

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 405 542**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 487/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2008 E 08764628 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2013 EP 2154135**

54 Título: **Agente terapéutico para el infarto cerebral**

30 Prioridad:

24.05.2007 JP 2007137504

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

31.05.2013

73 Titular/es:

**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(100.0%)
2-6-18, KITAHAMA CHUO-KU, OSAKA-SHI
OSAKA 541-8505, JP**

72 Inventor/es:

**NAKAGAWA, HARUTO y
ANDO, NAOKO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 405 542 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).

DESCRIPCION

Agente terapéutico para el infarto cerebral.

Campo técnico

La presente invención se refiere a un fármaco terapéutico para el infarto cerebral.

5 Antecedentes de la técnica

La patología de la isquemia cerebral se divide en la fase hiperaguda (alrededor de 3 horas desde el inicio) y el estadio agudo (alrededor de 2 semanas desde el inicio). Se sabe que la muerte celular neuronal isquémica cerebral está relacionada con la toxicidad de aminoácidos excitatorios y los radicales libres. En la toxicidad de aminoácidos excitatorios se desarrolla un trastorno celular en la etapa hiperaguda debido a la afluencia de calcio asociada con la liberación de ácido glutámico causada por trastornos de energía y la unión del ácido a su receptor, y se produce reaccion de inflamación en la fase aguda (documento no de patente número 1). En cuanto a los radicales libres, su aumento o el estado hipóxico inducen la expresión de un gen inflamatorio (gen proinflamatorio) a través de la producción de un factor de transcripción tal como el factor nuclear κB de transcripción (en lo sucesivo, NF- κB), factor-1 de transcripción inducible por hipoxia (en lo sucesivo, HIF-1), transductor-3 de señal y activador de transcripción (en lo sucesivo, STAT3) y similares (documento no de patente número 2). A través de estos mecanismos se producen citocinas inflamatorias tales como factor- α de necrosis tumoral (en lo sucesivo, TNF- α), interleucina-1 β (en lo sucesivo, IL-1 β), interleucina-6 (en lo sucesivo, IL-6) y similares. Se considera que estas citocinas promueven síntomas tales como el edema cerebral y la infiltración de células inflamatorias, y fomentan el déficit neurológico.

En la actualidad, como fármaco que presente neuroprotección frente a la isquemia, sólo se puede mencionar Edaravon, que atrapa radicales libres (radical hidroxilo), y que se utiliza para el tratamiento del infarto cerebral (infarto cerebral aterotrombótico, infarto lagunar, infarto cardioembólico). Por otro lado, aunque inhibidores de canales iónicos (Ca^{2+} , Na^{+}) e inhibidores de receptor de ácido glutámico suprimen el infarto cerebral en experimentos con animales, no muestran efecto en ensayos clínicos. Por tanto, se sigue esperando un agente neuroprotector que posea nuevos mecanismos de acción, tales como la supresión de la neuroinflamación y similares, proteja a las células neuronales cerebrales y evite la ampliación de la región isquémica.

En cuanto a la supresión de la citocina inflamatoria de la que se publicado que actúa de manera neurotóxica en la patología isquémica cerebral, por ejemplo cuando el trastorno isquémico cerebral tóxico en ratas se ve agravado por la administración de TNF- α en experimentos con animales, el trastorno isquémico cerebral puede ser aliviado mediante una administración intraventricular de un anticuerpo contra TNF- α (documento no de patente número 3). Además, se ha publicado que DPH-067517, un inhibidor de enzima convertora de TNF- α , inhibe la expresión de TNF- α en el lado del infarto cerebral y reduce el déficit neurológico y el volumen del infarto cerebral en el modelo de infarto cerebral de rata (documento no de patente número 4). Además, un informe ha documentado que la inyección de IL-1 β recombinante en el ventrículo cerebral de ratas aumenta el infarto cerebral (documento no de patente número 5), y por otra parte, se ha demostrado una acción alivante del trastorno cerebral isquémico originada por la administración de un antagonista de receptor de IL-1 β (IL-1ra recombinante) (documento no de patente número 6). Además, en el ensayo clínico (Fase II), se ha publicado un efecto alivante del trastorno cerebral isquémico por causa de la administración de IL-1ra recombinante (documento no de patente número 7). Sin embargo, no se ha publicado hasta la fecha acerca de ningún compuesto de bajo peso molecular que tenga *per se* una acción directa sobre la molécula de IL-1 β , y el mencionado DPH-067 517 no puede suprimir la expresión de IL-1 β en el lado del infarto cerebral.

Tal como se ha mencionado anteriormente, aunque se han publicado muchos informes referentes a citocinas inflamatorias individuales y el infarto cerebral, los efectos de las mismas no son suficientes.

Como compuesto que inhibe el TNF- α , los autores de la presente invención han hallado compuestos de piperazina que tienen las propiedades que se muestran en los documentos de patente números 1 y 2. El documento de patente número 1 describe que el compuesto es eficaz contra diversas enfermedades asociadas con diversas anomalías en la producción de TNF- α , enfermedades en que interviene TNF- α , o enfermedades tratables con interleucina 10 (IL-10) (trasplante, osteoporosis, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca, lesión por isquemia-reperusión y similares), y el documento de patente número 2 describe que el compuesto es eficaz contra la hepatitis no vírica. Por otra parte, los documentos no de patente números 8 y 9 informan de que el compuesto es eficaz contra modelos de hepatitis y de artritis reumatoide, ya que el compuesto inhibe la producción de citocinas inflamatorias TNF- α e IL-12 y promueve la producción de citocina antiinflamatoria IL-10. Sin embargo, no se describen ni se sugieren la eficacia del compuesto contra el infarto cerebral ni su efecto terapéutico sobre el infarto cerebral.

55 documento de patente número 1: WO99/19301
 documento de patente número 2: WO2005/103013
 documento no de patente número 1: Dirnagl, U. et al., Trends. Neurosci., 22, 391-397 (1999)
 documento no de patente número 2: Dirnagl, U. et al., Trends. Neurosci., 26, 248-254 (2003)

- documento no de patente número 3: Barone, F.C. et al., Stroke, 28, 1233-1244 (1997)
 documento no de patente número 4: Wang, X., et al., Molecular Pharmacology, 65, 890-896 (2004)
 documento no de patente número 5: Yamasaki, Y. et al., Stroke, 26, 676-681 (1995)
 documento no de patente número 6: Betz, A.L. et al., J. Cereb. Blood Flow Metab., 15, 547-551 (1995)
 documento no de patente número 7: Emsley, H.C.A. et al., J. Neurol. Neurosurg. Psych., 76, 1366-1372 (2005)
 documento no de patente número 8: Fukuda, T. et al., J. Pharmacy Pharmacol., 57, 1461-1466 (2005)
 documento no de patente número 9: Hisadome, M. et al., Eur. J. Pharmacol., 497, 351-359 (2004)

Descripción de la invención

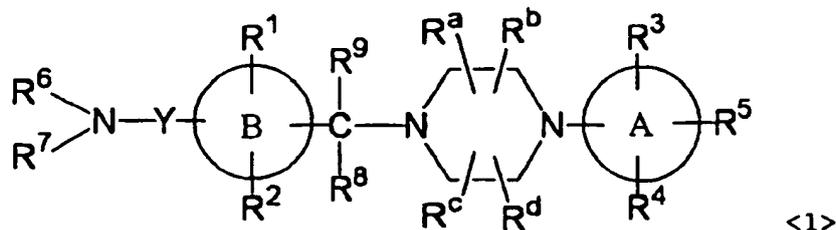
Problemas a ser resueltos por la invención

Los autores de la presente invención han hallado que se puede proporcionar un cierto tipo de compuesto de piperazina como nuevo fármaco terapéutico contra el infarto cerebral, por medición del volumen de la lesión cerebral en monos en el modelo de oclusión permanente de la arteria cerebral media, realizada mediante obtención de imágenes por resonancia magnética nuclear (en inglés Magnetic Resonance Imaging, abreviado MRI) de la misma manera que en las mediciones clínicas, y determinación de los detalles de la función neurológica (función cerebral superior), lo que ha dado como resultado la conclusión de la presente invención. También han encontrado que el presente compuesto inhibe no sólo citocinas inflamatorias tales como TNF- α , IL-12 e interferón γ (en lo sucesivo IFN- γ), sino también citocinas y quimiocinas tales como IL-1 β , IL-6 y factor quimiotáctico de monocitos (proteína quimiotáctica-1 de monocitos, en lo sucesivo MPC-1, por sus siglas en inglés) y similares. También han confirmado que el presente compuesto suprime varias citocinas y quimiocinas presentes en el cerebro, tales como TNF- α , IL-1 β , IL-6 y MPC-1 y similares.

Medios para resolver los problemas

Por consiguiente, la esencia de la presente invención es como sigue:

1. Un agente que comprende un compuesto de piperazina representado por la fórmula <1>



en donde

R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, halógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, alcoxi que tiene un número de carbonos de 1-4, amino, amino que está mono- o di-sustituido con uno o varios grupos seleccionados de alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4 y alcanóilo que tiene un número de carbonos de 1-4, nitro, hidroxilo o ciano,

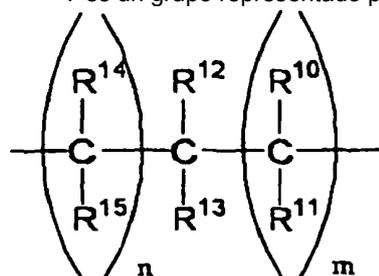
R³, R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, halógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, alcoxi que tiene un número de carbonos de 1-4, nitro, amino, amino que está mono- o di-sustituido con uno o varios grupos seleccionados de alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4 y alcanóilo que tiene un número de carbonos de 1-4, hidroxilo o ciano,

R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4 sustituido con 1 a 3 halógenos, aralquilo, acilo o acilo que tiene un número de carbonos de 1-4 sustituido con 1 a 3 halógenos,

R⁸, R⁹ son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4,

R^a-R^d son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, aralquilo o hidroxialquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, o bien dos cualesquiera de R^a-R^d están unidos entre sí para formar alquileno que tiene un número de carbonos de 1 ó 2,

Y es un grupo representado por la fórmula



en donde

- 5 R^{10} y R^{11} son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4,
 R^{12} y R^{13} son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4,
 o bien R^{12} y R^{13} son grupos que forman alquileo en combinación,
 R^{14} y R^{15} son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, y
 m es un número entero de 0-2, n es un número entero de 0-2 y $0 \leq m+n \leq 2$,
 el anillo A es fenilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, pirazinilo o imidazolilo, y
 el anillo B es piridilo,
 10 o bien una de sus sales farmacéuticamente aceptables como ingrediente activo para uso en el tratamiento del infarto cerebral.

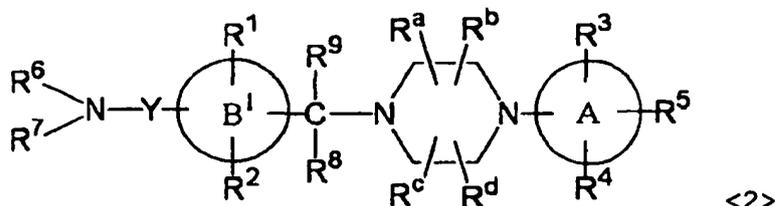
2. El agente de acuerdo con el punto 1, en donde el ingrediente activo es un compuesto de la fórmula <1> en donde

- 15 R^1 y R^2 son hidrógeno,
 R^3 , R^4 y R^5 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, halógeno o alcoxi que tiene un número de carbonos de 1-4,
 R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o acilo,
 R^8 y R^9 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4,
 R^{10} y R^{11} son hidrógeno,
 R^{14} y R^{15} son hidrógeno,
 20 R^a , R^b , R^c y R^d son cada uno hidrógeno, o bien dos cualesquiera están unidos entre sí para formar grupo alquileo que tiene un número de carbonos de 1 y otros grupos son cada uno hidrógeno,
 el anillo A es fenilo, pirimidilo, tiazolilo o piridilo, y
 el anillo B es piridilo,
 o bien una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 3. El agente de acuerdo con el punto 1, en donde el ingrediente activo es al menos uno seleccionado de los compuestos siguientes:

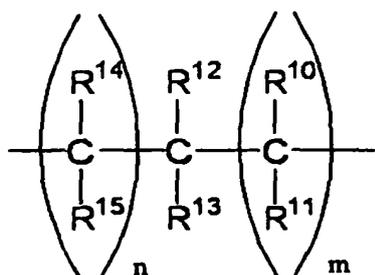
N-(1-{5-[[4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il}ciclopropil)acetamida, y
 N-[1-(5-[[1S,4S)-5-(pirimidin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]piridin-2-il)ciclopropil]acetamida,
 o bien una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 4. Un compuesto de piperazina representado por la fórmula <2>



en donde

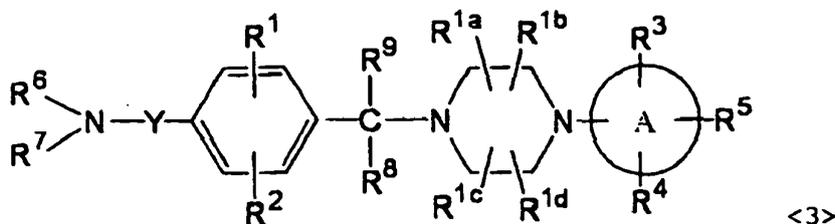
- 35 R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, halógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, alcoxi que tiene un número de carbonos de 1-4, amino, amino que está mono- o di-sustituido con uno o varios grupos seleccionados de alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4 y alcanóilo que tiene un número de carbonos de 1-4, nitro, hidroxilo o ciano,
 40 R^3 , R^4 y R^5 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, halógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, alcoxi que tiene un número de carbonos de 1-4, nitro, amino, amino que está mono- o di-sustituido con uno o varios grupos seleccionados de alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4 y alcanóilo que tiene un número de carbonos de 1-4, hidroxilo o ciano,
 R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4 sustituido con 1 a 3 halógenos, aralquilo, acilo o acilo que tiene un número de carbonos de 1-4 sustituido con 1 a 3 halógenos,
 45 R^8 y R^9 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4,
 R^a - R^d son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, aralquilo o hidroxialquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, o bien dos cualesquiera de R^a - R^d están unidos entre sí para formar alquileo que tiene un número de carbonos de 1-2,
 50 Y es un grupo representado por la fórmula



en donde

- 5 R^{10} y R^{11} son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4,
 R^{12} y R^{13} son grupos que forman alquileo en combinación,
 R^{14} y R^{15} son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4,
 m es un número entero de 0-2, n es un número entero de 0-2, y $0 \leq m+n \leq 2$,
 el anillo A es fenilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, piridinilo o imidazolilo, y
 el anillo B¹ es piridilo,
 10 o bien una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

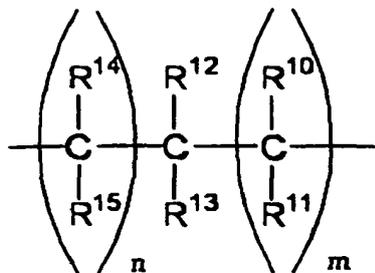
5. Un compuesto de piperazina representado por la fórmula <3>



<3>

15 en donde

- R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, halógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, alcoxi que tiene un número de carbonos de 1-4, amino, amino que está mono- o di-sustituido con uno o varios grupos seleccionados de alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4 y alcanóilo que tiene un número de carbonos de 1-4, nitro, hidroxilo o ciano,
 20 R^3 , R^4 y R^5 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, halógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, alcoxi que tiene un número de carbonos de 1-4, nitro, amino, amino que está mono- o di-sustituido con uno o varios grupos seleccionados de alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4 y alcanóilo que tiene un número de carbonos de 1-4, hidroxilo o ciano,
 R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4 sustituido con 1 a 3 halógenos, aralquilo, acilo o acilo que tiene un número de carbonos de 1-4 sustituido con 1 a 3 halógenos,
 25 R^8 y R^9 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, al menos uno de R^{1a} - R^{1d} es alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, aralquilo o hidroxialquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, o bien dos cualesquiera de R^{1a} - R^{1d} están unidos entre sí para formar alquileo que tiene un número de carbonos de 1-2, y otros sustituyentes son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, aralquilo o hidroxialquilo que tiene un número de carbonos de 1-4,
 30 Y es un grupo representado por la fórmula



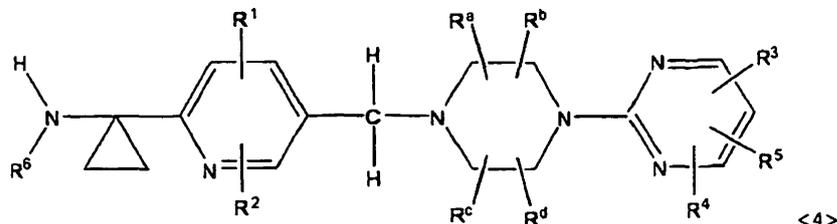
35 en donde

- R^{10} y R^{11} son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4,
 R^{12} y R^{13} son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4,
 o bien R^{12} y R^{13} son grupos que forman alquileo en combinación,
 40 R^{14} y R^{15} son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4,

m es un número entero de 0-2, n es un número entero de 0-2, y $0 \leq m+n \leq 2$, y el anillo A es fenilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, pirazinilo o imidazolilo, o bien una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto de piperazina de acuerdo con el punto 4, que está representado por la fórmula <4>

5



en donde

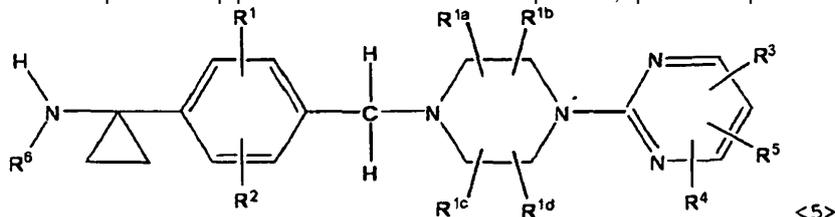
10 R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, halógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, alcoxi que tiene un número de carbonos de 1-4, amino, amino que está mono- o di-sustituido con uno o varios grupos seleccionados de alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4 y alcanóilo que tiene un número de carbonos de 1-4, nitro, hidroxilo o ciano,

15 R^3 , R^4 y R^5 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, halógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, alcoxi que tiene un número de carbonos de 1-4, nitro, amino, amino que está mono- o di-sustituido con uno o varios grupos seleccionados de alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4 y alcanóilo que tiene un número de carbonos de 1-4, hidroxilo o ciano,

R^6 es acilo o acilo que tiene un número de carbonos de 1-4 sustituido con 1 a 3 halógenos, y

20 R^a - R^d son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, aralquilo o hidroxialquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, o bien dos cualesquiera de R^a - R^d están unidos entre sí para formar alquileno que tiene un número de carbonos de 1-2, o bien una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. El compuesto de piperazina de acuerdo con el punto 5, que está representado por la fórmula <5>



en donde

25 R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, halógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, alcoxi que tiene un número de carbonos de 1-4, amino, amino que está mono- o di-sustituido con uno o varios grupos seleccionados de alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4 y alcanóilo que tiene un número de carbonos de 1-4, nitro, hidroxilo o ciano,

30 R^3 , R^4 y R^5 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, halógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, alcoxi que tiene un número de carbonos de 1-4, nitro, amino, amino que está mono- o di-sustituido con uno o varios grupos seleccionados de alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4 y alcanóilo que tiene un número de carbonos de 1-4, hidroxilo o ciano,

35 R^6 es acilo o acilo que tiene un número de carbonos de 1-4 sustituido con 1 a 3 halógenos, y al menos uno de R^{1a} - R^{1d} es alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, aralquilo o hidroxialquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, o bien dos cualesquiera de R^{1a} - R^{1d} están unidos entre sí para formar alquileno que tiene un número de carbonos de 1-2, y otros sustituyentes son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, aralquilo o hidroxialquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, o bien una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. El compuesto de piperazina de acuerdo con el punto 5 ó 7, que está seleccionado de

40 N-(1-{4-[(3,5-dimetil-4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il]metil}fenil)ciclopropil]acetamida,
 N-[1-(4-[(3S)-3-metil-4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il]metil}fenil)ciclopropil]acetamida,
 N-[1-(4-[(1S,4S)-5-(pirimidin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenil)ciclopropil]acetamida,
 N-(1-{4-[(2,5-dimetil-4-(pirimidin-2-il))piperazin-1-il]metil}fenil)ciclopropil]acetamida,
 N-[1-(4-[(2R)-2-metil-4-(pirimidin-2-il))piperazin-1-il]metil}fenil)ciclopropil]acetamida y
 45 N-(1-{4-[(2,6-dimetil-4-(pirimidin-2-il))piperazin-1-il]metil}fenil)ciclopropil]acetamida,
 o bien una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o bien el compuesto de piperazina de acuerdo con el punto 4 ó 6, que está seleccionado de

N-(1-{5-[(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il]metil}piridin-2-il)ciclopropil]acetamida y
 N-[1-(5-[(1S,4S)-5-(pirimidin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil}piridin-2-il)ciclopropil]acetamida,

o bien una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Efecto de la invención

Los compuestos de la fórmula <1> son útiles como fármaco terapéutico para el infarto cerebral. Estos compuestos inhiben citocinas y quimiocinas inflamatorias tales como TNF- α , IL-1 β , IL-6, MCP-1 y similares, cuya producción está potenciada en el cerebro. Además, estos compuestos reducen el volumen de la lesión cerebral y mejoran la función neurológica superior en el modelo de oclusión permanente de la arteria cerebral media en monos.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la concentración intracerebral de TNF- α en un modelo de oclusión-reperfusión de la arteria cerebral media en ratas, en donde "Placebo" representa un grupo en el que se ha practicado cirugía simulada sin oclusión con sutura, "Vehículo" es un grupo que ha sido sometido a la oclusión y al que se le ha administrado únicamente solución salina, y "Compuesto de prueba A" es un grupo al que se le ha administrado compuesto de prueba A.

La Figura 2 muestra la concentración intracerebral de IL-1 β en un modelo de oclusión-reperfusión de la arteria cerebral media en ratas, en donde cada columna tiene el mismo significado que en la Figura 1.

La Figura 3 muestra la concentración intracerebral de IL-6 en un modelo de oclusión-reperfusión de la arteria cerebral media en ratas, en donde cada columna tiene el mismo significado que en la Figura 1.

La Figura 4 muestra la concentración intracerebral de MPC-1 en un modelo de oclusión-reperfusión de la arteria cerebral media en ratas, en donde cada columna tiene el mismo significado que en la Figura 1.

La Figura 5 muestra el volumen de lesión cerebral en un modelo de oclusión permanente de la arteria cerebral media en monos, en donde las columnas en negro representan un grupo "Vehículo" (grupo al que se ha administrado únicamente tragacanto al 0,5%), y las columnas sombreadas representan un grupo al que se ha administrado el compuesto de prueba A.

La Figura 6 muestra las calificaciones de la función neurológica en el modelo de oclusión permanente de la arteria cerebral media en monos, en donde la línea de trazos representa el grupo "Vehículo" (grupo al que se ha administrado únicamente tragacanto al 0,5%) y la línea continua representa un grupo al que se ha administrado el compuesto de prueba A.

La Figura 7 muestra el volumen del infarto cerebral en un modelo de oclusión-reperfusión de la arteria cerebral media en ratas, en donde la columna blanca representa el grupo "Vehículo" (grupo al que se ha administrado únicamente solución salina) y cada columna negra representa un grupo al que se ha administrado compuesto de prueba.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

La presente invención se explica con más detalle a continuación.

El fármaco terapéutico de la presente invención contiene como ingrediente activo un compuesto representado por la anteriormente mencionada fórmula <1>. Cada uno de los símbolos de la anteriormente mencionada fórmula <1> significa lo siguiente.

El halógeno para R¹ ó R² es flúor, cloro, bromo o yodo.

El alquilo inferior para R¹ ó R² es alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo y similares.

El alcoxi inferior para R¹ ó R² es alcoxi que tiene un número de carbonos de 1-4, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc.-butoxi y similares.

En amino para R¹ ó R², que está mono- o di-sustituido con un grupo seleccionado de alquilo inferior y acilo inferior, alquilo inferior como sustituyente significa alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo y similares. El acilo inferior como sustituyente significa alcanilo inferior que tiene un número de carbonos de 1-4, que es alcanilo inferior sustituido con un grupo alcocarbonilo inferior o fenilo, tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc.-butoxicarbonilo, benzoilo, fenilacetilo y fenilpropionilo. Amino mono- o di-sustituido con estos sustituyentes es metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, butilamino, acetilamino, diacetilamino, propionilamino, dipropionilamino, butirilamino, N-metil-N-acetilamino, N-etil-N-acetilamino, N-metil-N-propionilamino, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, terc.-butoxicarbonilamino, benzoilamino, fenilacetilamino o similares.

El halógeno para R³, R⁴ ó R⁵ es flúor, cloro, bromo o yodo.

El alquilo inferior para R^3 , R^4 ó R^5 es alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo y similares.

El alcoxi inferior para R^3 , R^4 ó R^5 es alcoxi que tiene un número de carbonos de 1-4, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc.-butoxi y similares.

- 5 En amino para R^3 , R^4 ó R^5 , que está mono- o di-sustituido con un grupo seleccionado de alquilo inferior y acilo inferior, alquilo inferior como sustituyente significa alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo y similares. El acilo inferior como sustituyente significa alcanilo inferior que tiene un número de carbonos de 1-4 o alcanilo inferior sustituido con un grupo alcoxicarbonilo inferior o fenilo, tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc.-butoxicarbonilo, benzoilo, fenilacetilo y fenilpropionilo.
- 10 Amino mono- o di-sustituido con estos sustituyentes es metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, butilamino, acetilamino, diacetilamino, propionilamino, dipropionilamino, butirilamino, N-metil-N-acetilamino, N-etil-N-acetilamino, N-metil-N-propionilamino, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, terc.-butoxicarbonilamino, benzoilamino, fenilacetilamino o similares.

- 15 El alquilo inferior para R^6 ó R^7 es alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo y similares.

- El alquilo inferior sustituido con 1 a 3 halógenos para R^6 ó R^7 es alquilo inferior que tiene un número de carbonos de 1-4, que está sustituido con halógeno (flúor, cloro, bromo y similares), tal como fluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, bromometilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 4-fluorobutilo, 4-clorobutilo y similares.
- 20

El aralquilo para R^6 ó R^7 es bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo y similares.

- El acilo para R^6 ó R^7 es alcanilo inferior que tiene un número de carbonos de 1-4 o alquilsulfonilo inferior que tiene un número de carbonos de 1-4, que está sustituido con alcanilo que tiene un número de carbonos de 1-5, alcoxicarbonilo inferior que tiene un número de carbonos de 1-4, grupo fenilo o grupo piridilo, tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, isovalerilo, trimetilacetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc.-butoxicarbonilo, benzoílo, nicotinoílo, isonicotinoílo, picolinoílo, fenilacetilo, fenilpropionilo, metanosulfonilo y similares.
- 25

- El acilo inferior sustituido con 1 a 3 halógenos para R^6 ó R^7 es acilo inferior que tiene un número de carbonos de 1-4, que está sustituido con halógeno (flúor, cloro, bromo y similares), tal como fluoroacetilo, trifluoroacetilo, cloroacetilo, bromoacetilo, 3-cloropropionilo, 3-bromopropionilo, 4-clorobutirilo, 4-bromobutirilo y similares.
- 30

El alquilo inferior para R^8 ó R^9 es alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo y similares.

El alquilo inferior para R^a , R^b , R^c ó R^d es alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo y similares.

- 35 El aralquilo para R^a , R^b , R^c ó R^d es bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo o similar.

El alquilo inferior de hidroxialquilo inferior para R^a , R^b , R^c ó R^d es alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo y similares.

Dos grupos cualesquiera de R^a , R^b , R^c y R^d que están unidos entre sí para formar alquileo que tiene un número de carbonos de 1 o 2 son metileno, etileno y similares.

- 40 El alquilo inferior para R^{10} ó R^{11} es alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y similares.

El alquilo inferior para R^{12} ó R^{13} es alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y similares.

- 45 Los grupos para R^{12} y R^{13} que forman alquileo en combinación son metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno y similares.

El alquilo inferior para R^{14} ó R^{15} es alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y similares.

Los pirimidilo, tiazolilo, piridilo, pirazinilo e imidazolilo para el anillo A son 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirazinilo y 2-imidazolilo, y similares.

- 50 Los piridilo y tienilo para el anillo B son 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tienilo, 3-tienilo y similares.

El alquilo inferior para R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} ó R^{1d} es alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo y similares.

El aralquilo para R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} ó R^{1d} es bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo o similares.

5 El alquilo inferior de hidroxialquilo inferior para R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} ó R^{1d} es alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo y similares.

Dos grupos cualesquiera de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} y R^{1d} que están unidos entre sí para formar alquileo que tiene un número de carbonos de 1 o 2 son metileno, etileno y similares.

10 En particular, es preferible un compuesto de la fórmula <1> en donde R¹ y R² son hidrógenos, R³, R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, halógeno o alcoxi inferior, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o acilo, R⁸ y R⁹ son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo inferior, R¹⁰ y R¹¹ son hidrógenos, R¹⁴ y R¹⁵ son hidrógeno, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógenos, o bien dos cualesquiera están unidos entre sí para formar grupo alquileo que tiene un número de carbonos de 1 y otros grupos son cada uno hidrógeno, el anillo A es fenilo, pirimidilo, tiazolilo o piridilo, y el anillo B es fenilo o piridilo, o bien una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Es particularmente deseado el compuesto anteriormente mencionado en donde R^a, R^b, R^c y R^d son cada uno hidrógeno, el anillo B es fenilo, o bien una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto <1> de la presente invención incluyen sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, sales con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido maleico, ácido fumárico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 10-canfosulfónico y similares, y similares. Además, el compuesto <1> de la presente invención puede ser convertido a una sal de amonio cuaternario. El compuesto <1> de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptable puede ser hidrato (1 hidrato, 1/2 hidrato, 1/4 hidrato, 1/5 hidrato, 2 hidrato, 3/2 hidrato, 3/4 hidrato y similares) o solvato. Cuando el compuesto <1> de la presente invención tiene un átomo asimétrico, están presentes al menos dos clases de isómeros ópticos. Tales isómeros ópticos y sus racematos también están comprendidos en la presente invención.

25 Los ejemplos de compuestos específicos preferibles incluyen los compuestos descritos en [4], [7], [9], [10], [11] y [17] de la esencia antes mencionada de la presente invención o bien una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

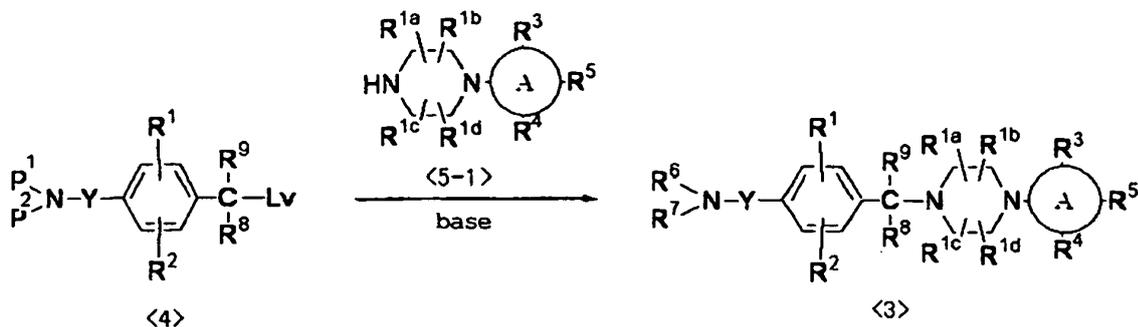
30 Los ejemplos de compuesto particularmente preferible incluyen N-[1-(4-{[4-(pirimidin-2-il)]piperazin-1-il]metil}fenil)ciclopropil]acetamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, N-[1-(4-{[(1S,4S)-5-(pirimidin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenil)ciclopropil]acetamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y N-(1-{5-{[4-(pirimidin-2-il)]piperazin-1-il]metil}piridin-2-il)ciclopropil]acetamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Entre estos, son preferibles hidrocloreto de N-[1-(4-{[4-(pirimidin-2-il)]piperazin-1-il]metil}fenil)ciclopropil]acetamida, hidrocloreto de N-[1-(4-{[(1S,4S)-5-(pirimidin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenil)ciclopropil]acetamida, e hidrocloreto de N-(1-{5-{[4-(pirimidin-2-il)]piperazin-1-il]metil}piridin-2-il)ciclopropil]acetamida.

40 Una parte de los compuestos anteriormente mencionados pueden ser producidos de acuerdo con el método descrito en el documento WO99/19301 (en lo sucesivo, el documento de patente número 1), y allí están incluidos, y se puede remitir a ellos, Ejemplos de Síntesis específicos de los compuestos anteriormente citados como compuestos preferibles. También se pueden sintetizar por los métodos siguientes, sin limitación para los métodos.

1) Entre los compuestos de la presente invención, el compuesto <1> en donde el anillo B es fenilo y cualquiera de R^a-R^d es hidrógeno puede ser producido de acuerdo con el método descrito en el documento de patente número 1.

45 Entre los compuestos de la presente invención, el compuesto en donde el anillo B es fenilo y al menos uno de R^a-R^d es distinto de hidrógeno puede ser producido, por ejemplo, por un método que comprende reemplazar el compuesto III en el método A descrito en el documento de patente número 1 con, en su lugar, el compuesto <1> (método Aa), o bien por un método similar al método K descrito en el documento de patente número 1 (método K-a).

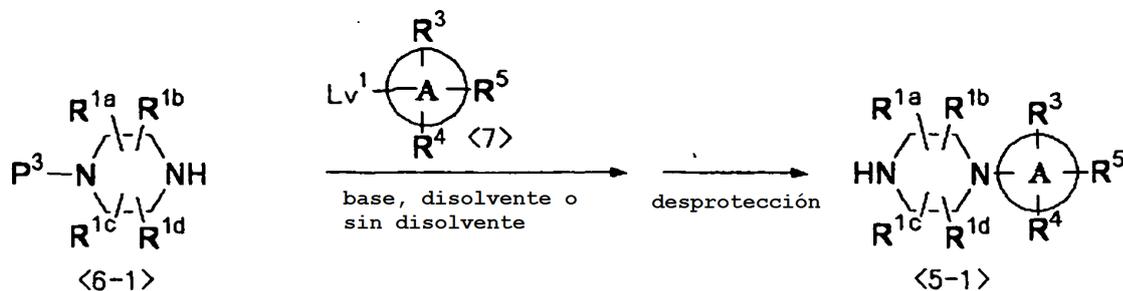
(Método A-a)



5 en donde el compuesto <4> es similar al compuesto (II) que se describe en el documento de patente 1, Lv es un grupo eliminable utilizado ampliamente en el campo de la química orgánica sintética, tal como halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), metanosulfoniloxi, p- toluenosulfoniloxi o trifluorometanosulfoniloxi, P¹ y P² incluyen R⁶ y R⁷ definidos anteriormente, o bien un grupo protector de amino utilizado ampliamente en el campo de la química orgánica sintética, tal como un grupo benciloxicarbonilo o un grupo terc.-butiloxicarbonilo, P¹ y P² forman opcionalmente un grupo imida (por ejemplo, ftalimida y similares) junto con el átomo de nitrógeno adyacente, y otros símbolos son como se han definido anteriormente, siempre que cuando R³, R⁴, R⁵, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} y R^{1d} tengan cada uno un grupo funcional, puedan estar protegidos según se requiera.

La reacción de condensación del compuesto <4> y el compuesto <5-1> se puede realizar de la misma manera que en el Método A que se describe en el documento de patente número 1. Se utiliza como compuesto <5-1> un producto comercialmente disponible, o bien se puede sintetizar a partir de, por ejemplo, el derivado de piperazina disponible comercialmente <6-1> de acuerdo con el (Método A-a-1) que se muestra a continuación.

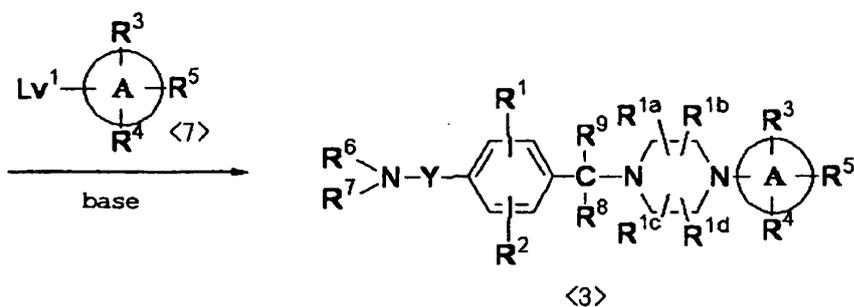
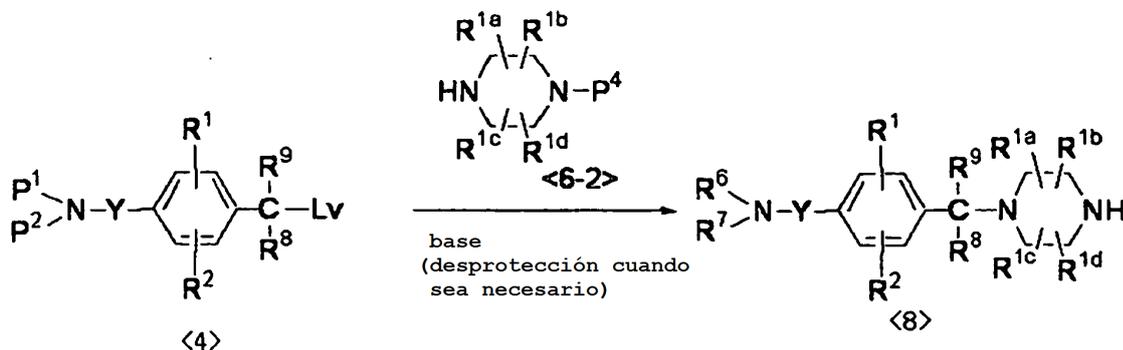
15 (Método A-a-1)



20 en donde P³ es un grupo protector de amino utilizado ampliamente en el campo de la química orgánica sintética, tal como el grupo terc.-butiloxicarbonilo y el grupo benciloxicarbonilo, Lv¹ es un grupo eliminable ampliamente utilizado en reacciones de sustitución nucleófila aromática, halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), metanosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, bencenosulfonilo, bencenosulfonilo, azido, ariloxi, alcoxi, alquiltio o amino, y los otros símbolos son como se han definido anteriormente]

25 La reacción de condensación del compuesto <6-1> y el compuesto <7> se puede realizar de la misma manera que en el Método K que se describe en el documento de patente número 1 o bien un método descrito en el documento de patente número 1 (Método DD), en el cual el compuesto (III) es obtenido directamente a partir del compuesto (XLII). La desprotección se puede realizar mediante una desprotección general del grupo amino descrita en la bibliografía, por ejemplo en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons Inc., (en lo sucesivo, el documento no de patente número 10) y similares. Además, se utiliza como compuesto <6-1> un producto comercialmente disponible, o bien se puede sintetizar mediante, por ejemplo, la protección de un grupo amino de un derivado de piperazina comercialmente disponible con un grupo protector adecuado por un método descrito en la bibliografía, por ejemplo, el documento no de patente número 10 y similares.

(Método K-a)

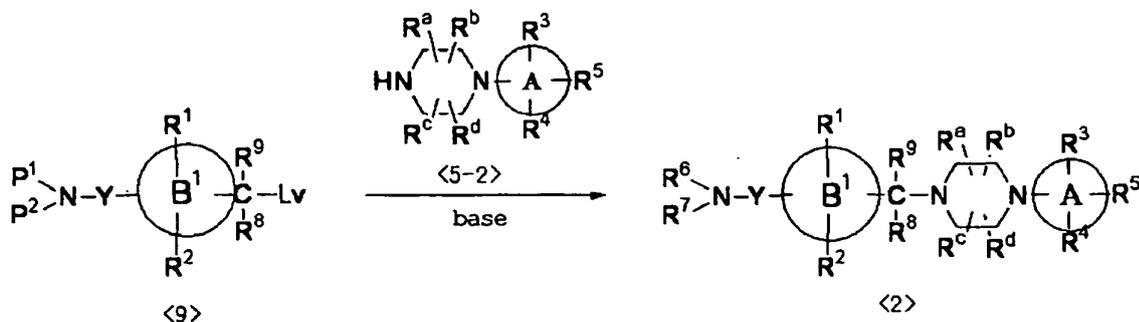


en donde P⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino utilizado ampliamente en el campo de la química orgánica sintética, tal como el grupo terc.-butiloxicarbonilo y el grupo benciloxicarbonilo, y otros símbolos son tales como se han definido anteriormente.

5 La reacción de condensación del compuesto <4> y el compuesto <6-2> se puede realizar de la misma manera que en el Método K que se describe en el documento de patente número 1 o bien un método que se describe en el documento de patente número 1 (Método DD), en donde el compuesto (III) se obtiene directamente a partir del compuesto (XLII). Cuando P⁴ es un grupo protector, la desprotección se realiza por el método descrito en el documento no de patente número 10, etc., con lo cual se obtiene el compuesto <8>. Se hace reaccionar el compuesto <8> con el compuesto <7>, en condiciones similares a las descritas en el documento de patente número 1, Método K, con lo cual se obtiene el compuesto <3>. Se utiliza como compuesto <6-2> un producto comercialmente disponible, o bien se puede sintetizar mediante, por ejemplo, la protección de un grupo amino de un derivado de piperazina comercialmente disponible con un grupo protector adecuado por un método descrito en la bibliografía, por ejemplo, el documento no de patente número 10 y similares.

2) Entre los compuestos de la presente invención, el compuesto <1> en donde el anillo B es piridilo o tienilo puede ser sintetizado mediante, por ejemplo, un método similar al Método A que se describe en el documento de patente número 1 (Método A-b)

(Método A-b)



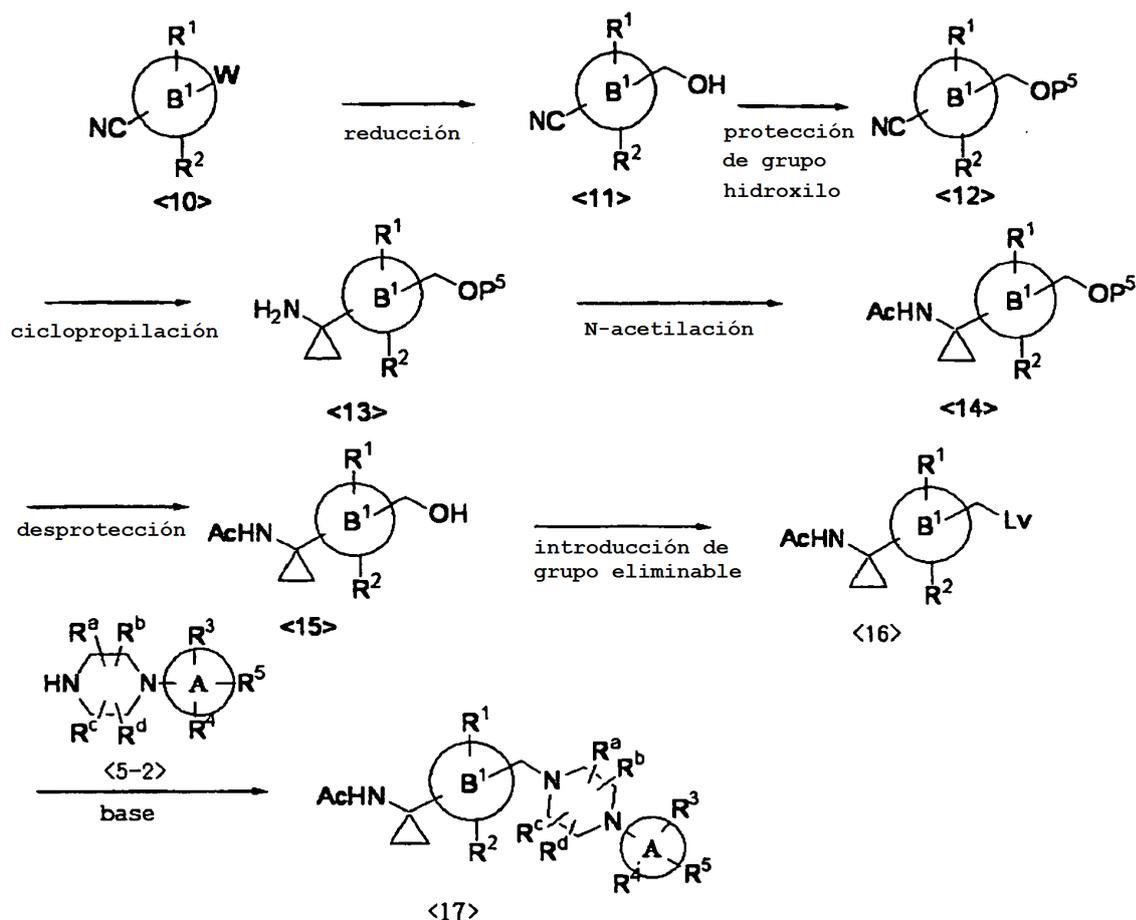
en donde el anillo B¹ es piridilo o tienilo, y otros símbolos son tales como se han definido anteriormente.

La reacción de condensación del compuesto <9> y el compuesto <5-2> se puede realizar de la misma manera que en el Método A que se describe en el documento de patente número 1. Al igual que <5-1>, el compuesto <5-2>

puede ser un producto comercialmente disponible, o bien se puede sintetizar a partir de un derivado de piperazina comercialmente disponible por un método similar a, por ejemplo, el (Método A-a-1).

- 3) Entre los compuestos de la presente invención, el compuesto <1> en donde el anillo B es piridilo o tienilo, $m = n = 0$, R^{12} y R^{13} son grupos que forman etileno en combinación, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es un grupo acetilo, y R^8 y R^9 son hidrógenos, en concreto el compuesto <17>, se puede sintetizar mediante, por ejemplo, un método similar al Método A descrito en el documento de patente número 1 después de sintetizar el compuesto <16> mediante el siguiente método.

(Método A-b-1)



- 10 en donde W es un derivado de ácido carboxílico mutuamente convertible con facilidad por un método básica y ampliamente utilizado en el campo de la química orgánica sintética, tal como ácido carboxílico y carboxilato, P⁵ es un grupo protector de hidroxilo utilizado ampliamente en el campo de la química orgánica sintética, tal como un grupo terc.-butildimetilsililo y similares, y otros símbolos son tales como se han definido anteriormente.

- 15 El derivado de ácido carboxílico <10> es reducido por un método similar al Método L descrito en el documento de patente número 1 para proporcionar el compuesto <11>, se protege el grupo hidroxilo con un grupo protector adecuado mediante el método descrito en, por ejemplo, el documento no de patente número 10 y similares, para proporcionar el compuesto <12>, se convierte el grupo ciano en un grupo 1-aminociclopropil-1-ilo por el método descrito en J. Org. Chem. 2002, 67, 3965-3968, Organic Letters 2003, 5(5), 753-755 y similares, para proporcionar el compuesto <13>, se acetila el grupo amino por el método descrito en, por ejemplo, el documento no de patente número 10 o un método similar al Método B1 que se describe en el documento de patente número 1 para proporcionar el compuesto <14>, se elimina el grupo protector de hidroxilo por el método descrito en el documento no de patente número 10, etc., para proporcionar el compuesto <15>, y se convierte el grupo hidroxilo en grupo eliminable Lv por un método conocido en el campo de la química orgánica sintética, con lo cual se puede conseguir el compuesto <16>. Los ejemplos del método para convertir un grupo hidroxilo en un grupo eliminable Lv cuando el grupo eliminable es un éster de ácido sulfónico, tal como metanosulfoniloxi y similares, incluyen un método que incluye hacer reaccionar el alcohol <14> con cloruro de alquilo o de arilo y similares, en un disolvente no acuoso tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano y similares, en presencia de una base tal como trietilamina y similares. La reacción del compuesto <16> con el compuesto <5-2> se puede realizar de la misma manera que en el Método A que se describe en el documento de patente número 1.

Otros compuestos distintos del compuesto <9> en donde $m=n=0$ en Y, R^{12} y R^{13} son grupos que forman etileno en combinación, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es un grupo acetilo, y R^8 y R^9 son hidrógenos, puede ser producido mediante la combinación de un método similar al mencionado anteriormente y un método conocido.

- 5 Como derivado de ácido carboxílico <10> se utiliza un producto comercialmente disponible o bien se puede sintetizar a partir de un derivado de ácido alilcarboxílico halogenado disponible comercialmente mediante, por ejemplo, el siguiente Método A-b-1-1.

(Método A-b-1-1)



- 10 en donde Hal es halógeno tal como cloro, bromo, yodo y similares, y otros símbolos son tales como se han definido anteriormente.

- 15 El compuesto <18> es cianado para proporcionar <19>. Los ejemplos del agente cianante utilizados para la reacción de cianación incluyen cianuro de sodio, cianuro de potasio, cianuro de cobre, cianuro de cinc, cianuro de trimetilsililo, cianuro de p-toluenosulfonilo y similares. Para favorecer la reacción se puede utilizar una combinación de una sal metálica tal como acetato de paladio y similares, y un ligando tal como trifenilfosfina y similares, o bien un complejo metálico tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio y similares, o bien una base tal como N-metilpirrolidina y similares, o también se pueden utilizar éstos en combinación. Los ejemplos del disolvente a utilizar para la reacción de cianación incluyen alcohol inferior tal como metanol, etanol y similares, acetonitrilo, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona y similares, y una mezcla de los mismos. La temperatura de reacción se sitúa generalmente en 0-150°C, y se puede seleccionar una temperatura menor o mayor que este intervalo, si fuera necesario. El tiempo de reacción se sitúa generalmente dentro del intervalo de 30 minutos a 2 días, y se puede seleccionar un tiempo más largo o más corto que este intervalo, si fuera necesario.

- 20 La presente invención puede proporcionar un fármaco terapéutico para el infarto cerebral que contiene el compuesto anteriormente mencionado como un ingrediente activo. El infarto cerebral incluye infarto cerebral aterotrombótico, infarto lacunar cerebral e infarto cerebral cardioembólico.

- 25 Además, la presente invención puede proporcionar un fármaco terapéutico para enfermedades que implican citocinas inflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6, MCP-1, IL-8, IFN- γ , etc.) relacionadas con el cerebro y la médula espinal, que contiene como un ingrediente activo el compuesto anteriormente mencionado. Los ejemplos de las enfermedades que implican citocinas inflamatorias relacionadas con el cerebro y la médula espinal incluyen infecciones tales como encefalitis y encefalomielititis, enfermedades causadas por inflamación nerviosa del sistema nervioso central, entre ellas enfermedades autoinmunitarias y otras enfermedades.

- 30 Cuando los compuestos anteriormente mencionados se utilizan como fármacos terapéuticos para el infarto cerebral y similares, se formulan como preparaciones farmacéuticas generales. Por ejemplo, se mezcla el compuesto anteriormente mencionado con un vehículo (excipiente, aglutinante, desintegrante, corrector, sabor, emulsionante, diluyente, solubilizante y similares) farmacéuticamente aceptable, y se formula como una composición farmacéutica resultante o bien en una forma adecuada para la preparación oral o parenteral tal como comprimido, píldora, polvo, gránulo, cápsula, pastilla, jarabe, líquido, emulsión, suspensión, inyección (líquida, suspensión, etc.), supositorio, inhalación, absorbente percutáneo, gota ocular, gota nasal, pomada ocular y similares.

- 35 Cuando se produce una preparación sólida, se utilizan aditivos tales como sacarosa, lactosa, azúcar de celulosa, D-manitol, maltitol, dextrano, almidones, agar, alginatos, quitinas, quitosanos, pectinas, trangacanth, gomas arábicas, gelatinas, colágenos, caseína, albúmina, fosfato de calcio, sorbitol, glicina, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, glicerol, polietilenglicol, hidrogenocarbonato de sodio, estearato de magnesio, talco y similares. Además, los comprimidos se pueden elaborar para producir los que tienen un recubrimiento general, según se requiera, por ejemplo comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos entéricos, comprimidos recubiertos con película, comprimidos bicapa y comprimidos multicapa.

- 45 Cuando se produce una preparación semi-sólida se utilizan grasas animales y vegetales y aceites (aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de ricino y similares), aceites minerales (vaselina, vaselina blanca, parafina sólida y similares), ceras (aceite de jojoba, cera de carnauba, cera de abeja y similares), ésteres de glicerol con ácidos (ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico y similares) parcial o totalmente sintetizados, y similares. Los ejemplos de productos

comercialmente disponibles de los mismos incluyen Witepsol (fabricado por Dynamit Nobel), Pharmasol (fabricado por NOF Corporation) y similares.

5 Cuando se produce una preparación líquida, se pueden mencionar aditivos tales como cloruro de sodio, glucosa, sorbitol, glicerol, aceite de oliva, propilenglicol, alcohol etílico y similares. En particular, cuando se produce una inyección, se utilizan soluciones acuosas asépticas, por ejemplo solución salina isotónica, y líquidos oleosos tales como aceite de ajonjolí y aceite de soja. Cuando sea necesario, además, se pueden utilizar en combinación agentes suspensionantes adecuados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, agentes tensioactivos no iónicos, solubilizantes tales como benzoato de bencilo, alcohol bencílico y similares.

10 Por otra parte, cuando se produce una gota ocular o una gota nasal, se utiliza un líquido acuoso o una solución acuosa y, en particular, se puede mencionar una solución acuosa aséptica para inyección. El líquido para gotas oculares o gotas nasales puede contener diversos aditivos si fuera apropiado, tales como tampones (son preferibles tampón de borato, tampón de acetato, tampón de carbonato y similares, para reducir la estimulación), un agente isotonzante, solubilizante, conservante, espesante, agente quelante, ajustador de pH (el pH se ajusta con preferencia a un valor de, en general, aproximadamente 6-8,5), aromatizante y similares.

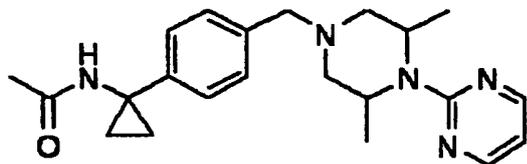
15 La cantidad del ingrediente activo en estas preparaciones se sitúa en 0,1-100% en peso, convenientemente 1-50% en peso, de la preparación. Aunque la dosis varía dependiendo de los síntomas, el peso corporal, la edad y similares de los pacientes, para la administración oral se sitúa generalmente en aproximadamente 0,1-3000 mg por día para un adulto, que se administran preferiblemente en una a varias porciones.

Ejemplos

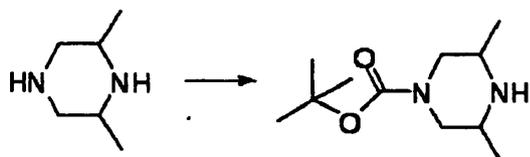
20 La presente invención se explica con más detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos. No obstante, la presente invención no está limitado a lo que sigue, en tanto que no aleje de la esencia de la misma.

1. Ejemplo de síntesis de compuestos

Ejemplo 1: N-(1-{4-[(3,5-dimetil-4-piperidin-2-il)piperazin-1-il]metil}fenil)ciclopropil)acetamida



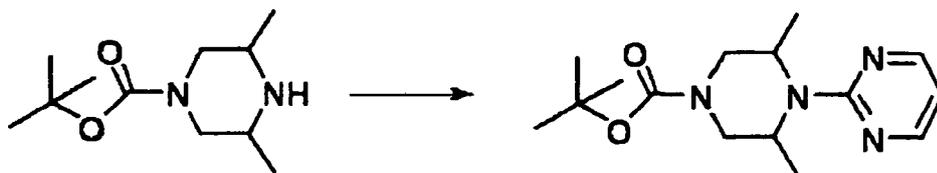
25 (1) Síntesis de éster terc.-butílico de ácido 3,5-dimetilpiperazin-1-carboxílico



30 Se disolvió 2,6-dimetilpiperazina (5,71 g) en dioxano (150 ml), se añadió dicarbonato de di-terc.-butilo (3,64 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el disolvente, se añadió agua (50 ml) al residuo, y se extrajo la mezcla con diclorometano (una vez con 100 ml y una vez con 50 ml). Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente para proporcionar el compuesto del título (3,58 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,06 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,46 (9H, s), 2,23-2,31 (2H, m), 2,27-2,84 (2H, m), 3,80-4,15 (2H, m). MS: 214 (M⁺+1).

(2) Síntesis de éster terc.-butílico de ácido 3,5-dimetil-4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-carboxílico



35 Se combinaron éster terc.-butílico de ácido 3,5-dimetilpiperazin-1-carboxílico (1,676 g) y 2-cloropirimidina (716 mg), se fundió en un baño de aceite a 120°C, y se agitó durante 5 horas y 30 minutos. Se añadió agua (10 ml) y se agitó la mezcla, se extrajo con acetato de etilo (30 ml), y se lavó con salmuera saturada. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna

(columna Yamazen HI-FLASH™ tamaño L, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (333 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,25 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,51 (9H, s), 2,97-3,08 (2H, m), 3,95-4,16 (2H, m), 4,65-4,82 (2H, m), 6,51 (1H, t, J = 4,5 Hz), 8,34 (2H, d, J = 4,8 Hz).

5 MS: 237 (M⁺+1 cuando se ha escindido el grupo terc.-butilo).

(3) Síntesis de hidrocloreto de 2-(2,6-dimetilpiperazin-1-il)pirimidina

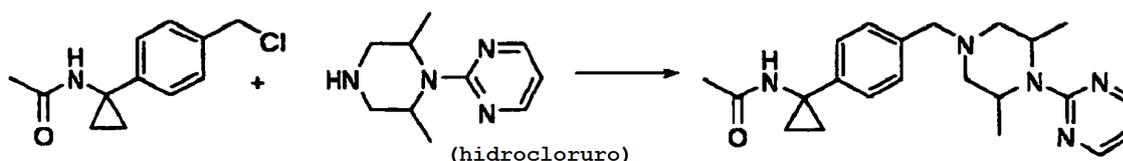


10 Se disolvió éster terc.-butílico de ácido 3,5-dimetil-9-pirimidin-2-ilpiperazin-1-carboxílico (294 mg) en etanol (2 ml), se añadió ácido clorhídrico 4N (solución en acetato de etilo, 2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se evaporó el disolvente, y se añadió acetato de etilo (3 ml) al residuo obtenido. Se recogió por filtración el sólido insoluble en acetato de etilo y se secó para proporcionar el compuesto del título (281 mg).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,32 (6H, d, J = 7,2 Hz), 3,12-3,43 (4H, m), 4,80-4,98 (2H, m), 6,74 (1H, t, J = 5,1 Hz), 8,45 (2H, d, J = 5,1 Hz), 9,26 (1H, s ancho), 10,02 (1H, s ancho).

MS: 193 (M⁺+1).

15 (4) Síntesis de N-(1-{4-[(3,5-dimetil-4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)metil]fenil}ciclopropil)acetamida

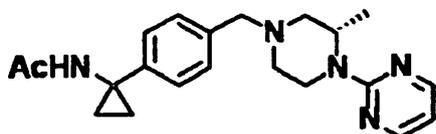


20 Se disolvieron en N,N-dimetilformamida (10 ml) N-[1-(4-clorometilfenil)ciclopropil]acetamida (22,3 mg) e hidrocloreto de 2-(2,6-dimetilpiperazin-1-il)pirimidina (265 mg). Se añadió carbonato de potasio (415 mg) y se agitó la mezcla a 80°C durante 8 horas. Se añadió agua (20 ml), y se agitó la mezcla, se extrajo con acetato de etilo, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Columna Yamazen HI-FLASH™, tamaño 2L, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (245 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,20-1,43 (10H, m), 2,01 (3H, s), 2,17-2,26 (2H, m), 2,74 (2H, d, J = 11,1 Hz), 3,48 y 3,51 (2H, s y s), 4,63-4,69 (2H, m), 6,10 (1H, s), 6,43-6,47 (1H, m), 7,10-7,39 (4H, m), 8,32 (1H, d, J = 4,8 Hz).

25 MS: 380 (M⁺+1)

Ejemplo 2: N-[1-(4-[(3S)-3-metil-4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il]metil]fenil)ciclopropil]acetamida

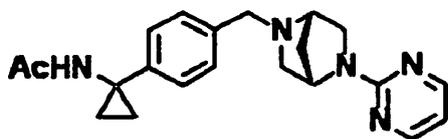


30 Empleando (3S)-1-terc.-butiloxycarbonil-3-metilpiperazina, se llevaron a cabo sucesivamente reacciones similares a las del Ejemplo 1 (2), (3) para proporcionar hidrocloreto de (3S)-3-metil-4-pirimidin-2-ilpiperazina, y después se llevaron a cabo sucesivamente reacciones similares a las del Ejemplo 1 (4) para proporcionar el compuesto del título (216 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,27-1,38 (7H, d y m, J = 6,3 Hz), 2,01 (3H, s), 2,7-2,21 (2H, m), 2,71 (2H, d, J = 11,1 Hz), 2,89 (1H, d, J = 10,8 Hz), 3,16-3,26 (1H, m), 3,39 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,54 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,44 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,81 (1H, s ancho), 6,69 (1H, s), 6,43-6,47 (1H, m), 7,09-7,34 (4H, m), 8,30 (1H, d, J = 4,8 Hz).

35 MS: 366 (M⁺+1)

Ejemplo 3: N-[1-(4-[[[(1S,4S)-5-(pirimidin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]fenil]ciclopropil]-acetamida

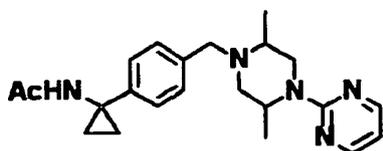


5 Empleando (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano, se llevaron a cabo sucesivamente reacciones similares a las del Ejemplo 1 (2), (3) para proporcionar hidrocloreto de (1S,4S)-2-pirimidin-2-il-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano, y después se llevaron a cabo reacciones similares a las del Ejemplo 1 (4) para proporcionar el compuesto del título (201 mg).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,09 (4H, d, J = 2,7 Hz), 1,75 (1H, d, J = 9,6 Hz), 1,88 (3H, s), 1,90 (1H, d, J = 9,6 Hz), 2,44 (1H, d, J = 9,6 Hz), 2,83 (1H, dd, J = 2,1 Hz, 9,6 Hz), 3,56 (1H, d, J = 18,6 Hz), 3,63 (2H, s), 4,71 (1H, s), 6,58 (1H, t, J = 5,1 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,31 (2H, d, J = 4,8 Hz), 8,51 (1H, s).

10 MS: 364 (M⁺+1)

Ejemplo 4: N-(1-(4-[[2,5-dimetil-4-(pirimidin-2-il)]piperazin-1-il]metil]fenil]ciclopropil)acetamida

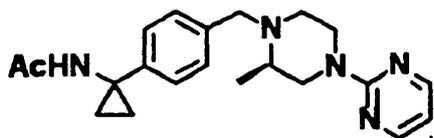


15 Empleando 2,5-trans-dimetilpiperazina, se llevaron a cabo sucesivamente reacciones similares a las del Ejemplo 1 (1), (2), (3) para proporcionar hidrocloreto de 2-(2,5-dimetilpiperazin-1-il)pirimidina, y después se llevaron a cabo reacciones similares a las del Ejemplo 1 (4) para proporcionar el compuesto del título (64 mg).

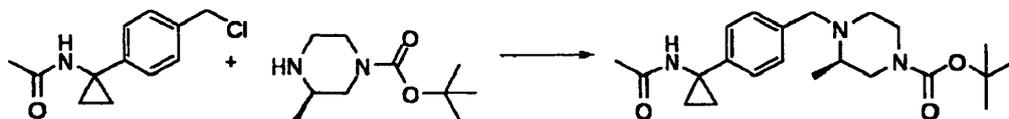
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,91 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,12 (4H, d, J = 5,4 Hz), 1,18 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,84 (3H, s), 2,29 (1H, d, J = 11,4 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 4,5 Hz, 12,0 Hz), 3,02 (1H, m), 3,44 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,59 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,33 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,75 (1H, t, J = 5,1 Hz), 6,57 (1H, t, J = 4,5 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,32 (2H, d, J = 5,1 Hz), 8,52 (1H, s).

20 MS: 380 (M⁺+1)

Ejemplo 5: N-[1-(4-[[[(2R)-2-metil-4-(pirimidin-2-il)]piperazin-1-il]metil]fenil]ciclopropil]acetamida



(1) Síntesis de éster terc.-butílico de ácido (3R)-4-[4-[1-(acetilamino)ciclopropil]bencil]-3-metilpiperazin-1-carboxílico

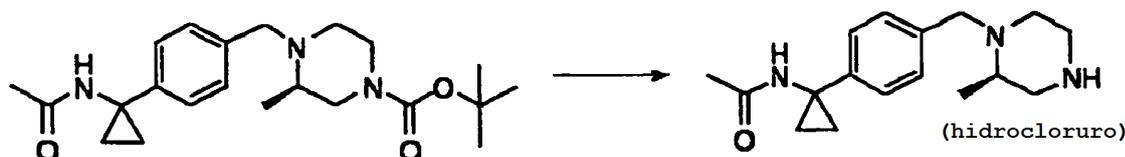


25 Se llevaron a cabo la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1 (4) y empleando (3R)-1-terc.-butiloxicarbonil-3-metilpiperazina (1,00 g) en lugar de 2-(2,6-dimetilpiperazin-1-il)pirimidina para proporcionar el compuesto del título (1,119 g).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,03 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,10 (4H, m), 1,38 (9H, s), 1,83 (3H, s), 2,00 (1H, m), 2,36 (1H, m), 2,54 (1H, m), 2,89 (1H, m), 3,02 (1H, m), 3,15 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,42-3,55 (2H, m), 3,83 (1H, d, J = 13,2 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,52 (1H, s).

30 MS: 388 (M⁺+1).

(2) Síntesis de hidrocloruro de N-[1-4-[[[(2R)-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]ciclopropil]acetamida

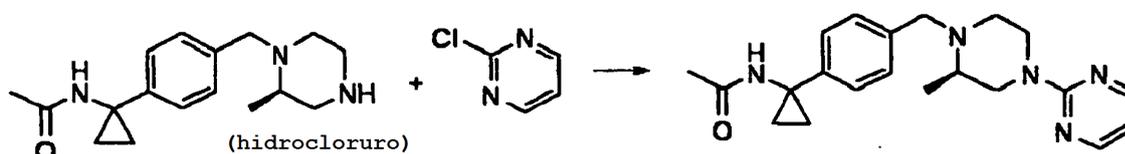


Se disolvió éster terc.-butílico de ácido (3R)-4-4{4-[1-(acetilamino)ciclopropil]bencil}-3-metilpiperazin-1-carboxílico (1,097 g) en etanol (2 ml), a ello se añadió ácido clorhídrico 4N (solución en acetato de etilo, 2 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se evaporó el disolvente para proporcionar el compuesto del título (1,11 g).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,17 (4H, m), 1,57 (3H, d, 5,7 Hz), 1,87 (3H, s), 3,00-3,60 (7H, m), 4,16 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,64 (1H, d, J = 12,9 Hz), 7,16 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,52 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,64 (1H, s), 9,84 (2H, s ancho), 12,33 (1H, s ancho).

MS: 288 (M^+ +1).

(3) Síntesis de N-[1-4-[[[(2R)-2-metil-4-(pirimidin-2-il)]piperazin-1-il]metil]fenil]ciclopropil]acetamida

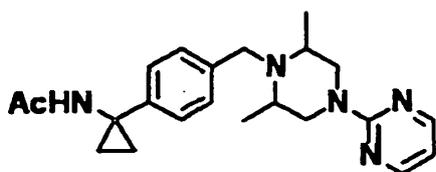


Se calentaron N-[1-4-[[[(2R)-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]ciclopropil]acetamida (532 mg), 2-cloropirimidina (170 mg) y diisopropiletilamina (0,75 ml) en un baño de aceite a 100°C durante 2 horas y 10 minutos. Se añadió agua (20 ml), y se extrajo la mezcla con tolueno (20 ml, dos veces) y acetato de etilo (30 ml, una vez), y se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada la capa orgánica. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro la capa orgánica, se evaporó el disolvente, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (columna Yamazen HI-FLASH™ de tamaño L, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (196 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05-1,12 (7H, m), 1,84 (1H, s), 2,06 (1H, m), 2,43 (1H, m), 2,62 (1H, m), 3,05 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 12,9 Hz), 3,13 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,20 (1H, m), 3,92 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,14 (1H, m), 4,19 (1H, m), 6,59 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,32 (2H, d, J = 4,8 Hz), 8,52 (1H, s).

MS: 366 (M^+ +1)

Ejemplo 6: N-(1-4-[[[(2,6-dimetil-4-(pirimidin-2-il)]piperazin-1-il]metil]fenil]ciclopropil]acetamida

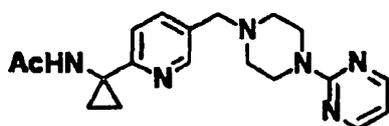


Empleando éster terc.-butílico de ácido 3,5-dimetilpiperazin-1-carboxílico (1,676 g) sintetizado en el Ejemplo 1 (1) y de la misma manera que en el Ejemplo 5 (1), se sintetizó éster terc.-butílico de ácido 4-4-[1-(acetilamino)ciclopropil]bencil}-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxílico (333 mg), y se llevaron a cabo sucesivamente reacciones similares a las del Ejemplo 5 (2), (3) para proporcionar el compuesto del título (230 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,01 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,09 (4H, d, J = 4,5 Hz), 1,83 (3H, s), 2,74 (2H, dd, J = 10,5 Hz, 12,6 Hz), 3,28 (2H, d, J = 12,9 Hz), 3,72 (2H, s), 4,41 (2H, d, J = 11,4 Hz), 6,59 (1H, t, J = 4,5 Hz), 7,04 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,33 (2H, d, J = 4,5 Hz), 8,50 (1H, s).

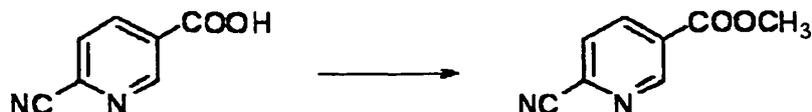
MS: 380 (M^+ +1)

Ejemplo 7: N-(1-5-[[4-(pirimidin-2-il)]piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]ciclopropil]acetamida



35

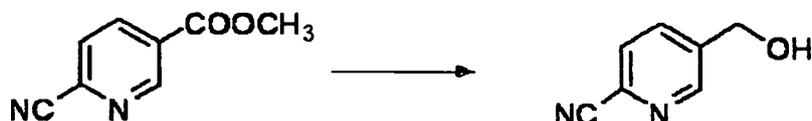
(1) Síntesis de éster metílico de ácido 6-cianonicotínico



Se disolvió ácido 6-cianonicotínico (500 mg) en diclorometano (25 ml), a ello se añadieron carbodiimida soluble en agua (776 mg), metanol (0,164 ml) y 4-dimetilaminopiridina (49 mg), y se agitó la mezcla durante 2 horas y 10 minutos. Se lavó sucesivamente la mezcla de reacción con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (columna Yamazen HI-FLASH™ tamaño 2L, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título. Las reacciones se repitieron empleando ácido 6-cianonicotínico (547 mg) para proporcionar el compuesto del título (total 951 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4,01 (3H, s), 7,81 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 8,1 Hz), 8,45 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 8,1 Hz), 9,30 (1H, t, J = 1,2 Hz).
MS: 163 (M⁺+1).

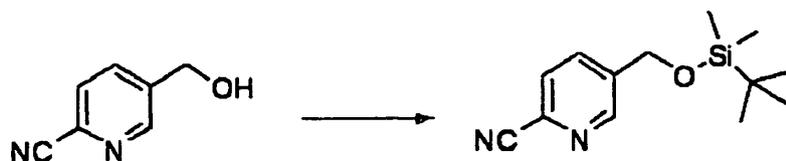
(2) Síntesis de 5-(hidroximetil)piridin-2-carbonitrilo



Se disolvió éster metílico de ácido 6-cianonicotínico (701 mg) en un disolvente mixto de metanol (1 ml) y tetrahidrofurano (7 ml), y se añadió borohidruro de sodio (197 mg) enfriando con hielo. Se calentó directamente la mezcla hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante una noche. Se añadió agua (20 ml), y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (una vez con 50 ml y una vez con 30 ml), se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (columna Yamazen HI-FLASH™ tamaño 2L, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (264 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,09 (1H, m), 4,86 (2H, d, J = 5,1 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 1,8 Hz, 8,1 Hz), 8,70 (1H, s).
MS: 135 (M⁺+1).

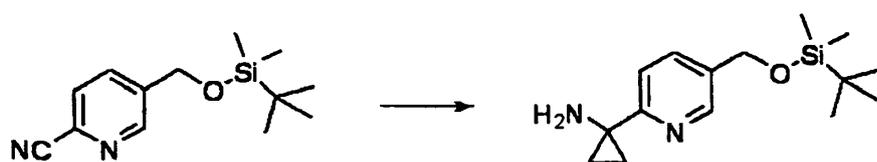
(3) Síntesis de 5-(terc.-butildimetilsilaniloximetil)-piridin-2-carbonitrilo



Se disolvió 5-(hidroximetil)piridin-2-carbonitrilo (258 mg) en dimetilformamida (8 ml), se añadieron terc.-butildimetilclorosilano (347 mg) e imidazol (326 mg), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (20 ml) y se agitó la mezcla, se extrajo con acetato de etilo (una vez con 50 ml y una vez con 20 ml), se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (columna Yamazen HI-FLASH™ tamaño 2L, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (405 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,13 (6H, s), 0,95 (9H, s), 4,83 (2H, s), 7,68 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 1,5 Hz, 7,8 Hz), 8,66 (1H, d, J = 1,5 Hz).
MS: 249 (M⁺+1).

(4) Síntesis de 1-[5-(terc.-butildimetilsilaniloximetil)piridin-2-il]ciclopropilamina



Se disolvió 5-(terc.-butildimetilsilaniloximetil)-piridin-2-carbonitrilo en tetrahidrofurano (10 ml), a ello se añadió tetraisopropóxido de titanio (0,62 ml), y se añadió gota a gota una disolución de bromuro de etilmagnesio en

tetrahidrofurano (1 mol/l, 4,83 ml). Se agitó la mezcla durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió adicionalmente a la mezcla de reacción disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (6 ml) y tetrahidrofurano (20 ml), y se agitó la mezcla y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (columna Yamazen HI-FLASH™ tamaño 2L, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (192 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,10 (6H, s), 0,93 (9H, s), 1,13 (2H, m), 1,26 (2H, m), 4,72 (2H, s), 7,31 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,58 (2H, d, $J = 2,1$ Hz, 8,1 Hz), 8,44 (1H, s).
MS: 280 ($\text{M}^+ + 1$).

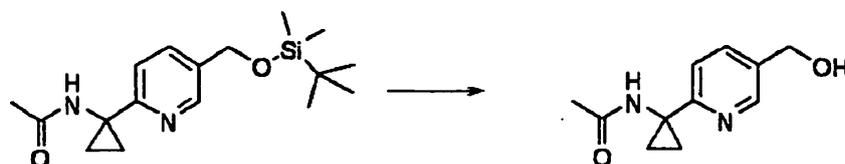
(5) Síntesis de 1-[5-(terc.-butildimetilsilaniloximetil)piridin-2-il]ciclopropilacetamida



Se disolvió 1-[5-(terc.-butildimetilsilaniloximetil)piridin-2-il]ciclopropilamina (190 mg) en piridina (2 ml), se añadieron anhídrido acético (0,13 ml) y 4-dimetilaminopiridina (17 mg), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió metanol (2 ml) y se agitó la mezcla durante aproximadamente 10 minutos. Se evaporó el disolvente, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (columna Yamazen HI-FLASH™ tamaño L, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (158 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,09 y 0,11 (6H, s), 0,92 y 0,94 (9H, s), 1,24-1,32 (2H, m), 1,60-1,76 (2H, m), 1,99, 2,07 (3H, s), 4,73 y 4,76 (2H, s), 6,12 y 6,24 (1H, s), 7,29 y 7,44 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,56 y 7,61 (2H, dd, $J = 1,8$ Hz, 8,1 Hz), 8,40 y 8,44 (1H, d, $J = 1,5$ Hz).
MS: 321 ($\text{M}^+ + 1$).

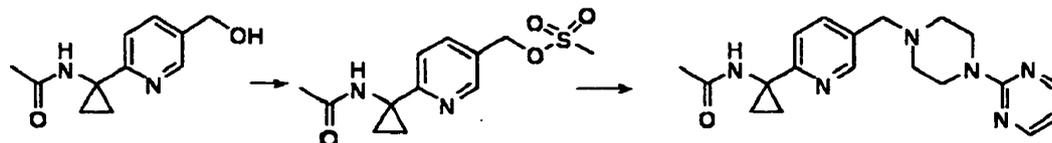
(6) Síntesis de N-[1-[5-(hidroximetil)piridin-2-il]ciclopropil]acetamida



Se disolvió 1-[5-(terc.-butildimetilsilaniloximetil)piridin-2-il]ciclopropilacetamida (156 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) y a ello se añadió una disolución (1 mol/l, 1,46 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 25 minutos. Se evaporó el disolvente y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (columna Yamazen HI-FLASH™ tamaño L, disolvente de elución: acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (109 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1,07 (2H, m), 1,40 (2H, m), 1,90 (3H, s), 4,46 (2H, d, $J = 5,7$ Hz), 5,22 (1H, t, $J = 5,7$ Hz), 7,28 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,60 (2H, dd, $J = 2,1$ Hz, 8,1 Hz), 8,33 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,62 (1H, s).
MS: 207 ($\text{M}^+ + 1$).

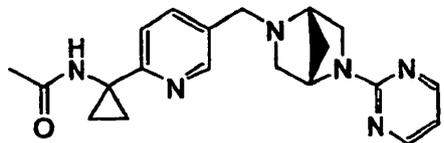
(7) Síntesis de N-(1-[5-[[4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il]ciclopropil)acetamida



Se disolvió N-[1-[5-(hidroximetil)piridin-2-il]ciclopropil]acetamida (100 mg) en tetrahidrofurano (10 ml), a ello se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,045 ml) y trietilamina (0,080 ml), y se agitó la mezcla durante 2 horas y 50 minutos. Se añadió agua (10 ml) y se agitó la mezcla. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (20 ml, dos veces), se lavó sucesivamente con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente y el residuo obtenido se disolvió en dimetilformamida (2 ml). Se añadieron carbonato de potasio (134 mg) y 1-(2-pirimidil)piperazina (120 mg), y se calentó la mezcla en un baño de aceite a 80°C durante 1 hora. Se añadió agua (10 ml) y se agitó la mezcla, se extrajo con acetato de etilo (una vez con 30 ml y dos veces con 20 ml), se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (columna Yamazen HI-FLASH™ tamaño L, disolvente de elución: acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (63,9 mg).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,08 (2H, dd, J = 4,1 Hz, 7,2 Hz), 1,42 (2H, dd, J = 4,1 Hz, 7,2 Hz), 1,90 (3H, s), 2,40 (4H, t, J = 4,7 Hz), 3,48 (2H, s), 3,70 (4H, t, H = 4,7 Hz), 6,61 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 2,1 Hz, 8,2 Hz), 8,34 (3H, m), 8,63 (1H, s).
MS: 353 (M⁺+1).

5 Ejemplo 8:



Se disolvió N-{1-[5-(hidroximetil)piridin-2-il]ciclopropil}acetamida (3,13 g) en tetrahidrofurano (150 ml), a ello se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,76 ml) y trietilamina (4,25 ml), y se agitó la mezcla durante 1 hora. A ello se añadió agua (150 ml) y se agitó la mezcla, se extrajo con acetato de etilo, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro.
10 Se evaporó el disolvente y se añadió éter diisopropílico al residuo obtenido, para proporcionar 3,76 g de un sólido blanco. Se disolvieron en dimetilformamida (25 ml) el sólido blanco (1,16 g) e hidrocloreto de (1S,4S)-2-pirimidin-2-il-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano (2,02 g), a ello se añadieron yoduro de potasio (679 mg) y carbonato de potasio (3,84 g), y se calentó la mezcla en un baño de aceite a 80°C durante 1,5 horas. Se enfrió a temperatura ambiente la mezcla de reacción, y se añadió a la misma acetato de etilo. Se separó por filtración el sólido precipitado y se
15 concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice BW-300, disolvente de elución: cloroformo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (1,05 g).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,95-1,14 (m, 2H), 1,32-1,55 (m, 2H), 1,70-1,82 (m, 1H), 1,89 (3H, s), 1,89-1,94 (m, 1H), 2,46 (1H, d, J = 9,4 Hz), 2,84 (1H, J = 9,5, 0,9, 0,8 H, ddd), 3,48 (2H, s), 3,28-3,35 (m, 1H), 3,55 (1H, s ancho), 3,60 (1H, dd, J = 10,3, 0,9 H), 3,66 (s ancho, 2H), 4,72 (1H, s), 6,59 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 7,9 Hz, 2,1 Hz), 8,34 (3H, m), 8,19-8,45 (m, 3H), 8,61 (1H, s).
20 MS: 365 (M⁺+1).

2. Efecto sobre el modelo de infarto cerebral

Se preparó el compuesto de prueba A (no de acuerdo con la invención) utilizado a continuación, según el método descrito en el documento de patente número 1, Ejemplo 71.

25 Compuesto de prueba A: hidrocloreto de N-(1-(4-((4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)ciclopropil)acetamida

Ejemplo Experimental Farmacológico 1: Acción sobre la producción intracerebral de TNF-α, IL-1β, IL-6 y MCP-1 en el modelo de oclusión-reperusión de la arteria cerebral media en ratas

Se obstruyó con sutura (hilo de nylon revestido de silicona) la arteria cerebral media de ratas Wistar macho (Japan Laboratory Animals Inc.) y se administró por vía intravenosa compuesto de prueba A (no de acuerdo con la invención) (10 mg/kg) disuelto en solución salina, a los 30 minutos de la oclusión, y se reperfusionó la arteria cerebral media a los 60 minutos de la administración. Sólo en el caso de las ratas utilizadas para la medida de TNF-α, el compuesto de prueba A fue administrado por vía oral. Se aisló el cerebro a las 12 horas de la oclusión (véase Koizumi, J. et al., Jpn. J. Stroke, 8, 1-8, 1986). Se homogeneizó el tejido cerebral, se recogió el sobrenadante centrifugado, y se determinaron las citocinas y quimiocinas mediante ELISA. El TNF-α, IL-1β y IL-6 intracerebrales se midieron usando un kit de inmunoensayo (BIOSOURCE) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Se midió MCP-1 utilizando un MCP-1 Instant ELISA (Bener MedSystems) de acuerdo con el protocolo del fabricante.
30
35

Como resultado, las concentraciones de TNF-α, IL-1β y IL-6, que son citocinas inflamatorias intracerebrales, y de MCP-1, que es una quimiocina, aumentaron en la isquemia cerebral transitoria [Figuras 1-4]. El compuesto de prueba A inhibió cada una de las concentraciones incrementadas de TNF-α, IL-1β, IL-6 y MCP-1.

40 Ejemplo Experimental Farmacológico 2: Acción sobre el volumen de la lesión cerebral y el déficit neurológico en el modelo de oclusión permanente de la arteria cerebral media en monos

En el modelo de oclusión permanente de la arteria cerebral media en monos, se midió mediante resonancia magnética (método FLAIR) el volumen de la lesión cerebral al cabo de un día y siete días después de la oclusión. Se administró repetidamente por vía oral, dos veces al día durante 14 días, compuesto de prueba A (no de acuerdo con la invención) (5 mg/kg) disuelto en tragacanto al 0,5%. En cuanto a la evaluación neurológica, se puntuó la función neurológica calificando la conciencia, la percepción, la motilidad y el dominio muscular.
45

La oclusión permanente de la arteria media cerebral se llevó a cabo de acuerdo con el método de Furuichi et al. (Furuichi, Y. et al., J. Cereb. Blood Flow Metab., 23, 1183-1194, 2003), que es específicamente como sigue. Macaca fascicularis, que previamente habían sido mantenidos en ayunas durante 12 horas o más, fueron anestesiados mediante la administración intramuscular de hidrocloreto de ketamina (10 mg/kg), anestesiados mediante la administración intravenosa de pentobarbital sódico (25 mg/kg) y fijados sobre una mesa de operaciones. Con un
50

taladro dental se efectuaron perforaciones de aproximadamente 5 mm cerca del foramen oval y la fisura orbitaria, se cortaron la duramadre y la aracnoides, y se expuso el tronco de la arteria cerebral media cerca de la zona de bifurcación de la arteria carótida interna. Se obstruyó mediante coagulación eléctrica el tronco de la arteria cerebral cerca de la zona de bifurcación de la arteria carótida interna, para formar un infarto cerebral.

- 5 Se administró por vía oral el compuesto de prueba A al cabo de 1 hora y transcurridas 6 horas desde la oclusión de la arteria cerebral media, y 30 minutos después del alimento de mañana y tarde (dos veces al día) desde el día siguiente y durante 14 días.

10 De los 7 casos de cada grupo, murieron 3 casos del grupo de vehículo y 2 casos del grupo del compuesto de prueba A. Excluyendo los casos de muerte, los resultados revelan que el compuesto de prueba A mostró una acción inhibitoria sobre la propagación de la región de infarto cerebral tanto en el día 1 como 7 días después de la oclusión de la arteria cerebral media [Figura 5]. Además, el compuesto de prueba A mostró un efecto de mejora del déficit neurológico [Figura 6].

Ejemplo Experimental Farmacológico 3: Acción sobre la producción de citocinas intracerebrales en ratones

15 Se administró intraperitonealmente LPS (lipopolisacárido, derivado de E. coli 0111: B4, Sigma, 500 mg/kg) a ratones BALB/c machos (Charles River Laboratories Japan). Transcurridos 90 minutos desde la administración de LPS, se extrajo sangre bajo anestesia, y se centrifugó para obtener el plasma. Se midió TNF- α utilizando un kit de inmunoensayo (R&D Systems), y se midieron IL-10, MCP-1 e IL-6 utilizando un kit de inmunoensayo (BIOSOURCE). Se disolvieron en solución salina el compuesto de prueba A (no de acuerdo con la invención), el compuesto sintetizado en el Ejemplo 3 (compuesto de prueba B) y el compuesto sintetizado en el Ejemplo 7 (compuesto de prueba C), y se administró por vía oral la mezcla a razón de 10 mg/kg 30 minutos antes de la administración de LPS. Los resultados se muestran en las Tablas 1, 2 y 3. Tal como se muestra en las Tablas, el efecto de cada compuesto de prueba sobre las respectivas citocinas intracerebrales fue calculado como la relación de cada concentración de citocina en la sangre del grupo administrado con cada compuesto de prueba a cada concentración de citocina en la sangre del grupo exento de administración de cada compuesto de prueba.

25 Los compuestos de prueba A, B y C respectivos inhibieron la producción de TNF- α , IL-6 y MCP-1, y aumentaron la de IL-10, en el modelo de LPS en ratones antes mencionado.

Tabla 1

| Compuesto de prueba | Producción de TNF- α (%) | Producción de IL-10 (%) |
|---------------------|---------------------------------|-------------------------|
| A | 43,5 | 397,1 |
| B | 53,9 | 350,1 |
| C | 50,6 | 401,4 |

Tabla 2

| Compuesto de prueba | Producción de IL-6 (%) | Producción de MCP-1 (%) |
|---------------------|------------------------|-------------------------|
| A | 74,4 | 61,7 |
| B | 78,7 | 63,9 |

30

Tabla 3

| Compuesto de prueba | Producción de IL-6 (%) | Producción de MCP-1 (%) |
|---------------------|------------------------|-------------------------|
| A | 78,4 | 72,2 |
| C | 81 | 72,1 |

Ejemplo Experimental Farmacológico 4: Acción sobre el volumen de infarto cerebral en el modelo de oclusión-reperusión de la arteria cerebral media en ratas

35 Se obstruyó con sutura (hilo de nylon revestido de silicona) la arteria cerebral media de ratas Wistar macho (Japan Laboratory Animals Inc.) y se administraron por vía intravenosa solución salina (vehículo, n=7), compuesto de prueba A (no de acuerdo con la invención) (10 mg/kg, n=6) disuelto en solución salina, compuesto de prueba B (10 mg/kg, n=7) disuelto en solución salina, y compuesto de prueba C (10 mg/kg, n=7) disuelto en solución salina, respectivamente transcurridos 30 minutos desde la oclusión, y se reperfusionó la arteria cerebral media a los

60 minutos de la administración. Se aisló el cerebro 24 horas más tarde. Se preparó una tira de cerebro de 2 mm, y se tiñó la tira con PBS (pH 7,4, 37°C) que contenía 1% de cloruro de 2,3,5-trifeniltetrazolio (TTC, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). El área de infarto cerebral se midió mediante análisis de imagen y se calculó el volumen del infarto cerebral.

- 5 Como resultado, el compuesto A el compuesto B y el compuesto C inhibieron el volumen del infarto cerebral en un 42,5%, 17,8% y 43,2%, respectivamente [Figura 7].

Ejemplo Experimental Farmacológico 5: Evaluación de la biodisponibilidad en ratas

- 10 Se disolvieron compuesto de prueba A (no de acuerdo con la invención), compuesto de prueba B y compuesto de prueba C, cada uno en solución acuosa al 0,5% de HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) en el caso de administración oral, o en solución salina en el caso de la administración intravenosa, y se administraron por vía oral o por vía intravenosa a ratas SD (IGS) machos (Charles River Laboratories Japan) a razón de 3 mg/kg. Se midió la concentración de fármaco inalterado en el plasma de cada rata, y se calculó la biodisponibilidad (F (%)) ((F (%) = (AUC_{0-∞, p.o.}/AUC_{0-∞, i.v., media}) x (Dosis_{i.v.}/Dosis_{p.o.}) x 100). El compuesto de ensayo se administró mediante sonda usando una aguja de sonda oral (p.o.), o bien se se administró en la vena caudal (i.v.). Se extrajeron muestras de sangre a los 15 y 30 minutos, y 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la administración en el caso de administración oral, y 5 y 30 minutos, y 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la administración en el caso de la administración intravenosa.

- 20 Los resultados se muestran en las Tablas 4 (compuesto de prueba A), 5 (compuesto de prueba B) y 6 (compuesto de prueba C). Los valores de C_{max} para i.v. en las Tablas 4, 5 y 6 muestran la concentración plasmática transcurridos 5 minutos desde la administración.

La C_{max} para la administración por vía oral del compuesto de prueba A, el compuesto de prueba B y el el compuesto de prueba C fueron 1459,7 ng/mL, 470,8 ng/mL y 2003,0 ng/mL, respectivamente, y la biodisponibilidad fue 104,3%, 75,5% y 80,7%, respectivamente.

Tabla 4

- 25 Compuesto A: media + desv. típica, n = 3

| Dosis | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-24h} (ng h/mL) | AUC _{0-∞} (ng h/mL) | F ¹⁾ (%) |
|--------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------------------|
| 3 mg/kg p.o. | 1459,7 ± 262,7 | 4032,9 ± 501,8 | 4008,2 ± 491,5 | 104,3 ± 12,8 |
| 3 mg/kg i.v. | 2219,9 ± 103,8 ²⁾ | 3850 ± 78,4 | 3841,3 ± 77,4 | - |

1) F (%) = (AUC_{0-∞, p.o.}/AUC_{0-∞, i.v., media}) x (Dosis_{i.v.}/Dosis_{p.o.}) x 100

2) C_{5 minutos}

Tabla 5

- 30 Compuesto B: media + desv. típica, n = 4

| Dosis | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-último} (ng h/mL) | AUC _{0-∞} (ng h/mL) | F ¹⁾ (%) |
|--------------|-----------------------------|-----------------------------------|------------------------------|---------------------|
| 3 mg/kg p.o. | 470,8 ± 154,4 | 1082,8 ± 171,1 | 1105,7 ± 170,8 | 75,5 ± 11,6 |
| 3 mg/kg i.v. | 1604,6 ± 58,3 ²⁾ | 1449,8 ± 123,3 | 1464,6 ± 122,3 | - |

1) F (%) = (AUC_{0-∞, p.o.}/AUC_{0-∞, i.v., media}) x (Dosis_{i.v.}/Dosis_{p.o.}) x 100

2) C_{5 minutos}

Tabla 6

- 35 Compuesto C: media + desv. típica, n = 4

| Dosis | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-24h} (ng h/mL) | AUC _{0-∞} (ng h/mL) | F ¹⁾ (%) |
|--------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------------------|
| 3 mg/kg p.o. | 2003 ± 338,3 | 8192,2 ± 3114,3 | 8434,3 ± 2981,5 | 80,7 ± 28,5 |
| 3 mg/kg i.v. | 4514,7 ± 358,6 ²⁾ | 10173,6 3012,9 ± | 10446,3 2852,3 ± | - |

1) F (%) = (AUC_{0-∞, p.o.}/AUC_{0-∞, i.v., media}) x (Dosis_{i.v.}/Dosis_{p.o.}) x 100

2) C_{5 minutos}

Ejemplo Experimental Farmacológico 6: Evaluación de la transitividad intracerebral en ratas

5 Se administraron por vía oral respectivamente el compuesto de prueba A (no de acuerdo con la invención) disuelto en disolución acuosa al 0,5% de HPMC, a razón de 30 mg/kg, y el compuesto de prueba B y el compuesto de prueba C disueltos en disolución acuosa al 0,5% de HPMC, a razón de 3 mg/kg a ratas SD (IGS) macho (Charles River Laboratories Japan). Al cabo de 1 hora y de 4 horas después de la administración del compuesto de ensayo, se extrajeron muestras de sangre, y se aisló el cerebro (cerebelo cerebral). Se midió la concentración en plasma y la concentración intracerebral de cada compuesto de prueba, y se calculó el cociente entre ellas (valor de K_p), sobre cuya base se evaluó la transitividad intracerebral.

10 Como resultado, se confirmó que el compuesto de prueba A, el compuesto de prueba B y el compuesto de prueba C se habían transferido intracerebralmente. El valor de K_p para cada compuesto de prueba al cabo de 1 hora y de 4 horas después de la administración fue 0,5 y 0,5, respectivamente, para el compuesto de prueba A, 0,8 y 1,3, respectivamente, para el compuesto de prueba B, y 0,8 y 0,9, respectivamente, para el compuesto de prueba C.

Aplicabilidad industrial

15 De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un nuevo fármaco terapéutico para el infarto cerebral, que suprime la producción de varias citocinas inflamatorias presentes en el cerebro. Particularmente, en la presente invención se ha medido forma no invasiva mediante MRI el volumen de la lesión cerebral de un modelo de oclusión permanente de la arteria cerebral media en monos, y se ha medido con detalle el déficit neurológico (mayor función cerebral) a lo largo del tiempo como se muestra en el Ejemplo Experimental Farmacológico 2, basándose en lo cual se ha demostrado la eficacia del compuesto anteriormente mencionado como fármaco terapéutico para el infarto cerebral. En situaciones clínicas generales, la patología se mide y se califica mediante la evaluación de un infarto cerebral por MRI, e incorporando diversos índices. Sin embargo, para los anti-anticuerpos e inhibidores de las mencionadas citocinas, se lleva a cabo la medición en una tinción con cloruro de feniltetrazolio (en lo sucesivo TTC), y sólo se realiza la observación de una sencilla evaluación neurológica (método Bederson, parálisis) con respecto a la acción sobre el volumen de infarto cerebral en animales experimentales, y no se ofrece una predicción clínica precisa de la mejora patológica. En cambio, en la presente invención se ha proporcionado un fármaco terapéutico para el infarto cerebral, del que se predice que mostrará un elevado efecto clínico. También se puede proporcionar el fármaco terapéutico para el infarto cerebral de la presente invención como un fármaco terapéutico para enfermedades inflamatorias relacionadas con el cerebro y la médula espinal, tales como la encefalitis y encefalomiелitis (encefalomiелitis y otras enfermedades causadas por la inflamación nerviosa, inclusive infecciones y enfermedades autoinmunitarias) .

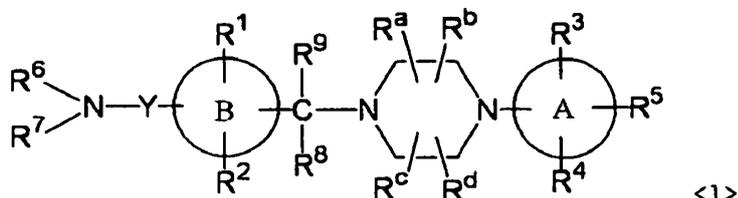
20

25

30

REIVINDICACIONES

1. Un agente que comprende un compuesto de piperazina representado por la fórmula <1>



5

en donde

10 R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, halógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, alcoxi que tiene un número de carbonos de 1-4, amino, amino que está mono- o di-sustituido con uno o varios grupos seleccionados de alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4 y alcanóilo que tiene un número de carbonos de 1-4, nitro, hidroxilo o ciano,

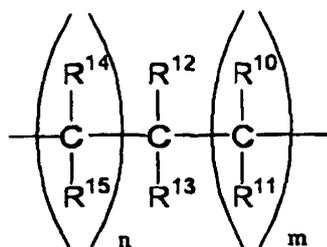
15 R^3 , R^4 y R^5 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, halógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, alcoxi que tiene un número de carbonos de 1-4, nitro, amino, amino que está mono- o di-sustituido con uno o varios grupos seleccionados de alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4 y alcanóilo que tiene un número de carbonos de 1-4, hidroxilo o ciano,

R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4 sustituido con 1 a 3 halógenos, aralquilo, acilo o acilo que tiene un número de carbonos de 1-4 sustituido con 1 a 3 halógenos,

20 R^8 , R^9 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4,

R^a - R^d son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, aralquilo o hidroxilo-alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, o bien dos cualesquiera de R^a - R^d están unidos entre sí para formar alquileno que tiene un número de carbonos de 1 ó 2,

Y es un grupo representado por la fórmula



25

en donde

30 R^{10} y R^{11} son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, R^{12} y R^{13} son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, o bien R^{12} y R^{13} son grupos que forman alquileno en combinación,

R^{14} y R^{15} son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, y

m es un número entero de 0-2, n es un número entero de 0-2 y $0 \leq m+n \leq 2$, el anillo A es fenilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, pirazinilo o imidazolilo, y

35 el anillo B es piridilo, o bien una de sus sales farmacéuticamente aceptables como ingrediente activo para uso en el tratamiento del infarto cerebral.

2. El agente según la reivindicación 1, en donde el ingrediente activo es un compuesto de la fórmula <1> en donde

R^1 y R^2 son hidrógeno,

40 R^3 , R^4 y R^5 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, halógeno o alcoxi que tiene un número de carbonos de 1-4,

R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o acilo,

R^8 y R^9 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4,

R^{10} y R^{11} son hidrógeno,

R^{14} y R^{15} son hidrógeno,

45 R^a , R^b , R^c y R^d son cada uno hidrógeno, o bien dos cualesquiera están unidos entre sí para formar grupo alquileno que tiene un número de carbonos de 1 y otros grupos son cada uno hidrógeno,

el anillo A es fenilo, pirimidilo, tiazolilo o piridilo, y

el anillo B es piridilo,

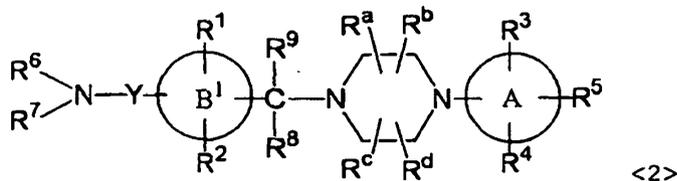
o bien una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. El agente según la reivindicación 1, en donde el ingrediente activo es al menos uno seleccionado de los compuestos siguientes:

N-(1-(5-[[4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il)ciclopropil)acetamida, y

N-[1-(5-[[1S,4S)-5-(pirimidin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]piridin-2-il)ciclopropil]acetamida, o bien una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Un compuesto de piperazina representado por la fórmula <2>



10 en donde

R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, halógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, alcoxi que tiene un número de carbonos de 1-4, amino, amino que está mono- o di-sustituido con uno o varios grupos seleccionados de alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4 y alcanoílo que tiene un número de carbonos de 1-4, nitro, hidroxilo o ciano,

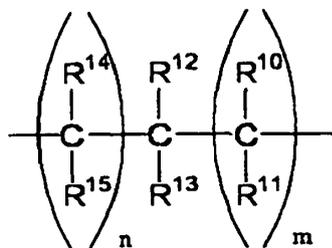
15 R³, R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, halógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, alcoxi que tiene un número de carbonos de 1-4, nitro, amino, amino que está mono- o di-sustituido con uno o varios grupos seleccionados de alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4 y alcanoílo que tiene un número de carbonos de 1-4, hidroxilo o ciano,

20 R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4 sustituido con 1 a 3 halógenos, aralquilo, acilo o acilo que tiene un número de carbonos de 1-4 sustituido con 1 a 3 halógenos,

R⁸ y R⁹ son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4,

25 R^a-R^d son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, aralquilo o hidroxialquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, o bien dos cualesquiera de R^a-R^d están unidos entre sí para formar alquileno que tiene un número de carbonos de 1-2,

Y es un grupo representado por la fórmula



30 en donde

R¹⁰ y R¹¹ son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4,

R¹² y R¹³ son grupos que forman alquileno en combinación,

R¹⁴ y R¹⁵ son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4,

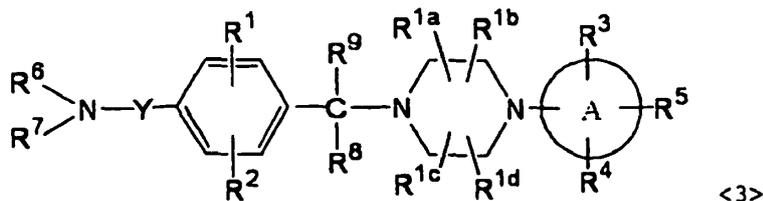
35 m es un número entero de 0-2, n es un número entero de 0-2, y 0 ≤ m+n ≤ 2,

el anillo A es fenilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, pirazinilo o imidazolilo, y

el anillo B¹ es piridilo,

o bien una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Un compuesto de piperazina representado por la fórmula <3>



40 en donde

R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, halógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, alcoxi que tiene un número de carbonos de 1-4, amino, amino que está mono- o di-sustituido con uno o varios

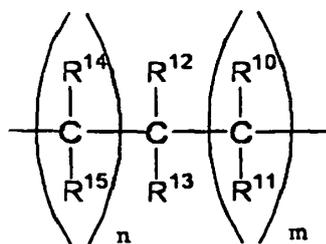
grupos seleccionados de alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4 y alcanóilo que tiene un número de carbonos de 1-4, nitro, hidroxilo o ciano,

R^3 , R^4 y R^5 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, halógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, alcoxi que tiene un número de carbonos de 1-4, nitro, amino, amino que está mono- o di-sustituido con uno o varios grupos seleccionados de alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4 y alcanóilo que tiene un número de carbonos de 1-4, hidroxilo o ciano,

R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4 sustituido con 1 a 3 halógenos, aralquilo, acilo o acilo que tiene un número de carbonos de 1-4 sustituido con 1 a 3 halógenos,

R^8 y R^9 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, al menos uno de R^{1a} - R^{1d} es alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, aralquilo o hidroxialquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, o bien dos cualesquiera de R^{1a} - R^{1d} están unidos entre sí para formar alquileno que tiene un número de carbonos de 1-2, y otros sustituyentes son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, aralquilo o hidroxialquilo que tiene un número de carbonos de 1-4,

Y es un grupo representado por la fórmula



en donde

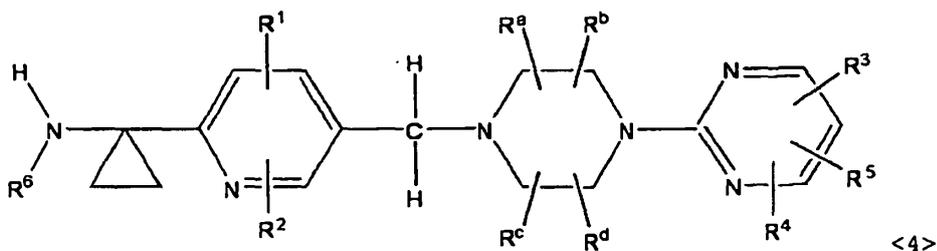
R^{10} y R^{11} son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, R^{12} y R^{13} son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, o bien R^{12} y R^{13} son grupos que forman alquileno en combinación,

R^{14} y R^{15} son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4,

m es un número entero de 0-2, n es un número entero de 0-2, y $0 \leq m+n \leq 2$, y

el anillo A es fenilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, pirazinilo o imidazolilo, o bien una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto de piperazina según la reivindicación 4, que está representado por la fórmula <4>



en donde

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, halógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, alcoxi que tiene un número de carbonos de 1-4, amino, amino que está mono- o di-sustituido con uno o varios grupos seleccionados de alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4 y alcanóilo que tiene un número de carbonos de 1-4, nitro, hidroxilo o ciano,

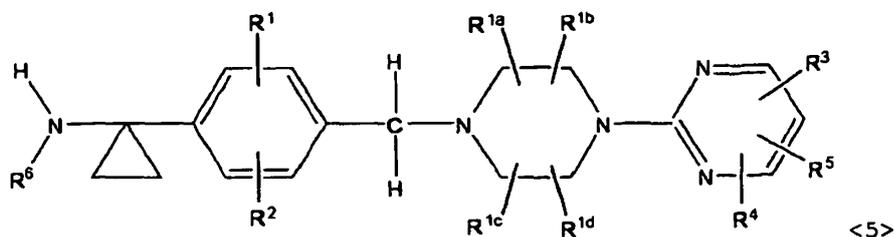
R^3 , R^4 y R^5 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, halógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, alcoxi que tiene un número de carbonos de 1-4, nitro, amino, amino que está mono- o di-sustituido con uno o varios grupos seleccionados de alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4 y alcanóilo que tiene un número de carbonos de 1-4, hidroxilo o ciano,

R^6 es acilo que tiene un número de carbonos de 1-4 sustituido con 1 a 3 halógenos, y

R^a - R^d son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, aralquilo o hidroxialquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, o bien dos cualesquiera de R^a - R^d están unidos entre sí para formar alquileno que tiene un número de carbonos de 1-2,

o bien una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. El compuesto de piperazina según la reivindicación 5, que está representado por la fórmula <5>



5 en donde

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, halógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, alcoxi que tiene un número de carbonos de 1-4, amino, amino que está mono- o di-sustituido con uno o varios grupos seleccionados de alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4 y alcanóilo que tiene un número de carbonos de 1-4, nitro, hidroxilo o ciano,

10 R^3 , R^4 y R^5 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, halógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, alcoxi que tiene un número de carbonos de 1-4, nitro, amino, amino que está mono- o di-sustituido con uno o varios grupos seleccionados de alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4 y alcanóilo que tiene un número de carbonos de 1-4, hidroxilo o ciano,

15 R^6 es acilo o acilo que tiene un número de carbonos de 1-4 sustituido con 1 a 3 halógenos, y al menos uno de R^{1a} - R^{1d} es alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, aralquilo o hidroxialquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, o bien dos cualesquiera de R^{1a} - R^{1d} están unidos entre sí para formar alquileno que tiene un número de carbonos de 1-2, y otros sustituyentes son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, aralquilo o hidroxialquilo que tiene un número de carbonos de 1-4, o bien una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 8. El compuesto de piperazina según la reivindicación 5 ó 7, que está seleccionado de

N-(1-{4-[(3,5-dimetil-4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il]metil}fenil)ciclopropil)acetamida,

N-[1-(4-[(3S)-3-metil-4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il]metil}fenil)ciclopropil]acetamida,

N-[1-(4-[(1S,4S)-5-(pirimidin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenil)ciclopropil]acetamida,

N-(1-{4-[(2,5-dimetil-4-(pirimidin-2-il))piperazin-1-il]metil}fenil)ciclopropil)acetamida,

25 N-[1-(4-[(2R)-2-metil-4-(pirimidin-2-il))piperazin-1-il]metil}fenil)ciclopropil]acetamida y

N-(1-{4-[(2,6-dimetil-4-(pirimidin-2-il))piperazin-1-il]metil}fenil)ciclopropil)acetamida,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o bien el compuesto de piperazina según la reivindicación 4 ó 6, que está seleccionado de

N-(1-{5-[(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il]metil]piridin-2-il)ciclopropil)acetamida y

30 N-[1-{5-[(1S,4S)-5-(pirimidin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]piridin-2-il)ciclopropil]acetamida,

o bien una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

FIG. 1

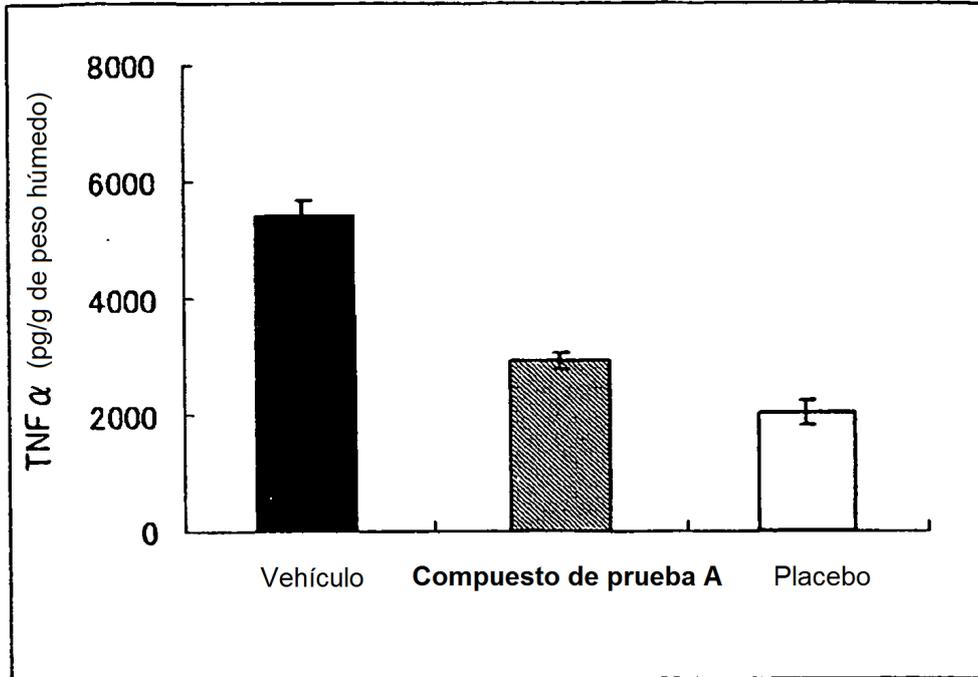


FIG. 2

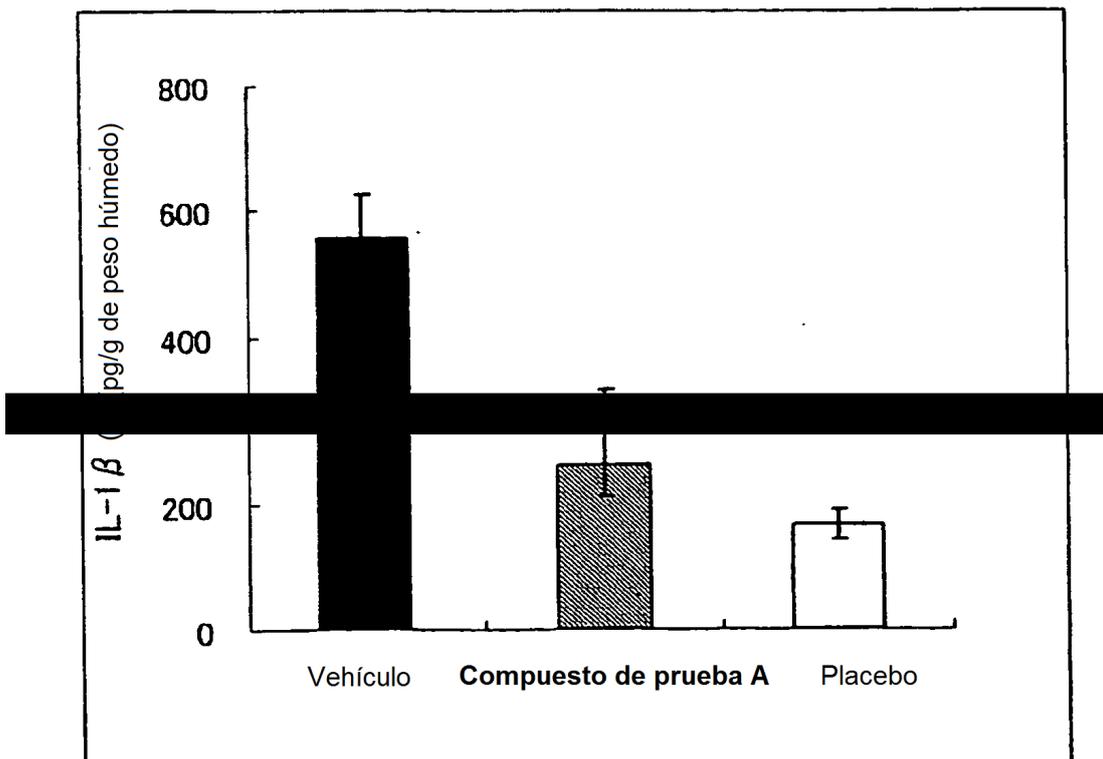


FIG. 3

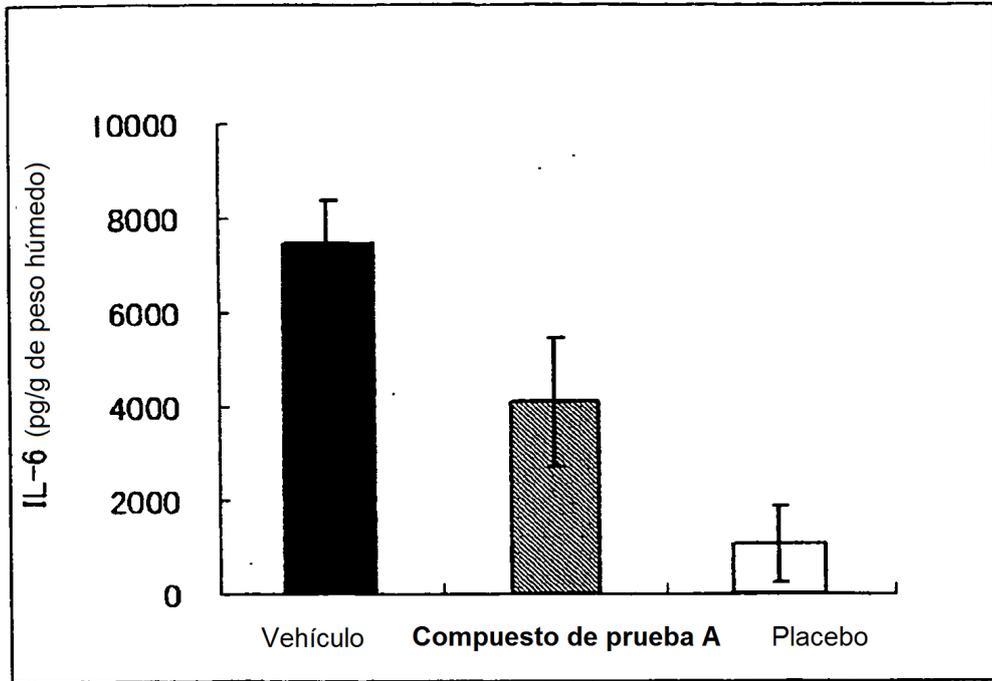


FIG. 4

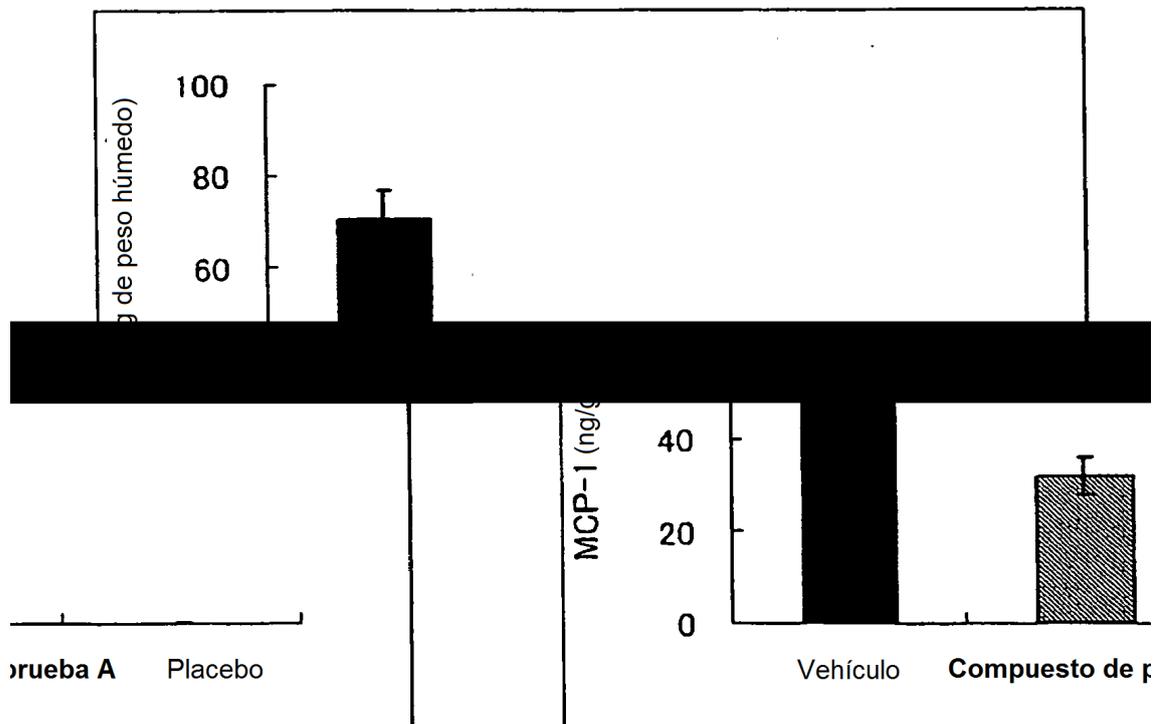


FIG. 5

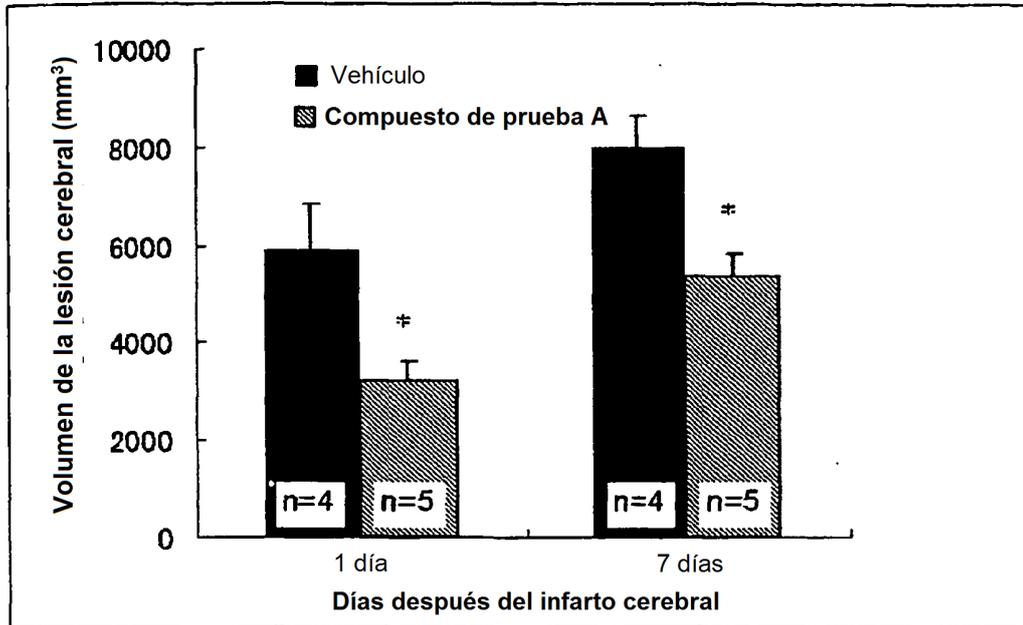


FIG. 6

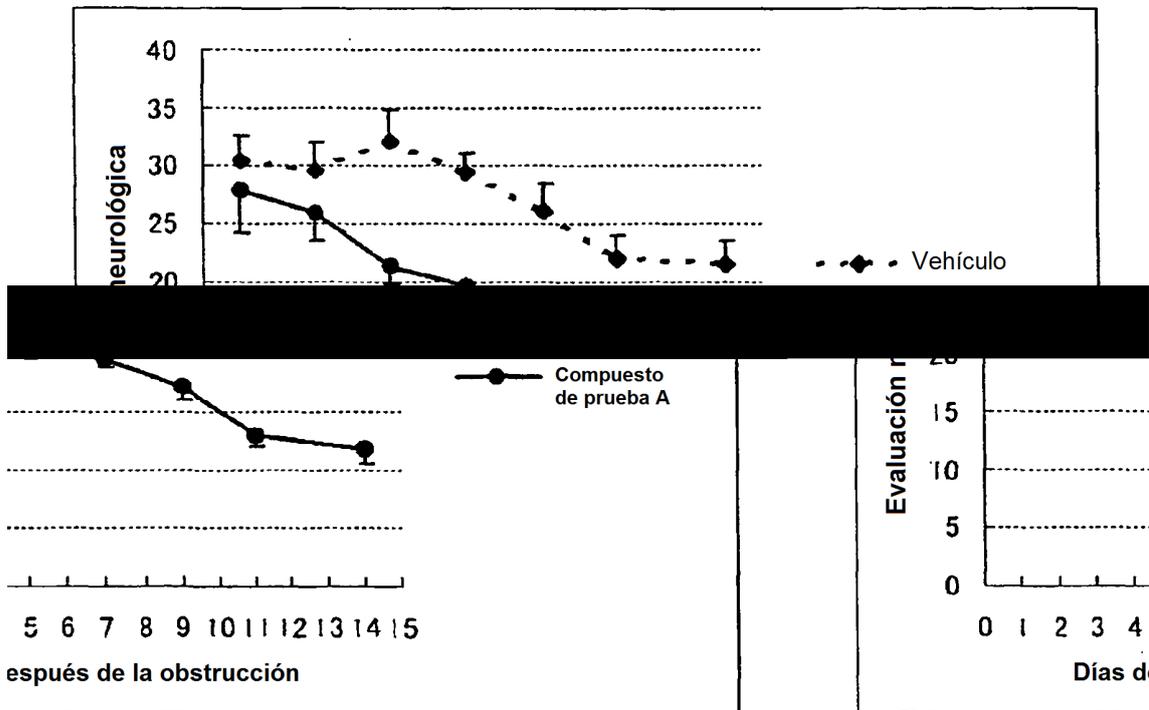


FIG. 7

