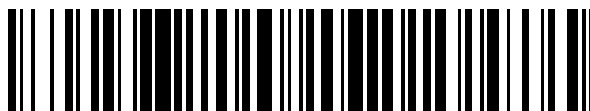


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 129**

51 Int. Cl.:

C07D 237/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2007** **E 14181346 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016** **EP 2824098**

54 Título: **Método para la preparación de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona**

30 Prioridad:

17.10.2006 US 829694 P

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

20.10.2016

73 Titular/es:

**KUDOS PHARMACEUTICALS LIMITED (100.0%)
1 Francis Crick Avenue Cambridge Biomedical
Campus
Cambridge CB2 0AA, GB**

72 Inventor/es:

**MENEAR, KEITH;
OTTRIDGE, ANTHONY;
LONDESBROUGH, DEREK;
HALLETT, MICHAEL;
MULLHOLLAND, KEITH;
PITTAM, JOHN;
LAFFAN, DAVID;
ASHWORTH, IAN;
JONES, MARTIN y
CHERYMAN, JANETTE**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 587 129 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

Método para la preparación de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluoro-bencil]-2H-ftalazin-1-ona

5 La presente invención se refiere a un método mejorado de síntesis de un derivado de ftalazinona particular y un intermedio en la síntesis.

10 La enzima de mamífero PARP (una proteína multidominio de 113 kDa) se ha implicado en la señalización de daño del ADN a través de su capacidad de reconocer y unirse rápidamente a roturas mono- o bicatanerías del ADN (D'Amours, *et al.*, *Biochem. J.*, 342, 249-268 (1999)).

15 Varias observaciones han conducido a la conclusión de que PARP participa en diversas funciones relacionadas con el ADN incluyendo la amplificación génica, la división celular, la diferenciación, la apoptosis, la reparación de escisión de bases del ADN y también efectos sobre la longitud de los telómeros y la estabilidad de los cromosomas (d'Adda di Fagagna, *et al.*, *Nature Gen.*, 23(1), 76-80 (1999)).

20 Estudios sobre el mecanismo por el cual PARP modula la reparación del ADN y otros procesos han identificado su importancia en la formación de cadenas de poli(ADP-ribosa) dentro del núcleo celular (Althaus, F.R. y Richter, C., *ADP-Ribosylation of Proteins: Enzymology and Biological Significance*, Springer-Verlag, Berlín (1987)). La PARP activada unida a ADN utiliza NAD para sintetizar poli(ADP-ribosa) sobre diversas proteínas diana nucleares, incluyendo topoisomerasa, histonas y la propia PARP (Rhun, *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 245, 1-10 (1998)).

25 La poli(ADP-ribosil)ación también se ha asociado a transformación maligna. Por ejemplo, la actividad PARP es más alta en los núcleos aislados de fibroblastos transformados por SV40, mientras que las células leucémicas y las células de cáncer de colon muestran mayor actividad enzimática que los leucocitos normales equivalentes y la mucosa del colon (Miwa, *et al.*, *Arch. Biochem. Biophys.*, 181, 313-321 (1977); Burzio, *et al.*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 149, 933-938 (1975); y Hirai, *et al.*, *Cancer Res.*, 43, 3441-3446 (1983)).

30 Se han usado varios inhibidores de bajo peso molecular de PARP para dilucidar el papel funcional de la poli(ADP-ribosil)ación en la reparación del ADN. En células tratadas con agentes alquilantes, la inhibición de PARP conduce a un notable aumento en la rotura de hebras de ADN y la eliminación celular (Durkacz, *et al.*, *Nature*, 283, 593-596 (1980); Berger, N.A., *Radiation Research*, 101, 4-14 (1985)).

35 Posteriormente, dichos inhibidores han demostrado potenciar los efectos de la respuesta a radiación suprimiendo la reparación de daños potencialmente letales (Ben-Hur, *et al.*, *British Journal of Cancer*, 49 (Supl. VI), 34-42 (1984); Schlicker, *et al.*, *Int. J. Radiat. Biol.*, 75, 91-100 (1999)). Se ha informado de que los inhibidores de PARP son eficaces en células tumorales hipóxicas de radiosensibilización (documentos US 5.032.617; US 5.215.738 y US 5.041.653).

40 Además, animales PARP knockout (PARP *-/-*) muestran inestabilidad genómica en respuesta a agentes alquilantes e irradiación y (Wang, *et al.*, *Genes Dev.*, 9, 509-520 (1995); Menissier de Murcia, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 7303-7307 (1997)).

45 También se ha demostrado un papel para PARP en ciertas enfermedades vasculares, choque séptico, lesión isquémica y neurotoxicidad (Cantoni, *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, 1014, 1-7 (1989); Szabo, *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 100, 723-735 (1997)). El daño por radicales de oxígeno al ADN que conduce a roturas de las hebras en el ADN, que posteriormente se reconocen por PARP, es un factor contribuyente principal para dichas patologías como se muestra por estudios de inhibidores de PARP (Cosi, *et al.*, *J. Neurosci. Res.*, 39, 38-46 (1994); Said, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 93, 4688-4692 (1996)). Más recientemente, se ha demostrado que PARP desempeña un papel en la patogénesis de choque hemorrágico (Liaudet, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 97(3), 10203-10208 (2000)).

55 También se ha demostrado que la infección retroviral eficaz de células de mamífero se bloquea por la inhibición de la actividad PARP. Se demostró que dicha inhibición de infecciones por vectores retrovirales recombinantes sucede en diversos tipos celulares diferentes (Gaken, *et al.*, *J. Virology*, 70(6), 3992-4000 (1996)). Por tanto, se han desarrollado inhibidores de PARP para su uso en terapias antivirales y en el tratamiento del cáncer (documento WO 91/18591).

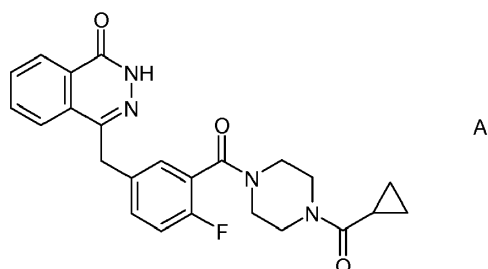
60 Además, se ha especulado que la inhibición de PARP retarda la aparición de características de envejecimiento en fibroblastos humanos (Rattan y Clark, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 201(2), 665-672 (1994)). Esto puede estar relacionado con el papel que PARP desempeña en el control de la función de los telómeros (d'Adda di Fagagna, *et al.*, *Nature Gen.*, 23(1), 76-80 (1999)).

65 El documento WO 2004/080976 describe varios derivados de ftalazinona, su actividad en la inhibición de PARP y su uso consecuente en el tratamiento del cáncer, sea como auxiliar a radioterapia o quimioterapia, o como agente

independiente.

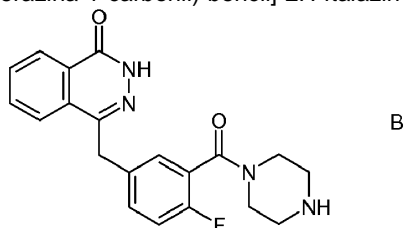
El documento WO 2005/053662 describe el uso de inhibidores de PARP, en particular, derivados de ftalazinona, como inhibidores de la reparación de escisión de bases (BER). Se describe el uso de estos inhibidores en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de cánceres que son deficientes en la actividad de reparación de roturas bicatenarias del ADN dependiente de recombinación homóloga (HR), en particular, para cánceres que tienen un fenotipo deficiente en BRCA1 y/o BRCA2.

La 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluoro-bencil]-2H-ftalazin-1-ona (compuesto A) desvelada en el documento WO 2004/080976:

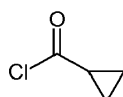


es de particular interés.

En el documento WO 2004/080976, el compuesto A se sintetizó como uno de una pluralidad de compuestos de la bibliografía a partir de 4-[4-fluoro-3-(piperazina-1-carbonil)-bencil]-2H-ftalazin-1-ona (compuesto B):

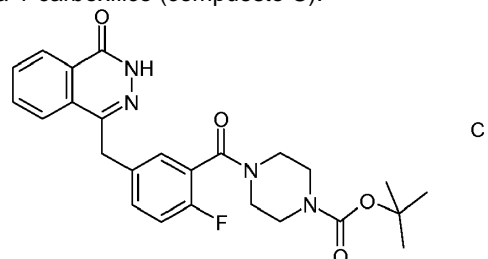


mediante la adición de cloruro de ciclopropanocarbonilo:



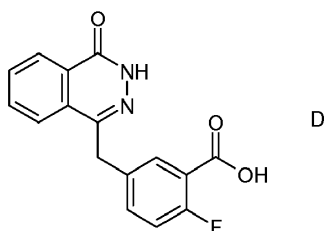
a una solución de (B) en diclorometano, seguido de base de Hünig (N,N-diisopropiletil amina). Esta reacción se realiza con agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, y purificándose el compuesto resultante por HPLC preparativa.

El derivado de piperazina (B) se preparó desprotegiendo éster terc-butílico del ácido 4-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil)-benzoil]-piperazina-1-carboxílico (compuesto C):

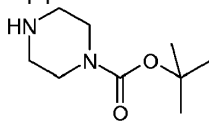


mediante el uso de HCl 6 M y etanol durante 1 hora seguido de basificación con amoniaco a pH 9, y extracción en diclorometano.

El derivado de piperazina Boc-protegido (C) se preparó a partir de ácido 2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil)-benzoico (compuesto D):



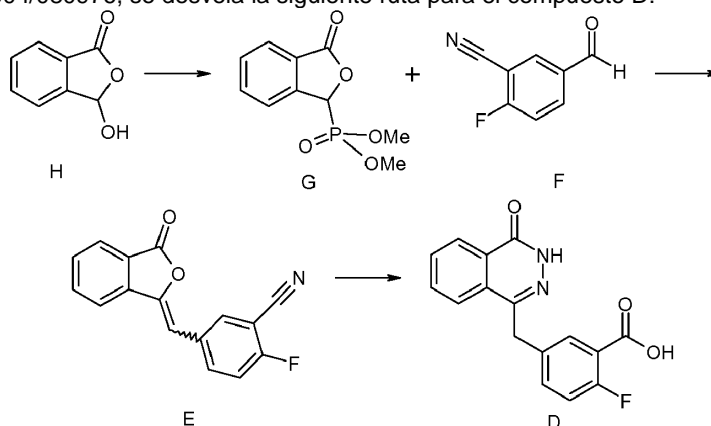
mediante la adición de éster terc-butílico del ácido piperazina-1-carboxílico:



hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU) y N,N-diisopropiletilamina en dimetilacetamida, seguido de agitación durante 18 horas.

5

En el documento WO 2004/080976, se desvela la siguiente ruta para el compuesto D:



Se añadió gota a gota fosfito de dimetilo a una solución de metóxido sódico en metanol a 0 °C. Después, a la mezcla de reacción se le añadió en porciones 2-carboxibenzaldehído (H) en forma de una suspensión en metanol, manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La solución de color amarillo pálido resultante se calentó a 20 °C durante 1 hora. A la reacción se le añadió gota a gota ácido metanosulfónico y la suspensión de color blanco resultante se evaporó al vacío. El residuo de color blanco se inactivó con agua y se extrajo en cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron al vacío para producir éster dimetílico del ácido (3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)fosfónico (G) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 95 %). Después, éste se usó sin purificación adicional en la siguiente fase.

10

15

A una mezcla de éster dimetílico del ácido (3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)fosfónico (G) en tetrahidrofurano y 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo (F) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota trietilamina durante 25 min, manteniendo la temperatura por debajo de 15 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a 20 °C durante 1 hora y se concentró al vacío. El residuo de color blanco se suspendió en agua durante 30 minutos, se filtró, se lavó con agua, hexano y éter, y se secó para producir 2-fluoro-5-(3-oxo-3H-isobenzofuran-1-ilidenometil)benzonitrilo (E) en forma de una mezcla 50:50 de los isómeros E y Z (rendimiento: 96 %).

20

25

A una suspensión de 2-fluoro-5-(3-oxo-3H-isobenzofuran-1-ilidenometil)benzonitrilo (E) en agua se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió parcialmente a 70 °C, se añadió hidrazina hidrato y se agitó durante 18 horas a 70 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con HCl 2 M a pH 4. La mezcla se agitó durante 10 minutos y se filtró. El sólido resultante se lavó con agua, hexano, éter, acetato de etilo y se secó para producir el compuesto D en forma de un polvo de color rosa pálido (rendimiento: 77 %).

30

Se desea tener un método mejorado de síntesis que sea adecuado para la síntesis del compuesto A a una escala de múltiples gramos.

35

Un primer aspecto de la presente invención proporciona un método para sintetizar 4-[3-(4-ciclopropanocarbonilpiperazina-1-carbonil)-4-fluoro-bencil]-2H-ftalazin-1-ona (A) a partir de 2-carboxibenzaldehído (H), que comprende las etapas de:

40

- (a) sintetizar (3-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il)fosfonato de dietilo (G') a partir de 2-carboxibenzaldehído;
- (b) sintetizar 2-fluoro-5-[(E/Z)-(3-oxo-2-benzofuran-1(3H)-ilideno)metil]benzonitrilo (E) a partir de (3-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il)fosfonato de dietilo (G');
- (c) sintetizar 2-fluoro-5-[(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil]benzonitrilo (ED) a partir de 2-fluoro-5-[(E/Z)-(3-oxo-2-benzofuran-1(3H)-ilideno)metil]benzonitrilo (E) por reacción con hidrazina hidrato;
- (d) sintetizar ácido 2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil)-benzoico (D) a partir de 2-fluoro-5-[(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil]benzonitrilo (ED) por reacción con hidróxido sódico;
- (e) hacer reaccionar ácido 2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil)-benzoico (D) con 1-(ciclopropilcarbonil)piperazina (A) o una sal de ácido mineral de la misma en presencia de un agente de acoplamiento amida.

45

La etapa (e) puede realizarse en presencia de una base, por ejemplo, una amina (por ejemplo, una amina terciaria, tal como diisopropiletilamina).

5 La sal de ácido mineral en la etapa (e) puede ser, por ejemplo, la sal clorhidrato.

La adición de 1-(ciclopropilcarbonyl)piperazina, o una sal de ácido mineral de la misma, al compuesto D en la etapa (e) puede realizarse en cualquier disolvente adecuado, por ejemplo, acetonitrilo. El agente de acoplamiento amida es preferiblemente hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU). Se añade preferiblemente a la solución de 1-(ciclopropilcarbonyl)piperazina, o su sal de ácido mineral, diisopropiletilamina y el compuesto D durante un periodo de tiempo, por ejemplo 30 minutos. la temperatura de la solución resultante puede mantenerse a 25 °C o menor (o 20 °C o menor, por ejemplo, a 18 °C). Después de su adición, la solución resultante puede dejarse en reposo durante un periodo de tiempo. Un régimen de temperatura preferido es mantener la solución a temperatura ambiente durante 2 horas.

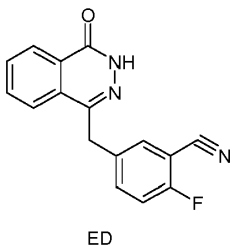
15 El compuesto resultante A puede eliminarse de la solución mediante enfriamiento por debajo de 10 °C (o por debajo de 5 °C, por ejemplo, 3 °C) durante un periodo de tiempo (por ejemplo, 1 hora) seguido de filtración. El compuesto resultante A puede lavarse, por ejemplo, con acetonitrilo frío.

20 En el primer aspecto de la invención, se prefiere que el compuesto G' no se aisle en la síntesis. Este método evita el uso de la sal sódica de fosfito de dimetilo que es inestable (Pelchowicz, y col., J. Chem. Soc, 4348-4350 (1961)) en una solución alcohólica. Se prefiere que la etapa (a) tenga lugar en 2-metiltetrahidrofurano, en el que la sal sódica de fosfito de dietilo es estable. Esta sal puede formarse *in situ* añadiendo fosfito de dietilo a una solución enfriada de t-amilato sódico en 2-metiltetrahidrofurano. La reacción con la sal sódica de fosfito de dietilo puede seguirse de reacción con ácido metanosulfónico.

La etapa (b) puede realizarse en 2-metiltetrahidrofurano, con la adición de trietilamina.

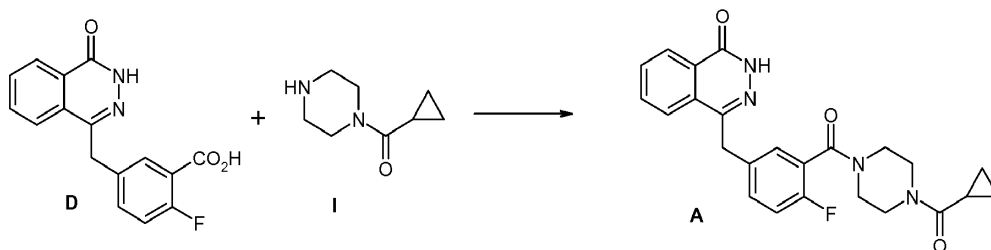
30 La etapa (c) puede conseguirse usando entre 1,1 y 1,3 equivalentes de hidrazina hidrato en tetrahidrofurano seguido de neutralización del exceso de hidrazina hidrato usando ácido acético.

Un segundo aspecto de la presente invención proporciona el compuesto ED (2-Fluoro-5-[(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil]benzonitrilo):



35 Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis del Compuesto A usando 1-(ciclopropilcarbonyl) piperazina



40 *Métodos (también para los Ejemplos 2 y 3)*

RMN

Los espectros de ¹H RMN se registraron usando un espectrómetro Bruker DPX 400 a 400 MHz. Los desplazamientos químicos se indicaron en partes por millón (ppm) en la escala δ con respecto al estándar interno de tetrametilsilano. A menos que se indique otra cosa, todas las muestras se disolvieron en DMSO-d₆.

Espectros de masas

50 Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas con trampa de iones Agilent XCT usando espectrometría de masas en tándem (MS/MS) para la confirmación estructural. El instrumento se manipuló en un

modo de electronebulización iónica positiva.

(a) 4-[3-(4-Ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluoro-bencil]-2H-ftalazin-1-ona (compuesto A)

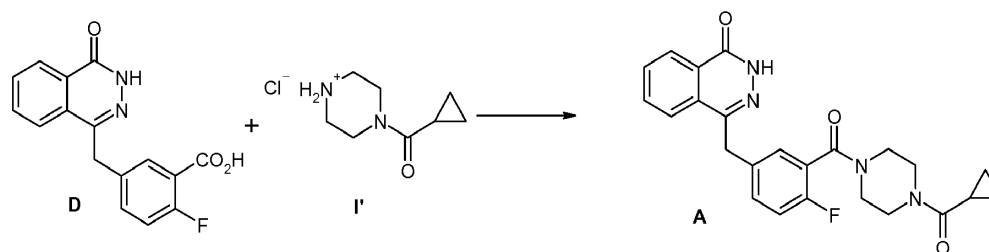
5 Se suspendió ácido 2-fluoro-5-[(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil]benzoico (D) (15,23 g, 51,07 mmol) con agitación en una atmósfera de nitrógeno en acetonitrilo (96 ml). Se añadió diisopropiletilamina (19,6 ml, 112,3 mmol) seguido de 1-ciclopropilcarbonilpiperazina (I) (9,45 g, 61,28 mmol) y acetonitrilo (1 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 18 °C. Se añadió hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-tetrametiluronio (25,18 g, 66,39 mmol) durante 30 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 3°C y se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora, antes de filtrarse. La torta de filtro se lavó con acetonitrilo frío (3 °C) (20 ml) antes de secarse al vacío hasta 40 °C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (20,21 g).

Espectro de masas: MH+ 435

15 **1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ:** 0,70 (m, 4H), 1,88 (s a, 1 H), 3,20 (s a, 2H), 3,56 (m, 6H), 4,31 (s, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,77 (dt, 1H), 7,83 (dt, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,25 (dd, 1 H), 12,53 (s, 1 H).

Ejemplo 2: Síntesis alternativa del Compuesto A usando sal HCl de 1-(ciclopropilcarbonil) piperazina

20



(a) Sal HCl de 1-(ciclopropilcarbonil)piperazina (I')

25 Se trató en porciones ácido acético (700 ml) con piperazina (50,00 g, 0,581 mol) durante 15 minutos con agitación en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se mantuvo a esta temperatura hasta que se obtuvo una solución completa. Se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo 59,2 ml, 0,638 mol) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se destiló a presión reducida hasta que se recogieron ~430 ml de destilados. Se cargó tolueno (550 ml) en la mezcla de reacción y la destilación a presión reducida continuó hasta que se recogieron 400 ml más de destilados. Se añadió una carga adicional de tolueno (550 ml) y la destilación a presión reducida continuó hasta que se recogieron 350 ml de destilados. La suspensión resultante se diluyó con tolueno (200 ml) y se agitó durante una noche. Se añadió más cantidad de tolueno (500 ml) para movilizar la suspensión. La suspensión se filtró, se lavó con tolueno (100 ml) y se secó al vacío a 40 °C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (86,78 g).

35

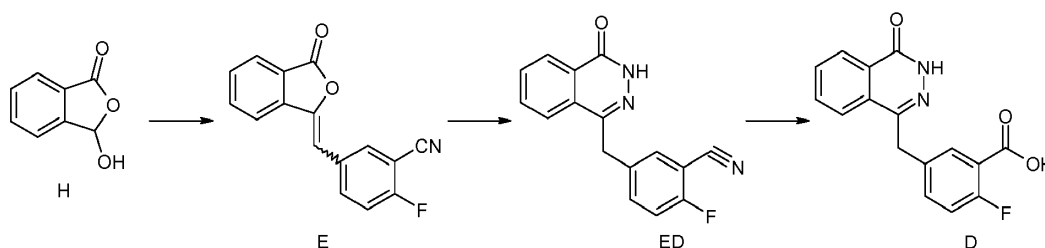
Espectro de masas: MH+ 155

1H RMN (400 MHz, D2O) δ: 0,92 (m, 4H), 1,98 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 4,08 (m, 2H).

40 (b) Compuesto A

45 Se suspendió ácido 2-fluoro-5-[(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil]benzoico (D) (0,95 g, 3,19 mmol) con agitación en una atmósfera de nitrógeno en acetonitrilo (4 ml). Se añadió hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU) (1,45 g, 3,83 mmol) seguido de sal HCl de 1-ciclopropilcarbonilpiperazina (I') (0,73 g, 3,83 mmol). Se añadió diisopropiletilamina (1,39 ml, 7,98 mmol) durante 3 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora, antes de filtrarse. La torta de filtro se lavó con acetonitrilo frío (3 °C) (2 ml) antes de secarse al vacío hasta 40 °C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,93 g).

50 **Ejemplo 3: Síntesis del Compuesto D**



(a) 2-Fluoro-5-[(E/Z)-(3-oxo-2-benzofuran-1(3H)-ilideno)metil]benzonitrilo (E)

5 Se enfriaron T-amilato sódico (99,00 g, 0,854 mol) y 2-metiltetrahidrofurano (960 ml) a 2 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota fosfito de dietilo (110 ml, 0,855 mol) manteniendo la temperatura a <5 °C. Se añadió 2-metiltetrahidrofurano (40 ml) como un lavado en línea. La reacción se agitó a 2 °C durante 1 hora 40 minutos. Se añadió una solución de 2-carboxibenzaldehído (H) (80 g, 0,533 mol) en 2-metiltetrahidrofurano (200 ml), manteniendo la temperatura a <7 °C a lo largo de toda la adición. Se añadió un lavado en línea de 2-metiltetrahidrofurano (40 ml). La mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se mantuvo a 20 °C durante 20 minutos. Se añadió ácido metanosulfónico (66 ml, 1,01 mol) durante 1 hora y 10 minutos seguido de 2-metiltetrahidrofurano (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante una noche. Se añadió ácido metanosulfónico (7 ml, 0,101 mol) seguido de 2-metiltetrahidrofurano (7 ml) y la reacción se agitó a 20 °C durante 4 horas más. Se añadió (400 ml) a temperatura ambiente y la mezcla bifásica resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La capa acuosa inferior se retiró y a la capa orgánica se le añadió una solución de bicarbonato potásico (53,50 g, 0,534 mol) en agua (400 ml). La mezcla bifásica se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después la solución acuosa inferior se retiró. La fracción orgánica se retuvo (solución de (3-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il)fosfonato de dietilo). A la fracción orgánica se le añadió 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo (64 g, 0,429 mol) y la mezcla se agitó a 20 °C. Se añadió gota a gota trietilamina (66 ml, 0,473 mol) seguido de 2-metiltetrahidrofurano (7 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante una noche, después se enfrió a 5 °C, se filtró, se lavó con alcohol metilado industrial (480 ml) y después se secó al vacío hasta 40 °C para dar el compuesto del título (91,2 g).

Espectro de masas: MH+ 266

25 **1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ:** 6,89 (s, 1 H, isómero principal), 6,94 (s, 1 H, isómero secundario), 7,40 (dd, 1 H, isómero secundario), 7,58 (t, 1 H, ambos isómeros), 7,70 (t, 1 H, ambos isómeros), 7,89 (t, 1 H, ambos isómeros), 7,95 (d, 1 H, ambos isómeros), 8,05 (d, 1 H, ambos isómeros), 8,15 (m, 2H, isómero principal).

(b) 2-Fluoro-5-[(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil]benzonitrilo (ED)

30 Se agitaron 2-fluoro-5-[(E/Z)-(3-oxo-2-benzofuran-1(3H)-ilideno)metil]benzonitrilo (E) (20 g, 75,40 mmol) y tetrahidrofurano (200 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió hidrazina monohidrato (4,40 ml, 90,53 mmol) seguido de un lavado en línea de tetrahidrofurano (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 45 minutos. Se añadió ácido acético (1,10 ml, 19,20 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 50 °C y se añadió gota a gota agua (200 ml). La temperatura se mantuvo a 45 °C a lo largo de toda la adición. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C, se filtró, se lavó con una mezcla de agua (30 ml) y tetrahidrofurano (30 ml), y después se secó al vacío hasta 40 °C para dar el compuesto del título (18,7 g).

40 **Espectro de masas: MH+ 280**

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ: 4,38 (s, 2H), 7,46 (t, 1 H), 7,72 (m, 1 H), 7,85 (dt, 1 H), 7,92 (m, 2H), 7,99 (d, 1 H), 8,27 (dd, 1 H), 12,57 (s, 1 H).

45 (c) Ácido 2-fluoro-5-[(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil]benzoico (D)

50 Se agitaron 2-fluoro-5-[(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil]benzonitrilo (ED) (9,60 g, 34,37 mmol) y agua (40 ml) a 20 °C. Se añadió hidróxido sódico 2 M (36 ml, 72,00 mmol), la mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se mantuvo a esta temperatura durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La almohadilla filtrante se lavó con agua (10 ml) y el filtrado combinado se añadió a HCl 2 M (56 ml, 112,00 mmol) a 60 °C durante 40 minutos. La suspensión resultante se enfrió a 50 °C, se filtró, se lavó con agua (57 ml) y se secó al vacío hasta 60 °C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (9,72 g).

Espectro de masas: MH+ 299

55 **1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ:** 4,36 (s, 2H), 7,24 (dd, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 7,84 (dt, 2H), 7,90 (dt, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,27 (dd, 1H), 12,59 (s, 1H), 13,22 (s a, 1H).

REIVINDICACIONES

1. Un método para sintetizar 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona a partir de 2-carboxibenzaldehído, que comprende las etapas de:
- 5 (a) sintetizar (3-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il)fosfonato de dietilo a partir de 2-carboxibenzaldehído;
 (b) sintetizar 2-fluoro-5-[(E/Z)-(3-oxo-2-benzofuran-1(3H)-ilideno)metil]benzonitrilo a partir de (3-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il)fosfonato de dietilo;
 10 (c) sintetizar 2-fluoro-5-[(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil]benzonitrilo a partir de 2-fluoro-5-[(E/Z)-(3-oxo-2-benzofuran-1(3H)-ilideno)metil]benzonitrilo por reacción con hidrazina hidrato;
 (d) sintetizar ácido 2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil)-benzoico a partir de 2-fluoro-5-[(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil]benzonitrilo por reacción con hidróxido sódico;
 15 (e) hacer reaccionar ácido 2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil)-benzoico con 1-(ciclopropilcarbonil)piperazina o una sal de ácido mineral de la misma en presencia de un agente de acoplamiento amida.
2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que (3-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il)fosfonato de dietilo no es aislado en la síntesis.
- 20 3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la etapa (a) tiene lugar en 2-metiltetrahidrofurano.
4. Un método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que en la etapa (a), 2-carboxibenzaldehído se hace reaccionar con la sal sódica de fosfito de dietilo, que se forma *in situ* añadiendo fosfito de dietilo a una solución enfriada de t-amilato sódico en 2-metiltetrahidrofurano.
- 25 5. Un método de acuerdo con la reivindicación 4, en donde en la etapa (a), la reacción con la sal sódica de fosfito de dietilo es seguida de la reacción con ácido metanosulfónico.
- 30 6. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la etapa (b) se realiza en 2-metiltetrahidrofurano, con la adición de trietilamina.
7. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde en la etapa (c), se usan entre 1,1 y 1,3 equivalentes de hidrazina hidrato en tetrahidrofurano, seguido de neutralización del exceso de hidrazina hidrato usando ácido acético.
- 35 8. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la etapa (e) se realiza en presencia de una base.
- 40 9. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la base es diisopropiletilamina.
10. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde en la etapa (e), la sal de ácido mineral es la sal clorhidrato.
- 45 11. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde en la etapa (e), el agente de acoplamiento amida es hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio.
12. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la etapa (e) se realiza en acetronitrilo.
- 50 13. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, en donde en la etapa (e), el agente de acoplamiento amida es hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, que se añade a la solución de 1-(ciclopropilcarbonil)piperazina, o su sal de ácido mineral, diisopropiletilamina y ácido 2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil)-benzoico, y la temperatura de la solución resultante se mantiene a 25 °C o menos.
- 55 14. 2-Fluoro-5-[(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil]benzonitrilo (ED):

