1:1	raffreddamento	acetone, acetonitrile, metanolo, THF	amorfo
		sospensione	acqua, acetonitrile, metanolo e etanolo	
acido fosforico	1:1	raffreddamento	acetone, acetonitrile, metanolo, THF	amorfo
		sospensione	acqua, acetonitrile, metanolo e etanolo	
acido gluconico	1:1	raffreddamento	acetone, acetonitrile, metanolo, THF	amorfo
		sospensione	acqua, acetonitrile, metanolo e etanolo	
acido lattico	1:1	raffreddamento	acetone, acetonitrile, metanolo, THF	amorfo
		sospensione	acqua, acetonitrile, metanolo e etanolo	
acido maleico	1:1	raffreddamento	acetone, acetonitrile, metanolo, THF	amorfo
		sospensione	acqua, acetonitrile, metanolo e etanolo	
acido succinico	1:1	raffreddamento	acetone, acetonitrile, metanolo, THF	amorfo
		sospensione	acqua, acetonitrile, metanolo e etanolo	
acido solforico	1:1	raffreddamento	acetone, acetonitrile, metanolo, THF	amorfo
		sospensione	acqua, acetonitrile	

<u>Esperimenti di cristallizzazione con utilizzo di controioni acidi</u>				
Controioni	Rapporto API: Controioni	Procedimento	solvente	Risultato (XRPD)
			metanolo e etanolo	
acido tartarico	1:1	raffreddamento	acetone, acetonitrile, metanolo, THF	amorfo
		sospensione	acqua, acetonitrile metanolo e etanolo	
acido benzoico	1:1	raffreddamento	acetone, acetonitrile, metanolo, THF	amorfo
		sospensione	acqua, acetonitrile metanolo e etanolo	
acido fumarico	1:1	raffreddamento	acetone, acetonitrile, metanolo, THF	amorfo
		sospensione	acqua, acetonitrile metanolo e etanolo	
acido maleico	1:1	raffreddamento	acetone, acetonitrile, metanolo, THF	amorfo
		sospensione	acqua, acetonitrile metanolo e etanolo	
acido metansolfonico	1:1	raffreddamento	acetone, acetonitrile, metanolo, THF	amorfo
		sospensione	acqua, acetonitrile metanolo e etanolo	

Quello che colpisce in questi esperimenti è il fatto che, in generale, si è dimostrato estremamente difficile produrre sali acidi cristallini di (*S*)-acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico, la cristallizzazione avendo almeno inizialmente fallito completamente. Nel corso

5 dell'ulteriore sviluppo è stato tuttavia trovato che sali cristallini erano ottenibili sia da acido benzensolfonico, sia da acido toluensolfonico. I sali besilati e tosilati trovati hanno in tal caso dimostrato di poter essere prodotti in modo semplice e con purezza elevata. I diffrattogrammi a raggi X hanno inoltre mostrato che questi sali cristallizzano senza l'accumulo di molecole di solvente.

Esempi di realizzazione

Esempio 1

Sale besilato di acido (S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico:

5 235,00 g (0,41 mol) di acido (S)-[8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico (esempio 6A) vengono disciolti in 1645 ml di acetone e alla miscela ottenuta vengono aggiunti 16,45 ml di acqua. La soluzione giallastra formatasi viene filtrata e vengono aggiunti a porzioni 64,92 g (0,41 mol) di acido benzensolfonico come solido. La soluzione ottenuta viene riscaldata fino a circa 40°C e a
10 questa temperatura vengono aggiunti germi cristallini idonei. La soluzione risultante viene lasciata raffreddare sotto agitazione fino a temperatura ambiente e la sospensione ottenuta viene agitata fino a 0-5°C e, a questa temperatura, per altre 2 h. Il solido ottenuto viene rimosso per filtrazione, lavato 2x con acetone (100 ml, 0°C) ed essiccato a 60°C fino a peso costante. In questo modo si sono ottenuti complessivamente 243,87 g (81,4% della teoria) del composto
15 obiettivo.

Dal solido cristallino ottenuto nell'esempio 1 è stato rilevato, su un diffrattometro su polvere Siemens D5000m, in presenza delle seguenti condizioni, un diffrattogramma su polvere XRD rappresentato in Fig. 1.

Le liste dei picchi per il sale dell'esempio 1 nonché per il sale dell'esempio 2 sono riprodotti
20 di seguito in Tabella 2.

Condizioni di misurazione

Anodo di rame (lunghezza d'onda 1,5418 Å)

Tensione: 4000 V, corrente: 30 mA

Monocromatore in grafite secondario,

25 Divergenza variabile (Theta-dipendente) e schermatura anti-diffusione

Apertura del rilevatore: 0,2 mm

Superficie effettiva del campione 6 x 10 mm

Scansione 0,02° (2 Theta), 2 Sec.

Esempio 2

5 **Sale tosilato di (S)-acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico**

235,00 g (0,41 mol) di acido (S)-[8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico (esempio 6A) vengono disciolti in 1645 ml di acetone e alla soluzione vengono aggiunti 16,45 ml di acqua. La soluzione giallastra
10 ottenuta viene filtrata e vengono aggiunti a porzioni 78,07 g (0,41 mol) di acido p-toluensolfonico monoidrato solido a circa 36°C. La soluzione viene lasciata raffreddare sotto agitazione fino a temperatura ambiente e la sospensione ottenuta viene poi agitata fino a 0-5°C e, a questa temperatura, per altre 2 h. Il solido viene separato, lavato 2x con acetone (100 ml, 0°C) ed essiccato a 60°C fino a peso costante. In questo modo si sono ottenuti
15 complessivamente 248,11 g (79,3% della teoria) del prodotto finale desiderato.

Partendo dal solido cristallino ottenuto nell'esempio 2 è stato rilevato, alle stesse condizioni dell'esempio 1, un diffrattogramma su polvere XRD, rappresentato in Fig. 2.

Tabella 2:

2 Theta	
Esempio 1	Esempio 2
6,9	6,2
8,6	6,9
9,1	8,8
10,1	11,7

2 Theta	
Esempio 1	Esempio 2
10,6	13,3
10,9	14,8
11,4	15,3
11,7	16,5
12,6	17,0
12,9	17,2
13,9	17,9
14,2	18,1
14,9	18,7
15,5	19,6
15,8	19,8
16,9	20,2
17,3	20,7
18,2	21,0
18,6	21,4
18,8	21,8
19,1	22,5
20,2	23,0

2 Theta	
Esempio 1	Esempio 2
21,0	23,2
21,3	23,7
21,9	24,0
22,2	24,8
22,8	25,6
23,1	26,2
23,6	26,4
23,9	26,7
24,2	27,7
24,7	28,3
25,5	28,6
25,9	29,4
26,2	30,0
26,5	31,8
26,9	34,8
27,2	36,3
27,9	36,7
28,2	38,9

2 Theta	
Esempio 1	Esempio 2
28,6	39,8
29,0	
29,4	
29,9	
30,6	
31,1	
31,5	
32,6	
33,1	
33,7	
34,4	
34,9	
36,6	
37,5	
38,1	
38,9	

C.) Esempi di realizzazione

Purezza

È stata analizzata la purezza chimica dei composti secondo l'invenzione besilato di acido S(+)-

8-fluoro-2-[4-{3-metossifenil}piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico e tosilato di acido S(+)-8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico, mediante HPLC sottostante (metodo 4).

- 5 Nel contesto della presente invenzione, l'espressione "purezza chimica" indica il livello della percentuale quantitativa di sostanza dei sali sopra menzionati rispetto alla miscela di sostanze nel suo insieme. Le sostanze indesiderate vengono chiamate impurità.

Esempio aa)

Sintesi di besilato di acido S(+)-8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico: 235 g (0,41 mol) di detto besilato sono stati disciolti in 1645 ml di acetone e 16,45 ml di acqua. La soluzione giallastra ottenuta in questo modo è stata filtrata e trattata a porzioni con 64,92 g (0,41 mol) di acido benzensolfonico solido a ca. 40°C. La soluzione limpida ottenuta è stata raffreddata sotto agitazione fino a temperatura ambiente. La sospensione successivamente ottenuta è stata raffreddata agitando ulteriormente per due ore fino a 0°C - 5°C. La componente solida della suddetta è stata isolata, lavata due volte con acetone (rispettivamente 100 ml, a 0°C) ed essiccata a 60°C, allo scopo di ottenere così 243,87 g (0,334 mol, 81,4%) di besilato cristallino di acido S(+)-8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico ai fini della determinazione della purezza.

Esempio bb)

Sintesi di tosilato di acido S(+)-8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico: 235 g (0,41 mol) di detto tosilato sono stati disciolti in 1645 ml di acetone e 16,45 ml di acqua. La soluzione giallastra ottenuta in questo modo è stata filtrata e trattata a porzioni con 78,07 g (0,41 mol) di acido p-

toluenosolfonico monoidrato solido a ca. 36°C. La soluzione ottenuta è stata raffreddata sotto agitazione fino a temperatura ambiente. La sospensione successivamente ottenuta è stata raffreddata agitando ulteriormente per due ore fino a 0°C - 5°C. La componente solida della suddetta è stata separata, lavata due volte con acetone (rispettivamente 100 ml, a 0°C) ed
5 essiccata a 60°C, allo scopo di ottenere così 248,11 g (0,325 mol, 79,3%) di tosilato cristallino di acido S(+)-8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico ai fini della determinazione della purezza.

Determinazione della purezza

- 10 **Metodo 4** (HPLC): Strumento: HP 1050 con rilevamento UV; colonna: Phenomenex-Prodigy ODS (3) 100A, 150 mm x 3 mm, 3 µm; eluente A: (1,36 g KH₂PO₄ + 0,7 ml H₃PO₄; 85%) / 1 acqua; eluente B: acetonitrile; gradiente: 0 min 20% B, 40 min 45% B, 50 min 80% B; 50 min 80% B, 65 min 80% B, 75 min 20% B; portata: 0,5 ml/min; Temp.: 55°C; volume di iniezione 3 µl, rilevamento UV: 210 nm / BW: 4 nm; Temperatura autocampionatore 5°C.
- 15 Di volta in volta 22 mg della rispettiva sostanza sperimentale dei sali ottenuti secondo esempio aa); esempio bb) sono stati disciolti in 50 ml di acetonitrile (c = ca. 0,44 mg/ml). Come soluzioni di riferimento corrispondenti sono stati di volta in volta disciolti 22 mg di acido S(+)-8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico in 50 ml di acetonitrile (c = ca. 0,44 mg/ml).
- 20 Come soluzioni di riferimento delle impurità note, di volta in volta 5 mg di acido di-p-toluen-D-tartarico, S-chinazolilpiperazina, chinazolin etilestere e chinazolildipiperazina sono stati mescolati separatamente con acetonitrile su 50 ml. Di volta in volta 1 ml delle soluzioni di riferimento per impurità note è stato in seguito disciolto separatamente in 10 ml di acetonitrile (c = ca. 0,01 mg/ml).
- 25 Inoltre, di volta in volta 10 ml della soluzione di riferimento acido S(+)-8-fluoro-2-[4-(3-

metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico sono stati miscelati con di volta in volta 1 ml di ciascuna delle soluzioni di riferimento per le impurità summenzionate.

La valutazione dell'analisi HPLC è stata eseguita in base al cosiddetto metodo della percentuale di area relativa, che prende in considerazione i corrispondenti fattori di risposta (RF) (RF = 1,02 per chinalzolilpiperazina e 0,81 per chinazolildipiperazina). Per i risultati si vedano Fig. 3 e Fig. 4 per besilato di acido S(+)-8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico e si vedano Fig. 5 e Fig. 6 per tosilato di acido S(+)-8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico.

D.) Preparazione farmaceutica

Compressa:

Composizione

128 mg del sale di esempio 1 (corrispondente a 100 mg di principio attivo), 50 mg di lattosio (monoidrato), 50 mg di amido di mais (nativo), 10 mg di polivinilpirrolidone (PVP 25) (ditta BASF, Ludwigshafen, Germania) e 2 mg di magnesio stearato.

Peso della compressa 212 mg. diametro 8 mm, raggio di curvatura 12 mm.

Produzione:

La miscela di principio attivo, lattosio e amido viene granulato con una soluzione al 5 % (m/m) del PVP in acqua. Il granulato viene miscelato dopo l'essiccazione con il magnesio stearato per 5 min. Questa miscela viene pressata con una comprimitrice per compresse convenzionale (si veda sopra il formato della compressa). Come valore orientativo per la compressione viene utilizzata una forza di compressione di 15 kN.

* * * * *

RIVENDICAZIONI

1. Sale di acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico o un suo solvato, scelto dal gruppo
5 costituito dai sali besilati cristallini di acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico, dai sali tosilati cristallini di acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico e loro solvati.
2. Sale secondo la rivendicazione 1, trattandosi del sale monobesilato di acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-
10 il}acetico o un suo solvato.
3. Sale secondo la rivendicazione 2, trattandosi del sale monobesilato di acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-
il}acetico.
- 15 4. Sale secondo la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che esso, nel diffrattogramma su polvere XRD, mostra picchi caratteristici a circa 6.9, 10.1 e 22.2 gradi 2-theta.
5. Sale secondo la rivendicazione 1, trattandosi del sale monotosilato di acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-
il}acetico o un suo solvato.
- 20 6. Sale secondo la rivendicazione 5, trattandosi del sale monotosilato di acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-
il}acetico.
7. Sale secondo la rivendicazione 6, caratterizzato dal fatto che esso, nel diffrattogramma su polvere XRD, mostra picchi caratteristici a circa 6,9 e 20,7 gradi 2-theta.
- 25 8. Procedimento per la produzione di un sale secondo una delle rivendicazioni 1 - 7 con i

seguenti passaggi:

- a.) disciogliere acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}-acetico o un suo solvato in una miscela composta da acqua e almeno un (C₃-C₆)-alcanone, eventualmente sotto riscaldamento.
 - 5 b.) aggiungere acido benzensolfonico o acido toluensolfonico alla soluzione ottenuta nel passaggio a.),
 - c.) raffreddamento della soluzione ottenuta nel passaggio b.) allo scopo di indurre la cristallizzazione del sale ovvero di un solvato di un sale,
 - d.) separare il sale o suo solvato cristallizzato nel passaggio c.), e
 - 10 e.) essiccare il sale o solvato ottenuto nel passaggio d.).
9. Procedimento per purificazione di acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-{trifluorometil}fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico con i seguenti passaggi:
- 1.) Far reagire acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico con acido benzensolfonico ovvero
 - 15 acido toluensolfonico in un solvente al fine di ottenere un sale cristallino secondo la rivendicazione 1,
 - 2.) Isolare il sale ottenuto nel passaggio 1.),
 - 3.) Trattare il sale isolato nel passaggio 2.) con una soluzione tampone con pH compreso fra 5 e 7 per il rilascio della forma zwitterionica di acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-
 - 20 1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico, e
 - 4.) Isolare la forma zwitterionica ottenuta nel passaggio 3.) di acido {8-fluoro-2-[4-(3-metossifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metossi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidrochinazolin-4-il}acetico.
10. Sale secondo una delle rivendicazioni 1 - 7 per l'uso in un procedimento per il trattamento
- 25 e/o la profilassi di malattie, in particolare di infezioni virali, preferibilmente di infezioni

causate da HCMV o da un altro rappresentante del gruppo dei virus dell'Herpes.

11. Medicinale contenente un sale secondo una delle rivendicazioni 1 - 7 in combinazione con almeno un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

12. Medicinale secondo la rivendicazione 11 per l'uso in un procedimento per il trattamento
5 e/o la profilassi di infezioni virali, preferibilmente di infezioni causate da HCMV o da un altro rappresentante del gruppo dei virus dell'Herpes

13. Uso di un sale secondo una delle rivendicazioni 1 - 7 per la produzione di un farmaco per il trattamento e/o la profilassi di infezioni virali preferibilmente di infezioni causate da HCMV o da un altro rappresentante del gruppo dei virus dell'Herpes.

10 14. Sale secondo una delle rivendicazioni da 1 a 7 per l'uso in un procedimento per combattere infezioni virali, preferibilmente infezioni causate da HCMV o un altro rappresentante del gruppo dei virus dell'Herpes, in esseri umani e animali, che presenta la somministrazione di detto sale o di un medicinale secondo la rivendicazione 11 o 12 a un essere umano o a un animale che necessita di un simile trattamento.

15 * * * * *

Traduzione delle diciture riportate sui disegni

Tavola 1/6

Figura 1

<Figures> = <figure>

20 <Intensität (Counts)> = <intensità (conteggio)>

Tavola 2/6

Figura 2

<Intensität (Counts)> = <intensità (conteggio)>

Tavola 3/6

25 **Figura 3**

<Peak-Name> = <nome del picco>

<Retentions-Zeit> = <tempo di ritenzione>

<Relative Flächenprozent (mit RF) %> = <percentuale di area relativa (con RF) %>

<Unspezifische Verunreinigungen> = <impurità non specifiche>

5 <Chinazolylpiperazin> = <Chinazolilpiperazina>

<Gesamtzahl Verunreinigungen> = <totale impurità>

Tavola 4/6

Figura 4

<Benzolsulfonsäure> = <acido benzensolfonico>

10 <Chinazolylpiperazin> = <Chinazolilpiperazina>

Tavola 5/6

Figura 5

<Peak-Name> = <nome del picco>

<Retentions-Zeit> = <tempo di ritenzione>

15 <Relative Flächenprozent (mit RF) %> = <percentuale di area relativa (con RF) %>

<Unspezifische Verunreinigungen> = <impurità non specifiche>

<Chinazolylpiperazin> = <Chinazolilpiperazina>

<Chinazolylidipiperazin> = <Chinazolildipiperazina>

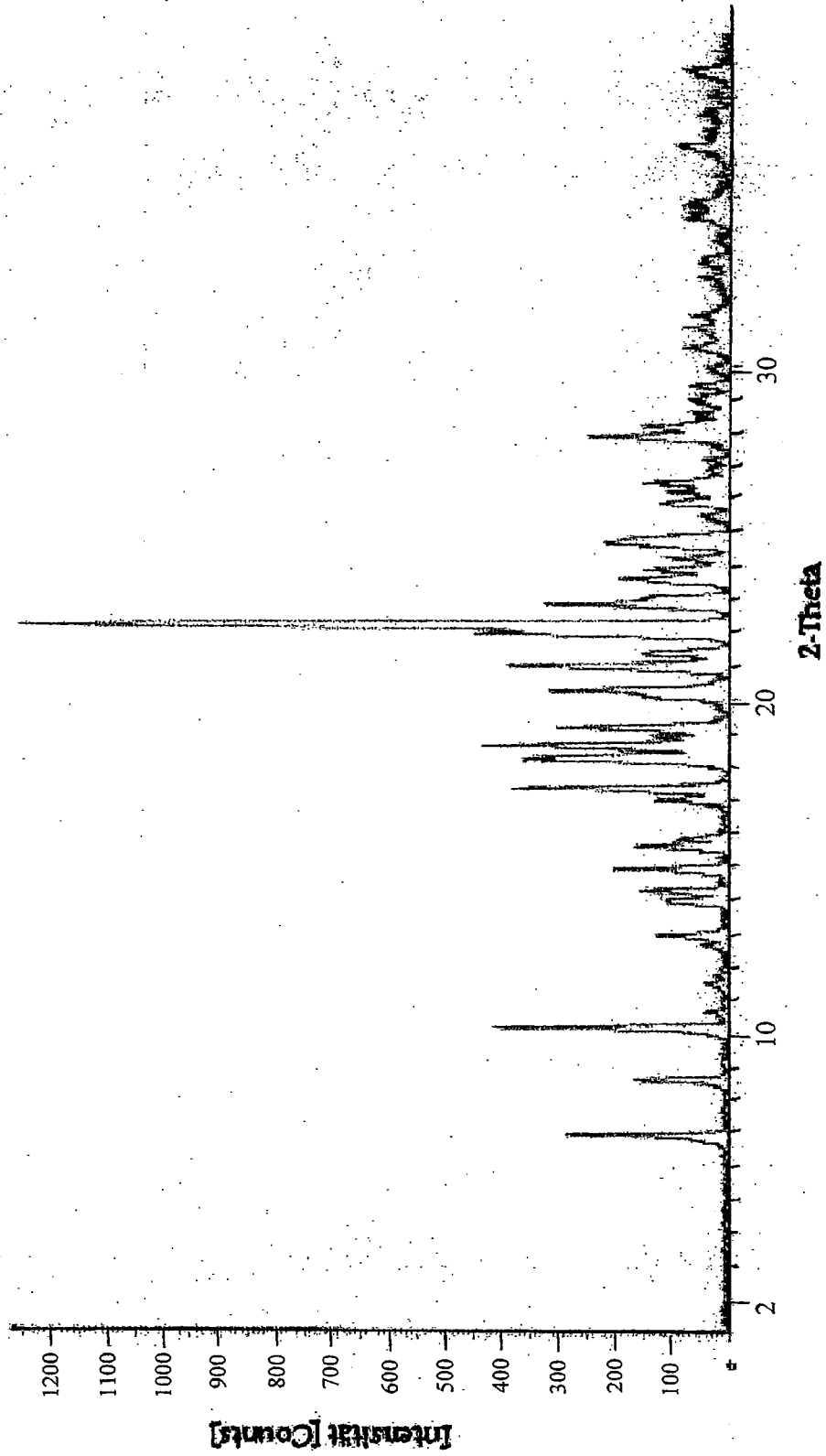
<Gesamtzahl Verunreinigungen> = <totale impurità>

20 **Tavola 6/6**

Figura 6

<Toluol-4-sulfonsäure> = <acido toluen-4-solfonico>

<Chinazolylpiperazin> = <Chinazolilpiperazina>



Figures

Fig. 1:

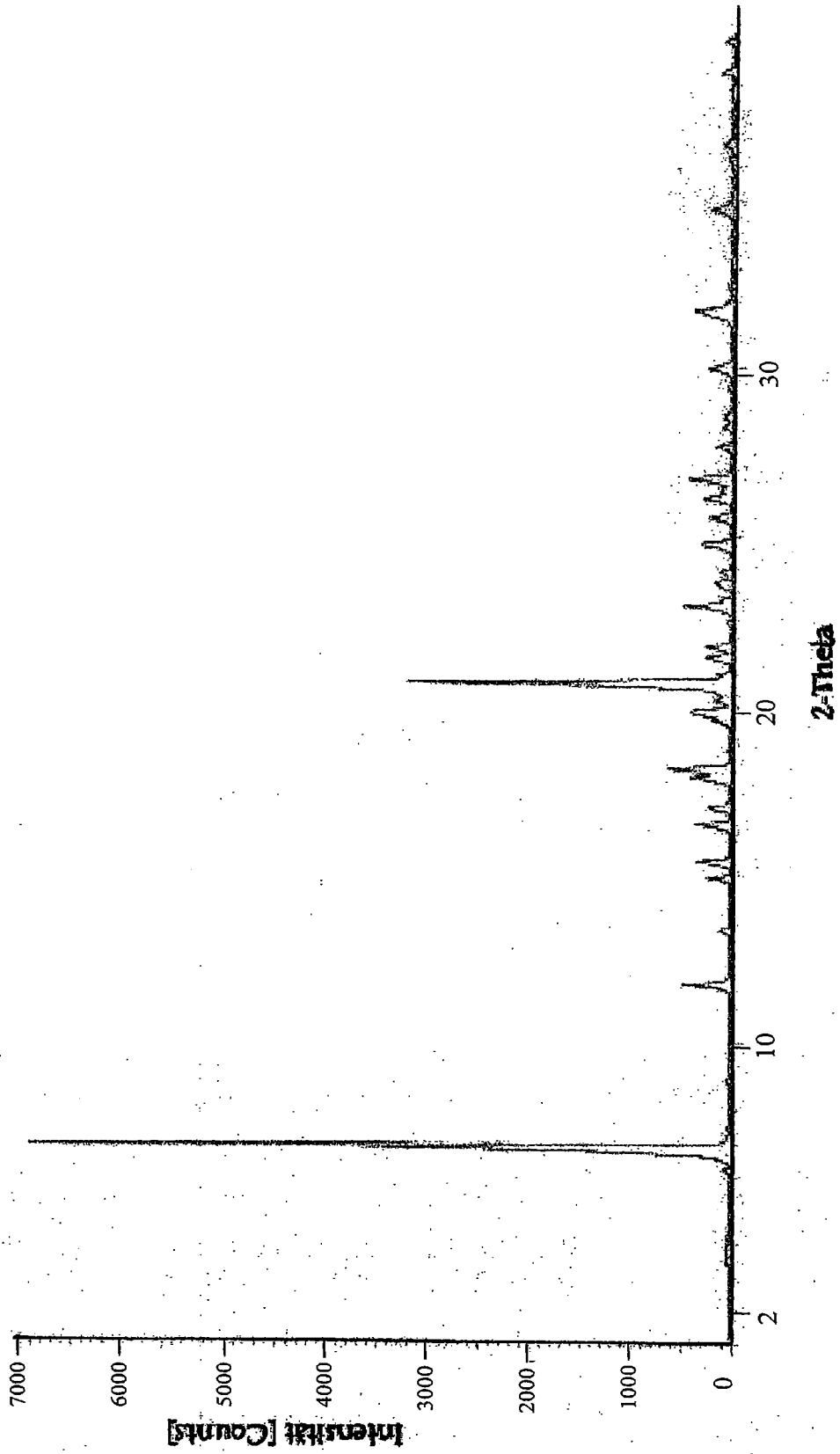


Fig. 2:

Fig. 3:

Peak-Name	Retentionszeit	Relative Flächenprozent (mit RF) %
Unspezifische Verunreinigungen	31,26	0,01
Chinazolyipiperazin	35,23	0,04
Gesamtzahl Verunreinigungen	--	0,05

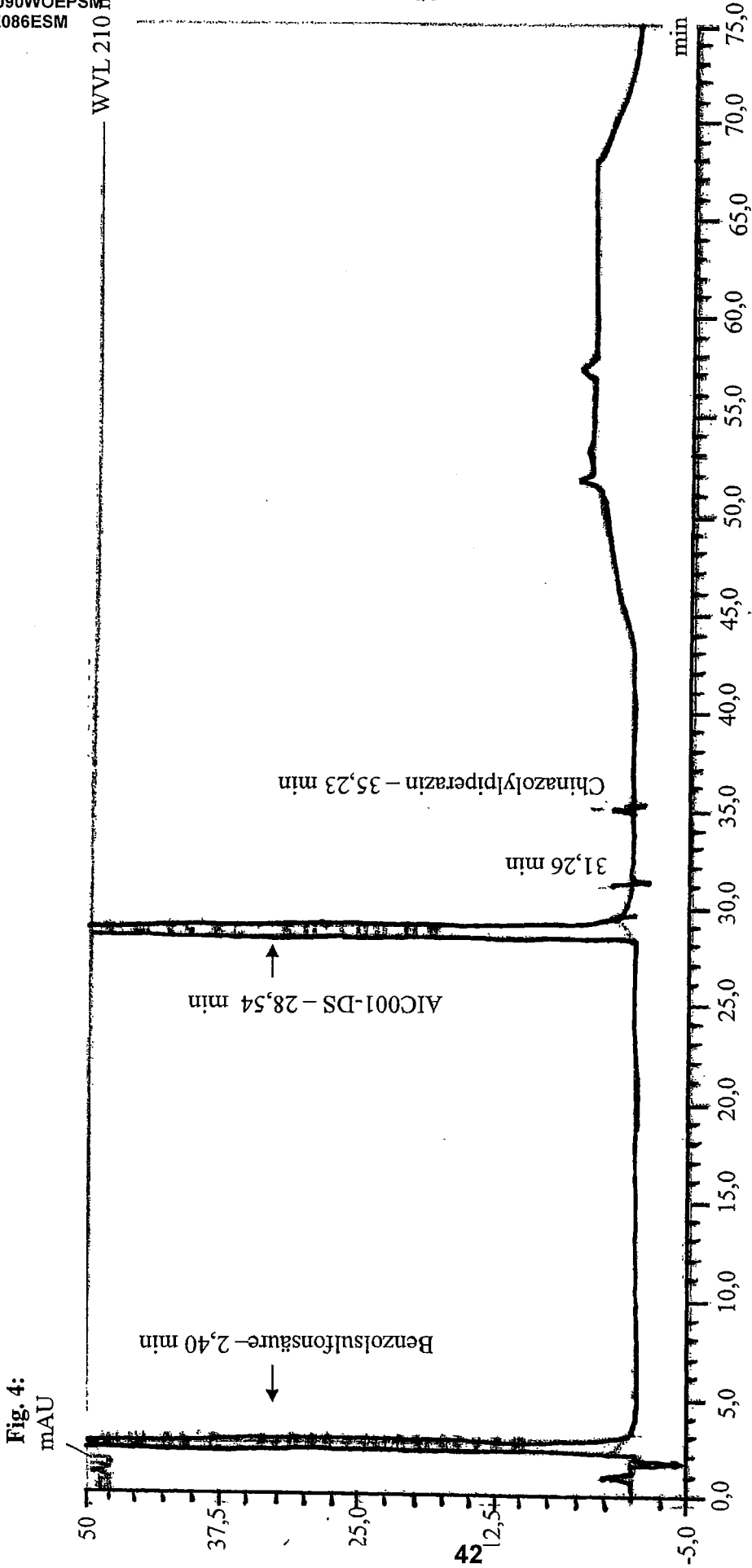


Fig. 4:
mAU

Fig. 5:

Peak-Name	Retentionszeit	Relative Flächenprozent (mit RF) %
Unspezifische Verunreinigungen	31,30	0,01
Chinazolyloperazin	35,22	0,06
Chinazolyldipiperazin	43,79	0,01
Gesamtzahl Verunreinigungen	--	0,08

