



(19) OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 284 138**

(51) Int. Cl.:

C07D 213/40 (2006.01)

C07D 213/56 (2006.01)

C07D 213/30 (2006.01)

A61K 31/4409 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **05290275 .6**

(86) Fecha de presentación : **31.05.2001**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1561749**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **10.08.2005**

(54) Título: **Inhibidores de la producción de TNF- α para el tratamiento de enfermedades autoinmunes.**

(30) Prioridad: **31.05.2000 JP 2000-162945**

(73) Titular/es: **SANTEN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.**
9-19, Shimoshinjo 3-chome
Higashiyodogawa-ku, Osaka-shi
Osaka 533-8651, JP

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2007

(72) Inventor/es: **Ban, Masakazu;**
Suhara, Hiroshi;
Horiuchi, Masato;
Yamamoto, Noriyoshi;
Enomoto, Hiroshi y
Inoue, Hiroyuki

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2007

(74) Agente: **Ruo, Alessandro**

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la producción de TNF- α para el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a inhibidores de la producción de TNF- α que son útiles como agentes terapéuticos para enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide.

10 **Técnica anterior**

El TNF- α (factor de necrosis tumoral α) se reconoce como una citoquina que participa ampliamente en el mecanismo inmunitario de biofilaxis a través de la inflamación. Se sabe que la producción prolongada y excesiva de TNF- α es un factor que provoca causas de daño tisular y diferentes enfermedades. Son ejemplos de patologías en las 15 que participa el TNF- α muchas patologías tales como el reumatismo articular, lupus eritematoso sistémico (LES), caquexia, enfermedad infecciosa aguda, alergia, pirexia, anemia y diabetes (Yamazaki, *Clinical Immunology*, 27, 1270, 1995). También se publica que el TNF- α tiene una función importante en la patogénesis de la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn, que son enfermedades autoinmunes (Andreas Eigler y col., *Immunology Today*, 18, 487, 1997).

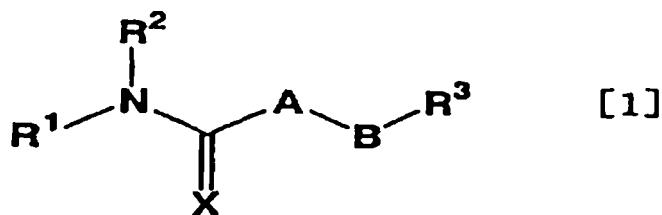
20 A partir de estas publicaciones, se espera que los compuestos que inhiben o suprimen la producción de TNF- α sean eficaces para el tratamiento de las enfermedades mencionadas, y se han hecho diferentes estudios (la bibliografía ya mencionada: Yamazaki, *Clinical Immunology*, 27, 1270, 1995, Andreas Eigler y col., *Immunology Today*, 18, 487, 1997). Recientemente, también se ha publicado que la metaloproteasa, que es una enzima proteolítica, participa en la secreción del TNF- α y los inhibidores de metaloproteasas tienen efectos importantes en la inhibición de la 25 producción del TNF- α , y similares (Traducción japonesa publicada de PCT nº 508115/1997). Las publicaciones de patentes japonesas abiertas a consulta por el público nº 44533/2000 y 119249/2000 describen compuestos que tienen efectos inhibidores de la producción de TNF- α . Todos estos compuestos son derivados de urea que tienen un átomo de azufre en las cadenas laterales.

30 Tiene sentido buscar compuestos que tengan actividades inhibidoras de la producción de TNF- α y que sean útiles como agentes terapéuticos para las enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide, alergia y diabetes.

Descripción de la invención

35 Los autores de la presente invención han preparado compuestos que tienen diferentes estructuras químicas y han llevado a cabo ensayos farmacológicos. Como resultado, los autores de la presente invención han descubierto que nuevos compuestos que tienen la estructura representada por la siguiente fórmula general [1], presentan excelentes actividades inhibidoras de la producción del TNF- α para lograr la presente invención.

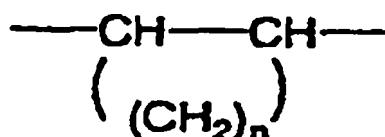
40 La presente invención se refiere a compuestos representados por la siguiente fórmula general [1] y sales de los mismos (en lo sucesivo denominados "el presente compuesto" siempre que no haya condiciones), y a composiciones farmacéuticas que los comprenden como un principio activo,



en la que

55 "A" es -(CR⁵R⁶)-;

"B" es alquíleno (C₁₋₁₂) o alquenileno (C₂₋₁₂) que puede contener -O-, -S-, -(NR⁷)-, -N= o un grupo en su cadena representado por la siguiente fórmula,



65 en la que el alquíleno (C₁₋₁₂) y alquenileno (C₂₋₁₂) pueden estar sustituidos con hidroxi, alcoxi (C₁₋₁₂), arilo, siloxi o un heterociclo saturado o insaturado y se pueden unir con "A" para formar un heterociclo saturado;

ES 2 284 138 T3

R¹ es alquilo (C₁₋₁₂), alquenilo (C₂₋₁₂), alquinilo (C₂₋₁₂), cicloalquilo (C₃₋₂₀), cicloalquenilo (C₅₋₂₀), hidroxi o amino, en el que el alquilo (C₁₋₁₂), alquenilo (C₂₋₁₂), alquinilo (C₂₋₁₂), cicloalquilo (C₃₋₂₀) o cicloalquenilo (C₅₋₂₀) pueden estar sustituidos por halógeno, hidroxi, amino, cicloalquilo (C₃₋₂₀), arilo, carboxi, alcoxi(C₁₋₁₂)-carbonilo, aminocarbonilo, adamantilo, ariloxicarbonilo, ciano o heterociclo saturado o insaturado, y cada hidrógeno del amino, hidroxi y aminocarbonilo se puede sustituir por alquilo (C₁₋₁₂), cicloalquilo (C₃₋₂₀), arilo, aril-alquilo(C₁₋₁₂), acilo, alcoxi(C₁₋₁₂)-carbonilo, cicloalquilogoxi(C₃₋₂₀)-carbonilo, aril-alcoxi(C₁₋₁₂)-carbonilo, halógeno-alquilogoxi(C₁₋₁₂)-carbonilo, imidazolilcarbonilo, un heterociclo insaturado, o alquilo (C₁₋₁₂) sustituido con un heterociclo insaturado;

R² es adamantil-alquilo(C₁₋₁₂), adamantiloxi-alquilo(C₁₋₁₂), adamantilamino-alquilo(C₁₋₁₂) o adamantilaminocarbonil-alquilo(C₁₋₁₂):

R³ es un anillo de piridina que puede tener uno o más sustituyente(s);

R⁵ y R⁶, son iguales o diferentes, y son hidrógeno, alquilo (C₁₋₁₂), amino o alcoxi(C₁₋₁₂)-carbonilamino, y cada hidrógeno del amino mencionado se puede sustituir por alquilo (C₁₋₁₂), cicloalquilo (C₃₋₂₀), adamantilo, adamantil-alquilo(C₁₋₁₂), arilo, aril-alquilo(C₁₋₁₂), acilo, alcoxi(C₁₋₁₂)-alquilo(C₁₋₁₂), alcoxi(C₁₋₁₂)-carbonilo, cicloalquilogoxi(C₃₋₂₀)-carbonilo, aril-alcoxi(C₁₋₁₂)-carbonilo, alquil(C₁₋₁₂)-sulfonilo, arilsulfonilo, halógeno-alquilogoxi(C₁₋₁₂)-carbonilo, imidazolilcarbonilo, piridilcarbonilo, un heterociclo saturado o insaturado, o un heterociclo saturado o insaturado sustituido con alquilo (C₁₋₁₂);

R¹ y R², R² y R⁵, y R² y R⁶ pueden formar cada uno un heterociclo saturado o insaturado;

R⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁₋₁₂);

“X” es O o S; y

“n” es un número entero de 1 a 5.

En lo sucesivo se aplican las mismas definiciones.

Los presentes compuestos representados por la fórmula general [1] anterior son adecuados para constituir composiciones farmacéuticas y son principios activos de los inhibidores de la producción de TNF- α que son útiles como agentes terapéuticos para las enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide, alergia y diabetes.

Se describe con detalle cada grupo definido en la fórmula general [1].

El alquieneno es alquieneno de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono tal como metileno, etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, octametileno, decametileno, dodecametileno, metilmetileno, etiletileno, dimetiletileno, propiletileno, isopropiletileno o metiltrimetileno.

El alquenileno es alquenileno de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más dobles enlaces y de 2 a 12 átomos de carbono tal como vinileno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, octenileno, butandiilideno o metilpropenileno.

El alquilo es alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, octilo, decilo, dodeclo, isopropilo, isobutilo, isopentilo, isohexilo, isoctilo, t-butilo o 3,3-dimetilbutilo.

El alcoxi es alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, hexiloxi, octiloxi, deciloxi, dodeciloxi, isopropoxi o t-butoxi.

El alquenilo es alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono tal como vinilo, alilo, 3-buteno, 5-hexenilo o isopropenilo.

El alquinilo es alquinilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono tal como etinilo, propinilo o butinilo.

El cicloalquilo es cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo o ciclododecilo.

El cicloalquenilo es cicloalquenilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono tal como ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo.

El arilo es un anillo hidrocarbonado aromático tal como fenilo o naftilo, y el anillo puede tener uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes son alquilo, cicloalquilo, carboxi, amino, hidroxi, aminoalquilo, hidroxialquilo, nitro, ciano, halógeno, alquilogoxi y similares.

ES 2 284 138 T3

El siloxi es un grupo orgánico que contiene silicio tal como trialquilsiloxi, dialquil(aril)siloxi, alquil(diaril)oxi o triarilsiloxi.

El halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo.

El heterociclo es, por ejemplo, un heterociclo monocíclico o bicíclico, de 5 a 20 miembros, saturado o insaturado, que contiene de 1 a 4 nitrógenos, oxígenos y/o azufres. El heterociclo puede tener uno o más sustituyentes. Los ejemplos de los sustituyentes son alquilo, cicloalquilo, carboxi, amino, hidroxi, aminoalquilo, hidroxialquilo, nitro, ciano, halógeno, alquilogli, arilo, arilalquilo, un heterociclo saturado o insaturado y similares. Cuando el heterociclo mencionado tiene nitrógeno o azufre en su anillo, el átomo puede estar oxidado para estar en forma del N-óxido o S-óxido o similares.

Son ejemplos específicos de los heterociclos saturados heterociclos monocíclicos tales como pirrolidina, piperidina, homopiperidina y piperazina, que tienen nitrógeno en su anillo, morfolina, que tiene nitrógeno y oxígeno en su anillo, y tiomorfolina, que tiene nitrógeno y azufre en su anillo. Estos pueden condensar con un anillo de benceno y similar, para formar heterociclos bicíclicos tales como tetrahidroquinolina o tetrahidroisoquinolina.

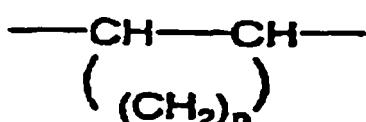
Las sales en la presente invención se refieren a cualquier sal farmacéuticamente aceptable y se ilustran con sales con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, sales como un ácido orgánico tales como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico o ácido tartárico, sales con un metal alcalino o un metal alcalinotérreo tales como sodio, potasio o calcio, y similares. Las sales de amonio cuaternario de los presentes compuestos también están incluidas en las sales de la presente invención. Además, cuando hay isómeros geométricos o isómeros ópticos en los presentes compuestos, estos isómeros también están incluidos en el alcance de la presente invención. Los presentes compuestos pueden estar en forma de hidratos y solvatos.

Los ejemplos preferidos en la presente invención son compuestos o una sal de los mismos, en los que R¹ es adamantil-alquilo(C₁₋₁₂).

Además, se prefieren particularmente los compuestos o sales de los mismos en los que los grupos respectivos definidos por la fórmula general [1] son los siguientes grupos;

“A” es -(CR⁵R⁶)-;

“B” es alquíleno (C₁₋₁₂) o alquenileno (C₂₋₁₂) que puede contener -S- o un grupo representado por la siguiente fórmula en su cadena;



R¹ es alquilo (C₁₋₁₂) o alquenilo (C₂₋₁₂), en el que el alquilo (C₁₋₁₂) o alquenilo (C₂₋₁₂) puede estar sustituido con halógeno o amino, y cada hidrógeno del amino se puede sustituir por alquilo (C₁₋₁₂), acilo, aril- alquilogli(C₁₋₁₂)-carbonilo, cicloalquilogli(C₃₋₂₀)-carbonilo o alcoxi(C₁₋₁₂)-carbonilo;

R² es adamantil-alquilo(C₁₋₁₂);

R³ es un anillo de piridina;

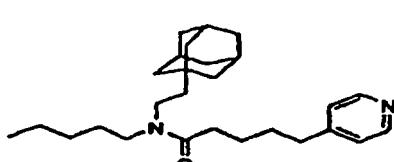
R⁵ y R⁶ son hidrógeno;

“X” es O; y

“n” es un número entero de 1 a 5.

Los ejemplos específicos más preferidos de los presentes compuestos son los siguientes compuestos y sales de los mismos;

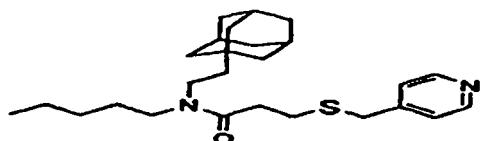
N-[2-(1-adamantil)etil]-N-pentilamida del ácido 5-(4-piridil)valérico



ES 2 284 138 T3

N-[2-(1-adamantil)etil]-N-pentilamida del ácido 3-(4-piridilmetiltio) propiónico

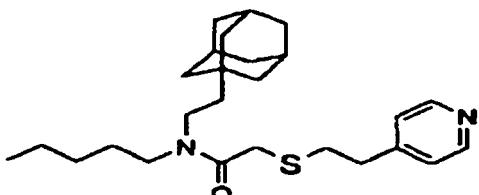
5



10

N-[2-(1-adamantil)etil]-N-pentilamida del ácido 2-[2-(4-piridil)etiltiilo]acético

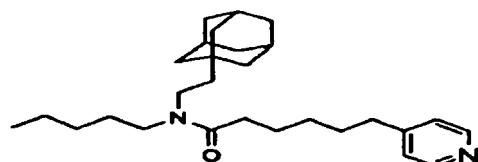
15



20

N-[2-(1-adamantil)etil]-N-pentilamida del ácido 6-(4-piridil)caproico

25

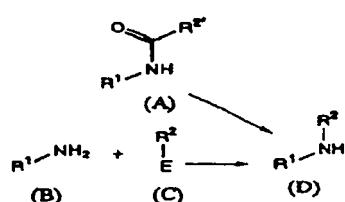


30

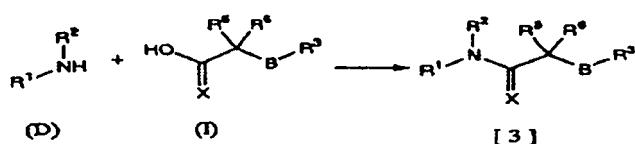
Los presentes compuestos se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con las siguientes rutas de reacciones 1. Los presentes compuestos se pueden preparar no sólo por esta ruta de reacción si no también por diferentes rutas de reacción. Los procedimientos sintéticos detallados se describirán en los siguientes Ejemplos.

35 Ruta de reacción 1

40



45



50

La amina secundaria (D) se puede obtener por reducción de la amida (A) o por reacción de la amina primaria (B) con el compuesto (C) que tiene un grupo saliente. (La amina secundaria también se puede sintetizar usando compuestos con R¹ y R² invertidos en la fórmula de reacción química anterior). El presente compuesto [3] se obtiene haciendo reaccionar la amina primaria (B) o la amina secundaria (D) sintetizada por la ruta de reacción 1 con el ácido carboxílico (I) en presencia de un agente de condensación (por ejemplo, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida).

En los procedimientos sintéticos mencionados, cuando el reactivo tiene un grupo tiol, hidroxi o amino en su molécula, estos grupos se pueden proteger con grupos protectores adecuados, si es necesario, y estos grupos protectores también se pueden eliminar por el procedimiento convencional después de la reacción. Cuando el reactivo tiene un grupo carboxilo en su molécula, el grupo carboxilo se puede esterificar, si es necesario, y el éster se puede convertir en un ácido carboxílico por hidrólisis u otros procedimientos generales.

65 Los compuestos obtenidos por los procedimientos sintéticos mencionados se pueden convertir en las sales mencionadas por el procedimiento convencional.

ES 2 284 138 T3

Se examinaron los efectos inhibidores de la producción de TNF- α con el fin de estudiar la utilidad de los presentes compuestos obtenidos por los procedimientos sintéticos mencionados. Los detalles se describirán en la sección de "Ensayo farmacológico" a continuación. En el estudio *in vivo* de los efectos inhibidores de la liberación de TNF- α producido por la estimulación de lipopolisacárido (LPS), los presentes compuestos presentaron excelentes efectos 5 inhibidores de la producción de TNF- α .

Se sabe que la producción de TNF- α está estrechamente relacionada con la patogénesis de enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y lupus eritematoso sistémico, caquexia, enfermedad 10 infecciosa aguda, alergia, pirexia, anemia, diabetes y similares. Se espera que los compuestos que inhiben la producción de TNF- α tal como los presentes compuestos sean útiles en el tratamiento de estas enfermedades diferentes.

La presente invención proporciona un procedimiento para inhibir la producción de TNF- α , un procedimiento para tratar las enfermedades autoinmunes y un procedimiento para tratar enfermedades reumáticas que comprende administrar a un paciente una composición que comprende una cantidad eficaz del presente compuesto o una sal del mismo 15 farmacológicamente aceptable y un aditivo farmacológicamente aceptable.

El presente compuesto se puede administrar por vía oral o parenteral. Los ejemplos de formas de dosificación son comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, inyecciones y similares. El presente compuesto se puede formular en preparaciones por los procedimientos convencionales. Por ejemplo, las preparaciones orales tales como comprimidos, 20 cápsulas, gránulos y polvos, se pueden producir añadiendo opcionalmente un diluyente tal como lactosa, celulosa cristalina, almidón o aceite vegetal; un lubricante tal como estearato magnésico o talco; un aglutinante tal como hidroxipropilcelulosa o polivinilpirrolidona; un disgregante tal como carboximetilcelulosa cárlica o hidroxipropilmethylcelulosa con baja sustitución; un agente de recubrimiento tal como hidroxipropilmethylcelulosa, macrogol o resina de silicona; o un agente de formación de película tal como película de gelatina.

25 La dosificación del presente compuesto se puede seleccionar de forma adecuada de acuerdo con el síntoma, edad, forma de dosificación y similares. En caso de preparación oral, el presente compuesto se puede administrar de una vez a varias veces al día, con una dosis diaria de 0,1 a 5000 mg, preferiblemente de 1 a 1000 mg.

30 A continuación se muestran ejemplos de preparaciones de productos intermedios, ejemplos de preparaciones y formulaciones de los presentes compuestos y los resultados del ensayo farmacológico. Estos ejemplos no limitan el alcance de la invención, si no que se pretende que la invención se entienda de forma más clara.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

35 [A] Preparación de productos intermedios

Ejemplo de preparación 1

40 Clorhidrato de 2-(1-adamantil)-*N*-pentiletalamina (Producto intermedio nº 1-1)

Se añadieron pentilamina (2,69 ml, 23,2 mmol), carbonato potásico (2,14 g, 15,5 mmol) y yoduro sódico (2,30 g, 15,3 mmol) a una solución de metanosulfonato de 2-(1-adamantil)etilo (2,07 g, 8,01 mmol) en etanol (45,8 ml), y la mezcla se calentó a refluo durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el concentrado 45 se diluyó con cloroformo (100 ml). Este se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml) sucesivamente, y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (3,1 ml) a una solución de la forma libre resultante 50 (1,52 g, 6,10 mmol) del compuesto del título en acetato de etilo (0,50 ml). El sólido precipitado se lavó con acetato de etilo y se filtró para dar 1,33 g (60%) del compuesto del título.

IR (KBr): 2924, 2850, 2519, 1456 cm⁻¹

P.f.: 263,0-264,5°C

55 Los siguientes compuestos se obtuvieron por un procedimiento similar al Ejemplo de preparación 1. A veces los compuestos de los títulos no se aislaron en forma de clorhidratos.

60 *N'*-[2-(1-Adamantil)etil]-*N*-(benciloxicarbonil)-*N*-metiletilentiamina (Producto intermedio nº 1-2)

IR (solo): 2901, 2844, 1704 cm⁻¹

65 *N'*-[2-(1-Adamantil)etil]-*N*-(t-butoxicarbonil)-*N*-metiletilentiamina (Producto intermedio nº 1-3)

IR (solo): 3307, 2902, 2846, 1698 cm⁻¹

ES 2 284 138 T3

Clorhidrato de 2,2'-di(1-adamantil)diethylamina (Producto intermedio nº 1-4)

IR (KBr): 2900, 2845, 2735, 2453 cm⁻¹

5 P.f.: 325°C

2-(1-Adamantil)-N-propiletilamina (Producto intermedio nº 1-5)

10 IR (solo): 3276, 2903, 2846, 1450 cm⁻¹

Diclorhidrato de N'-(2-(1-adamantil)etil)-N,N-dimetiletilendiamina (Producto intermedio nº 1-6)

15 IR (KBr): 3424, 2901, 2846, 2445 cm⁻¹

P.f.: 254,5-259,0°C

20 *N-[2-(1-Adamantil)etil]-2-butenilamina (Producto intermedio nº 1-7)*

IR (solo): 2901, 1450 cm⁻¹

25 *Clorhidrato de N-[2-(1-adamantil)etil]-3,3,3-trifluoropropilamina (Producto intermedio nº 1-8)*

IR (KBr): 2910, 2849, 2767, 2598, 2457 cm⁻¹

P.f.: 300,0-310,0°C

30

Ejemplo de preparación 2

4-(3-Aminopropil)piridina (Producto intermedio nº 2-1)

35

Se mezcló *N*-[3-(4-piridil)propil]ftalamida (67,1 g, 252 mmol) con metanol (504 ml) y monohidrato de hidrazina (18,3 ml, 378 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó reposar, después se filtró una sustancia insoluble, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron cloroformo (1 litro) y una solución acuosa de hidróxido sódico 4 N (500 ml) al residuo, se separaron las capas, y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. La capa orgánica se concentró a presión reducida y después se destiló a presión reducida para dar 20,5 g (60%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

IR (solo): 3362, 2933, 1603 cm⁻¹

45 P.e.: 76,0-79,0°C/40 Pa

Ejemplo de preparación 3

50 *2-(1-Adamantil)-N-metiletilamina (Producto intermedio nº 3-1)*

Se añadió gota a gota una solución de *N*-metilamina del ácido 1-adamantanoacético (1,54 g, 7,45 mmol) en tetrahidrofuran (15,0 ml) a una solución de hidruro de litio y aluminio (569 mg, 15,0 mmol) en éter dietílico (34,0 ml) enfriando con hielo en 5 minutos. La mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas y después se agitó enfriando con hielo otra vez. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción para tratar el exceso de hidruro de litio y aluminio, y después el conjunto se extrajo con ácido clorhídrico 1 N (50 ml) dos veces. Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 4 N al extracto para basificarlo, y el conjunto se extrajo con éter dietílico (80 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (60 ml) y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 890 mg (66%) del compuesto del título.

60

IR (solo): 2902, 2845, 1449 cm⁻¹.

Los siguientes compuestos se obtuvieron por un procedimiento similar al Ejemplo de preparación 3. Los compuestos también se podían convertir en los correspondientes clorhidratos con una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo.

ES 2 284 138 T3

Clorhidrato de 3-(1-adamantil)-N-propilpropilamina (Producto intermedio nº 3-2)

IR (KBr): 2899, 2467, 1449 cm⁻¹

5 P.f.: 159,5-162,0°C.

Ejemplo de preparación 4

10 *Ácido 5-(4-piridil)valérico (Producto intermedio nº 4-1)*

Se añadió *N,N*-dimetilformamida (17 ml) a una mezcla de bromuro de (benciloxicarbonilmethyl)trifenilfosfonio (4,60 g, 9,36 mmol) y oxalato de β -(4-piridil)acroleína (1,90 g, 8,51 mmol), y el conjunto se agitó enfriando con hielo. Se le añadió carbonato potásico (4,70 g, 34,0 mmol), y la temperatura se elevó a temperatura ambiente. El conjunto se agitó toda la noche, después se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (100 ml) dos veces y salmuera saturada (50 ml), sucesivamente. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, y se evaporó el acetato de etilo a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, para dar 2,29 g (cuantitativo) de éster de 2,4-dienobencilo del ácido 5-(4-piridil)valérico en forma de una sustancia oleosa amarillo pálido.

20 Después se añadieron metanol (42 ml) y ácido acético (1,0 ml, 18 mmol) al éster de 2,4-dienobencilo del ácido 5-(4-piridil)valérico (2,25 g, 8,48 mmol), y se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de la mezcla durante 10 minutos. Se añadió hidróxido de paladio sobre carbón (cantidad catalítica) a la mezcla, y el conjunto se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente toda la noche. Se filtró una sustancia insoluble por filtración a través de Celita, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (50 ml) al residuo solidificado, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se filtraron los cristales para dar 1,00 g (66%) del compuesto del título en forma de cristales amarillo pálido.

IR (KBr): 2943, 1719, 1636, 1605 cm⁻¹

30 P.f: 155,0-180,0°C.

[B] Preparación de los presentes compuestos

35 Ejemplo de referencia 1

1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-pentil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (Compuesto nº 1-1)

40 Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (427 mg, 2,63 mmol) a una solución de 4-(3-aminopropil)piridina (Producto intermedio nº 2-1) (285 mg, 2,09 mmol) en tetrahidrofuran (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió clorhidrato de 2-(1-adamantil)-N-pentiletilamina (Producto intermedio nº 1-1) (571 mg, 2,00 mmol) a la mezcla, y el conjunto se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), el conjunto se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), sucesivamente, y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el sólido precipitado se lavó con éter de diisopropilo y se filtró para dar 606 mg (73%) del compuesto del título.

IR (KBr): 2900, 2845, 1618, 1534 cm⁻¹

50 P.f.: 124,0-124,7°C

Los siguientes compuestos de referencia se obtuvieron por un procedimiento similar al Ejemplo 1.

55 *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-[2-[N-(t-butoxicarbonil)-N-metilamino]etil]-3-[3-(4-piridil)propil]urea (Compuesto nº 1-2)*

IR (solo): 3350, 2903, 2846, 1694, 1633, 1537 cm⁻¹.

60 Ejemplo 2

N-[2-(1-adamantil)etil]-N-propilamina del ácido 5-(4-piridil)valérico (Compuesto nº 2-1)

65 Se añadió *N,N*-dimetilformamida (8,4 ml) a una mezcla de 2-(1-adamantil)-N-propiletilamina (Producto intermedio nº 1-5) (0,37 g, 1,7 mmol) y ácido 5-(4-piridil)valérico (Producto intermedio nº 4-1) (0,30 g, 1,7 mmol), y el conjunto se agitó a temperatura ambiente. Se le añadió *N*-metilmorfolina (0,27 ml, 2,5 mmol) y después clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,38 g, 2,0 mmol), y el conjunto se agitó toda la noche. La mezcla

ES 2 284 138 T3

de reacción se concentró a presión reducida, se añadió acetato de etilo (20 ml) al residuo, y el conjunto se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico (20 ml) y salmuera saturada (5 ml), sucesivamente. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, y el acetato de etilo se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica para dar 0,21 g (33%) del compuesto del título en forma de una

5 sustancia oleosa incolora.

IR (solo): 2092, 2846, 1644, 1602 cm⁻¹

10 Los siguientes compuestos se obtuvieron por un procedimiento similar al Ejemplo 2.

N-(1-Adamantil)metil-N-propilamida del ácido 5-(4-piridil)valérico (Compuesto nº 2-2)

15 IR (solo): 3067, 2903, 2847, 1644, 1602 cm⁻¹

N-(1-Adamantil)metil-N-pentilamida del ácido 5-(4-piridil)valérico (Compuesto nº 2-3)

20 IR (solo): 2903, 2847, 1644, 1601, 1454 cm⁻¹

N-[2-(1-Adamantil)etil]-N-(2-butenil)amida del ácido 5-(4-piridil)valérico (Compuesto nº 2-4)

25 IR (solo): 2903, 2847, 1642, 1602 cm⁻¹

N-[2-(1-Adamantil)etil]-N-[2-[N-(t-butoxicarbonil)-N-metilamino]etil]amida del ácido 5-(4-piridil)valérico (Compuesto nº 2-5)

30 IR (solo): 2904, 2847, 1695, 1644, 1602 cm⁻¹

N-[3-(1-Adamantil)propil]-N-propilamida del ácido 5-(4-piridil)valérico (Compuesto nº 2-6)

35 IR (solo): 2902, 2846, 1643, 1602 cm⁻¹

N-[2-(1-Adamantil)etil]-N-(2-dimetilaminoethyl)amida del ácido 5-(4-piridil)valérico (Compuesto nº 2-7)

40 IR (solo): 2903, 2847, 1639, 1605 cm⁻¹

N,N-bis[2-(1-Adamantil)etil]amida del ácido 5-(4-piridil)valérico (Compuesto nº 2-8)

45 IR (solo): 2901, 2846, 1643, 1602 cm⁻¹

N-[2-(1-Adamantil)etil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)amida del ácido 5-(4-piridil)valérico (Compuesto nº 2-9)

50 IR (solo): 2904, 2848, 1647, 1602 cm⁻¹

N-[2-(1-adamantil)etil]-N-pentilamida del ácido 5-(4-piridil)valérico (Compuesto nº 2-10)

55 IR (solo): 2903, 2847, 1736, 1643, 1602 cm⁻¹

N-[2-(1-Adamantil)etil]-N-pentilamida del ácido 3-(4-piridilmetiltio)propiónico (Compuesto nº 2-11)

60 IR (solo): 2903, 1643, 1599 cm⁻¹

N-[2-(1-Adamantil)etil]-N-pentilamida del ácido 2-metil-3-(4-piridilmetiltio)propiónico (Compuesto nº 2-12)

65 IR (solo): 2903, 1639, 1600 cm⁻¹

ES 2 284 138 T3

N-[2-(1-Adamantil)ethyl]-N-pentilamida del ácido 2-(t-butoxicarbonil)amino-3-(4-piridilmetiltio)propiónico (Compuesto nº 2-13)

IR (solo): 3284, 2903, 1705, 1644 cm⁻¹

5

N-[2-(1-Adamantil)ethyl]-N-pentilamida del ácido 2-[2-(4-piridil)etiltio]acético (Compuesto nº 2-14)

IR (solo): 2902, 1635, 1602 cm⁻¹

10

N-[2-(1-Adamantil)ethyl]-N-pentilamida del ácido (2R)-2-(t-butoxicarbonil)amino-3-[2-(4-piridil)etiltio]propiónico (Compuesto nº 2-15)

15 IR (solo): 3287, 2903, 1705, 1644, 1602 cm⁻¹

[α]²⁰_D: -19,0°(MeOH, C 0,43)

20 N-[2-(1-Adamantil)ethyl]-N-pentilamida del ácido 6-(4-piridil)caproico (Compuesto nº 2-16)

IR (solo): 2903, 1644, 1602 cm⁻¹

25 N-[2-(1-Adamantil)ethyl]-N-pentilamida del ácido 4-(4-piridil)butírico (Compuesto nº 2-17)

IR (solo): 2903, 1644, 1602 cm⁻¹

30 Ejemplo de referencia 3

Diclorhidrato de 1-[2-(1-adamantil)ethyl]-1-(2-metilaminoethyl)-3-[3-(4-piridil)propil]urea (Compuesto nº 3-1)

35 Se añadió metanol (4,4 ml) a la 1-[2-(1-adamantil)ethyl]-1-[2-[N-(t-butoxicarbonil)-N-metilamino]ethyl]-3-[3-(4-piridil)propil]urea (Compuesto nº 1-2) (0,30 g, 0,6 mmol), se unió al recipiente un tubo de cloruro cálcico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno al 10% en metanol (4,4 ml) a la mezcla, el conjunto se agitó durante un día, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 0,30 g (cuantitativo) del compuesto del título en forma de un polvo amarillo pálido no cristalino.

40 IR (solo): 3351, 2904, 2846, 1634, 1538 cm⁻¹

Los siguientes compuestos se obtuvieron por un procedimiento similar al Ejemplo 3.

45 Diclorhidrato de 1-[2-(1-adamantil)ethyl]-1-amino-3-[3-(4-piridil)propil]urea (Compuesto nº 3-2) (Ejemplo de referencia)

IR (KBr): 3410, 2902, 1637 cm⁻¹

50 P.f.: aproximadamente 100°C

50

Diclorhidrato de la N-[2-(1-adamantil)ethyl]-N-pentilamida del ácido 2-amino-3-(4-piridilmetiltio)propiónico (Compuesto nº 3-3)

55 IR (solo): 3402, 2901, 1638, 1608, 1503 cm⁻¹

N-[2-(1-Adamantil)ethyl]-N-(2-metilaminoethyl)amida del ácido 5-(4-piridil)valérico (Compuesto nº 3-4)

60 IR (solo): 3312, 2902, 2846, 1643, 1602, 1450, 1416 cm⁻¹

Diclorhidrato de la N-[2-(1-adamantil)ethyl]-N-pentilamida del ácido (2R)-2-amino-3-[2-(4-piridil)etiltio]propiónico (Compuesto nº 3-5)

65

IR (KBr): 3423, 2902, 1638, 1609 cm⁻¹

[α]²⁰_D: -4,9°(H₂O, C 0,52).

ES 2 284 138 T3

Ejemplo de referencia 4

1-Acetilamino-1-[2-(1-adamantil)ethyl]-3-[3-(4-piridil)propil]urea (Compuesto nº 4-1)

5 Se añadieron piridina (2,0 ml) y anhídrido acético (1,0 ml) al diclorhidrato de 1-[2-(1-adamantil)ethyl]-1-amino-3-[3-(4-piridil)propil]urea (Compuesto nº 3-2) (0,20 g, 0,47 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida de la mezcla de reacción, y el residuo se distribuyó en acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (10 ml) y salmuera saturada (10 ml) y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 0,11 g (58%) del compuesto del título.

10 IR (KBr): 3374, 3163, 2907, 1694, 1638 cm⁻¹

15 P.f.: 140,0-146,0°C

Los siguientes compuestos se obtuvieron por un procedimiento similar al Ejemplo 4. Se usaron opcionalmente cloruros de ácido.

20 *N-[2-(1-Adamantil)ethyl]-N-[2-(N'-isopropoxicarbonil-N'-metilamino)ethyl]amida del ácido 5-(4-piridil)valérico (Compuesto nº 4-2)*

IR (solo): 3553, 2978, 2903, 2847, 1697, 1646 cm⁻¹

25 *N-[2-(1-Adamantil)ethyl]-N-[2-(N'-benciloxicarbonil-N'-metilamino)ethyl]amida del ácido 5-(4-piridil)valérico (Compuesto nº 4-3)*

IR (solo): 3387, 3030, 2903, 2847, 1701, 1646, 1602, 1453, 1422 cm⁻¹

30 *N-[2-(1-Adamantil)ethyl]-N-[2-[N'-(3,3-dimetilbutiril)-N'-metilamino]ethyl]-amida del ácido 5-(4-piridil)valérico (Compuesto nº 4-4)*

35 IR (solo): 3501, 2903, 2847, 1645, 1603, 1455, 1417 cm⁻¹

Ejemplo de referencia 5

40 *Clorhidrato de 1-[2-(1-adamantil)ethyl]-1-pentil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (Compuesto nº 5-1)*

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (0,400 ml, 1,60 mmol) a una solución de 1-[2-(1-adamantil)ethyl]-1-pentil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (Compuesto nº 1-1) (200 mg, 0,486 mmol) en cloroformo (0,3 ml). El disolvente se evaporó a presión reducida, y el sólido precipitado se lavó con acetato de etilo y se filtró. Los cristales brutos obtenidos se recristalizaron en 2-butanona (5,0 ml) para dar 94 mg (43%) del compuesto del título.

45 IR (KBr): 3322, 3050, 2902, 2496, 1621, 1534, 1450 cm⁻¹

P.f.: 157,0-158,0°C

50 Los siguientes compuestos se obtuvieron por un procedimiento similar al Ejemplo 5.

Diclorhidrato de N-(1-adamantil)ethyl-N-pentilamida del ácido 2-[2-(4-piridil)etilamino]acético (Compuesto nº 5-2)

55 IR(KBr): 3424, 2902, 1651 cm⁻¹

P.f.: 133,7-137,0°C

60 *Diclorhidrato de N-[2-(1-adamantil)ethyl]-N-pentilamida del ácido 3-[N'-metil-N'-(4-piridilmetil)amino]propiónico (Compuesto nº 5-3)*

IR(KBr): 3424, 2901, 2846, 1641 cm⁻¹

65

ES 2 284 138 T3

Ejemplo 6

N-[2-(1-Adamantil)etil]-N-pentilamida del ácido 2-[2-(4-piridil)etilamino]acético (Compuesto nº 6-1)

5 Se disolvió ácido bromoacético (0,50 g, 3,6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml), y la solución se agitó a -15°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron *N*-metilmorfolina (0,40 ml, 3,6 mmol) y clorocarbonato de isobutilo (0,45 ml, 3,5 mmol) a la solución. Después, se añadió gota a gota una solución de la base libre del clorhidrato de la 2-(1-adamantil)-*N*-pentiletilamina (Producto intermedio nº 1-1) (1,0 g, 3,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) a la mezcla. El conjunto se agitó a 0°C durante 1,5 horas, se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (70 ml) y acetato de etilo (70 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se distribuyó. La capa de acetato de etilo se lavó con agua (70 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (70 ml) sucesivamente, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. La capa de acetato de etilo se concentró a presión reducida para dar 1,3 g (cuantitativo) de *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido 2-bromoacético en forma de una sustancia oleosa.

10 15 Después se disolvió la *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido 2-bromoacético (1,3 g, 3,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (30 ml), se añadieron carbonato potásico (1,5 g, 11 mmol), yoduro de metilo (1,6 g, 11 mmol) y 4-(2-aminoetil)piridina (0,43 g, 3,5 mmol) a la solución, y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 75°C toda la noche. Se añadieron agua (100 ml) y éter dietílico (100 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se distribuyó, y la capa de éter dietílico se lavó con agua (70 ml) dos veces y una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico (120 ml), sucesivamente, y se secó sobre sulfato magnésico. La capa de éter dietílico se concentró a presión reducida, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 0,6 g (40%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

IR (solo): 3312, 2902, 2846, 1651, 1602, 1454 cm⁻¹

20 25 Los siguientes compuestos se obtuvieron por un procedimiento similar al Ejemplo 6.

N-[2-(1-Adamantil)etil]-N-pentilamida del ácido 3-[*N*-metil-*N*-(4-piridilmetil)]aminopropiónico (Compuesto nº 6-2)

IR (solo): 2902, 2846, 1643 cm⁻¹

N-[2-(1-Adamantil)etil]-N-pentilamida del ácido 2-[2-(4-piridil)etoxi]acético (Compuesto nº 6-3)

IR (solo): 2902, 2846, 1650, 1602, 1451, 1113 cm⁻¹

Ejemplo 7

Clorhidrato de la *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido (*R*)-1-[2-(4-piridil)etil]-2-pirrolidinacarboxílico (Compuesto nº 7-1)

40 Se disolvió *N*-*t*-butoxicarbonil-L-prolina (1,7 g, 8,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml), y la solución se agitó a -15°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron a la solución *N*-metilmorfolina (0,90 ml, 8,0 mmol) y clorocarbonato de isobutilo (1,0 ml, 8,0 mmol). Después de 10 minutos, se añadió gota a gota una solución de la base libre (2,0 g, 8,0 mmol) del producto intermedio nº 1-1 en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) a la mezcla en 5 minutos. El conjunto se agitó a 0°C durante 45 minutos, después la temperatura se subió a temperatura ambiente, y el conjunto se agitó toda la noche. Se añadieron una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico (50 ml) y acetato de etilo (50 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se distribuyó. La capa de acetato de etilo se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10% (50 ml), agua (50 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), sucesivamente, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. La capa de acetato de etilo se concentró a presión reducida, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1,9 g (52%) de *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido (*R*)-1-(*t*-butoxicarbonil)-2-pirrolidinacarboxílico, que era el compuesto objetivo, en forma de una sustancia oleosa.

45 55 Después se añadió cloruro de hidrógeno/dioxano 4 N (20 ml, 81 mmol) a la *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido (*R*)-1-(*t*-butoxicarbonil)-2-pirrolidinacarboxílico (1,8 g, 4,0 mmol) enfriando con hielo, después la temperatura se subió a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 1,5 g (cuantitativo) de clorhidrato de *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido (*R*)-2-pirrolidinacarboxílico en forma de un sólido no cristalino.

60 65 Después, el clorhidrato de *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido (*R*)-2-pirrolidinacarboxílico (1,4 g, 3,7 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida anhidra (40 ml), se añadieron carbonato potásico (2,6 g, 19 mmol), yoduro de metilo (1,7 g, 11 mmol) y clorhidrato de 4-(2-cloroetil)piridina (0,70 g, 3,7 mmol) a la solución, y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 80°C toda la noche. Se añadieron una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (70 ml) y éter dietílico (70 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se distribuyó, y la capa de éter dietílico se lavó con agua (70 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (70 ml) sucesivamente, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. La capa de éter dietílico se concentró a presión reducida, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 0,80 g (47%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

ES 2 284 138 T3

IR (solo): 2902, 2846, 1644 cm⁻¹

[α]²⁰_D: -48,1°(MeOH, C 1,0)

5 El siguiente compuesto se obtuvo por un procedimiento similar al Ejemplo 7

Clorhidrato de N-[2-(1-adamantil)etil]-N-pentiletilamina del ácido (S)-1-[2-(4-piridil)etil]-2-pirrolidinacarboxílico (Compuesto nº 7-2)

10 IR (solo): 2902, 2846, 1644, 1601 cm⁻¹

[α]²⁰_D: +41,6° (MeOH, C 1,0)

15 Ejemplo 8

N-[2-(1-Adamantil)etil]-N-pentiletilamina del ácido 3-(4-piridilmetilidenamino)propiónico (Compuesto nº 8-1)

Se disolvió ácido 3-(*t*-butoxicarbonilamino)propiónico (1,0 g, 5,3 mmol) en tetrahidrofurano anhídrico (15 ml), y se añadió *N*-metilmorfolina (0,6 ml, 5,5 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a -15°C, y se le añadió clorocarbonato de isobutilo (0,7 ml, 5,4 mmol). Despues se le añadió una base libre del clorhidrato de la 2-(1-adamantil)-*N*-pentiletilamina (Producto intermedio nº 1-1) (1,5 g, 5,3 mmol) en tetrahidrofurano anhídrico (15 ml) a -18°C. El conjunto se agitó a 0°C durante 1,5 horas, se añadieron acetato de etilo (100 ml) y una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico (100 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se distribuyó. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10% (100 ml), agua (100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), sucesivamente, y se secó sobre sulfato magnésico anhídrico. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1,9 g (85%) de *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentiletilamina del ácido 3-(*t*-butoxicarbonilamino)propiónico en forma de una sustancia oleosa.

30 Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4,0 N (22 ml, 88 mmol) a la *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentiletilamina del ácido 3-(*t*-butoxicarbonilamino)propiónico (1,9 g, 4,4 mmol) enfriando con hielo, después la temperatura se subió a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 1,4 g (89%) del clorhidrato objetivo. Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (80 ml) al clorhidrato, y el conjunto se extrajo con cloroformo (80 ml). La capa de cloroformo se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (80 ml) y se secó sobre sulfato magnésico anhídrico. La capa de cloroformo se concentró a presión reducida para dar la *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentiletilamina del ácido 3-aminopropiónico en forma de una sustancia oleosa.

40 La *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentiletilamina del ácido 3-aminopropiónico (1,3 g, 3,9 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhídrico (10 ml), y la solución se agitó enfriando con hielo. Se añadió 4-piridinacarboxialdehído (0,42 ml, 4,3 mmol) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 1,7 g (cuantitativo) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

45 IR (solo): 2901, 1713, 1644, 1454 cm⁻¹

Ejemplo 9

N-[2-(1-Adamantil)etil]-N-pentiletilamina del ácido 3-(4-piridilmetilidenamino)propiónico (Compuesto nº 9-1)

50 Se disolvió *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentiletilamina del ácido 3-(4-piridilmetilidenamino)propiónico (Compuesto nº 8-1) (1,6 g, 3,9 mmol) en metanol, se añadió paladio sobre carbón al 10% (cantidad catalítica) a la solución, y la mezcla se agitó en hidrógeno a 1 atm y temperatura ambiente durante 7 horas. El paladio sobre carbón al 10% se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 0,58 g (36%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

IR (solo): 3313, 2902, 2846, 1636, 1451 cm⁻¹.

60 Ejemplo 10

N-óxido de 4-[2-[*N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentiletilamina]metoxi]piridina (Compuesto nº 10-1)

65 Se añadió clorhidrato de 2-(1-adamantil)-*N*-pentiletilamina (Producto intermedio nº 1-1) (0,50 g, 1,7 mmol) a una solución de cloruro de diglicolilo (0,31 ml, 2,6 mmol) y trietilamina (0,70 ml, 5,1 mmol) en diclorometano anhídrico (6 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió metanol (5 ml) a la mezcla de reacción, y el conjunto se agitó durante 3 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se distribuyó entre acetato de etilo y agua (15 ml respectivamente), y la capa orgánica se lavó con una solución

ES 2 284 138 T3

acuosa saturada de cloruro sódico (5 ml) y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 0,39 g (60%) de *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-(pentilamida del ácido 2-metoxicarbonilmethoxiacético en forma de una sustancia oleosa.

- 5 Después se añadió borohidruro sódico (0,18 g, 4,8 mmol) a una solución de *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido 2- metoxicarbonilmethoxiacético (0,37 g, 0,96 mmol) en metanol (3 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción y el conjunto se agitó durante 10 minutos. Después se le añadieron agua (20 ml) y acetato de etilo, y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml) y se secó sobre sulfato magnésico anhidro.
- 10 El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 74 mg (22%) de *N*-[2- (1-adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido 2-(2-hidroxietoxi)acético en forma de una sustancia oleosa.

15 Después se añadieron *N*-óxido de 4-nitropiridina (24 mg, 0,17 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,20 mmol) a una solución de *N*-[2-(1- adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido 2-(2-hidroxietoxi)acético (60 mg, 0,17 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,4 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 días. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 39 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,87-0,93 (m, 3H), 1,20-1,40 (m, 6H), 1,47-1,60 (m, 8H), 1,61-1,67 (m, 3H), 1,68-1,76 (m, 3H), 1,97 (s ancho, 3H), 3,10-3,19 (m, 2H), 3,25-3,36 (m, 2H), 3,94-3,98 (m, 2H), 4,20-4,27 (m, 4H), 6,81-6,86 (m, 2H), 8,10-8,15 (m, 2H).

Ejemplo 11

N-[2-(1-Adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido 2-[2-(4-piridiloxi)etoxi]acético (Compuesto nº 11-1)

Se añadió una cantidad catalítica de paladio sobre carbón al 10% a una solución de *N*-óxido de 4-[2-[*N*-(2-(1-adamantil)etil)-*N*-(pentilcarbonilmethoxi)etoxi]-piridina (Compuesto nº 10-1) (39 mg, 0,088 mmol) y anhídrido acético (20 µl, 0,18 mmol) en un disolvente mixto de metano (0,4 ml) y ácido acético (0,1 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 4 días. La mezcla de reacción se filtró con Celita, el disolvente se evaporó a presión reducida a partir del filtrado, y el residuo se distribuyó con acetato de etilo (20 ml) y una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico (20 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml) y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Se evaporó el disolvente, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 16 mg (42%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

IR (solo): 2903, 1651, 1592 cm⁻¹

40 [C] Formulación

A continuación se muestran ejemplos de formulación general de preparaciones orales e inyecciones usando los presentes compuestos.

45 1) Comprimido

Formulación 1 (en 100 mg)

50	Presente compuesto	1 mg
	Lactosa	66,4 mg
55	Almidón de maíz	20 mg
	Carboximetilcelulosa de calcio	6 mg
60	Hidroxipropilcelulosa	4 mg
	Esteárate magnésico	0,6 mg

Los comprimidos de acuerdo con la formulación anterior se recubren con 2 mg/comprimido de un agente de recubrimiento (que es un agente de recubrimiento convencional tal como hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol o resina de silicona) para obtener los comprimidos recubiertos deseados. (Se aplica lo mismo a los comprimidos mencionados a continuación). Los comprimidos deseados se pueden obtener cambiando las cantidades del presente compuesto y los aditivos de forma adecuada.

ES 2 284 138 T3

2) Cápsula

Formulación 1 (en 150 mg)

5	Presente compuesto	5 mg
	Lactosa	145 mg

10 Se pueden obtener las cápsulas deseadas cambiando la proporción de mezcla del presente compuesto a lactosa de forma adecuada.

3) Inyección

Formulación 1 (en 10 ml)

15	Presente compuesto	10-100 mg
20	Cloruro sódico	90 mg
	Hidróxido sódico	C.S.
25	Ácido clorhídrico	C.S.
	Agua estéril purificada	C.S.

30 Las inyecciones deseadas se pueden obtener cambiando la proporción de mezcla del presente compuesto a los aditivos de forma adecuada.

[D] Ensayo farmacológico

35 Se estudiaron los efectos inhibidores en la producción del TNF- α inducida por estimulación con lipopolisacárido (LPS) mediante ensayos *in vivo* de acuerdo con el procedimiento de Tsuji y col. (*Inflamm. res.* 46 (1997) 193-198).

40 Se usaron ratas hembra (5 por grupo), peso corporal de aproximadamente 200 g, de aproximadamente 8 semanas de edad, como animales de ensayo. Se disolvió LPS de *Salmonella* en solución salina fisiológica para preparar una solución de LPS (1 mg/ml). Se disolvió cada sustancia de ensayo o se suspendió uniformemente en una solución de metilcelulosa al 1% para dar preparaciones líquidas de la sustancia de ensayo.

45 La solución de LPS mencionada (0,5 ml/kg) se administró en una pata de la rata. Inmediatamente después de administrar el LPS, se administró por vía oral la preparación líquida de sustancia de ensayo (que contenía 10 mg/kg o 3 mg/kg de sustancia de ensayo). Dos horas después de la administración de LPS, se recogió sangre de la aorta abdominal y se centrifugó a 4°C y 3000 rpm durante 10 minutos. Se midieron los niveles de TNF- α en el plasma obtenido con un kit de ELISA específico para TNF- α . No se observó TNF- α en el plasma con respecto a un grupo al que no se administró LPS (control).

50 Las tasas de inhibición de la producción de TNF- α de las sustancias de ensayo se determinaron mediante la siguiente ecuación.

$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = [(A-B)/A] \times 100$$

55 A: nivel de TNF- α en el plasma del grupo al que no se ha administrado sustancia de ensayo

B: nivel de TNF- α en el plasma del grupo al que se ha administrado sustancia de ensayo

Resultados

60 Cuando se calculan las tasas de inhibición (%) de la producción de TNF- α cuando se administran las sustancias de ensayo (10 mg/kg o 3 mg/kg) por vía oral a las ratas, muchos de los presentes compuestos presentaban tasas altas de inhibición de la producción. La tabla 1 muestra resultados de ensayo típicos de la administración oral de 10 mg/kg, y la tabla 2 muestra resultados de ensayo típicos de la administración oral de 3 mg/kg.

ES 2 284 138 T3

TABLA 1

Sustancia de ensayo	Tasa de inhibición (%)
Compuesto nº 2-1	91,5
Compuesto nº 2-3	51,8

TABLA 2

Sustancia de ensayo	Tasa de inhibición (%)	Sustancia de ensayo	Tasa de inhibición (%)
Compuesto nº 2-5	78,7	Compuesto nº 3-3	76,1
Compuesto nº 2-10	87,3	Compuesto nº 4-3	62,8
Compuesto nº 2-11	68,1	Compuesto nº 4-4	53,8
Compuesto nº 2-14	87,3	Compuesto nº 6-1	55,7
Compuesto nº 2-16	82,1	Compuesto nº 6-3	56,6

Aplicabilidad industrial

Los resultados del ensayo farmacológico muestran claramente que puesto que los presentes compuestos tienen excelentes efectos inhibidores de la producción de TNF- α , los presentes compuestos se pueden aplicar a amplios usos médicos como agentes terapéuticos para enfermedades en las que participa el TNF- α , por ejemplo, enfermedades auto-inmunes tales como la artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y lupus eritematoso sistémico, caquexia, enfermedad infecciosa aguda, alergia, pirexia, anemia, diabetes y similares.

40

45

50

55

60

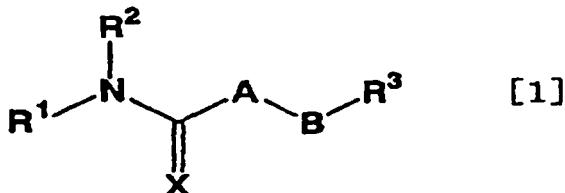
65

ES 2 284 138 T3

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general [1] o una sal del mismo,

5



15

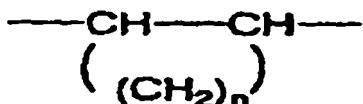
en la que

“A” es -(CR⁵R⁶)-;

20

“B” es alquíleno (C₁₋₁₂) o alquenileno (C₂₋₁₂) que puede contener -O-, -S-, -(NR⁷)-, -N= o un grupo en su cadena representado por la siguiente fórmula,

25



30

en la que el alquíleno (C₁₋₁₂) o alquenileno (C₂₋₁₂) pueden estar sustituidos con hidroxi, alcoxi (C₁₋₁₂), arilo, siloxi o un heterociclo saturado o insaturado y se pueden unir con “A” para formar un heterociclo saturado;

35

R¹ es alquilo (C₁₋₁₂), alquenilo (C₂₋₁₂), alquinilo (C₂₋₁₂), cicloalquilo (C₃₋₂₀), cicloalquenilo (C₅₋₂₀), hidroxi o amino, en el que el alquilo (C₁₋₁₂), alquenilo (C₂₋₁₂), alquinilo (C₂₋₁₂), cicloalquilo (C₃₋₂₀) o cicloalquenilo (C₅₋₂₀) pueden estar sustituidos por halógeno, hidroxi, amino, cicloalquilo (C₃₋₂₀), arilo, carboxi, alcoxi (C₁₋₁₂)-carbonilo, aminocarbonilo, adamantilo, ariloxicarbonilo, ciano o heterociclo saturado o insaturado, y cada hidrógeno del amino, hidroxi y aminocarbonilo se puede sustituir por alquilo (C₁₋₁₂), cicloalquilo (C₃₋₂₀), arilo, aril-alquilo(C₁₋₁₂), acilo, alcoxi(C₁₋₁₂)-carbonilo, cicloalquiloxi(C₃₋₂₀)-carbonilo, aril-alcoxi(C₁₋₁₂)-carbonilo, halógeno-alquiloxi(C₁₋₁₂)-carbonilo, imidazolilcarbonilo, un heterociclo insaturado, o alquilo (C₁₋₁₂) sustituido con un heterociclo insaturado;

40

R² es adamantil-alquilo(C₁₋₁₂), adamantiloxi-alquilo(C₁₋₁₂), adamantilamino-alquilo(C₁₋₁₂) o adamantilaminocarbonil-alquilo(C₁₋₁₂);

45

R³ es un anillo de piridina que puede tener uno o más sustituyente(s);

50

R⁵ y R⁶, son iguales o diferentes, y son hidrógeno, alquilo (C₁₋₁₂), amino o alcoxi(C₁₋₁₂)-carbonilamino, y cada hidrógeno del amino mencionado se puede sustituir por alquilo (C₁₋₁₂), cicloalquilo (C₃₋₂₀), adamantilo, adamantil-alquilo(C₁₋₁₂), arilo, aril-alquilo(C₁₋₁₂), acilo, alcoxi(C₁₋₁₂)-alquilo(C₁₋₁₂), alcoxi(C₁₋₁₂)-carbonilo, cicloalquiloxi(C₃₋₂₀)-carbonilo, aril-alcoxi(C₁₋₁₂)-carbonilo, alquil(C₁₋₁₂)-sulfonilo, arilsulfonilo, halógeno-alquiloxi(C₁₋₁₂)-carbonilo, imidazolilcarbonilo, piridilcarbonilo, un heterociclo saturado o insaturado, o alquilo (C₁₋₁₂) sustituido con un heterociclo saturado o insaturado;

55

R¹ y R², R² y R⁵, y R² y R⁶ pueden formar cada uno un heterociclo saturado o insaturado;

R⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁₋₁₂);

60

“X” es O o S; y

“n” es un número entero de 1 a 5.

2. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, en el que R¹ es adamantil-alquilo(C₁₋₁₂).

65

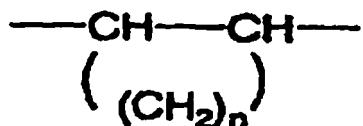
3. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, en el que

“A” es -(CR⁵R⁶)-;

ES 2 284 138 T3

“B” es alquíleno (C_{1-12}) o alquenileno (C_{1-12}) que puede contener -S- o un grupo en su cadena representado por la siguiente fórmula;

5



10 R^1 es alquilo (C_{1-12}) o alquenilo (C_{2-12}), en el que el alquilo (C_{1-12}) o el alquenilo (C_{2-12}) puede estar sustituido con halógeno o amino, y cada hidrógeno del amino se puede sustituir por alquilo (C_{1-12}), acilo, aril- alquiloxi(C_{1-12})-carbonilo, cicloalquiloxi(C_{3-20})-carbonilo, o alcoxi(C_{1-12})-carbonilo;

15 R^2 es adamantil-alquilo(C_{1-12});

R^3 es un anillo de piridina;

R^5 y R^6 son hidrógeno;

20 “X” es 0; y

“n” es un número entero de 1 a 5.

25 4. El compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que se selecciona del grupo que consiste en

N -[2-(1-adamantil)etil]- N -pentilamida del ácido 5-(4-piridil)valérico y una sal de la misma,

30 N -[2-(1-adamantil)etil]- N -pentilamida del ácido 3-(4-piridilmetiltio) propiónico y una sal de la misma,

N -[2-(1-adamantil)etil]- N -pentilamida del ácido 2-[2-(4-piridil)etiltio] acético y una sal de la misma, y

N -[2-(1-adamantil)etil]- N -pentilamida del ácido 6-(4-piridil)caproico y una sal de la misma.

35 5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, como un principio activo.

40 6. Un inhibidor de la producción de TNF- α que comprende el compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, como un principio activo.

7. Un agente terapéutico para enfermedades autoinmunes que comprende el compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, como un principio activo.

45 8. Un antirreumático que comprende el compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, como un principio activo.

50

55

60

65