



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 406**

51 Int. Cl.:

C07D 237/32 (2006.01)	C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)	C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)	C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)	C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 487/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)	A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)	A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)	A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)	A61K 31/542 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)	A61K 31/551 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)	A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)	A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 31/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 37/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03705265 .1**

96 Fecha de presentación : **18.02.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1477175**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.11.2004**

54 Título: **Compuestos condensados derivados de piridazina y fármacos que contienen los compuestos como ingrediente activo.**

30 Prioridad: **19.02.2002 JP 2002-42259**
09.07.2002 JP 2002-199673

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.07.2011

73 Titular/es: **ONO PHARMACEUTICAL Co., Ltd.**
1-5, Doshomachi 2-chome
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8526, JP

72 Inventor/es: **Seko, Takuya;**
Takeuchi, Jun;
Takahashi, Shinya;
Kamanaka, Yoshihisa y
Kamoshima, Wataru

74 Agente: **Miltényi Null, Peter**

ES 2 362 406 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

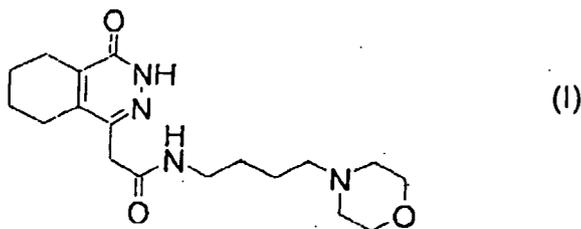
Compuestos condensados derivados de piridazina y farmacos que contienen los compuestos como ingrediente activo

CAMPO DE LA TÉCNICA

La presente invención está relacionada con un compuesto derivado de piridazina fusionado.

5 Más particularmente la presente invención se refiere a

(1) 4-(N-(4-(morfolín-4-il)butil)carbamoilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1(2H)-ona representado por la siguiente fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y

10 (2) uso de la misma como un inhibidor de poli(ADP-ribosa)polimerasa.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

15 Poli(ADP-ribosa)polimerasa (abreviada como PARP en lo sucesivo en la presente memoria), que es una enzima nuclear activada por roturas de cadena de ADN, desempeña un papel en la reacción de transferencia de ADP-ribosa del dinucleótido nicotinamida adenina (abreviado como NAD⁺ en lo sucesivo en la presente memoria) a diversas proteínas tales como histonas, ADN-polimerasas y ADN-topoisomerasas, etc.

20 Las roturas de cadena de ADN causadas por Peroxinitrito (ONOO⁻) y radicales de oxígeno conducen a la sobreactivación de PARP (PARP se activa hasta 100 veces cuando el dominio de dedo de cinc de PARP se une con ADN con muescas). Se cree que la sobreactivación de PARP causa agotamiento de NAD⁺, que es esencial para el sistema de transporte de electrones y el agotamiento posterior de ATP, conduce a insuficiencia energética, dando como resultado en última instancia muerte celular (La hipótesis de suicidio de activación de PARP: *Free Radic. Biol. Med.*, 21, 855 (1996); *TIPS*, 19, 287 (1998)). Por lo tanto, se considera que el inhibidor de PARP es útil como inhibidor de muerte celular.

Puesto que caspasa-3, que es una de la familia de enzima conservadora de interleucina 1 β , específicamente escinde PARP como el sustrato (*Cell*, 81, 801 (1995)), se sugiere que PARP está asociado con apoptosis.

25 Se indica que 3-aminobenzamida y nicotinamida generalmente conocidos como inhibidores de PARP son útiles para la inhibición de muerte celular y mejora de enfermedades en diversos modelos de enfermedades isquémicas (isquemia cerebral, miocárdica, intestinal, de músculo esquelético o retinal, etc.), enfermedades inflamatorias (artritis, enfermedad inflamatoria del intestino o esclerosis múltiple, etc.), diabetes, shocks, enfermedad extrapiramidal (*TIPS*, 19, 287 (1998); *Eur. J. Pharmacol.*, 350, 1 (1998)) e hiperalgesia (*Pain*, 72, 355 (1997)) *in vitro*, *in vivo* y en ratón knockout de PARP. También se ha indicado que el inhibidor de PARP es útil como un fármaco antirretroviral tal como un fármaco anti VIH (*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 180, 504 (1991)), un sensibilizador de terapia antineoplásica (*Radiat. Res.*, 126, 367 (1991); *Br. J. Cancer*, 72, 849 (1995)) o un inmunosupresor (*Int. J. Immunopharmac.*, 17, 265 (1995)).

35 El inhibidor de PARP es útil para la prevención y/o tratamiento de diversas enfermedades, por ejemplo, enfermedades isquémicas (infarto cerebral, infarto de miocardio, lesión por reperfusión o lesión postoperatoria, etc.), enfermedades inflamatorias (enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, artritis o lesión pulmonar, etc.), trastornos neurodegenerativos (enfermedad extrapiramidal, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, distrofia muscular o estenosis del canal espinal lumbar, etc.), glaucoma, diabetes, complicación diabética, shocks, traumatismo craneal, lesión de la médula espinal, insuficiencia renal, hiperalgesia u obstrucción del flujo sanguíneo, etc. Además es útil como un fármaco antirretroviral tal como un fármaco anti VIH, un sensibilizador de terapia antineoplásica o un inmunosupresor.

40 Como inhibidor PARP, por ejemplo, en la memoria del documento WO00/44726, se describe que los derivados de 2H-ftalazin-1-ona representados por la fórmula (A)

En *Journal of Medicinal Chemistry*, 44(16), 2511-2522 y 2523-2535 (2001), se describe que 4-(3-cloro-4-metoxifenil)-4a,5,8,8a-tetrahidroftalazin-1(2H)-ona (Nº de Registro CAS 244077-36-9) y 4-(3,4-dimetoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1(2H)-ona (Nº de Registro CAS 358368-98-6) tienen actividad inhibidora de fosfodiesterasa.

5 En *Tetrahedron*, 39(20), 3419-27 (1983), 4-fenil-6,7,8,8a-tetrahidropirrollo[1,2-d][1,2,4]triazin-1(2H)-ona (Nº de Registro CAS 89311-30-8) se describe como un intermedio sintético.

10 En la *Synthesis*, 240-242 (1995), 4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1(2H)-ona (Nº de Registro CAS 154810-22-7), 4-(4-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1(2H)-ona (Nº de Registro CAS 154810-23-8), 4-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1(2H)-ona (Nº de Registro CAS 154810-24-9), 4-(4-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1(2H)-ona (Nº de Registro CAS 154810-25-0) y 4-(4-bromofenil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1(2H)-ona (Nº de Registro CAS 154810-26-1) se describen como intermedios sintéticos.

En *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 6, 349-454 (1998), 7-hidroxi-4-fenil-6,7,8,8a-tetrahidropirrollo[1,2-d][1,2,4]triazin-1(2H)-ona (Nº de Registro CAS 206126-90-1) y 4-fenil-8,8a-dihidro[1,3]tiazolo[3,4-d][1,2,4]triazin-1(2H)-ona (Nº de Registro CAS 206126-96-7) se describen como intermedios sintéticos.

15 En *Journal of Medicinal Chemistry*, 43(12), 2310-2323 (2000), 4-(piridin-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1(2H)-ona (Nº de Registro CAS 212142-89-7) se describe como un intermedio sintético.

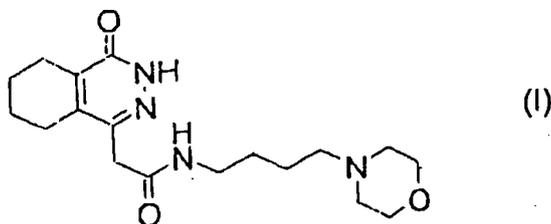
En la memoria del documento FR2647676, 4-t-butoxicarbonilmetil-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1(2H)-ona (Nº de Registro CAS 134972-12-6) y 4-etoxicarbonilmetil-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1(2H)-ona (Nº de Registro CAS 134973-24-3) se describen como intermedios sintéticos.

20 EXPLICACION DE LA INVENCION

Para encontrar un compuesto que tenga actividad poli(ADP-ribosa)polimerasa, los presentes inventores han realizado estudios exhaustivos y descubrieron, como resultado, que los objetos pueden realizarse mediante el derivado de piridazina representado por la fórmula (I), y de este modo se ha realizado la presente invención.

La presente invención se refiere a

25 (1) 4-(N-(4-(morfolin-4-il)butil)carbamoilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1(2H)-ona representada por la fórmula (I)



una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (2) uso de la misma para la fabricación de un inhibidor de la poli(ADP-ribosa)polimerasa.

30 El compuesto de la presente invención puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable mediante métodos conocidos.

La sal farmacéuticamente aceptable es preferiblemente soluble en agua.

35 La sal farmacéuticamente aceptable se refiere, por ejemplo, a sales de metales alcalinos (potasio, sodio, litio, etc.), sales de metales alcalinotérreos (calcio, magnesio, etc.), sales de amonio (tetrametilamonio, tetrabutilamonio, etc.), sales de aminas orgánicas (triethylamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)metilamina, lisina, arginina, N-metil-D-glucamina, etc.), sales de adición de ácidos (sales de ácidos inorgánicos (clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato, nitrato, etc.), sales de ácidos orgánicos (acetato, trifluoroacetato, lactato, tartrato, oxalato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, isetionato, glucuronato, gluconato, etc.), etc.

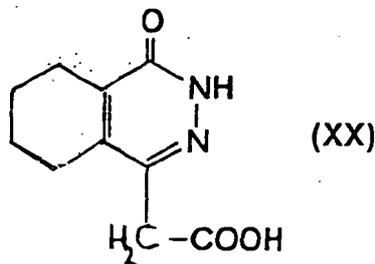
40 Además, se incluyen solvatos o los solvatos de metales alcalinos (o alcalinotérreos) anteriores, amonio, aminas orgánicas y sales de adición de ácidos del compuesto de la presente invención en la sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención.

El solvato es preferiblemente no tóxico y soluble en agua. Los solvatos apropiados se refieren, por ejemplo, a solvatos tales como agua, un disolvente de alcohol (etanol, etc.), etc.

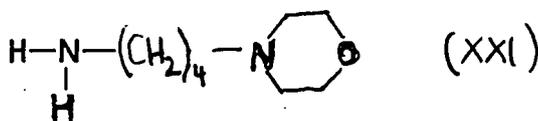
Procedimientos para la Preparación del compuesto de la presente invención:

El compuesto representado por la fórmula (I) puede prepararse mediante el siguiente método o el método descrito en el Ejemplo.

(1) El compuesto de la fórmula (I) puede prepararse por amidación de un compuesto de fórmula (XX)



5 y el compuesto de fórmula (XXI)



Se conoce el método de amidación. Por ejemplo, el método incluye

- (1) un haluro de acilo,
- (2) a través de un anhídrido de ácido mixto,
- 10 (3) el uso de un agente de condensación.

Estos métodos se explican como se indica a continuación.

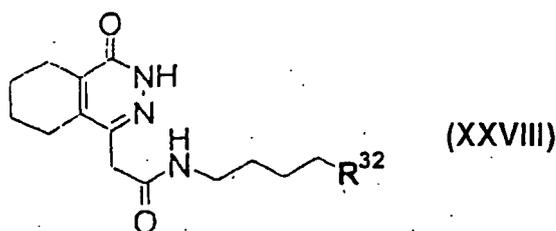
(1) El método a través de un haluro de acilo puede realizarse, por ejemplo, haciendo reaccionar ácido carboxílico con un haluro de acilo (por ejemplo, cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, etc.) en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, cloruro de metileno, éter dietílico o tetrahidrofurano) o sin un disolvente a -20 °C a la temperatura de reflujo. Y después, el derivado de haluro de acilo obtenido puede hacerse reaccionar con amina en un disolvente orgánico inerte (por ejemplo, cloroformo, cloruro de metileno, éter dietílico o tetrahidrofurano) en presencia de una amina terciaria (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilnilina o dimetilaminopiridina, etc.) de 0 a 40 °C. Como alternativa, el derivado de haluro de acilo obtenido puede hacerse reaccionar en un disolvente orgánico (dioxano, tetrahidrofurano) usando una solución acuosa alcalina (por ejemplo, bicarbonato sódico, hidróxido sódico) de 0 a 40 °C.

(2) El método a través de un anhídrido de ácido mixto puede realizarse, por ejemplo, haciendo reaccionar ácido carboxílico con un haluro de acilo (por ejemplo, cloruro de pivaloilo, cloruro de tosilo o cloruro de mesilo) o un derivado ácido (cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo) en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, cloruro de metileno, éter dietílico, tetrahidrofurano) o sin un disolvente, en presencia de una amina terciaria (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilnilina o dimetilaminopiridina) de 0 a 40 °C. Y después, el derivado de anhídrido ácido mixto puede hacerse reaccionar con amina en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, cloruro de metileno, éter dietílico o tetrahidrofurano), de 0 a 40 °C:

(3) El método usando un agente de condensación puede realizarse, por ejemplo, haciendo reaccionar ácido carboxílico con amina en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, cloruro de metileno, dimetilformamida, éter dietílico o tetrahidrofurano) o sin un disolvente, en presencia o ausencia de una amina terciaria (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetil nilina o dimetilaminopiridina), usando un agente de condensación (por ejemplo, 1,3-diciclohexil carbodiimida (DCC), 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (EDC), 1,1'-carbodiimidazol (CDI), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio o anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (PPA)), en presencia o ausencia de 1-hidroxibenzotiazol (HOBt), de 0 a 40 °C.

La reacción descrita en (1), (2) y (3) puede realizarse en un gas inerte (por ejemplo, argón, nitrógeno) para evitar el agua a fin de obtener un resultado preferible.

(2) El compuesto de fórmula (I) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXVIII)



(en la que R³² es un átomo de halógeno) con un compuesto de fórmula (XXX)



5 La reacción del compuesto de fórmula (XXVIII) y el compuesto de fórmula (XXX) puede realizarse de 0 a 100 °C en un disolvente orgánico inerte (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, cloroformo, cloruro de metileno, éter dietílico, tetrahidrofurano o acetonitrilo) en presencia o ausencia de una base (por ejemplo, trietilamina, piridina).

10 En cada reacción descrita en la presente memoria, el producto de reacción puede purificarse mediante técnicas de purificación generales, tales como destilación a presión ordinaria o una presión reducida, cromatografía líquida de alta resolución, cromatografía líquida de capa fina o cromatografía en columna usando gel de sílice o silicato de magnesio, lavado y recristalización. La purificación puede realizarse en cada reacción o después de la finalización de varias reacciones.

Actividades Farmacológicas:

Se ha confirmado que los compuestos de la presente invención de fórmula (I) tienen actividad inhibitoria de PARP por los siguientes resultados experimentales.

15 1) Ensayo enzimático *in vitro*

Métodos

20 El siguiente procedimiento se llevó a cabo con placas de 96 pocillos a temperatura ambiente. En un volumen final de 80 µl, la mezcla de reacción contenía cada una 10 µl de Tris/HCl 500 mM (pH 8,0, WAKO), MgCl₂ 100 mM, ditiotreitol 50 mM (Sigma), ADN activado 1 mg/ml y NAD 1 mM (que contiene ³H-NAD). Los 10 µl de compuesto de ensayo se añadieron a la mezcla de reacción y la reacción se inició por la adición de 10 µl de PARP 0,1 U/µl (TREVIGEN). La reacción se detuvo a los 10 minutos mediante la adición de 100 µl de ácido tricloroacético 20%. Se recogió poli(ADP-ribosa), que es el producto de reacción, en un filtro de fibra de vidrio (GF/C, PACKARD). Se midió la radiactividad por topcount (PACKARD). La actividad inhibitoria del compuesto se representó por 50% de la concentración inhibitoria calculada como 100% de control (agua destilada).

25 2) Modelo de lesión de reperusión por isquemia (cerebro y corazón)

Se preparó un modelo de reperusión por isquemia coronaria o cerebral de acuerdo con procedimientos descritos anteriormente (*Jpn. J. Stroke*, 8, 1 (1986), *Stroke*, 27, 1624-1628 (1996) y *Eur. J. Pharmacol.*, 270, 45 (1994)). El compuesto de la presente invención fue eficaz en la mejora de estas enfermedades.

Toxicidad:

30 La toxicidad del compuesto de la presente invención representado por fórmula (I) es muy baja (Por ejemplo, como resultado de administrar los compuestos de la presente invención a ratas, no afectaron a los parámetros circulatorios, tales como presión sanguínea, un electrocardiograma y ritmo cardiaco) y por lo tanto el compuesto puede considerarse seguro para su uso farmacéutico.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

35 Aplicación a farmacéutica:

40 Puesto que el compuesto de la presente invención representado por fórmula (I) tiene actividad inhibitoria de PARP, es útil para la prevención y/o tratamiento de diversas enfermedades, por ejemplo, enfermedades isquémicas (infarto cerebral, infarto de miocardio, lesión por reperusión o lesión postoperatoria, etc.), enfermedades inflamatorias (enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, artritis o lesión pulmonar, etc.), trastornos neurodegenerativos (enfermedad extrapiramidal, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, distrofia muscular o estenosis del canal espinal lumbar, etc.), glaucoma, diabetes, complicación diabética, shocks, traumatismo craneal, lesión de la médula espinal, insuficiencia renal o hiperalgesia, etc. Además, es útil como un fármaco antirretroviral tal como un

fármaco anti VIH, un sensibilizador de terapia antineoplásica o un inmunosupresor.

El compuesto representado por fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse en combinación con otras preparaciones farmacéuticas para conseguir los siguientes fines:

- 1) Complementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o de tratamiento del compuesto a combinar;
- 5 2) Mejorar la cinética/absorción del compuesto a combinar y reducir la dosis del compuesto; y/o
- 3) Eliminar el efecto secundario del compuesto a combinar.

10 El compuesto representado por fórmula (I) y otras preparaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de formulación que tiene estos componentes incorporados en una preparación o pueden administrarse en preparaciones separadas. En el caso en el que estas preparaciones farmacéuticas se administren en preparaciones separadas, pueden administrarse de forma simultánea o en momentos diferentes. En el segundo caso, el compuesto representado por fórmula (I) puede administrarse antes que las otras preparaciones farmacéuticas. Como alternativa, las otras preparaciones farmacéuticas pueden administrarse antes que el compuesto representado por fórmula (I). El método para la administración de estas preparaciones farmacéuticas puede ser el mismo o diferente.

15 Las enfermedades sobre las que funciona el efecto de tratamiento y/o preventivo de las preparaciones combinadas anteriormente mencionadas no se limitan específicamente pero pueden ser para las que se complementa y/o potencia el efecto de tratamiento y/o preventivo del compuesto representado por fórmula (I).

20 Los ejemplos de las otras preparaciones farmacéuticas para complementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o de tratamiento del compuesto representado por fórmula (I) en enfermedades isquémicas incluyen aceptor de radicales, modulador de astrocitos, antagonista de N-metil-D-aspartato (NMDA), antagonista de alfa-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato (AMPA), agente antitrombótico, agente trombolítico, agente inmunosupresor, inhibidor de moléculas de adhesión celular, inhibidor de óxido de nitrógeno sintasa (NOS), factor neurotrófico e inhibidor de interleucina-8, etc.

25 Los ejemplos de las otras preparaciones farmacéuticas para complementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o de tratamiento del compuesto representado por fórmula (I) en estenosis del canal espinal lumbar incluyen inhibidor de óxido de nitrógeno sintasa (NOS), inhibidor de aldosa reductasa (AR), aceptor de radicales, antagonista de N-metil-D-aspartato (NMDA), antagonista de alfa-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato (AMPA), factor neurotrófico e inhibidor de interleucina-8, etc.

Los ejemplos del aceptor de radicales incluyen, por ejemplo, edaravona y ebselen (DR-3305), etc.

Los ejemplos de modulador de astrocitos incluyen, por ejemplo, ONO-2506, etc.

30 Los ejemplos de agente antitrombótico incluyen, por ejemplo, ozagrel sódico, argatroban y aspirina, etc.

Los ejemplos del agente trombolítico incluyen, por ejemplo, activador de plasminógeno de tejido (t-PA), uroquinasa y heparina, etc.

Los ejemplos del agente inmunosupresor incluyen, por ejemplo, ciclosporina A, ciclofosfamida y tacrolimus, etc.

Los ejemplos del inhibidor de NOS incluyen, por ejemplo, L-NMMA y ONO-1714, etc.

35 Los ejemplos del inhibidor de AR incluyen, por ejemplo, epalrestat, zenarestat, fidarestat, zopolrestat y AS-3201, etc.

La proporción en peso del compuesto representado por fórmula (I) y las otras preparaciones farmacéuticas no se limita específicamente.

Pueden administrarse de forma arbitraria dos o más de las otras preparaciones farmacéuticas en combinación.

40 Los ejemplos de las otras preparaciones farmacéuticas para complementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o de tratamiento del compuesto representado por fórmula (I) no incluyen sólo los que se han descubierto hasta el momento sino también los que se descubrirán basándose en el mecanismo anteriormente mencionado.

45 Para usar el compuesto de la presente invención representado por fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el compuesto representado por fórmula (I) en combinación con las otras preparaciones farmacéuticas, estos compuestos normalmente se administran a la parte local o completa del cuerpo humano por vía oral o por vía parenteral.

50 Las dosis a administrar se determinan dependiendo, por ejemplo, de la edad, peso corporal, síntoma, el efecto terapéutico deseado, la vía de administración y la duración del tratamiento. En el adulto humano, las dosis por persona generalmente son de 1 mg a 1000 mg, por administración oral, hasta varias veces al día, y de 1 mg a 100 mg, por administración parenteral (preferiblemente administración intravenosa), hasta varias veces al día o administración continua de 1 a 24 horas al día por vena.

Como se ha mencionado anteriormente, las dosis a usar dependen de diversas condiciones. Por lo tanto, existen casos en los que pueden usarse dosis más bajas que o mayores que los intervalos anteriormente especificados.

5 El compuesto representado por fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el fármaco conjunto que combina el compuesto representado por fórmula (I) con preparaciones farmacéuticas puede administrarse en forma de, por ejemplo, composiciones sólidas, composiciones líquidas u otras composiciones cada una para administración oral o inyecciones, preparaciones para uso externo o supositorios, cada una para administración parenteral.

Las composiciones sólidas para administración oral incluyen comprimidos preparados por compresión, píldoras, cápsulas, polvos y gránulos.

10 Las cápsulas incluyen cápsulas duras y cápsulas blandas.

15 En tales composiciones sólidas, pueden mezclarse una o más de la sustancia o sustancias activas con al menos un diluyente inerte tal como lactosa, manitol, glucosa hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona o aluminometasilicato de magnesio. Las composiciones pueden comprender, de acuerdo con el procedimiento convencional, aditivos distintos del diluyente inerte, por ejemplo, lubricantes tales como estearato de magnesio, disgregantes tales como glicolato cálcico de celulosa, estabilizador tal como lactosa, y agente solubilizante de tal como ácido glutámico o ácido aspártico. Los comprimidos o píldoras pueden recubrirse con una película de una sustancia entérica o soluble gástrica tal como sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa o con dos o más capas, si es necesario. Además, se incluyen cápsulas hechas de una sustancia que puede absorberse en el cuerpo, por ejemplo, gelatina.

20 Las composiciones líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, jarabes y elixires, etc. farmacéuticamente aceptables. Tales composiciones líquidas comprenden una o más de la sustancia o sustancias activas y un diluyente o diluyentes inertes empleados habitualmente (por ejemplo, agua purificada o etanol) que disuelven la sustancia o sustancias en las mismas. Las composiciones pueden comprender, además del diluyente inerte, un adyuvante de tal como humectantes o agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes aromáticos y antisépticos.

25 Las otras composiciones para administración oral incluyen pulverizaciones que comprenden una o más sustancias activas y se formulan de una manera conocida por sí misma en la técnica. Las composiciones pueden comprender, además de un diluyente inerte, un estabilizador tal como bisulfito sódico y un tampón de isotonización tal como cloruro sódico, citrato sódico o ácido cítrico. El procedimiento de preparación de pulverizaciones se describe en detalle en, por ejemplo, las Patente de Estados Unidos N° 2.868.691 y 3.095.355.

30 En la presente invención, las inyecciones para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones no acuosas y/o acuosas estériles. Las soluciones o suspensiones acuosas incluyen, por ejemplo, agua destilada para inyección y solución salina. Las soluciones o suspensiones no acuosas incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, alcohol tal como etanol y Polisorbato 80 (marca comercial). Además, pueden usarse soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas y no acuosas estériles en combinación. Tales composiciones pueden comprender adicionalmente adyuvantes tales como antiséptico, humectante, emulsionante, dispersante, estabilizador (tal como lactosa) y agente solubilizante (tal como ácido glutámico y ácido aspártico). Se esterilizan por filtración a través de un filtro que retiene bacterias, la adición de un esterilizador o irradiación. Además, se prepara una composición sólida estéril y después, por ejemplo, un producto liofilizado puede disolverse en agua destilada estéril o esterilizada para inyección u otro disolvente estéril antes de su uso.

35 Las otras composiciones para administración parenteral incluyen líquidos para uso externo, pomadas, linimentos intradérmicos, supositorios para administración intrarrectal y pesarios para administración vaginal que comprenden una o más de la sustancia o sustancias activas y pueden prepararse por métodos conocidos por sí mismos.

45 MEJOR MODO DE REALIZAR LA INVENCION

La presente invención se explica a continuación en más detalle en base a los Ejemplos de Referencia y Ejemplos, sin embargo, la presente invención no se limita a los mismos.

50 Los disolventes entre paréntesis muestran los disolventes en desarrollo o elución y las proporciones de los disolventes usadas son en volumen en separaciones cromatográficas o TLC. Los disolventes entre paréntesis en las RMN muestran los disolventes para la medición.

Ejemplo de Referencia 1

3-(3-aminofenil)-3-metoxi-4,5,6,7-tetrahidro-2-benzofuran-1(3H)-ona

55 A una solución de anhídrido del ácido 3,4,5,6-tetrahidroftálico (3,04 g) en tetrahidrofurano (40,0 ml) se le añadió una solución de cloruro de 3-(bis(trimetilsilil)amino)fenilmagnesio en tetrahidrofurano (1 M, 20,0 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, que se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió sulfato de magnesio

anhidro, que se filtró. El filtrado se concentró para dar un producto oleoso. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (5,20 ml) a metanol (20,0 ml) a -10 °C y después la solución se agitó a 0 °C durante 15 minutos. A la solución se le añadió el producto oleoso que se ha obtenido previamente y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo obtenido se disolvió en cloruro de metileno (20 ml) y a la misma se le añadió trietilamina (2,79 ml) a 0 °C. A la solución de reacción se le añadió agua, que se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se lavó con agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera secuencialmente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 3:7) para dar el compuesto del título (2,56 g) que tenía los siguientes datos físicos.

RMN (DMSO-d₆): δ 7,03 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,60-6,47 (m, 3H), 5,21 (s a, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,17-1,60 (m, 8H).

10 Ejemplo de Referencia 2

4-(3-aminofenil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1(2H)-ona

Una solución del compuesto que se ha preparado en el Ejemplo de Referencia 1 (2,56 g) e hidrazina monohidrato (503 mg) en etanol (30,0 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el cristal depositado se recogió por filtración. Se lavó con hexano y se secó a presión reducida. Se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (0,10 ml) a una suspensión del sólido obtenido (32,0 mg) en metanol (1,00 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró. El cristal obtenido se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (36,2 mg) que tenía los siguientes datos físicos. Además, el compuesto se convirtió en metanosulfonato del mismo mediante métodos convencionales.

20 Clorhidrato:

TLC: Rf 0,27 (acetato de etilo:hexano = 2:1);

RMN (DMSO-d₆): δ 12,95 (s, 1H), 9,40 (s a, 3H), 7,47 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 3H), 2,43-1,59 (m, 8H).

Metanosulfonato:

TLC: Rf 0,55 (metanol:cloruro de metileno = 1:9);

25 RMN (DMSO-d₆): δ 12,94 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 2,48-2,34 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,71-1,60 (m, 4H).

Ejemplo de Referencia 3

éster metílico del ácido ((E)-3-oxo-4)5,6,7-tetrahidro-2-benzofuran-1(3H)-ilideno)acético

30 Una solución de anhídrido del ácido 3,4,5,6-tetrahidroftálico (3,04 g) y éster metílico del ácido (tiifenilfosforaniliden)acético (6,69 g) en cloroformo (50,0 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:9 → 3:7) para dar el compuesto del título (1,93 g) que tenía los siguientes datos físicos. TLC: Rf 0,71 (acetato de etilo: hexano = 1:1);

RMN (CDCl₃): δ 5,92 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,76 (m, 4H).

35 Ejemplo de Referencia 4

4-metoxicarbonilmetil-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1(2H)-ona

40 Una solución del compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 3 (1,04 g) e hidrazina monohidrato (250 mg) en etanol (10,0 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se concentró. El cristal obtenido se lavó con etanol y acetato de etilo y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (672 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0,45 (metanol:cloruro de metileno = 1:9);

RMN (DMSO-d₆): δ 12,66 (s a, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,38 (m, 4H), 1,64 (m, 4H).

Ejemplo de Referencia 5

4-carboximetil-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1(2H)-ona

45 Se añadió gota a gota una solución 5 N de hidróxido sódico (1,72 ml) a una suspensión del compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 4 (635 mg) en metanol (10,0 ml) en un baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró. Al residuo se le añadió ácido clorhídrico 2 N, que se ajustó a pH 2. El cristal depositado se recogió por filtración. Se lavó con hexano y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (478 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0,62 (metanol:cloruro de metileno:ácido acético = 2:8:0,1);

RMN (DMSO-d₆): δ 12,62 (s a, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,39 (m, 4H), 1,64 (m, 4H).

Ejemplo de Referencia 6

4-(N-(2-(N,-t-butoxicarbonilamino)etil)carbamoilmetil)-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1(2H)-ona

5 La mezcla del compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 5 (183 mg), trietilamina (178 mg), éster t-butílico del ácido N-(2-aminoetil)carbámico (160 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (338 mg), 1-hidroxibenzotriazol (238 mg) y dimetilformamida (3,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró. Al residuo se le añadió agua y el cristal depositado se recogió por filtración. Se lavó con acetato de etilo y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (189 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0,50 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);

RMN (DMSO-d₆): δ 12,56 (s, 1H), 8,01 (s a, 1H), 6,77 (s a, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,08-2,95 (m, 4H), 2,38 (m, 4H), 2,25 (m, 4H), 1,37 (s, 9H).

Ejemplo de Referencia 6(1)

15 Mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 6, pero usando un derivado correspondiente en lugar de éster t-butílico del ácido N-(2-aminoetil)carbámico, se obtuvo el siguiente compuesto.

Ejemplo de Referencia 6(1)

4-(N-(4-bromobutil)carbamoilmetil)-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1(2H)-ona

TLC: Rf 0,65 (cloruro de metileno:metanol = 10:1);

20 RMN (DMSO-d₆): δ 12,56,(s, 1H), 8,02 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,52 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,06 (c, J = 6,3 Hz, 2H), 2,45-2,33 (m, 4H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 4H), 1,58-1,48 (m, 2H).

Ejemplo de Referencia 7

4-(3-(N-(5-cloropentanoil)amino)fenil)-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1(2H)-ona

25 Se añadió gota a gota cloruro de 5-cloropentanoílo (171 mg) a una solución mixta del compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia 2 (241 mg) y carbonato potásico (89,8 mg) en tetrahydrofurano (3,00 ml) y agua (1,00 ml) en un baño de hielo y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Además, a la mezcla de reacción se le añadieron carbonato potásico (45,0 mg) y cloruro de 5-cloropentanoílo cloruro (85,5 mg), que se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 N, que se ajustó a pH 2. A la misma se le añadió agua y el cristal depositado se recogió por filtración. Se lavó con agua y hexano secuencialmente y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (347 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

30 RMN (DMSO-d₆): δ 12,88 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,65 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,56-2,32 (m, 6H), 1,75-1,59 (m, 8H).

Ejemplo de Referencia 7(1)

35 Mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 7, pero usando un derivado correspondiente en lugar de 5-cloropentanoílo, se obtuvo el siguiente compuesto.

Ejemplo de Referencia 8(1)

4-(3-(N-(5-bromopentanoil)amino)fenil)-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1(2H)-ona

TLC: Rf 0,28 (metanol:cloruro de metileno = 1:20);

40 RMN (DMSO-d₆): δ 12,88 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 7,69 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 3,55 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,48-2,32 (m, 6H), 1,86-1,59 (m, 8H).

Ejemplo de Referencia 8

metanosulfonato de 4-(3-(N-(5-(morfolin-4-il)pentanoil)amino)fenil)-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1(2H)-ona

45 Una mezcla del compuesto que se ha preparado en el Ejemplo de Referencia 7(1) (115 mg) y morfolina (0,5 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró. Al residuo se le añadió agua, que se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera secuencialmente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se recrystalizó en un disolvente mixto de isopropanol y hexano. Una solución del sólido obtenido (56,2 mg) y ácido metanosulfónico (13,2 mg) en

metanol (3,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título (67,9 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0,41 (metanol:cloruro de metileno = 1:4);

5 RMN (DMSO- d_6): δ 12,90 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 9,42 (s a, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,61 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 3,43-2,30 (m, 12H), 2,29 (s, 3H), 1,63 (m, 8H).

Ejemplo 1

10 Mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 8, cuando sea necesario, mediante la conversión de las sales correspondientes por métodos convencionales, usando el compuesto que se ha preparado en el Ejemplo de Referencia 6(1) en lugar del Ejemplo de Referencia 7(1), se obtuvo el siguiente compuesto de la invención.

Ejemplo 1

4-(N-(4-(morfolin-4-il)butil)carbamoilmetil)-5)6J7,8-tetrahidroftalazin-1(2H)-ona

Forma libre:

TLC: Rf 0,38 (metanol:cloruro de metileno = 1:4);

15 RMN (DMSO- d_6): δ 12,57 (s, 1H), 8,00 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,55 (m, 4H), 3,39 (s, 2H), 3,29-2,20 (m, 12H), 1,63 (s a, 4H), 1,40 (s a, 4H).

Clorhidrato:

TLC: Rf 0,37 (metanol:cloruro de metileno:amonio acuoso saturado = 1:9:0,1);

20 RMN (DMSO- d_6): δ 12,59 (s, 1H), 10,34 (s a, 1H), 8,13 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,72 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,07 (m, 6H); 2,39 (m, 4H), 1,63-1,40 (m, 8H).

Metanosulfonato:

TLC: Rf 0,34 (metanol:cloruro de metileno:amoniacal 28%-agua = 1:9:0,1);

RMN (DMSO- d_6): δ 12,58 (s, 1H), 9,54 (s a, 1H), 8,10 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,00-3,94 (m, 2H), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,11-2,97 (m, 6H), 2,42-2,33 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,63 (m, 6H), 1,48-1,38 (m, 2H).

25 Ejemplo de Formulación 1 (no entra dentro del alcance de la presente invención)

Los siguientes componentes se mezclaron en un método convencional y se perforaron para obtener 100 comprimidos, conteniendo cada uno 50 mg del principio activo.

	· 4-(N-(2-aminoetil)carbamoilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazina	
	· 1(2H)-ona	5,0 g
30	· carboximetil celulosa calcio (agente disgregante)	0,2 g
	· estearato de magnesio (agente lubricante)	0,1 g
	· celulosa microcristalina	4,7 g

Ejemplo de Formulación 2 (no entra dentro del alcance de la presente invención)

35 Después de mezclar los siguientes componentes mediante un método convencional, la solución resultante se esterilizó por un método convencional y se rellenaron porciones de la misma de 5 ml en ampollas, respectivamente, y se liofilizaron por un método convencional para obtener 100 ampollas de inyección que contenían, cada una, 20 mg del ingrediente activo.

	· 4-(N-(2-aminoetil)carbamoilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazina	
40	· 1(2H)-ona	2,0 g
	· manitol	20 g
	· agua destilada	1000 ml

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es 4-(N-(4-(morfolin-4-il)butil)carbamoilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1(2H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 2. El compuesto según la reivindicación 1 que es 4-(N-(4-(morfolin-4-il)butil)carbamoilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1(2H)-ona.
3. Uso del compuesto según la reivindicación 1 ó 2 para la fabricación de un inhibidor de la poli(ADP-ribosa)polimerasa.
- 10 4. Uso del compuesto según la reivindicación 1 ó 2 para la fabricación de un medicamento para prevenir y/o tratar enfermedades isquémicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, glaucoma, diabetes, complicación diabética, shock, traumatismo craneal, lesión de la médula espinal, fallo renal o hiperalgesia.
5. Uso del compuesto según la reivindicación 1 ó 2 para la fabricación de un fármaco antiretroviral.
6. Uso del compuesto según la reivindicación 1 ó 2 para la fabricación de un sensibilizador de la terapia anticáncer.
7. Uso del compuesto según la reivindicación 1 ó 2 para la fabricación de un inmunosupresor.

15