



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 339 141**

(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

(96) Número de solicitud europea: **06076696 .1**

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

(97) Número de publicación de la solicitud: **1743885**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **17.01.2007**

(54)

Título: **Compuestos de 1-[(adamantil)alquil]-3-[(piridinil)alquil]urea como inhibidores TNF- α útiles para enfermedades autoinmunes.**

(30)

Prioridad: **31.05.2000 JP 2000-162945**

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.05.2010

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.05.2010

(73)

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

(72)

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

(74)

Agente: **Ruo, Alessandro**

ES 2 339 141 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 1-[(adamantil)alquil]-3-[(piridinil)alquil]urea como inhibidores TNF- α útiles para enfermedades autoinmunes.

Campo técnico

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

Técnica anterior

El TNF- α (factor de necrosis tumoral α) es reconocido como una citocina que participa ampliamente en el mecanismo inmunitario de la biofilaxis, a través de la inflamación. Se conoce que una producción prolongada y excesiva de TNF- α es un factor que provoca las causas del daño tisular y diversas enfermedades. Los ejemplos de patologías en las que participa el TNF- α son muchas patologías, tales como artroreumatismo, lupus eritematoso sistémico (LES), caquexia, enfermedad infecciosa aguda, alergia, pirexia, anemia, y diabetes (Yamazaki, Clinical Immunology, 27, 1270, 1995). También se ha informado de que el TNF- α juega un papel 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).

A partir de estos informes, se espera que los compuestos que inhiben o suprimen la producción de TNF- α sean eficaces para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, y se han hecho diversos estudios (la bibliografía anterior: Yamazaki, Clinical Immunology, 27, 1270, 1995, Andreas Eigler y *col.*, Immunology Today, 18, 487, 1997). Recientemente, se ha informado también de que la metaloproteasa, que es una enzima proteolítica, participa en la secreción de TNF- α , y los inhibidores de metaloproteasa tienen efectos importantes en la inhibición de la producción de TNF- α y similares (traducción japonesa publicada del documento PCT N° 508115/1997). Las publicaciones de patente japonesa abierta a consulta por el público N° 44533/2000 y 119249/2000 desvelan compuestos que tienen efectos inhibidores en la producción de TNF- α . Todos estos compuestos son derivados de urea que tienen un átomo de azufre en cadenas laterales.

Los documentos WO-A1-99/50238 y EP-A-1103543 describen 1-[2-(1-adamantil)etil]-1-(2-hidroxietil)-3-(4-piridilmetil)-urea y 1-[2-(acetiltio)etil]-1-[2-(1-adamantil)etil]-3-(4-piridilmetil)-urea.

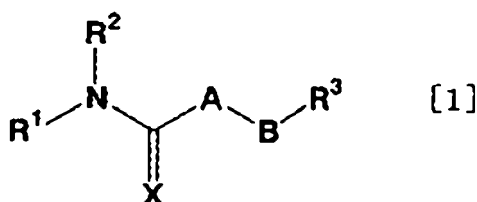
Estos dos compuestos comprenden un grupo hidroxilo y un grupo acetiltio en cada cadena alquílica, los cuales son grupos funcionales muy reactivos.

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

Descripción de la invención

Los autores de la presente invención prepararon compuestos de diferentes estructuras y llevaron a cabo ensayos farmacológicos. Como resultado, los autores de la presente invención encontraron que los compuestos novedosos que tienen la estructura representada por la siguiente fórmula general [1] muestran excelentes actividades inhibitoras de la producción de TNF- α para conseguir la presente invención.

La presente invención se refiere a compuestos representados por la siguiente fórmula general [1] y una de sus sales (denominado en lo sucesivo como "el compuesto de la presente invención" siempre que no se indique otra cosa), y a composiciones farmacéuticas que lo comprenden como principio activo,



en la que

"A" es - (NR⁴) - ó -O-;

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

5

10

15

20

25

30



40

45

50



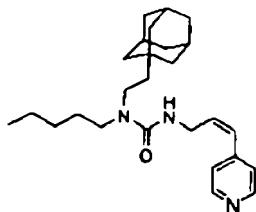
60



ES 2 339 141 T3

-(Z)-1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-pentil-3-[3-(4-piridil)-2-propenil]urea

5

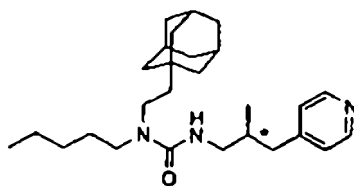


10

15

-(-)-1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[2-metil-3-(4-piridil)propil]-1-pentilurea

20

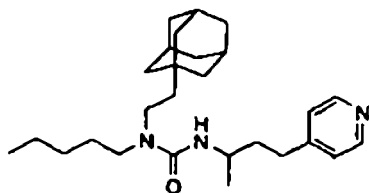


25

30

-1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[1-metil-3-(4-piridil)propil]-1-pentilurea

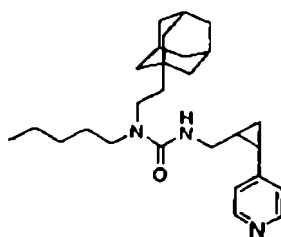
35



40

-cis-1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-pentil-3-[2-(4-piridil)ciclopropilmetil]urea

45

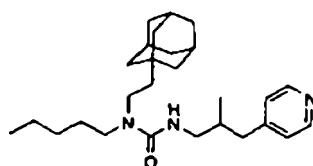


50

55

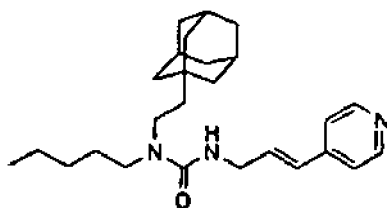
-1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[2-metil-3-(4-piridil)propil]-1-pentilurea

60

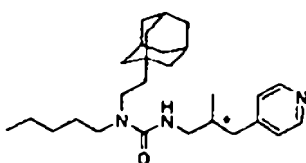


65

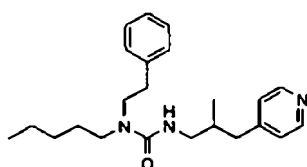
-(E)-1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-pentil-3-[3-(4-piridil)-2-propenil]urea



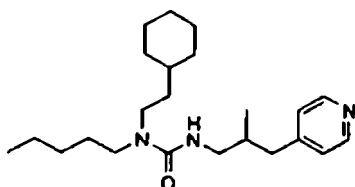
-(+)-1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[2-metil-3-(4-piridil)propil]-1-pentilurea



-3-[2-Metil-3-(4-piridil)propil]-1-pentil-1-fenetilurea

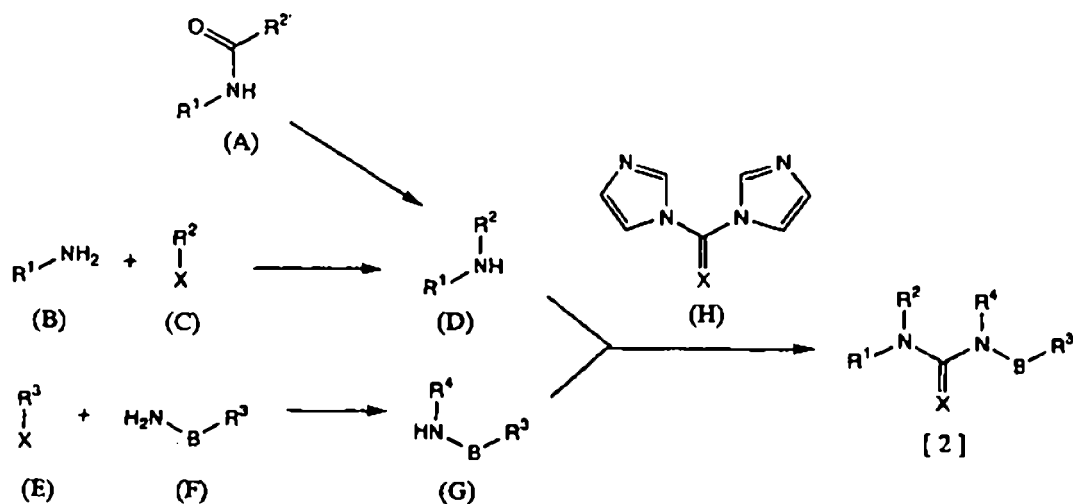


-1-(2-Ciclohexiletil)-3-[2-metil-3-(4-piridil)propil]-1-pentilurea



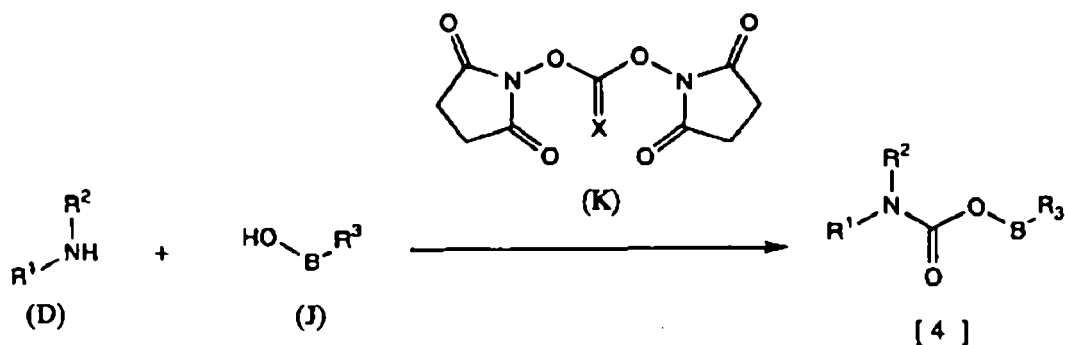
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar, por ejemplo, según las siguientes rutas de reacción 1 ó 2. Los compuestos de la presente invención se pueden preparar no solo mediante estas rutas de reacción sino también con otras rutas de reacción. Los procedimientos sintéticos detallados se describirán en los últimos ejemplos.

Ruta de reacción 1



La amina secundaria (D) se puede obtener reduciendo la amida (A) o haciendo reaccionar la amina primaria (B) con el compuesto (C) que tiene un grupo saliente. (La amina secundaria se puede también sintetizar usando compuestos con la R^1 y R^2 invertidas en la fórmula de la reacción química anterior.) La amina secundaria (G) se puede obtener de manera similar haciendo reaccionar el compuesto (E), que tiene un grupo saliente, con la amina primaria (F). El compuesto de la presente invención [2] se obtiene haciendo reaccionar la amina primaria (B) o la amina secundaria (D) con la amina primaria (F) o la amina secundaria (G) en presencia del agente de condensación (H) (por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol).

Ruta de reacción 2



El compuesto de la presente invención [4] se obtiene haciendo reaccionar la amina primaria (B) o la amina secundaria (D) sintetizada mediante la ruta de reacción 1 con el alcohol (J) en presencia de un agente de condensación (por ejemplo, carbonato de *N,N*'-disuccinimido).

En los procedimientos sintéticos anteriormente mencionados, cuando el reactante tiene un grupo tiol, hidroxilo o amino en su molécula, estos grupos se pueden proteger con grupos protectores adecuados. Si es necesario, y, estos grupos protectores se pueden también eliminar mediante procedimientos convencionales tras la reacción. Cuando el reactante tiene un grupo carboxilo en su molécula, el grupo carboxilo se puede esterificar; si es necesario, y el éster se pueden también convertir en el ácido carboxilo por hidrólisis u otros procedimientos generales.

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

Se examinaron los efectos inhibidores de la producción de $\text{TNF-}\alpha$ para estudiar la utilidad de los compuestos de la presente invención obtenidos mediante los anteriores procedimientos sintéticos. Los detalles se describirán en la sección de "Ensayo farmacológico" más adelante. Al estudiar los efectos inhibidores *en vivo* sobre la liberación de $\text{TNF-}\alpha$ provocada por la estimulación con lipopolisacáridos (LPS), los compuestos de la presente invención mostraron los excelentes efectos inhibidores de producción de $\text{TNF-}\alpha$.

Se conoce que la producción de $\text{TNF-}\alpha$ está estrechamente relacionada con la patogénesis de enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, y lupus eritematoso sistémico, caquexia, enfermedad infecciosa aguda, alergia, pirexia, anemia, diabetes, y similares. Se espera que los compuestos que inhiben la producción de $\text{TNF-}\alpha$, como el compuesto de la presente invención, sean útiles para el tratamiento de estas diversas enfermedades.

El compuesto de la presente invención puede administrarse por vía oral o parenteral. Los ejemplos de formas farmacéuticas son comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, inyecciones, y similares. El compuesto de la presente invención puede formularse en preparaciones por los procedimientos convencionales. Por ejemplo, las preparaciones orales tales como comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos, pueden prepararse 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 cálcica, o hidroxipropilmetilcelulosa poco sustituida; un agente de recubrimiento tal como hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol, o resina de silicona; o un agente formador de película tal como película de gelatina.

La posología del compuesto de la presente invención puede seleccionarse de manera adecuada según el síntoma, edad, formas farmacéuticas, y similares. En caso de preparación oral, el compuesto de la presente invención puede administrarse de una a varias veces por día, con una dosis diaria de 0,1 a 5000 mg, preferentemente de 1 a 1000 mg.

Se muestran a continuación los ejemplos de preparaciones de productos intermedios, ejemplos de preparaciones y formulaciones del compuesto de la presente invención, y los resultados del ensayo farmacológico. Estos ejemplos no limitan el alcance de la invención, sino que se pretende que hagan la invención más claramente entendible.

Mejor modo de llevar a cabo la invención*[A] Preparación de productos intermedios*

5 Ejemplo 1 de preparación

- *Clorhidrato de 2-(1-adamantil)-N-pentiletilamina (producto intermedio N° 1-1)*

10 Se añadieron pentilamina (2,69 ml, 23,2 mmoles), carbonato potásico (2,14 g, 15,5 mmoles), yoduro sódico (2,30 g, 15,3 mmoles) a una disolución de metanosulfonato de 2-(1-adamantil)etilo (2,07 g, 8,01 mmoles) en etanol (45,8 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el concentrado se diluyó con cloroformo (100 ml). Éste se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N (100 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), y la capa orgánica se secó con 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 disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (3,1 ml) a una disolución en acetato de etilo (0,50 ml) de la forma libre resultante (1,52 g, 6,10 mmoles) del compuesto del título. El sólido precipitado se lavó con acetato de etilo y se separó por filtración, para proporcionar 1,33 g (60%) del compuesto del título.

20 IR (KBr): 2924, 2850, 2519, 1456 cm^{-1} .

P.f.: 263,0-264,5°C.

25 Los siguientes compuestos se obtuvieron mediante un procedimiento similar al del Ejemplo de Preparación 1. Los compuestos de los títulos no siempre se aislaron en forma de clorhidratos.

- *N'-[2-(1-Adamantil)etil]-N-(benciloxicarbonil)-N-metiletilendiamina (Intermedio N° 1-2)*

IR (neto): 2901, 2844, 1704 cm^{-1}

- 30 • *Clorhidrato de 2-(1-adamantil)-N-(ciclopentilmetil)etilamina (Intermedio N° 1-3)*

IR (KBr): 2907, 2847, 1452 cm^{-1}

35 P.f.: 300,0-310,0°C

- *N'-[2-(1-Adamantil)etil]-N-(t-butoxicarbonil)-N-metiletilendiamina (Intermedio N° 1-4)*

IR (neto): 3307, 2902, 2846, 1698 cm^{-1}

- 40 • *Clorhidrato de 2,2'-Di(1-adamantil)dietilamina (Intermedio N° 1-5)*

IR (KBr): 2900, 2845, 2735, 2453 cm^{-1}

P.f.: 325°C

- 45 • *2-(1-Adamantil)-N-propiletilamina (Intermedio N° 1-6)*

IR (neto): 3276, 2903, 2846, 1450 cm^{-1}

- 50 • *Diclorhidrato de N'-[2-(1-adamantil)etil]-N,N-dimetiletilendiamina (Intermedio N° 1-7)*

IR (KBr): 3424, 2901, 2846, 2445 cm^{-1}

P.f.: 254,5-259,0°C

- 55 • *Clorhidrato de 2-(1-adamantil)-N-ciclopentiletilamina (Intermedio N° 1-8)*

IR (KBr): 2910, 2846, 2771, 2450 cm^{-1}

P.f.: 300-312°C

- 60 • *2-(1-Adamantil)-N-ciclopropiletilamina (Intermedio N° 1-9)*

IR (neto): 3272, 2901, 2845 cm^{-1}

65

ES 2 339 141 T3

- *Clorhidrato de 2-(1-Adamantil)-N-(2-metoxietil)etilamina (Intermedio N° 1-10)*
 IR (KBr): 2909, 2846, 2792, 1451 cm⁻¹
 P.f.: 278,5-281,5°C
- *Adamantil)-N-(2-propinil)etilamina (Intermedio N° 1-11)*
 IR (neto): 2900, 2845, 1450 cm⁻¹
- *N-Pentil-2-(2-piridil)etilamina (Intermedio N° 1-12)*
 IR (neto): 3305, 2927, 2857, 1591 cm⁻¹
- *Clorhidrato de 2-(1-adamantil)-N-benciletilamina (Intermedio N° 1-13)*
 IR (KBr): 2900, 2846, 2750, 2528, 2468, 2372, 1585 cm⁻¹
 P.f.: 264,0-265,0°C
- *Clorhidrato de 2-(1-adamantil)-N-furfurilettilamina (Intermedio N° 1-14)*
 IR (KBr): 3456, 2903, 2846, 2741, 2426 cm⁻¹
 P.f.: 225,0-233,0°C
- *2-(1-Adamantil)-N-butilettilamina (Intermedio N° 1-15)*
 IR (neto): 2903, 1683, 1450 cm⁻¹
- *Clorhidrato de 2-ciclohexil-N-(2-tienil)metilettilamina (Intermedio N° 1-16)*
- *Clorhidrato de N-pentilfenettilamina (Intermedio N° 1-17)*
 IR (KBr): 3028, 2957, 2786, 1456 cm⁻¹
 P.f.: 260,0-285,0°C
- *Clorhidrato de 2-ciclohexil-N-butilettilamina (Intermedio N° 1-18)*
 IR (KBr): 2921, 2853, 2794, 2739, 2442, 1590, 1484, 1451 cm⁻¹
 P.f.: 250°C o superior
- *Clorhidrato de 2-ciclohexil-N-pentilettilamina (Intermedio N° 1-19)*
 IR (KBr): 2924, 2793, 1451 cm⁻¹
 P.f.: 250°C o superior
- *N-(t-Butoxicarbonil)-N'-(2-ciclohexiletil)-N-metilettilendiamina (Intermedio N° 1-20)*
 IR (neto): 3350, 2923, 2850, 1697, 1481, 1449 cm⁻¹
- *N'-(2-Ciclohexiletil)-N,N-dimetilettilendiamina (Intermedio N° 1-21)*
 IR (neto): 3310, 2921, 2850, 2815, 1448 cm⁻¹
- *N-[2-(1-Adamantil)etil]-3-(4-piridil)propilamina (Intermedio N° 1-22)*
 IR (neto): 3291, 2902, 2845, 1602, 1450 cm⁻¹
- *Clorhidrato de 2-(1-adamantil)-N-isopropilettilamina (Intermedio N° 1-23)*
 IR (KBr): 2909, 2846, 2754, 2464, 1588, 1476, 1451 cm⁻¹
 P.f.: 266,0-269,5°C
- *N-(2-Piperidinoetil)pentilamina (Intermedio N° 1-24)*
 IR (neto): 2932, 2854, 1466 cm⁻¹

ES 2 339 141 T3

- 2-(1-Adamantil)-N-[(2-metiltiazol-4-il)metil]etilamina (*Intermedio N° 1-25*)
IR (neto): 2901, 2844, 1449 cm⁻¹
- 5 • N-[2-(1-Adamantil)etil]cinamilamina (*Intermedio N° 1-26*)
IR (neto): 2901, 2845, 1449 cm⁻¹
- N-[2-(1-Adamantil)etil]-2-metil-2-propenilamina (*Intermedio N° 1-27*)
10 IR (neto): 2902, 2845, 1450 cm⁻¹
- N-[2-(1-Adamantil)etil]-3-metil-2-butenilamina (*Intermedio N° 1-28*)
IR (neto): 2903, 2846, 1450 cm⁻¹
- 15 • Clorhidrato de N-[2-(1-adamantil)etil]decilamina (*Intermedio N° 1-29*)
IR(KBr): 2926, 2849, 2778, 2469 cm⁻¹
20 P.f.: 204,0-208,5°C
- Clorhidrato de N-[2-(1-adamantil)etil]hexilamina (*Intermedio N° 1-30*)
IR (KBr): 2909, 2848, 2766, 2446 cm⁻¹
25 P.f.: 230,0-243,0°C
- 2-(1-Adamantil)-N-(benciloxi)etilamina (*Intermedio N° 1-31*)
IR (neto): 2901, 2846, 1452 cm⁻¹
- 30 • Clorhidrato de 2-(1-Adamantil)-N-[(2-tienil)metil]etilamina (*Intermedio N° 1-32*)
IR (KBr): 2908, 2846, 2757, 2426 cm⁻¹
35 P.f.: 257,0-260,0°C
- N-[2-(1-Adamantil)etil]-2-butenilamina (*Intermedio N° 1-33*)
IR (neto): 2901, 1450 cm⁻¹
- 40 • N-[2-(1-Adamantil)etil]alilamina (*Intermedio N° 1-34*)
IR (neto): 2902, 1450 cm⁻¹
- 45 • N-[2-(1-Adamantil)etil]ciclopropilmetilamina (*Intermedio N° 1-35*)
IR (neto): 2901, 1450 cm⁻¹
- Clorhidrato de N-[2-(1-adamantil)etil]-3,3,3-trifluoropropilamina (*Intermedio N° 1-36*)
50 IR (KBr): 2910, 2849, 2767, 2598, 2457 cm⁻¹
P.f.: 300,0-310,0°C
- 1-[2-(1-adamantil)etil]-2-(*t*-butoxicarbonil)hidrazina (*Intermedio N° 1-37*)
55 IR (KBr): 3288, 2899, 1705 cm⁻¹
P.f.: 73,5-81,0°C
- 60 • N-(*t*-Butoxicarbonil)-N-metil-*N*'-fenetiletilendiamina (*Intermedio N° 1-38*)
IR (neto): 3326, 3025, 2975, 2930, 1694, 1454 cm⁻¹
- N-(*t*-Butoxicarbonil)-N-metil-*N*'-pentiletilendiamina (*Intermedio N° 1-39*)
65 IR (neto): 2958, 2929, 1694, 1457 cm⁻¹

ES 2 339 141 T3

- *N*-(Benciloxicarbonil)-*N*-metil-*N'*-fenetiletildiamina (Intermedio N° 1-40)
IR (neto): 3309, 3027, 2936, 2824, 1698, 1454 cm⁻¹
- 5 • *N*-(Benciloxicarbonil)-*N*-metil-*N'*-pentiletildiamina (Intermedio N° 1-41)
IR (neto): 2928, 2858, 1703, 1455 cm⁻¹
- *Clorhidrato de 2-ciclohexil-N*-(2-metoxietil)etilamina (Intermedio N° 1-42)
10 IR (KBr): 2923, 2855, 2784, 2478, 2444 cm⁻¹
P.f.: 205,0-208,0°C
- *N*-Etil-3,4,5-trimetoxifenetilamina (Intermedio N° 1-43)
15 IR (neto): 3300, 2936, 2828, 1588, 1508, 1457, 1419, 1331, 1236, 1126, 1008 cm⁻¹
- *Diclorhidrato de 5-[2-(Isopentilamino)etil]imidazol* (Intermedio N° 1-44)
20 IR (KBr): 2806, 2467, 1619, 1604, 1446, 1347, 1089, 914, 827, 735, 627, 622 cm⁻¹
P.f.: 235,2-238,0°C
- *N*-Ciclohexil-5,4-dimetoxifenetilamina (Intermedio N° 1-45)
25 IR (neto): 2928, 2852, 1591, 1515, 1463, 1449, 1416, 1261, 1236, 1155, 1139, 1029, 802, 761 cm⁻¹
P.e.: 170°C/210 Pa
- *N*-Ciclopropil-3,4,5-trimetoxifenetilamina (Intermedio N° 1-46)
30 IR (neto): 3304, 2932, 2832, 1588, 1505, 1459, 1418, 1332, 1236, 1126, 1009 cm⁻¹
- *N'*-[2-(1-Adamantil)etil]-*N*-(*t*-butoxicarbonil)-*N*-metil-1,3-propanodiamina (Intermedio N° 1-47)
35 IR (neto): 3308, 2902, 2845, 1698, 1480 cm⁻¹
- *Clorhidrato de N*-ciclohexil(fenil)metil-3-(4-metoxifenil)propilamina (Intermedio N° 1-48)
40 IR (KBr): 2928, 2857, 2765, 1592, 1510, 1455, 1230, 1064, 1033, 817 cm⁻¹
P.f.: 187,5-189,5°C
- *N*-Difenilmetil-3-fenilpropilamina (Intermedio N° 1-49)
45 IR (neto): 3024, 2931, 1601, 1493, 1452 cm⁻¹
- *Clorhidrato de N*-Pentil-3-fenilpropilamina (Intermedio N° 1-50)
50 IR (KBr): 3027, 2955, 2870, 2780, 2492, 2413 cm⁻¹
P.f.: 230,0-238,0°C
- *Clorhidrato de N*-Acetil-*N'*-[2-(1-adamantil)etil]etilendiamina (Intermedio N° 1-51)
55 IR (KBr): 2897, 2845, 2361, 1826, 1707, 1567 m⁻¹
P.f.: 245,0-247,0°C
- *Clorhidrato de N*-Isopentil-3,3,3-trifluoropropilamina (Intermedio N° 1-52)
60 IR (KBr): 2961, 2800, 1253, 1173 m⁻¹
P.f.: 288°C o superior
- *Clorhidrato de N*-[2-(1-adamantil)etil]-2,2,2-trifluoroetilamina (Intermedio N° 1-53)
65 IR (KBr): 2904, 2849, 1273, 1233, 1176, 1145 m⁻¹
P.f.: 263,0-265,0°C

ES 2 339 141 T3

- *Clorhidrato de 3-ciclohexil-N-propilpropilamina (Intermedio N° 1-54)*

IR (KBr): 2924, 2854, 2779 cm^{-1}

P.f.: 234,6-235,4°C

- *N'-[3-(1-adamantil)propil]-N-(t-butoxicarbonil)-N-metiletilendiamina (Intermedio N° 1-55)*

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,99-1,10 (m, 2H), 1,32-1,52 (m, 17H), 1,55-1,65 (m, 4H), 1,70 (d, J = 11,8 Hz, 3H), 1,93 (s, 3H), 2,58 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,77 (br, 2H), 2,91 (s, 3H), 3,33 (br, 2H).

Ejemplo de preparación 2

- *4-(3-Aminopropil)piridina (producto intermedio N° 2-1)*

Se mezcló N-[3-(4-piridil)propil]-ftalimida (67,1 g, 252 mmoles) con metanol (504 ml) e hidracina monohidratada (18,3 ml, 378 mmoles), y la mezcla se mantuvo a reflujo durante tres horas. La mezcla de reacción se dejó reposar, y luego se filtró una sustancia insoluble, y las aguas de filtrado se concentraron a presión reducida. Se añadieron al residuo cloroformo (1 l), y una disolución acuosa de hidróxido sódico 4 N (500 ml), se separaron las capas, y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y luego se destiló a presión reducida, para proporcionar 20,5 g (60%) del compuesto del título como una sustancia oleosa incolora.

IR (puro): 3362, 2933, 1603 cm^{-1} .

P.e.: 76,0-79,0°C /40 Pa.

Los siguientes compuestos se obtuvieron mediante un procedimiento similar al del Ejemplo de preparación 2.

- *3-(4-Piridil)-2-propenilamina (producto intermedio 2-2)*

IR (neto): 3280, 3024, 1599 cm^{-1}

- *2-(4-Piridiloxi)etilamina (producto intermedio 2-3)*

IR (KBr): 3298, 3102, 1610, 1216, 1049 cm^{-1}

P.f.: 108,0-111,5°C

- *3-(4-Quinolil)-2-propenilamina (producto intermedio 2-4)*

IR (neto): 3270, 2944, 1585, 1568, 1508 cm^{-1} .

Ejemplo de preparación 3

- *2-(1-Adamantil)-N-metiletilamina (producto intermedio 3-1)*

Una disolución de N-metilamida del ácido 1-adamantanoacético (1,54 g, 7,45 mmol) en tetrahidrofurano (15,0 ml) se añadió gota a gota a una disolución de hidruro de aluminio y litio (569 mg, 15,0 mmol) en dietil éter (34,0 ml) enfriado con hielo durante cinco minutos. La mezcla se mantuvo a reflujo durante seis horas y a continuación se agitó de nuevo bajo enfriamiento con hielo. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción para tratar el exceso de hidruro de aluminio y litio, y a continuación la totalidad se extrajo con ácido clorhídrico 1 N (50 ml) dos veces. Se añadió al extracto una disolución acuosa de hidróxido de sodio 4 N para basificarlo, y la totalidad se extrajo con dietil éter (80 ml). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (60 ml) y se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 890 mg (66%) del compuesto del título.

IR (neto): 2902, 2845, 1449 cm^{-1}

Los siguientes compuestos se obtuvieron mediante un procedimiento similar al del Ejemplo de preparación 3. Los compuestos podrían convertirse también en los correspondientes clorhidratos con una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo.

- *Clorhidrato de 2-(1-Adamantil)-N-etiletilamina (producto intermedio 3-2)*

IR (KBr): 2896, 2847, 2753, 2468, 1610 cm^{-1}

P.f.: 230-245°C

ES 2 339 141 T3

- *N*-Metil-3-(4-piridil)propilamina (producto intermedio 3-3)
IR (neto): 3292, 2934, 1602 cm⁻¹
- 5 • *Clorhidrato de 1-adamantil-N-propilmetilamina* (producto intermedio 3-4)
IR (KBr): 2905, 1584, 1451 cm⁻¹
P.f.: 340°C
- 10 • *Clorhidrato de 2-(1-adamantil)-N-metiletilamina* (producto intermedio 3-5)
IR (KBr): 3422, 2900, 2846, 2676, 2450, 1630 cm⁻¹
P.f.: 200-220°C
- 15 • *Clorhidrato de 3-(1-adamantil)-N-propilpropilamina* (producto intermedio 3-6)
IR (KBr): 2899, 2467, 1449 cm⁻¹
P.f.: 159,5-162,0°C
- 20 • *Clorhidrato de 1-adamantil-N-pentilmetilamina* (producto intermedio 3-7)
IR (KBr): 2916, 2603, 2509, 2418, 1477 cm⁻¹
P.f.: 170-235°C
- 25 • *Clorhidrato de N-[3-(1-Adamantil)propil]pentilamina* (producto intermedio 3-8)
IR (KBr): 2901, 2847, 1466, 1453 cm⁻¹
P.f.: 199-224°C
- 30 • *Clorhidrato de N-[2-(1-adamantil)etil]-4,4,4-trifluorobutilamina* (producto intermedio 3-9)
IR (KBr): 3422, 2908, 2852, 2770, 2518, 1452, 1255, 1148 cm⁻¹
P.f.: 243-274°C
- 35 • *N-[2-(1-Adamantil)etil]-5,5,5-trifluoropentilamina* (producto intermedio 3-10)
IR (neto): 2903, 2846, 1450, 1255, 1142 cm⁻¹
- 40 • *Clorhidrato de N-[3-(1-adamantil)propil]butilamina* (producto intermedio 3-11)
IR (KBr): 2904, 2847, 2756, 1453 cm⁻¹
P.f.: 275,0-276,8°C
- 45 • *Clorhidrato de 3-(1-adamantil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propilamina* (producto intermedio 3-12)
IR (KBr): 2902, 2850, 2739, 1274, 1258, 1176, 1139 cm⁻¹
P.f.: 262,0-268,0°C
- 50 • *Clorhidrato de 4-(1-adamantil)-N-etilbutilamina* (producto intermedio 3-13)
IR (KBr): 2901, 2847, 2457, 1451 cm⁻¹
P.f.: 224-230°C
- 55 • *Clorhidrato de 4-(1-Adamantil)-N-propilbutilamina* (producto intermedio 3-14)
IR (KBr): 2899, 2848, 2751, 2410, 1451 cm⁻¹
P.f.: 234-249°C
- 60 • *Diclorhidrato de N-(1-adamantil)-N'-propiletilendiamina* (producto intermedio 3-15)
IR (KBr): 2927, 2719, 2508, 2429, 1471 cm⁻¹
P.f.: 288,5-289,5°C.
- 65

ES 2 339 141 T3

Ejemplo de preparación 4

• Clorhidrato de 3-[N-[2-(1-adamantil)etil]amino]propionato de t-butilo (producto intermedio 4-1)

Se disolvió clorhidrato de 2-(1-adamantil)etilamina (1,0 g, 4,6 mmol) en etanol (10 ml), y se añadieron a la disolución trietilamina (0,65 ml, 4,6 mmol) y acrilato de t-butilo (0,75 ml, 5,1 mmol) con enfriamiento de hielo. A continuación, se aumentó la temperatura hasta temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron al residuo una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (30 ml) y acetato de etilo (50 ml), y se separaron las capas. La capa de acetato de etilo se lavó con agua (50 ml) y sucesivamente con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml) y se secó con sulfato de magnesio anhidro. La capa de acetato de etilo se concentró a presión reducida, y el concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. La sustancia aceitosa resultante (0,50 g, 1,6 mmol) se disolvió en dietil éter (20 ml), y una disolución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (1,0 ml, 4,0 mmol) se añadió a lo anterior para precipitar un sólido. Este sólido se eliminó por filtración con dietil éter para dar 0,33 g (23%) del compuesto del título.

IR (KBr): 2902, 2846, 1733, 1166 cm^{-1}

P.f.: 210°C

Los siguientes compuestos se obtuvieron mediante un procedimiento similar al del Ejemplo de preparación 4. Los compuestos de los títulos no siempre se aislaron en forma de clorhidrato.

• Clorhidrato de 3-[N-(2-ciclohexiletil)amino]propionato de metilo (producto intermedio 4-2)

IR (KBr): 2924, 2853, 2792, 1736, 1455, 1439 cm^{-1}

P.f.: 185,0-187,5°C

• 3-[N-(2-Ciclohexiletil)amino]propionato de t-butilo (producto intermedio 4-3)

IR (neto): 2977, 2922, 2850, 1728, 1449 cm^{-1}

• Clorhidrato de 3-[N-[3-(4-piridil)propil]amino] propionato de t-butilo (producto intermedio 4-4)

IR (neto): 3322, 2977, 2933, 1724, 1602, 1367, 1153 cm^{-1} .

Ejemplo de producción 5

• Ácido-5-(4-piridil)valérico (producto intermedio 5-1)

Se añadió N,N-dimetilformamida (17 ml) a una mezcla de bromuro de (benciloxicarbonilmetil)trifenilfosfonio (4,60 g, 9,36 mmol) y oxalato de β -(4-piridil)acroleína (1,90 g, 8,51 mmol), y la totalidad se agitó con enfriamiento de hielo. Se añadió carbonato de potasio (4,70 g, 34,0 mmol) a lo anterior, y se aumentó la temperatura hasta temperatura ambiente. La totalidad se agitó durante la noche, a continuación se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó sucesivamente con agua (100 ml) dos veces y con salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, y el acetato de etilo se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 2,29 g (cuantitativamente) del éster 2,4-dieno bencílico del ácido 5-(4-piridil)valérico como una sustancia aceitosa de color amarillo claro.

A continuación, se añadieron metanol (42 ml) y ácido acético (1,0 ml, 18 mmol) al éster 2,4-dieno bencílico del ácido 5-(4-piridil)valérico (2,25 g, 8,48 mmol), y se burbujó nitrógeno gaseoso a través de la mezcla durante diez minutos. Se añadió hidróxido de paladio sobre carbón (cantidad catalítica) a la mezcla, y la totalidad se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la materia insoluble mediante Celite, 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 tres horas. Los cristales se separaron por filtración para dar 1,00 g (66%) del compuesto del título como cristales amarillo claro.

IR (KBr): 2943, 1719, 1636, 1605 cm^{-1}

P.f.: 155,0-180,0°C.

ES 2 339 141 T3

Ejemplo de preparación 6

• Clorhidrato de 3-[*N*-(2-Ciclohexiletil)amino]propionamida (producto intermedio 6-1)

Se añadió ácido trifluoroacético (6 ml) a 3-[*N*-(2-ciclohexiletil) amino]propionato de *t*-butilo (producto intermedio 4-3, 2,0 g, 7,8 mmol) con enfriamiento de hielo. La mezcla se agitó durante la noche, y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadió al residuo una disolución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo, y la totalidad se concentró a presión reducida, y a continuación los cristales resultantes se separaron por filtración con dietil éter para dar 1,5 g (96%) de clorhidrato del ácido 3-[*N*-(2-ciclohexiletil)amino]propiónico.

A continuación, se añadió tetrahidrofurano (8 ml) al clorhidrato del ácido 3-[*N*-(2-ciclohexiletil)amino]propiónico (1,0 g, 4,2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla carbonato de di-*t*-butilo (1,1 g, 5,1 mmol) y trietilamina (1,3 ml, 9,3 mmol), y la totalidad se agitó durante la noche, y a continuación se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa de ácido cítrico al 5% (10 ml). La totalidad se extrajo con cloroformo (60 ml), y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada (20 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 0,79 g (62%) de ácido 3-[*N*-(*t*-butoxicarbonil)-*N*-(2-ciclohexiletil) amino]propiónico como una sustancia aceitosa incolora.

A continuación, se añadió tetrahidrofurano anhidro (7 ml) a ácido 3-[*N*-(*t*-butoxicarbonil)-*N*-(2-ciclohexiletil)amino]propiónico (0,59 g, 2,0 mmol), y la mezcla se agitó a -78°C. Se añadieron a la mezcla *N*-metilmorfolino (0,22 ml, 2,0 mmol) y a continuación una disolución de cloroformato de isobutilo (0,38 ml, 2,9 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). Después de una hora, se añadió a lo anterior una disolución acuosa de amoníaco al 28% (6,0 ml, 9,8 mmol), y la totalidad se agitó durante 1,5 horas. Se añadió cloroformo (50 ml) a la mezcla de reacción, se aumentó la temperatura hasta temperatura ambiente, y la totalidad se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml) y salmuera saturada (20 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 0,34 g (58%) de 3-[*N*-(*t*-butoxicarbonil)-*N*-(2-ciclohexiletil)amino] propionamida como cristales incoloros.

A continuación, se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (3,1 ml) a 3-[*N*-(*t*-butoxicarbonil)-*N*-(2-ciclohexiletil) amino] propionamida (0,37 g, 1,2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió diisopropil éter al sólido resultante, y el sólido se separó por filtración para dar 0,30 g (cuantitativamente) del compuesto del título como cristales incoloros.

IR (KBr): 3386, 3196, 2921, 2852, 2808, 1705, 1656, 1452 cm⁻¹

P.f.: 165,0°C.

Ejemplo de preparación 7

• Di-5-hexenilamina (producto intermedio 7-1)

Se añadió *N,N*-dimetilformamida (28 ml) a 3-aminopropionitrilo (0,98 g, 14 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla 6-bromo-1-hexeno (5,0 g, 31 mmol), yoduro de sodio (11 g, 73 mmol) y carbonato de potasio (5,8 g, 42 mmol), y la totalidad se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con dietil éter (100 ml), y la totalidad se lavó sucesivamente con agua (100 ml, dos veces) y salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 2,2 g (66%) de 3-(di-5-hexenil)aminopropionitrilo como una sustancia aceitosa incolora.

A continuación, se añadieron etanol (8,6 ml) e hidróxido de potasio (0,85 g, 13 mmol) a 3-(di-5-hexenil)aminopropionitrilo (2,0 g, 8,6 mmol), y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 7,5 horas. La mezcla de reacción se dejó reposar, y a continuación se añadieron agua (150 ml) y cloroformo (150 ml) a la mezcla de reacción. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica para dar 0,32 g (21%) del compuesto del título como una sustancia aceitosa de color amarillo claro.

IR (neto): 3076, 2976, 2928, 2856, 1679, 1640 cm⁻¹

El siguiente compuesto se obtuvo mediante un procedimiento similar al del Ejemplo de preparación 7.

• Di-7-octenilamina (producto intermedio 7-2)

IR (neto): 3075, 2976, 2926, 2854, 1640 cm⁻¹.

ES 2 339 141 T3

Ejemplo de preparación 8

• Clorhidrato de *N*-[2-(1-adamantiloxi)etil]propilamina (producto intermedio 8-1)

5 Se mezcló 2-(propilamino)etanol (2,4 g, 23 mmol) con 1-bromoadamantano (0,50 g, 2,3 mmol) y trietilamina (0,32 ml, 2,3 mmol), y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 100°C durante dos horas, a 130°C durante cinco horas y a 150°C durante tres horas. La mezcla de reacción se dejó reposar, a continuación se añadió acetato de etilo (50 ml) a la mezcla de reacción, y la totalidad se lavó sucesivamente con agua (50 ml) dos veces y salmuera saturada (30 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante
10 cromatografía en columna de gel de sílice, se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (2 ml) a la sustancia separada, y la totalidad se concentró a presión reducida. Los cristales resultantes se separaron por filtración con acetato de etilo para dar 0,16 g (25%) del compuesto del título como cristales incoloros.

IR (KBr): 3544, 2907, 2502, 1584 cm⁻¹

P.f.: 232,0-232,7°C.

Ejemplo de preparación 9

• *N*-(1-adamantil)amida del ácido 2-propilaminoacético (producto intermedio 9-1)

Se añadió etanol (36 ml) a ácido bromoacético (5,00 g, 36,0 mmol), y la mezcla se agitó con enfriamiento de agua-hielo. Se añadió propilamina (14,8 ml, 180 mmol) a la mezcla durante un minuto y a continuación la totalidad se agitó
25 a una temperatura externa de 80°C durante 2,5 horas. Se añadió a lo anterior una disolución acuosa de hidróxido de sodio 4 N (27 ml), y la totalidad se concentró a presión reducida. A continuación, se añadieron al concentrado agua (27 ml) y tetrahidrofurano (30 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Una disolución de carbonato de di-*t*-butilo (9,43 g, 43,2 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se añadió a la mezcla, y tras 15 minutos, se añadió a la mezcla de reacción ácido cítrico monohidrato para acidificarla débilmente. La totalidad se extrajo con acetato de etilo (150 ml),
30 y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (100 ml) y salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 5,06 g (65%) de ácido 2-[*N*-(*t*-butoxicarbonil)-*N*-propilamino]acético como un sólido incoloro.

A continuación, se añadió cloruro de metileno (208 ml) a una mezcla de ácido 2-[*N*-(*t*-butoxicarbonil)-*N*-propilamino]acético (4,52 g, 20,8 mmol) y 1-adamantanoamina (3,46 g, 22,9 mmol), y la totalidad se agitó a temperatura ambiente. A lo anterior se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (7,25 ml, 41,6 mmol) y a continuación hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (8,71 g, 22,9 mmol) a lo anterior, y la totalidad se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 7,88 g (cuantitativamente) de *N*-(1-adamantil)amida del ácido 2-[*N'*-(*t*-butoxicarbonil)-*N'*-propilamino]acético como una sustancia aceitosa incolora. La sustancia aceitosa obtenida solidificó a temperatura ambiente.

A continuación, se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (55 ml, 0,22 mol) a ácido 2-[*N'*-(*t*-butoxicarbonil)-*N'*-propilamino]acético *N*-(1-adamantil)amida (7,68 g, 21,9 mmol), y la mezcla se agitó a
45 temperatura ambiente durante una hora. Los cristales resultantes se separaron por filtración con acetato de etilo y se lavaron con acetato de etilo para dar 5,97 g (95%) del compuesto del título como cristales incoloros.

IR (KBr): 3272, 2906, 2848, 2589, 1676, 1562 cm⁻¹

P.f.: 278,0-279,2°C.

Ejemplo de preparación 10

• *N*-(*t*-Butoxicarbonil)-2-(4-piridiloxi)etilamina (producto intermedio 10-1)

Se añadieron dicarbonato de di-*t*-butilo (380 mg, 1,74 mmol) y trietilamina (240 µl 1,74 mmol) a una disolución del producto intermedio 2-4 (200 mg, 1,45 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) con enfriamiento de hielo, se aumentó la temperatura hasta temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 25 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida desde la mezcla de reacción, y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con cloroformo (50 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 70 mg (20,2%) del compuesto del título.

IR (neto): 3230, 2976, 1706, 1596 cm⁻¹.

ES 2 339 141 T3

Ejemplo de preparación 11

• *(RS)*-2-Metil-3-(4-piridil)propilamina (producto intermedio 11-1)

5 Se añadió *N,N*-dimetilformamida (143 ml) a hidruro de sodio (5,36 g, 134 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó con enfriamiento de hielo. Una disolución de metilmalonato de dietilo (11,7 g, 67,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) se añadió gota a gota a la mezcla durante cinco minutos, tras diez minutos, se añadió a lo anterior clorhidrato de 4-cloropicolilo (10,0 g, 61,0 mmol) poco a poco durante cinco minutos, y se aumentó la temperatura hasta temperatura ambiente. Después de una hora, se añadió a la mezcla de reacción una disolución
10 acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (500 ml), y la totalidad se extrajo con dietil éter (400 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera saturada (50 ml) y se secó con sulfato de magnesio. La capa orgánica se concentró a presión reducida para dar 17,2 g (cuantitativamente, conteniendo aceite de hidruro de sodio) de 2-metil-2-(4-piridilmetil)malonato de dietilo como una sustancia aceitosa de color marrón.

15 A continuación, se añadió ácido clorhídrico 6 N (96,8 ml, 581 mmol) a 2-metil-2-(4-piridilmetil)malonato de dietilo (17,2 g, 64,6 mmol), y la mezcla se mantuvo a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se dejó reposar, a continuación se lavó con hexano (100 ml) para eliminar el aceite de hidruro de sodio contenido en el 2-metil-2-(4-piridilmetil)malonato de dietilo, y se concentró a presión reducida. Los cristales resultantes se separaron por filtración con acetato de etilo para dar 10,7 g (82%) de ácido 2-metil-3-(4-piridil)propiónico como cristales rosa claro.

20 A continuación, se añadieron cloroformo (8 ml), cloruro de tionilo (2,2 ml, 30,6 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (una gota) a ácido 2-metil-3-(4-piridil) propiónico (1,69 g, 10,2 mmol), y la mezcla se mantuvo a reflujo con agitación durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió cloroformo (8 ml) al concentrado, y la mezcla se añadió lentamente a una disolución acuosa de amoníaco al 28% agitando con enfriamiento de hielo.
25 Después de diez minutos, se aumentó la temperatura hasta temperatura ambiente, y la totalidad se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió al concentrado acetato de etilo (100 ml), y la materia insoluble resultante se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, y los cristales resultantes se separaron por filtración con dietil éter para dar 0,72 g (43%) de 2-metil-3-(4-piridil) propionamida como cristales amarillo claro.

30 A continuación, se añadió dietil éter anhidro (20 ml) a hidruro de aluminio y litio (0,45 g, 12 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó con enfriamiento de hielo. Se añadió una disolución de 2-metil-3-(4-piridil) propionamida (0,68 g, 4,1 mmol) en cloruro de metileno anhidro (20 ml) gota a gota a la mezcla durante cinco minutos, se aumentó la temperatura hasta temperatura ambiente, y la totalidad se agitó durante la noche. La mezcla de reacción
35 se enfrió con hielo de nuevo, se añadió acetato de etilo (5 ml) lentamente a la mezcla de reacción, y a continuación se añadió a lo anterior una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N primero lentamente (100 ml en total). La totalidad se extrajo con cloroformo (100 ml), y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar 0,56 g (90%) del compuesto del título como una sustancia aceitosa de color amarillo claro.

40 IR (neto): 3293, 2957, 2925, 1602 cm⁻¹

Los siguientes compuestos se obtuvieron mediante un procedimiento similar al del Ejemplo de preparación 11. Las sustancias ópticamente activas se pueden obtener mediante resolución óptica con un ácido ópticamente activo.

45 • *2*-(4-Piridilmetil)butilamina (producto intermedio 11-2)

IR (neto): 3296, 3025, 2960, 2874, 1602 cm⁻¹

• *2-Bencil-3*-(4-piridil)propilamina (producto intermedio 11-3)

50 IR (neto): 3296, 3062, 3025, 1602 cm⁻¹

• *2,2-Bis*(4-piridilmetil)etilamina (producto intermedio 11-4)

55 IR (neto): 3290, 3026, 2924, 1602, 1557 cm⁻¹

• *(-)*-2-Metil-3-(4-piridil)propilamina (producto intermedio 11-5)

IR (neto): 3362, 3301, 2958, 1603 cm⁻¹

60 [α]_D²⁰: -10,6° (MeOH, C 1,0)

• *(+)*-2-Metil-3-(4-piridil)propilamina (producto intermedio 11-6)

IR (neto): 3362, 3294, 2958, 1603 cm⁻¹

65 [α]_D²⁰: +9,9° (MeOH, C 1,0).

ES 2 339 141 T3

Ejemplo de preparación 12

• 3-(4-Quinolil)propilamina (producto intermedio 12-1)

5 Se añadió una cantidad catalítica de paladio sobre carbón al 10% a una disolución de 3-(4-quinolil)-2-propenilamina (producto intermedio 2-4) (188 mg, 1,02 mmol) obtenida en el Ejemplo de preparación 2 en metanol (3 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró con Celite, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml). Se añadió una
10 disolución acuosa de hidróxido de sodio 4 N (30 ml) a la capa acuosa, la totalidad se extrajo con cloroformo (100 ml), y la capa orgánica obtenida se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 145 mg (76,3%) del compuesto del título.

IR (neto): 3350, 2938, 1591, 1510 cm^{-1} .

15

Ejemplo de preparación 13

• 3-(4-Piridil)butilamina (producto intermedio 13-1)

20

Se añadió *N,N*-dimetilformamida (33 ml) a una mezcla de 4-acetilpiridina (2,00 g, 16,5 mmol) y bromuro de (benciloxycarbonil) metiltrifenilfosfonio (8,94 g, 18,2 mmol), y la totalidad se agitó con enfriamiento de hielo. Se añadió carbonato de potasio (9,12 g, 66,0 mmol) a lo anterior, se aumentó la temperatura externa hasta 70°C, y la totalidad se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con dietil éter (100 ml), y la totalidad se lavó
25 sucesivamente con agua (100 ml, dos veces) y salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1,77 g (42%: mezcla de forma *E* y forma *Z*) de 3-(4-piridil)-2-butenato de bencilo como una sustancia aceitosa de color amarillo claro.

30 A continuación, se añadieron metanol (31 ml) y ácido acético (0,71 ml, 12,4 mmol) a 3-(4-piridil)-2-butenato de bencilo (1,75 g, 6,20 mmol), y se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió a la mezcla una cantidad catalítica de paladio sobre carbón al 10%, y la totalidad se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la materia insoluble, y el filtrado se concentró a presión reducida. Los cristales resultantes se separaron por filtración con acetona para dar 0,61 g (60%)
35 de ácido 3-(4-piridil)butírico como cristales amarillo claro.

A continuación, se añadieron cloroformo (5 ml), cloruro de tionilo (0,80 ml, 11 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (una gota) a ácido 3-(4-piridil)butírico (0,60 g, 3,6 mmol), y la mezcla se mantuvo a reflujo con agitación durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió cloroformo (5 ml) al concentrado, y la
40 totalidad se añadió lentamente a una disolución de amoniaco saturado/tetrahidrofurano (5 ml) agitada con enfriamiento de hielo. Tras 2,5 horas, se filtró la materia insoluble, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 0,34 g de una mezcla de 3-(4-piridil)butiramida y su óxido de olefina como cristales amarillo claro.

45 A continuación, se añadió éter anhidro (8 ml) a hidruro de aluminio y litio (0,16 g, 4,2 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó con enfriamiento de hielo. Se añadió gota a gota a la mezcla una disolución de 3-(4-piridil)butiramida (0,22 g, 1,4 mmol) en cloruro de metileno anhidro (8 ml) durante dos minutos, se aumentó la temperatura hasta temperatura ambiente, y la totalidad se agitó durante la noche. Se añadieron a la mezcla de reacción acetato de etilo (1 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (20 ml), y la totalidad se extrajo
50 con cloroformo (50 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 0,15 g (75%) del compuesto del título como una sustancia aceitosa de color amarillo claro.

IR (neto): 3350, 2963, 2873, 1601 cm^{-1} .

55

Ejemplo de preparación 14

• *N*-(4-Piridil)etilendiamina (producto intermedio 14-1)

60

Se añadió etilendiamina (10,4 ml, 155 mmol) a clorhidrato de 4-bromopiridina (3,00 g, 15,5 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 1,5 horas. La temperatura se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió carbonato de potasio (8,57 g, 62,0 mmol) a la mezcla de reacción, y la totalidad se agitó durante 10 minutos. A continuación, el sólido se separó por filtración y se lavó sucesivamente con tolueno y 2-propanol. El filtrado se
65 concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica, y el sólido resultante se separó por filtración con diisopropil éter para dar 1,63 g (77%) del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

ES 2 339 141 T3

IR (KBr): 3320, 3240, 3028, 2930, 1615 cm^{-1}

P.f.: 114,0-116,5°C.

Ejemplo de preparación 15

• 4-(3-Aminobutil)piridina (producto intermedio 15-1)

Se añadió *N,N*-dimetilformamida anhidra a hidruro de sodio (2,81 g, 70,3 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó con enfriamiento de agua-hielo. Se añadió gota a gota a la mezcla una disolución de acetoacetato de *t*-butilo (6,33 g, 40,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) durante 10 minutos, 10 minutos después, se añadió a lo anterior clorhidrato de 4-(clorometil) piridina (5,00 g, 30,5 mmol) poco a poco bajo una corriente de nitrógeno durante tres minutos, y se aumentó la temperatura hasta temperatura ambiente. Tras dos horas, se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (150 ml), y la totalidad se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (100 ml) y salmuera saturada (50 ml) y se secó con sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1,34 g (18%) de 2-acetil-3-(4-piridil)propionato de etilo como una sustancia aceitosa de color amarillo claro.

A continuación, se añadió ácido clorhídrico 6 N (8 ml) a 2-acetil-3-(4-piridil)propionato de etilo (1,20 g, 4,81 mmol), y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió al concentrado 2-propanol (10 ml), y la totalidad se concentró a presión reducida de nuevo. Se añadió acetato de etilo al sólido resultante, y el sólido se separó por filtración para dar 0,79 g (89%) de 4-(4-piridil)-2-butanona como un sólido amarillo claro.

A continuación, se añadieron agua (12 ml) y tetrahidrofurano (1,2 ml) a 4-(4-piridil)-2-butanona (736 mg, 3,96 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla carbonato de sodio (483 mg, 4,56 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (358 mg, 5,15 mmol), y la totalidad se agitó durante 1,5 horas y a continuación se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Se añadió a lo anterior hidrogenocarbonato de sodio, las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada (10 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se añadió ciclohexano a los cristales resultantes, y los cristales se separaron por filtración para dar 584 mg (90%) de 4-(4-piridil)-2-butanona oxima como cristales amarillo claro.

A continuación, se añadió éter anhidro (19 ml) a hidruro de aluminio y litio (257 mg, 6,77 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó con enfriamiento de hielo. Se añadió gota a gota a la mezcla una disolución de 4-(4-piridil)-2-butanona oxima (556 mg, 3,38 mmol) en éter (15 ml) durante siete minutos, a continuación se aumentó la temperatura hasta temperatura ambiente, y la totalidad se mantuvo a reflujo durante la noche. A continuación, la totalidad se mantuvo a reflujo durante dos días y a continuación se agitó con enfriamiento de hielo. Se añadió acetato de etilo lentamente a la mezcla de reacción, y a continuación se añadió a lo anterior una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (primero lentamente, en total 20 ml). Se añadió a lo anterior cloroformo (80 ml), y se filtró la materia insoluble con Celite. Las capas se separaron, y la capa de cloroformo se concentró a presión reducida. El residuo se combinó con la capa acuosa, se añadió a lo anterior tetrahidrofurano (20 ml), y la totalidad se agitó a temperatura ambiente. Se añadió a lo anterior carbonato de di-*t*-butilo (1,48 g, 6,78 mmol), y la totalidad se agitó durante la noche. La totalidad se extrajo con cloroformo (50 ml), y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Se añadieron al residuo una disolución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (3 ml) y etanol (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de tres horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo, cloroformo (5 ml), metanol (5 ml) y trietilamina (1 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica para dar 161 mg (32%) del compuesto del título como una sustancia aceitosa de color marrón.

IR (neto): 3354, 3280, 2958, 2925, 2866, 1602 cm^{-1}

Los siguientes compuestos se obtuvieron mediante un procedimiento similar al del Ejemplo de preparación 15.

• 1,2-Dimetil-3-(4-piridil)propilamina (producto intermedio 15-2)

IR (neto): 3360, 3287, 2963, 2930, 2876, 1602 cm^{-1}

• Etil-3-(4-piridil)propilamina (producto intermedio 15-3)

IR (neto): 3357, 2963, 2934, 2875, 1605 cm^{-1} .

ES 2 339 141 T3

Ejemplo de preparación 16

• 2,2-Dimetil-3-(4-piridil)propilamina (producto intermedio 16-1)

Una disolución de diisopropilamina (10,0 ml, 71,5 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se enfrió hasta -78°C bajo atmósfera de nitrógeno, y se añadió una disolución de butillitio 1,6 N en hexano gota a gota al anterior durante 10 minutos. La mezcla se enfrió con hielo-agua durante 20 minutos y a continuación se enfrió de nuevo hasta -78°C, y se añadió isobutironitrilo (3,03 ml, 33,3 mmol) gota a gota a la mezcla durante cinco minutos. A continuación, se añadió 4-piridinacarboxialdehído (3,18 ml, 33,3 mmol) gota a gota a lo anterior durante cinco minutos, y la totalidad se agitó durante una hora y 20 minutos. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción, y la totalidad se extrajo con acetato de etilo (200 ml) usando un equipo extractor en continuo durante tres días. La capa orgánica obtenida se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se separó por filtración con dietil éter para dar 4,20 g (71,6%) de 3-hidroxi-2,2-dimetil-3-(4-piridil)propionitrilo como un sólido incoloro.

Se añadió trietilamina (1,57 ml, 11,3 mmol) a una disolución de 3-hidroxi-2,2-dimetil-3-(4-piridil)propionitrilo (1,00 g, 5,67 mmol) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente. Adicionalmente, se añadió a la mezcla cloruro de p-toluenosulfonilo (1,30 g, 6,80 mmol), y la totalidad se calentó hasta 50°C con agitación durante tres días. La mezcla de reacción se dejó reposar y a continuación se concentró a presión reducida, y el concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 699 mg (37,4%) de 2,2-dimetil-3-(4-piridil)-3-(p-tolilsulfonilo)propionitrilo como un sólido amarillo claro.

Se añadió dietil éter anhidro (10 ml) gota a gota a hidruro de aluminio y litio (345 mg, 9,10 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y enfriamiento con hielo-agua. A continuación, se añadió gota a gota a la mezcla una disolución de 2,2-dimetil-3-(4-piridil)-3-(p-tolilsulfonilo)propionitrilo (600 mg, 1,82 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La totalidad se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y agua (324 μ l), se añadieron sucesivamente a la mezcla de reacción una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 15% (324 μ l) y agua (972 μ l) con agitación vigorosa y con enfriamiento de hielo-agua. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (83,0 mg, 0,505 mmol, 28%) como una sustancia aceitosa de color amarillo claro.

IR (neto): 3290, 3074, 2960, 1652, 1602, 1417 cm^{-1} .

Ejemplo de preparación 17

• (RS)-2-Metil-3-(4-piridil)propanol (producto intermedio 17-1)

El ácido 2-metil-3-(4-piridil)propiónico (136 g, 0,676 mol) obtenido mediante el procedimiento sintético del Ejemplo de preparación 11 se disolvió en tetrahidrofurano (1500 ml), y se añadió borohidruro de sodio (56,2 g, 1,49 mol) a la disolución con enfriamiento de hielo-agua. Tras 30 minutos, se añadió gota a gota a la mezcla una mezcla líquida de yodo (85,8 g, 0,338 mol) y tetrahidrofurano (500 ml) con enfriamiento de hielo-agua, y se aumentó la temperatura hasta temperatura ambiente. Dos horas después, la mezcla de reacción se enfrió con hielo-agua, y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml). A lo anterior se añadieron una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (900 ml) y agua (400 ml), y la totalidad se extrajo con cloroformo (1 litro x 2). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 0,01% (1 litro) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (500 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar 127,1 g (cuantitativamente) del compuesto del título como una sustancia aceitosa de color amarillo.

IR (neto): 3292, 2928, 1606, 1558, 1419 cm^{-1} .

Ejemplo de preparación 18

• 3-(t-Butildifenilsililo)-3-(4-piridil)propilamina (producto intermedio 18-1)

Se añadió gota a gota diisopropilamina (1,98 g, 19,6 mmol) a una disolución de a butillitio/disolución de hexano (10,5 ml, 16,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) at -80°C durante cinco minutos, la temperatura aumentó hasta 0°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta -80°C de nuevo, a continuación se añadió gota a gota acetoneitrilo (573 mg, 14,0 mmol) a la mezcla durante siete minutos, y 20 minutos después, se añadió gota a gota a lo anterior 4-piridinacarboxialdehído (758 mg, 7,08 mmol) durante 10 minutos. 50 minutos después, se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml), y la temperatura se aumentó hasta temperatura ambiente. La totalidad se extrajo en continuo (acetato de etilo y agua) durante cuatro días. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 3-hidroxi-3-(4-piridil)propionitrilo (666 mg, cristales incoloros, 63,5%).

ES 2 339 141 T3

A continuación, se añadieron imidazol (4,60 g, 67,5 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (30 ml) al 3-hidroxi-3-(4-piridil)propionitrilo obtenido (1,00 g, 6,75 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla *t*-butildifenilclorosilano (2,23 g, 8,10 mmol), y la totalidad se agitó durante un día con agitación adicional a una temperatura externa de 50°C durante tres horas. Se añadieron a la mezcla de reacción acetato de etilo (50 ml) y éter (50 ml), la totalidad se lavó sucesivamente con agua (20 ml) tres veces y salmuera saturada (30 ml), y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 2,58 g (98,9%) de 3-(*t*-butildifenilsiloxi)-3-(4-piridil)propionitrilo como una sustancia aceitosa incolora.

Se suspendió hidruro de aluminio y litio (299 mg, 7,87 mmol) en dietil éter anhidro (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, y se añadió una disolución del 3-(*t*-butildifenilsiloxi)-3-(4-piridil)propionitrilo obtenido (1,00 g, 2,59 mmol) en dietil éter anhidro (15 ml) gota a gota a la suspensión con enfriamiento de hielo y agitación durante ocho minutos. Se aumentó la temperatura hasta temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 75 minutos. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se añadió acetato de etilo (15 ml) a la mezcla de reacción, y se añadieron sucesivamente a lo anterior agua (0,28 ml), una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 15% (0,28 ml) y agua (0,85 ml). Se aumentó la temperatura hasta temperatura ambiente, y la totalidad se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se secó con sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (180,0 mg, sustancia aceitosa de color amarillo, 17,8%).

IR (neto): 3286, 3071, 2932, 2858, 1601, 1428 cm⁻¹

El siguiente compuesto se obtuvo mediante un procedimiento similar al del Ejemplo de preparación 18.

- 3-(*t*-Butildimetilsiloxi)-3-(4-piridil)propilamina (producto intermedio 18-2).

Ejemplo de preparación 19

- *N*-[2-(1-Adamantil)etil]-2-butilamina (producto intermedio 19-1)

Se añadieron dimetil sulfóxido (60 ml) y trietilamina (8,4 ml, 60 mmol) a 2-butiN-1-ol (3,0 ml, 40 ml), y la mezcla se agitó con enfriamiento de hielo-agua. Se añadió a la mezcla un complejo de trióxido de azufre-piridina (4,2 g, 26 mmol), tras 15 minutos, se añadió a lo anterior más complejo de trióxido de azufre-piridina (5,1 g, 32 mmol), y la totalidad se agitó durante 1,5 horas. Se añadió agua (40 ml) a la mezcla de reacción, y la totalidad se extrajo con cloruro de metileno (40 ml) dos veces. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N (30 ml) dos veces y agua (40 ml) dos veces y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 1,0 g (37%) de 2-butilal como una sustancia aceitosa de color marrón.

A continuación, clorhidrato de 2-(1-adamantil)etilamina (2,0 g, 9,3 mmol) se repartió entre cloroformo (30 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (40 ml), y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar 2-(1-adamantil)etilamina. Se añadieron metanol (15 ml) y trietilamina (2,6 ml, 19 mmol) a 2-(1-adamantil)etilamina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. A continuación, se añadió a la mezcla una disolución de 2-butilal (0,80 g, 12 mmol) obtenida mediante la reacción anteriormente mencionada en metanol (10 ml), y después de tres horas, se añadió a lo anterior borohidruro de sodio (1,9 g, 50 mmol) con enfriamiento de hielo-agua. Después de una hora, se añadió agua (40 ml) a la mezcla de reacción, y la totalidad se extrajo con cloroformo (60 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (40 ml) y se secó con sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 0,48 g (22%) del compuesto del título como una sustancia aceitosa de color marrón.

IR (neto): 3302, 2902, 2846, 2279, 2244 cm⁻¹.

[B] Preparación de los compuestos de la presente invención

Entre los compuestos sintetizados en los siguientes Ejemplos, se incluyen en el ámbito de la presente invención, los compuestos de urea, los compuestos de tiourea, los compuestos de carbamato y los compuestos de tiocarbamato que tienen un grupo adamantilo y un anillo de piridina, mientras que el resto no lo están.

Ejemplo 1

- 1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-pentil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-1)

Se añadió 1,1'-carbonildimidazol (427 mg, 2,63 mmol) a una disolución de 4-(3-aminopropil)piridina (producto intermedio 2-1) (285 mg, 2,09 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió a la mezcla clorhidrato de 2-(1-adamantil)-*N*-pentiletilamina (producto intermedio 1-1) (571 mg, 2,00 mmol), y la totalidad se mantuvo a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato

ES 2 339 141 T3

de etilo (50 ml), la totalidad se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el sólido precipitado se lavó con diisopropil éter y se separó por filtración para dar 606 mg (73%) del compuesto del título.

IR (KBr): 2900, 2845, 1618, 1534 cm^{-1}

P.f.: 124,0-124,7°C

Los siguientes compuestos se obtuvieron mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 1.

- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-pentil-3-[3-(4-piridil)-2-propenil]urea (compuesto n° 1-2)*

IR (neto): 3339, 2902, 2846, 1626, 1530 cm^{-1}

- *N-[3-(4-Piridil)propil]-1-piperidinacarboxamida (compuesto n° 1-3)*

IR (neto): 3339, 2934, 2854, 1621, 1538 cm^{-1}

- *N-[3-(4-Piridil)propil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-carboxamida (compuesto n° 1-4)*

IR (neto): 3337, 2922, 2858, 1624, 1537, 1414 cm^{-1}

- *N-[3-(4-Piridil)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxamida (compuesto n° 1-5)*

IR (KBr): 3342, 2925, 1614, 1543, 1489 cm^{-1}

P.f.: 76,0-79,0°C

- *N-[3-(4-Piridil)propil]-4-morfolinocarboxamida (compuesto n° 1-6)*

IR (KBr): 3347, 2968, 1626, 1546, 1115 cm^{-1}

P.f.: 94,0-98,0°C

- *N-[3-(4-Piridil)propil]-1-homopiperidinacarboxamida (compuesto n° 1-7)*

IR (neto): 3343, 2927, 1625, 1537 cm^{-1}

- *1,1-Diallil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-8)*

IR (neto): 3350, 2928, 1628, 1603, 1535 cm^{-1}

- *N-[3-(4-Piridil)propil]-2-decahidroisoquinolinacarboxamida (compuesto n° 1-9)*

IR (neto): 3343, 2855, 2622, 1621, 1539 cm^{-1}

- *1,1-Dibutil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-10)*

IR (neto): 3347, 2957, 2872, 1626, 1537 cm^{-1}

- *1,1-Dihexil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-11)*

IR (neto): 3348, 2928, 2857, 1626, 1532 cm^{-1}

- *1,1-Diisopentil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-12)*

IR (neto): 3344, 2955, 2869, 1626, 1533 cm^{-1}

- *1,1-Didecil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-13)*

IR (neto): 3346, 2925, 2854, 1626, 1537 cm^{-1}

- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-[2-(N-benciloxicarbonil-N-metilamino)etil]-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-14)*

IR (neto): 3360, 2902, 2846, 1772, 1699, 1634, 1532 cm^{-1}

ES 2 339 141 T3

- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-[2-(dimetilamino)etil]-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-15)*
 IR (KBr): 3322, 2900, 2845, 1621, 1526 cm⁻¹
 P.f.: 104,0-106,5°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-propil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-16)*
 IR (KBr): 3331, 2901, 2846, 1622, 1602, 1534 cm⁻¹
 P.f.: 99,0-103,0°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-(2-propinil)-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-17)*
 IR (KBr): 3322, 3204, 2899, 2845, 2112, 1626, 1605, 1543, 1444 cm⁻¹
 P.f.: 152,0-154,0°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-(2-metoxietil)-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-18)*
 IR (KBr): 3321, 2900, 2846, 1625, 1602, 1534, 1451 cm⁻¹
 P.f.: 101,5-104,5°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-ciclopropil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-19)*
 IR (KBr): 3365, 2900, 1633 cm⁻¹
 P.f.: 108,0-115,5°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-cianometil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-20)*
 IR (neto): 3350, 2903, 2247, 1644 cm⁻¹
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-ciclopentilmetil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-21)*
 IR (KBr): 3328, 2906, 2845, 1615, 1450 cm⁻¹
 P.f.: 155,0-158,0°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-ciclopropilmetil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-22)*
 IR (KBr): 3328, 2900, 2845, 1618, 1534 cm⁻¹
 P.f.: 123,0-125,0°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-allil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-23)*
 IR (KBr): 3329, 2900, 1625, 1538 cm⁻¹
 P.f.: 99,0-102,0°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[3-(4-piridil)propil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)urea (compuesto n° 1-24)*
 IR (KBr): 3310, 2900, 2847, 1622, 1543 cm⁻¹
 P.f.: 107,5-109,0°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-(2-butenil)-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-25)*
 IR (KBr): 3328, 2900, 1619 cm⁻¹
 P.f.: 89,5-93,5°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-[2-[N-(t-butoxicarbonil)-N-metilamino]etil]-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-26)*
 IR (neto): 3350, 2903, 2846, 1694, 1633, 1537 cm⁻¹

ES 2 339 141 T3

- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[3-(4-piridil)propil]-1-(2-tienil)metilurea (compuesto nº 1-27)*
 IR (KBr): 3328, 2900, 2845, 1626, 1544 cm⁻¹
 P.f.: 142,5-144,5°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-benciloxi-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-28)*
 IR (neto): 3444, 3350, 2902, 2846, 1666, 1517 cm⁻¹
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-hexil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-29)*
 IR (KBr): 3354, 2901, 2845, 1619, 1538 cm⁻¹
 P.f.: 119,5-121,5°C
- *1-(1-Adamantil)metil-1-propil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-30)*
 IR (neto): 3350, 2902, 1626 cm⁻¹
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-(3-metil-2-butenil)-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-31)*
 IR (KBr): 3358, 2900, 2845, 1622, 1526 cm⁻¹
 P.f.: 93,0-96,0°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-decil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-32)*
 IR (KBr): 3340, 2924, 2846, 1626, 1602, 1534 cm⁻¹
 P.f.: 75,0-76,0°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-(2-metil-2-propenil)-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-33)*
 IR (KBr): 3336, 2905, 2846, 1624, 1544 cm⁻¹
 P.f.: 108,0-109,0°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-cinnamil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-34)*
 IR (KBr): 3374, 2899, 2844, 1619, 1534 cm⁻¹
 P.f.: 130,0-134,5°C
- *1-[3-(1-Adamantil)propil]-1-propil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-35)*
 IR (neto): 3349, 2901, 1626, 1536 cm⁻¹
- *1-(1-Adamantil)metil-1-pentil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-36)*
 IR (neto): 3349, 2903, 1625, 1531 cm⁻¹
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-(2-metilthiazol-4-il)metil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-37)*
 IR (neto): 3337, 2901, 1632, 1536 cm⁻¹
- *1,1-Dipentil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-38)*
 IR (neto): 3347, 2929, 2859, 1626, 1537 cm⁻¹
- *Pentil-1-(2-piperidinoetil)-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-39)*
 IR (neto): 3350, 2933, 2856, 1640, 1533 cm⁻¹
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-metil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-40)*
 IR (KBr): 3334, 2901, 2846, 1626, 1604, 1534 cm⁻¹
 P.f.: 99,0-109,0°C

ES 2 339 141 T3

- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-etil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-41)*
IR (KBr): 3324, 2901, 2845, 1622, 1540 cm⁻¹
P.f.: 106,0-115,0°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-furfuril-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-42)*
IR (KBr): 3331, 2900, 2846, 1618, 1538 cm⁻¹
P.f.: 128,0-130,0°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-bencil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-43)*
IR (KBr): 3335, 2901, 2847, 1619, 1538 cm⁻¹
P.f.: 130,5-135,0°C
- *1-(2-Ciclohexiletil)-1-pentil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-44)*
IR (neto): 3345, 2923, 1625, 1603, 1531 cm⁻¹
- *Pentil-1-fenetil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-45)*
IR (neto): 3345, 3063, 2929, 1625, 1533 cm⁻¹
- *Butil-1-(2-ciclohexiletil)-3-(4-piridil)metilurea (compuesto nº 1-46)*
IR (neto): 3342, 2922, 2851, 1629, 1602, 1563, 1530, 1448 cm⁻¹
- *1-(2-Ciclohexiletil)-1,3-bis[(4-piridil)metil]urea (compuesto nº 1-47)*
IR (neto): 3337, 3029, 2922, 2850, 1633, 1602, 1534, 1445 cm⁻¹
- *1-(2-Ciclohexiletil)-3-(4-piridil)nietil-1-(2-tienil)metilurea (compuesto nº 1-48)*
IR (neto): 3342, 2921, 2850, 1631, 1602, 1562, 1536, 1415, 1267, 1227 cm⁻¹
- *1-[2-(t-Butoxicarbonil)etil]-1-(2-ciclohexiletil)-3-(4-piridil)metilurea (compuesto nº 1-49)*
IR (neto): 3347, 2977, 2923, 2851, 1727, 1633, 1602, 1563, 1531, 1449 cm⁻¹
- *1-(2-Ciclohexiletil)-1-[2-(metoxicarbonil)etil]-3-(4-piridil)metilurea (compuesto nº 1-50)*
IR (neto): 3348, 2923, 2850, 1737, 1633, 1603, 1563, 1532, 1437 cm⁻¹
- *1-(2-Carbamoiletil)-1-(2-ciclohexiletil)-3-(4-piridil)metilurea (compuesto nº 1-51)*
IR (neto): 3324, 2922, 2850, 1673, 1632, 1606, 1563, 1530, 1448 cm⁻¹
- *1-(2-Ciclohexiletil)-1-pentil-3-(4-piridil)metilurea (compuesto nº 1-52)*
IR (KBr): 3313, 2925, 1627, 1602, 1527, 1410 cm⁻¹
P.f.: 64,7-65,8°C
- *1-(2-Ciclohexiletil)-1-(2-dimetilaminoetil)-3-(4-piridil)metilurea (compuesto nº 1-53)*
IR (KBr): 3346, 2922, 2850, 2778, 1635, 1562, 1533, 1448 cm⁻¹
- *1-[2-[N-(t-Butoxicarbonil)-N-metilamino]etil]-1-(2-ciclohexiletil)-3-(4-piridil) metilurea (compuesto nº 1-54)*
IR (neto): 3338, 2976, 2924, 2851, 1694, 1633, 1602, 1563, 1531, 1484, 1450 cm⁻¹
- *Pentil-1-[2-(2-piridil)etil]-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-55)*
IR (neto): 3350, 2929, 2859, 1633, 1602, 1537 cm⁻¹
- *1,1-Bis [2-(1-adamantil)etil]-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-56)*
IR (neto): 3358, 2901, 2845, 1625, 1530 cm⁻¹
P.f.: 80°C

ES 2 339 141 T3

- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-butil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-57)*
 IR (KBr): 3315, 2901, 1618, 1534 cm⁻¹
 P.f.: 109,5-118,0°C
- *1,1-Bis (2-hidroxipropil)-3-[3-(4-piridil)propil]urea clorhidrato de (compuesto n° 1-58)*
 IR (neto): 3350, 1688, 1638, 1538 cm⁻¹
- *1-[Bis(t-butoxicarbonilaminometil)]metil-1-isopentil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-59)*
 IR (neto): 3326, 2960, 1698, 1631, 1525 cm⁻¹
- *Ciclohexil (fenil)metil-1-(3-fenilpropil)-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-60)*
 IR (KBr): 3352, 2931, 1619, 1522 cm⁻¹
 P.f.: 107,0-112,0°C
- *1,1-Diciclohexil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-61)*
 IR (KBr): 3304, 2930, 2848, 1638, 1602, 1533 cm⁻¹
 P.f.: 143,0-145,5°C
- *1-[2-[N-(t-Butoxicarbonil)-N-metilaminoetil]-1-fenetil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-62)*
 IR (neto): 3350, 1694, 1633, 1532, 1166 cm⁻¹
- *1-[2-[N-(t-Butoxicarbonil)-N-metilamino]etil]-1-pentil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-63)*
 IR (neto): 3350, 1694, 1632, 1537, 1167 cm⁻¹
- *1-[2-[N-Benciloxicarbonil)-N-metilamino]etil]-1-fenetil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-64)*
 IR (neto): 3350, 1698, 1632, 1531 cm⁻¹
- *1-[3-(1-Adamantil)propil]-1-pentil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-65)*
 IR (KBr): 3333, 2901, 2844, 1623, 1602, 1543 cm⁻¹
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-pentil-1-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-66)*
 IR (KBr): 3370, 3322, 2903, 2846, 1618, 1534 cm⁻¹
 P.f.: 47,0-50,0°C
- *3-[2-(1-Adamantil)etil]-1-[2-(t-butoxicarbonil)etil]-1-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-67)*
 IR (neto): 3348, 2902, 2846, 1726, 1627, 1538, 1367, 1152 cm⁻¹
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-isopropil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-68)*
 IR (KBr): 3330, 2903, 2845, 1614, 1533 cm⁻¹
 P.f.: 132,0-134,0°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-[2-(t-butoxicarbonil)etil]-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-69)*
 IR (KBr): 3356, 2903, 1720, 1622, 1538, 1156 cm⁻¹
 P.f.: 124,5-127,0°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-ciclopentil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-70)*
 IR (KBr): 3297, 2906, 2844, 1618, 1544 cm⁻¹
 P.f.: 135,5-137,5°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-(t-butoxicarbonilamino)-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-71)*
 IR (neto): 3231, 2903, 1732, 1650 cm⁻¹

ES 2 339 141 T3

- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-pentil-3-(2-piridil)metilurea (compuesto nº 1-72)*
 IR (KBr): 3333, 2900, 2844, 1625, 1535 cm⁻¹
 P.f.: 87,5-92,0°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-pentil-3-(3-piridil)metilurea (compuesto nº 1-73)*
 IR (KBr): 3328, 2901, 2846, 1622, 1530 cm⁻¹
 P.f.: 88,5-101,5°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-pentil-3-(4-piridil)metilurea (compuesto nº 1-74)*
 IR (KBr): 3331, 2900, 2845, 1626, 1538 cm⁻¹
 P.f.: 96,5-108,0°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-pentil-3-[2-(2-piridil)etil]urea (compuesto nº 1-75)*
 IR (KBr): 3346, 2904, 2845, 1622, 1539 cm⁻¹
 P.f.: 80,0-100,0°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-pentil-3-[2-(3-piridil)etil]urea (compuesto nº 1-76)*
 IR (KBr): 3334, 2900, 2845, 1618, 1541 cm⁻¹
 P.f.: 112,5-114,5°C
- *1-(2-Ciclohexiletil)-1-(2-metoxietil)-3-(4-piridil)metilurea (compuesto nº 1-77)*
 IR (neto): 3350, 2922, 2850, 1633, 1603, 1534 cm⁻¹
- *1-[2-(N-Benciloxicarbonil-N-metilamino)etil]-1-pentil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-78)*
 IR (neto): 3358, 2930, 1701, 1633, 1534 cm⁻¹
- *Etil-3-[3-(4-piridil)propil]-1-(3,4,5-trimetoxifenetil)urea (compuesto nº 1-79)*
 IR (neto): 3350, 2936, 1626, 1590, 1530, 1239 cm⁻¹
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-pentil-3-[2-(4-piridil)etil]urea (compuesto nº 1-80)*
 IR (KBr): 3346, 2901, 2844, 1622, 1538 cm⁻¹
 P.f.: 107-118°C
- *1-[2-(1H-5-Imidazolil)etil]-1-isopentil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-81)*
 IR (neto): 3117, 2954, 1606, 1537 cm⁻¹
- *Ciclohexil-1-(3,4-dimetoxifenetil)-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-82)*
 IR (neto): 3353, 2931, 1621, 1515, 1236, 1029 cm⁻¹
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-pentil-3-[3-(2-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-83)*
 IR (KBr): 3324, 2900, 2845, 1622, 1538 cm⁻¹
 P.f.: 84,4-85,7°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-pentil-3-[3-(3-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-84)*
 IR (KBr): 3355, 2902, 2845, 1615, 1526 cm⁻¹
 P.f.: 99,9-105,2°C
- *Ciclopropil-3-[3-(4-piridil)propil]-1-(3,4,5-trimetoxifenetil)urea (compuesto nº 1-85)*
 IR (neto): 3400, 2938, 1644, 1590, 1510, 1239, 1128 cm⁻¹

ES 2 339 141 T3

- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-(4-dimetilamino)fenetil-1-pentilurea (compuesto n° 1-86)*
 IR (KBr): 3341, 2900, 2845, 1619, 1526 cm⁻¹
 P.f.: 115,8-118,1°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-pentil-3-[4-(4-piridil)butil]urea (compuesto n° 1-87)*
 IR (KBr): 3354, 2900, 2844, 1618, 1538 cm⁻¹
 P.f.: 74,1-78,1°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-(t-butoxiacarbonil)-1-pentil-3-[2-(4 piridil)oxietil]urea (compuesto n° 1-88)*
 IR (neto): 2903, 2847, 1704, 1590 cm⁻¹
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-[3-[N-(t-butoxicarbonil)-N-metilamino]propil]-3-[3-(4-piridil)propil]urea (Compuesto n° 1-89)*
 IR (neto): 3350, 2903, 2847, 1694, 1632, 1531 cm⁻¹
- *Ciclohexil(fenil)metil-1-[3-(4-metoxiphenoxi)propil]-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-90)*
 IR (neto): 3369, 2930, 1626, 1510, 1231 cm⁻¹
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-pentil-3-[3-(4-quinolil)propil]urea (compuesto n° 1-91)*
 IR (KBr): 3354, 2902, 2845, 1622, 1534 cm⁻¹
 P.f.: 80,2-102,0°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-[2-[N-(1-imidazolilcarbonil)-N-metilamino]etil]-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-92)*
 IR (neto): 3366, 2902, 2846, 1695, 1635, 1604, 1531 cm⁻¹
- *Difenilmetil-1-(3-fenilpropil)-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-93)*
 IR (KBr): 3334, 3026, 2927, 1621, 1522 cm⁻¹
 P.f.: 123,0-124,8°C
- *1,1-Di (5-hexenil)-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-94)*
 IR (neto): 3350, 3074, 2930, 2859, 1621, 1538 cm⁻¹
- *1,1-Di (7-octenil)-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-95)*
 IR (neto): 3349, 3074, 2927, 2856, 1625, 1537 cm⁻¹
- *4-[2-[3-[2-(1-Adamantil)etil]-3-pentil]ureidoetil]benzenesulfonamida (compuesto n° 1-96)*
 IR (KBr): 3423, 2906, 2847, 1598, 1540, 1161 cm⁻¹
 P.f.: 85,0-120,7°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-(1-imidazolil)propil-1-pentilurea (compuesto n° 1-97)*
 IR (KBr): 3340, 2902, 2845, 1618, 1534 cm⁻¹
 P.f.: 97,0-100,0°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-(4-hidroxifenetil)-1-pentilurea (compuesto n° 1-98)*
 IR (KBr): 3392, 2902, 2845, 1614, 1535, 1515 cm⁻¹
 P.f.: 96,3-99,4°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-[2-(3-t-butil-1-metilureido)etil]-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-99)*
 IR (neto): 3310, 2903, 1632, 1537 cm⁻¹

ES 2 339 141 T3

- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[2-metil-3-(4-piridil)propil]-1-pentilurea (compuesto nº 1-100)*
 IR (KBr): 3347, 2957, 2902, 2846, 1621, 1604, 1539 cm⁻¹
 P.f.: 105,3-112,3°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-[2-(1-metil-3-propilureido)etil]-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-101)*
 IR (neto): 3316, 2902, 1631, 1537 cm⁻¹
- *Pentil-1-(3-fenilpropil)-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-102)*
 IR (neto): 3348, 2929, 1625, 1537 cm⁻¹
- *1-[2-(Acetilamino)etil]-1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-103)*
 IR (neto): 3291, 2902, 2846, 1632, 1556, 753 cm⁻¹
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-pentil-3-[3-(4-piridil)butil]urea (compuesto nº 1-104)*
 IR (KBr): 3346, 2901, 2845, 1618, 1601, 1539 cm⁻¹
 P.f.: 93,0-98,0°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[3-(4-piridil)propil]-1-(4,4,4-trifluorobutil)urea (compuesto nº 1-105)*
 IR (KBr): 3317, 2901, 2846, 1618, 1538, 1255, 1123 cm⁻¹
 P.f.: 142,6-145,0°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[3-(4-piridil)propil]-1-(5,5,5-trifluoropentil)urea (compuesto nº 1-106)*
 IR (KBr): 3333, 2900, 2846, 1618, 1534, 1259, 1140 cm⁻¹
 P.f.: 116,9-118,9°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-[2-[N-(t-butoxicarbonil)-N-metilamino]etil]-3-[2-metil-3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-107)*
 IR (neto): 3350, 2902, 2846, 1694, 1672, 1633, 1603, 1537 cm⁻¹
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-pentil-3-[2-(4-piridilmetil)butil]urea (compuesto nº 1-108)*
 IR (KBr): 3347, 2900, 2845, 1622, 1538 cm⁻¹
 P.f.: 72,0-77,0°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[2-bencil-3-(4-piridil)propil]-1-pentilurea (compuesto nº 1-109)*
 IR (KBr): 3329, 2902, 2846, 1622, 1544 cm⁻¹
 P.f.: 111,0-116,0°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[2,2-bis (4-piridilmetil)etil]-1 pentilurea (compuesto nº 1-110)*
 IR (KBr): 3330, 2905, 2845, 1619, 1602, 1534 cm⁻¹
 P.f.: 124,0-136,0°C
- *(Z)-1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-pentil-3-[3-(4-piridil)-2-propenil]urea (compuesto nº 1-111)*
 IR (neto): 3338, 2901, 2846, 1625, 1596, 1530 cm⁻¹
- *(E)-1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-pentil-3-[3-(4-piridil)-2-propenil]urea (compuesto nº 1-112)*
 IR (KBr): 3315, 2900, 2845, 1623, 1526 cm⁻¹
 P.f.: 90-118°C

ES 2 339 141 T3

- *Isopentil-3-[3-(4-piridil)propil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)urea (compuesto nº 1-113)*
IR (neto): 3342, 2956, 1628, 1604, 1539 cm⁻¹
- 5 • *1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[3-(4-piridil)propil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)urea (compuesto nº 1-114)*
IR (KBr): 3346, 2901, 2847, 1630, 1604, 1544, 1145, 1108 cm⁻¹
P.f.: 106,2-107,3°C
- 10 • *3-[2-Metil-3-(4-piridil)propil]-1-pentil-1-fenetilurea (compuesto nº 1-115)*
IR (KBr): 3352, 2927, 2858, 1622, 1530, 1496, 1453, 1416, 1276 cm⁻¹
P.f.: 49,0-50,0°C
- 15 • *1,1-Dibutil-3-[2-metil-3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-116)*
IR (neto): 3347, 2957, 2929, 1624, 1534 cm⁻¹
- 20 • *1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[2-metil-3-(4-piridil)propil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)urea (compuesto nº 1-117)*
IR (KBr): 3354, 2901, 2847, 1626, 1540 cm⁻¹
P.f.: 81,1-84,1°C
- 25 • *1-(2-Ciclohexiletil)-3-[2-metil-3-(4-piridil)propil]-1-pentilurea (compuesto nº 1-118)*
IR (neto): 3346, 2923, 2852, 1625, 1533 cm⁻¹
- *1-(3-Ciclohexilpropil)-1-propil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-119)*
30 IR (neto): 3346, 2922, 1626, 1537 cm⁻¹
- *(-)-1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[2-metil-3-(4-piridil)propil]-1-pentilurea (compuesto nº 1-120)*
IR (KBr): 3337, 2900, 1616, 1526 cm⁻¹
35 P.f.: 103,0-104,0°C
[α]_D²⁰: -4,6° (MeOH, C 1,0)
- 40 • *(+)-1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[2-metil-3-(4-piridil)propil]-1-pentilurea (compuesto nº 1-121)*
IR (KBr): 3336, 2900, 1616, 1526 cm⁻¹
P.f.: 102,9-103,5°C
- 45 [α]_D²⁰: +4,2° (MeOH, C 1,0)
- *1-[3-(1-Adamantil)propil]-1-butil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-122)*
IR (KBr): 3323, 2954, 2904, 2846, 1624, 1603, 1548 cm⁻¹
50 P.f.: 79,8-80,4°C
- *1-[3-(1-Adamantil)propil]-3-[3-(4-piridil)propil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)urea (compuesto nº 1-123)*
IR (KBr): 3355, 2902, 2848, 1627, 1605, 1545, 1145, 1112 cm⁻¹
55 P.f.: 88,9-90,0°C
- *1-[4-(1-Adamantil)butil]-1-etil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-124)*
60 IR (KBr): 3352, 2897, 2847, 1626, 1604, 1539 cm⁻¹
P.f.: 92,7-93,7°C
- *1-[4-(1-Adamantil)butil]-1-propil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-125)*
65 IR (KBr): 3343, 2900, 2847, 1625, 1604, 1544 cm⁻¹
P.f.: 110,0-110,5°C

ES 2 339 141 T3

- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-pentil-3-[2-(4-piridilamino)etil]urea (compuesto nº 1-126)*
 IR (KBr): 3301, 2904, 2848, 1628, 1602, 1527 cm⁻¹
 P.f.: 133,9-134,5°C
- *(+)-1-[3-(1-Adamantil)propil]-3-[2-metil-3-(4-piridil)propil]-1-propilurea (compuesto nº 1-127)*
 IR (neto): 3350, 2902, 2846, 1625, 1534 cm⁻¹
 [α]_D²⁰: +4,2° (MeOH, C 0,51)
- *1-[3-(1-Adamantil)propil]-1-propil-3-(4-piridil)metilurea (compuesto nº 1-128)*
 IR (KBr): 3319, 2902, 1630, 1604, 1537 cm⁻¹
 P.f.: 96,0-98,0°C
- *1-[3-(1-Adamantil)propil]-1-propil-3-[2-(4-piridil)etil]urea (compuesto nº 1-129)*
 IR (neto): 3345, 2901, 1634, 1538 cm⁻¹
- *1-[3-(1-Adamantil)propil]-1-etil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-130)*
 IR (KBr): 3345, 2969, 2905, 2845, 1622, 1605, 1535 cm⁻¹
 P.f.: 97,5-98,2°C
- *1-[2-(1-Adamantilo)etil]-1-propil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-131)*
 IR (neto): 3344, 2911, 2853, 1642, 1603, 1534 cm⁻¹
- *1-(1-Adamantil)aminocarbonilmetil-1-propil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-132)*
 IR (KBr): 3335, 3261, 2910, 2853, 1662, 1622; 1543 cm⁻¹
 P.f.: 132,0-132,5°C
- *1-[3-(1-Adamantil)propil]-1-propil-3-[4-(4-piridil)butil]urea (compuesto nº 1-133)*
 IR (neto): 3350, 2901, 1623, 1532 cm⁻¹
- *1-[3-(1-Adamantil)propil]-1-[2-[N-(t-butoxicarbonil)-N-metilamino]etil]-3-[3-(4-piridil)propil]urea (Compuesto nº 1-134)*
 IR (neto): 3347, 2902, 2846, 1696, 1632, 1603, 1534, 1167 cm⁻¹
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[2,2-dimetil-3-(4-piridil)propil]-1-pentilurea (compuesto nº 1-135)*
 IR (KBr): 3338, 2905, 1620, 1600, 1541 cm⁻¹
 P.f.: 82,5-84,9°C
- *1-[3-(1-Adamantil)propil]-3-[3-(4-piridil)propil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)urea (compuesto nº 1-136)*
 IR (neto): 3349, 2902, 1628, 1538 cm⁻¹
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[1-metil-3-(4-piridil)propil]-1-pentilurea (compuesto nº 1-137)*
 IR (KBr): 3338, 2902, 2847, 1615, 1533 cm⁻¹
 P.f.: 128,5-129,0°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[3-(t-butildimetilsililo)etil]-3-(4-piridil)propil]-1-pentilurea (compuesto nº 1-138)*
 IR (neto): 3355, 2904, 2849, 1628, 1600, 1532, 1099 cm⁻¹

ES 2 339 141 T3

- (+)-1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-[2-[N-(t-butoxicarbonil)-N-metilamino]etil]-3-[2-metil-3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-139)

IR (KBr): 3345, 2910, 2848, 1693, 1622, 1602, 1538, 1248 cm⁻¹

P.f.: 122,7-123,7°C

[α]_D²⁰: +2,8° (MeOH, C 1,0)

- 1-[2-(1-Adamantil)aminoetil]-1-propil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-140)

IR (neto): 3275, 2908, 2849, 1636, 1536 cm⁻¹

- 1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-(2-butilil)-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-141)

IR (neto): 3351, 2903, 2847, 2290, 2221, 1630, 1605, 1538 cm⁻¹

- 1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[1,2-dimetil-3-(4-piridil)propil]-1-pentilurea (compuesto nº 1-142)

IR (neto): 3354, 2904, 2847, 1623, 1604, 1525 cm⁻¹

- 1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[1-etil-3-(4-piridil)propil]-1-pentilurea (compuesto nº 1-143)

IR (neto): 3352, 2904, 2847, 1622, 1605, 1529 cm⁻¹

- 1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[3-(t-butildifenilsililoxi)-3-(4-piridil)propil]-1-pentilurea (compuesto nº 1-144)

IR (neto): 3360, 3072, 3050, 2903, 2849, 1634, 1602, 1532, 1428 cm⁻¹.

Ejemplo 2

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

Se añadió N,N-dimetilformamida (8,4 ml) a una mezcla de 2-(1-adamantil)-N-propiletilamina (producto intermedio nº 1-6) (0,37 g, 1,7 mmol) y ácido 5-(4-piridil)valérico (producto intermedio 5-1) (0,30 g, 1,7 mmol), y la totalidad se agitó a temperatura ambiente. A lo anterior se añadieron N-metilmorfolino (0,27 ml, 2,5 mmol) y a continuación clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,38 g, 2,0 mmol), y la totalidad se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió al residuo acetato de etilo (20 ml), y la totalidad se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml) y salmuera saturada (5 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, y acetato de etilo se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica para dar 0,21 g (33%) del compuesto del título como una sustancia aceitosa incolora.

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

Los siguientes compuestos se obtuvieron mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 2.

- N-(1-adamantil) metil-N-propilamida del ácido 5-(4-piridil)valérico (compuesto nº 2-2)

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

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

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

- N,N-dibutilamida del ácido 5-(4-piridil)valérico (compuesto nº 2-4)

IR (neto): 2958, 2932, 1641, 1602 cm⁻¹

- N,N-diisopentilamida del ácido 5-(4-piridil)valérico (compuesto nº 2-5)

IR (neto): 2956, 2870, 1639, 1603 cm⁻¹

- N-(2-(1-adamantil)etil)-N-(2-butenil)amida del ácido 5-(4-piridil)valérico (compuesto nº 2-6)

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

ES 2 339 141 T3

- *N*-[2-(1-adamantil) etil]-*N*-[2-(*N'*-(*t*-butoxicarbonil)-*N'*-metilamino) etil] amida del ácido 5-(4-piridil)valérico (compuesto nº 2-7)

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

- *N*-[3-(1-adamantil)propil]-*N*-propilamida del ácido 5-(4-piridil)valérico (compuesto nº 2-8)

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

- *N*-pentil-*N*-fenetilamida del ácido 5-(4-piridil)valérico (compuesto nº 2-9)

IR (neto): 2930, 2860, 1642, 1602 cm⁻¹

- *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-(2-dimetilaminoetil) amida del ácido 5-(4-piridil) valérico (compuesto nº 2-10)

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

- *N*-(2-ciclohexiletil)-*N*-pentilamida del ácido 5-(4-piridil)valérico (compuesto nº 2-11)

IR (neto): 2924, 2853, 1644, 1601 cm⁻¹

- *N,N*-bis [2-(1-adamantil) etil] amida del ácido 5-(4-piridil)valérico (compuesto nº 2-12)

IR (neto): 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 2-13)

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

- *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido 5-(4-piridil)valérico (compuesto nº 2-14)

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

- *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido 3-(4-piridilmetiltio) propiónico (compuesto nº 2-15)

IR (neto): 2903, 1643, 1599 cm⁻¹

- *N*-[2-(1-adamantil) etil]-*N*-pentilamida del ácido 2-metil-3-(4-piridilmetiltio) propiónico (compuesto nº 2-16)

IR (neto): 2903, 1639, 1600 cm⁻¹

- *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido 2-(*t*-butoxicarbonil)amino-3-(4-piridilmetiltio)propiónico (compuesto nº 2-17)

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

- *N*-[2-(1-adamantil) etil]-*N*-pentilamida del ácido 2-[2-(4-Piridil) etiltio]acético (compuesto nº 2-18)

IR (neto): 2902, 1635, 1602 cm⁻¹

- *N*-[2-(1-adamantil) etil]-*N*-pentilamida del ácido (2*R*)-2-(*t*-butoxicarbonil) amino-3-[2-(4-piridil) etiltio] propiónico (compuesto nº 2-19)

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

[α]_D²⁰: -19,0° (MeOH, C 0,43)

- *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido 6-(4-piridil) caproico (compuesto nº 2-20)

IR (neto): 2903, 1644, 1602 cm⁻¹

- *N*-[2-(1-adamantil) etil]-*N*-pentilamida del ácido 4-(4-piridil)butírico (compuesto nº 2-21)

IR (neto): 2903, 1644, 1602 cm⁻¹.

ES 2 339 141 T3

Ejemplo 3

- *Diclorhidrato de 1-[2-(1-adamantil)etil]-1-(2-metilaminoetil)-3-[3-(4-piridil)propil] urea (compuesto nº 3-1)*

Se añadió metanol (4,4 ml) a 1-[2-(1-adamantil)etil]-1-[2-[N-(t-butoxicarbonil)-N-metilamino]etil]-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-26) (0,30 g, 0,6 mmol), se conectó un tubo con cloruro de calcio al recipiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla una disolución de cloruro de hidrógeno al 10% en metanol (4,4 ml), y la totalidad se agitó durante un día, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 0,30 g (cuantitativamente) del compuesto del título como un polvo no cristalino de color amarillo.

IR (neto): 3351, 2904, 2846, 1634, 1538 cm^{-1}

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

- *Diclorhidrato de 1-(2-ciclohexiletil)-1-(2-metilaminoetil)-3-(4-piridil)metilurea (compuesto nº 3-2)*

IR (neto): 3323, 2923, 2850, 1638, 1529, 1449 cm^{-1}

- *Diclorhidrato de 1-[2-(1-adamantil)etil]-1-amino-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 3-3)*

IR (KBr): 3410, 2902, 1637 cm^{-1}

P.f.: aproximadamente 100°C

- *Diclorhidrato de N-[2-(1-adamantil)etil]-N-pentilamida del ácido 2-amino-3-(4-piridilmetiltio)propiónico (compuesto nº 3-4)*

IR (neto): 3402, 2901, 1638, 1608, 1503 cm^{-1}

- *N-[2-(1-adamantil)etil]-N-(2-metilaminoetil)amida del ácido 5-(4-piridil)valérico (compuesto nº 3-5)*

IR (neto): 3312, 2902, 2846, 1643, 1602, 1450, 1416 cm^{-1}

- *Diclorhidrato de N-[2-(1-adamantil)etil]-N-pentilamida del ácido (2R)-2-amino-3-[2-(4-piridil)etiltio]propiónico (compuesto nº 3-6)*

IR (KBr): 3423, 2902, 1638, 1609 cm^{-1}

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -4,9° (H₂O, C 0,52)

- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-pentil-3-[2-(4-piridil)oxietil]urea (compuesto nº 3-7)*

IR (neto): 3246, 2903, 2846, 1698, 1604 cm^{-1} .

Ejemplo 4

- *Yoduro de 4-[3-[3-[2-(1-adamantil)etil]-3-pentilureido]propil]-1-metilpiridinio (compuesto nº 4-1)*

Se añadió yoduro de metilo (90 μl 1,5 mmol) a una disolución de 1-[2-(1-adamantil)etil]-1-pentil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto nº 1-1) (0,30 g, 0,73 mmol) en acetona (1,5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida desde la mezcla de reacción, y los cristales precipitados se separaron por filtración con acetato de etilo para dar 389 mg (96%) del compuesto del título.

IR (KBr): 3374, 2926, 2900, 1616, 1526 cm^{-1}

P.f.: 168,0-171,0°C

Los siguientes compuestos se obtuvieron mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 4.

- *Yoduro de 4-[3-[3-[2-(1-adamantil)etil]-3-[2-[N-(t-butoxicarbonil)-N-metilamino]etil]ureido]propil]-1-metilpiridinio (compuesto nº 4-2)*

IR (neto): 3342, 2903, 2846, 1682, 1644, 1520, 1235, 1166 cm^{-1}

- *Bromuro de 4-[3-[3-[2-(1-adamantil)etil]-3-[2-[N-(t-butoxicarbonil)amino]etil]ureido]propil]-1-bencilpiridinio (compuesto nº 4-3)*

IR (KBr): 3312, 2907, 2846, 1714, 1694, 1625, 1534, 1246, 1171 cm^{-1}

P.f.: 97°C.

Ejemplo 5

• *N*-[2-(1-Adamantil)etil]-*N*-pentilcarbamato de 3-(4-piridil)propilo (compuesto n° 5-1)

- 5 Se disolvió 4-piridinopropanol (528 mg, 3,85 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a temperatura ambiente, y a continuación se añadió trietilamina (1,61 ml, 11,6 mmol) a la disolución. Adicionalmente, se añadió carbonato de *N,N'*-disuccinimidilo (1,48 g, 5,87 mmol) a la mezcla, y la totalidad se agitó durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron al residuo acetato de etilo (100 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml). Las capas se separaron, y la capa orgánica obtenida se lavó con una disolución
- 10 acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se secó a presión reducida y se disolvió en cloruro de metileno anhidro (10 ml). A continuación, se añadió a lo anterior una disolución de clorhidrato de 2-(1-adamantil)-*N*-pentiletilamina (producto intermedio 1-1) (1,32 g, 4,62 mmol) y trietilamina (0,80 ml, 5,7 mmol) en cloruro de metileno (90 ml), y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de
- 15 hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1,54 g (97%) del compuesto del título como una sustancia aceitosa.

IR (neto): 2903, 2847, 1742, 1698 cm⁻¹

20

Los siguientes compuestos se obtuvieron mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 5.

• *1*-[2-(1-Adamantil)etil]-1-[2-(*N*-ciclohexiloxycarbonil)-*N*-etilamino)etil]-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 5-2)

25

IR (neto): 3350, 2904, 2847, 1682, 1633, 1604, 1531 cm⁻¹

• *N*-[3-(1-adamantil)propil]-*N*-propilcarbamato de 3-(4-iridil)propilo (compuesto n° 5-3)

30

IR (neto): 2901, 2846, 1740, 1695, 1645, 1602, 1451, 1423 cm⁻¹

• *N*-[2-(1-Adamantil)etil]-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)carbamato de 3-(4-iridil)propilo (compuesto n° 5-4)

IR (neto): 2903, 2847, 1705, 1603, 1482, 1451, 1425 cm⁻¹

35

• *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-[2-(*N'*-(*t*-butoxicarbonil)-*N'*-metilamino)etil] carbamato de 3-(4-iridil)propilo (compuesto n° 5-5)

IR (neto): 2903, 2847, 1699, 1603, 1480, 1424 cm⁻¹

40

• *N*-[2-(1-Adamantil)etil]-*N*-pentilcarbamato de 2-etil-3-(4-piridil)propil (compuesto n° 5-5)

IR (neto): 2904, 2847, 1701, 1602, 1450, 1424, 1381 cm⁻¹.

45 Ejemplo 6

• Clorhidrato de 1-[2-(1-adamantil)etil]-3-[3-(4-piridil)propil]hexahidro-2,4-pirimidinadiona (compuesto n° 6-1)

- 50 Se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (2,5 ml) a 1-[2-(1-adamantil)etil]-1-[2-(*t*-butoxicarbonil)etil]-3-[3-(4-piridil)propil] urea (compuesto n° 1-69) (0,23 g, 0,49 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron al residuo una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (20 ml) y acetato de etilo (30 ml), y se separaron las capas. La capa de acetato de etilo se lavó sucesivamente con agua (20 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml) y se secó con sulfato de magnesio anhidro. La capa de acetato de etilo se concentró a presión reducida, y la sustancia
- 55 aceitosa resultante se disolvió en dietil éter (20 ml). Se añadió a lo anterior una disolución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (0,50 ml, 2,00 mol) con enfriamiento de hielo, la mezcla se concentró a presión reducida, y el sólido precipitado se separó por filtración con acetato de etilo para dar 0,17 g (79%) del compuesto del título.

IR (KBr): 2902, 2437, 1710, 1666 cm⁻¹

60

P.f.: 177,0-178,5°C

Los siguientes compuestos se obtuvieron mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 6.

65 • Clorhidrato de 1-[2-(ciclohexil)etil]-3-(4-piridil)metilhexahidro-2,4-pirimidinadiona (compuesto n° 6-2)

IR (KBr): 2925, 2850, 1718, 1671, 1600, 1493, 1450 cm⁻¹

ES 2 339 141 T3

P.f.: 64,0-74,5°C

- *Clorhidrato de 3-[2-(1-adamantil)etil]-1-[3-(4-piridil)propil]hexahidro-2,4-pirimidinadiona (compuesto nº 6-3)*

IR(KBr): 2906, 2845, 1716, 1696, 1658, 1486 cm⁻¹

P.f.: 170°C.

Ejemplo 7

- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-pentil-3-[3-(4-piridil)propil]tiourea (compuesto nº 7-1)*

Una disolución de 4-(3-aminopropil)piridina (producto intermedio 2-1) (0,24 g, 1,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se añadió a 1,1'-tiocarbonildiimidazol (0,31 g, 1,8 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de una hora, se añadió a la mezcla una disolución de clorhidrato de 2-(1-adamantil)-N-pentiletilamina (producto intermedio 1-1) (0,50 g, 1,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml), y la totalidad se mantuvo a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se dejó reposar, a continuación se añadieron acetato de etilo (50 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) a la mezcla de reacción, y se separaron las capas. La capa de acetato de etilo se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml) y se secó con sulfato de magnesio anhidro. La capa de acetato de etilo se concentró a presión reducida, y el concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 0,18 g (24%) del compuesto del título.

IR (neto): 3304, 2902, 2846, 1603, 1530, 1345 cm⁻¹

El siguiente compuesto se obtuvo mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 7.

- *1-(2-Hidroxietil)-1-fenil-3-[3-(4-piridil)propil]tiourea (compuesto nº 7-2)*

IR (KBr): 3022, 2920, 2876, 1606, 1585 cm⁻¹

P.f.: 105,6-107,1°C.

Ejemplo 8

- *Fenil-3-[3-(4-piridil)propil]-2-imidazolidinadiona (compuesto nº 8-1)*

Se añadió tetrahidrofurano anhidro (2,5 ml) a una mezcla de 1-(2-hidroxietil)-1-fenil-3-[3-(4-piridil) propil] tiourea (compuesto nº 7-2) (601 mg, 1,75 mmol) y trifenilfosfina (913 mg, 3,49 mmol), y la totalidad se agitó con enfriamiento de hielo/met. Se añadió una disolución de azodicarboxilato de diisopropilo (710 mg, 3,49 mmol) en tetrahidrofurano anhidro gota a gota a lo anterior, y 10 minutos después, se añadió acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción. La totalidad se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (40 ml) y salmuera saturada (40 ml), y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, y el sólido obtenido se separó por filtración con hexano para dar 107 mg (19%) del compuesto del título como cristales.

IR(KBr): 3064, 3018, 2926, 2858, 1601, 1560, 1498, 1456 cm⁻¹

P.f.: 99,5-104,0°C.

Ejemplo 9

- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[3-(4-piridil)propil]hexahidropirimidin-2-ona (compuesto nº 9-1)*

A una disolución de ácido 1-adamantanoacético (1,50 g, 7,72 mmol) en cloruro de metileno anhidro (30,0 ml) se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (1,15 g, 8,49 mmol), clorhidrato del éster etílico de β-alanina (1,30 g, 8,49 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,63 g, 8,49 mmol) y N-metilmorfolino (2,05 ml, 18,7 mmol) con enfriamiento de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo acetato de etilo (50 ml). La totalidad se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (50 ml), agua (50 ml), una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml), agua (50 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida para dar 2,48 g (cuantitativamente) de 3-[(1-adamantil)metilcarboxamido]propionato de etilo como un sólido blanco. A continuación, se disolvió el 3-[(1-adamantil)metilcarboxamido]propionato de etilo (2,40 g, 8,18 mmol) en etanol (5 ml), se añadió a lo anterior una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (4,50 ml, 9,00 mmol) con enfriamiento de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió a la mezcla de reacción ácido clorhídrico 2 N

(15 ml) con enfriamiento de hielo, para acidificarla débilmente, y la totalidad se extrajo con acetato de etilo (70 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (50 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml) y se secó con sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el sólido precipitado se separó por filtración con dietil éter para dar 1,43 g (70,1%) de ácido 3-[(1- adamantil)metilcarboxamido] propiónico.

A continuación, a una disolución de ácido 3-[(1- adamantil) metilcarboxamido]propiónico (1,4 g, 5,6 mmol) en cloruro de metileno anhidro (10 ml) se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (0,83 g, 6,2 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3- dimetilaminopropil)carbodiimida (1,2 g, 6,2 mmol), 4-(3-aminopropil)piridina (producto intermedio 2-1) (0,80 g, 5,9 mmol) y *N*-metilmorfolino (0,68 ml, 6,2 mmol) con enfriamiento de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo acetato de etilo (50 ml). La totalidad se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml), agua (30 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml) sucesivamente, y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el sólido precipitado se separó por filtración con dietil éter para dar 1,9 g (88%) de la 3-(4-piridil)propilamida del ácido 3-[(1- adamantil)metilcarboxamido] propiónico.

Se añadió dietil éter anhidro (20 ml) a hidruro de aluminio y litio (0,45 g, 12 mmol) con enfriamiento de hielo. A continuación, se añadió a la mezcla una disolución de la 3-(4-piridil)propilamida del ácido 3-[(1- adamantil)metilcarboxamido]propiónico obtenida (0,50 g, 1,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) gota a gota durante 15 minutos, y la totalidad se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se mantuvo a reflujo adicionalmente durante 4,5 horas. A continuación, se añadieron cuidadosamente una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (30 ml) y acetato de etilo (30 ml) a la mezcla de reacción con enfriamiento de hielo, y se separaron las capas. La capa de acetato de etilo se lavó sucesivamente con agua (30 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml) y se secó con sulfato de magnesio anhidro. La capa de acetato de etilo se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 0,05 g (10%) de *N*-[2-(1- adamantil)etil]-*N'*-[3-(4-piridil) propil]-1,3-propanodiamina.

Se añadieron a cloruro de metileno anhidro (50 ml) una disolución de la *N*-[2-(1- adamantil)etil]-*N'*-[3-(4-piridil) propil]-1,3-propanodiamina obtenida (80 mg, 0,23 mmol) en cloruro de metileno anhidro (10 ml) y se añadió una disolución de 1,1'-carbonildiimidazol (40 mg, 0,26 mmol) en cloruro de metileno anhidro (10 ml) gota a gota a lo anterior simultáneamente con agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se agitó durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 8,0 mg (9,4%) del compuesto del título.

IR (neto): 3400, 2902, 2846, 1625, 1531, 1451 cm⁻¹.

Ejemplo 10

• 1-Acetilamino-1-[2-(1- adamantil)etil]-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 10-1)

Se añadieron piridina (2,0 ml) y anhídrido acético (1,0 ml) a diclorhidrato de 1-[2-(1- adamantil)etil]-1-amino-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 3-3) (0,20 g, 0,47 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida desde la mezcla de reacción, y el residuo se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml) y salmuera saturada (10 ml) y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 0,11 g (58%) del compuesto del título.

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

P.f.: 140,0-146,0°C

Se obtuvieron los siguientes compuestos mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 10. Se usaron opcionalmente cloruros de ácido.

• 1-[2-(*N*-Acetil-*N*-metilamino)etil]-1-[2-(1- adamantil)etil]-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 10-2)

IR (neto): 3337, 2902, 1632, 1535, 1492 cm⁻¹

• 1-[2-(1- Adamantil)etil]-1-[2-(*N*-isonicotinoil-*N*-metilamino)etil]-3-[3-(4-piridil) propil]urea (compuesto n° 10-3)

IR (neto): 3350, 2902, 2846, 1633, 1531, 1450, 1408 cm⁻¹

ES 2 339 141 T3

- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-[2-[N-metil-N-(metilsulfonyl)amino]etil]-3-[3-(4-piridil) propil]urea (compuesto n° 10-4)*
 IR (KBr): 3319, 2902, 2845, 1616, 1540, 1326, 1142 cm⁻¹
 5 P.f.: 164,9-167,2°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-[2-[N-metil-N-(p-tolilsulfonyl)amino]etil]-3-[3-(4-piridil) propil]urea (compuesto n° 10-5)*
 10 IR (neto): 3358, 2902, 2846, 1633, 1603, 1531, 1343, 1161 cm⁻¹
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-[2-[N-(3,3-dimetilbutiril)-N-metilamino]etil]-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 10-6)*
 15 IR (KBr): 3325, 2906, 2845, 1652, 1616, 1534 cm⁻¹
 P.f.: 101,4-102,4°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-[2-[N-etoxycarbonil-N-metilamino]etil]-3-[3-(4-piridil) propil]urea (compuesto n° 10-7)*
 20 IR (neto): 3350, 2902, 2846, 1698, 1633, 1532 cm⁻¹
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-[2-[N-(t-butoxicarbonil)amino]etil]-3-[3-(4-piridil) propil]urea (compuesto n° 10-8)*
 25 IR (KBr): 3312, 2905, 2845, 1710, 1637, 1606, 1534, 1269, 1249, 1174 cm⁻¹
 P.f.: 158,0-160,5°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-[2-[N-(t-butoxicarbonil)-N-etilamino]etil]-3-[3-(4-piridil) propil]urea (compuesto n° 10-9)*
 30 IR (neto): 3349, 2902, 2846, 1693, 1667, 1633, 1603, 1531, 1452, 1416 cm⁻¹
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-[2-[N-(1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetoxycarbonil)-N-metilamino]etil]-3-[3-(4-piridil) propil]urea (compuesto n° 10-10)*
 35 IR (neto): 3359, 2903, 2846, 1707, 1636, 1603, 1534 cm⁻¹
 P.f.: 47,0-52,0°C
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-[2-[N-(1,1-dimetilpropoxycarbonil)-N-metilamino]etil]-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 10-11)*
 40 IR (neto): 3349, 2972, 2902, 2846, 1695, 1631, 1603, 1534, 1226, 1159 cm⁻¹
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-[2-[N-isopropoxycarbonil-N-metilamino]etil]-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 10-12)*
 45 IR (neto): 3350, 2903, 2846, 1696, 1632, 1603, 1530 cm⁻¹
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-[2-[N-metoxycarbonil-N-metilamino]etil]-3-[3-(4-piridil) propil]urea (compuesto n° 10-13)*
 50 IR (neto): 3350, 2904, 2847, 1694, 1633, 1603, 1530 cm⁻¹
- [α]_D²⁰: -27,5° (MeOH, C 1,0)
 55
- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-[2-[N-(3,3-dimetilbutiril)-N-metilamino]etil]-3-[2-metil-3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 10-14)*
 60 IR (neto): 3324, 2902, 2846, 1633, 1537 cm⁻¹
- *N-[2-(1-Adamantil)etil]-N-[2-(N'-isopropoxycarbonil-N'-metilamino)etil]amida del ácido 5-(4-piridil)valérico (compuesto n° 10-15)*
 65 IR (neto): 3553, 2978, 2903, 2847, 1697, 1646 cm⁻¹

ES 2 339 141 T3

- *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-[2-(*N*'-benciloxicarbonil-*N*'-metilamino)etil]amida del ácido 5-(4-piridil)valérico (compuesto n° 10-16)

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

- *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-[2-(*N*'-(3,3-dimetilbutiril)-*N*'-metilamino)etil]amida del ácido 5-(4-piridil)valérico (compuesto n° 10-17)

IR (neto): 350,1, 2903, 2847, 1645, 1603, 1455, 1417 cm⁻¹.

Ejemplo 11

- *1*-[2-(1-Adamantil)etil]-1,3-dimetil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 11-1)

Una disolución de trifosgeno (190 mg, 0,640 mmol) en diclorometano (6,0 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Una disolución de 2-(1-adamantil)-*N*-metiletilamina (producto intermedio 3-1) (330 mg, 1,71 mmol) y diisopropiletilamina (0,357 ml, 2,05 mmol) en diclorometano (6,0 ml) se añadió gota a gota a lo anterior durante 17 minutos. Ocho minutos después, se añadió a la mezcla una disolución de *N*-metil-3-(4-piridil)propilamina (producto intermedio 3-3) (264 mg, 1,78 mmol) y diisopropiletilamina (0,357 ml, 2,05 mmol) en diclorometano (5,1 ml) de forma continua, y la totalidad se agitó durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con dietil éter (40 ml), la totalidad se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (40 ml) dos veces y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (40 ml), y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 335 mg (54%) del compuesto del título.

IR (neto): 2903, 2846, 1638, 1602, 1492 cm⁻¹.

Ejemplo 12

- *1*-[2-(1-Adamantil)etil]-1-hidroxi-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 12-1)

Se añadió ácido clorhídrico 2 N (4,0 ml) a una disolución de 1-[2-(1-adamantil)etil]-1-benciloxi-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-28) (438 mg, 0,978 mmol) en metanol (9,78 ml), y se burbujó nitrógeno gaseoso a través de la mezcla. A la mezcla se añadió paladio sobre carbón al 10% (43 mg), y la totalidad se agitó bajo hidrógeno a 1 atm (101,3 kPa) durante tres días. El paladio sobre carbón se separó por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el concentrado se diluyó con dietil éter (30 ml). La totalidad se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml), y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 119 mg (34%) del compuesto del título.

IR(KBr): 3438, 3152, 2903, 2847, 1650 cm⁻¹

P.f.: 101,0-102,5°C.

Ejemplo 13

- Clorhidrato de *1*-[2-(1-adamantil)etil]-1-pentil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 13-1)

Se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (0,400 ml, 1,60 mmol) a una disolución de 1-[2-(1-adamantil)etil]-1-pentil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 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 separó por filtración. Los cristales crudos obtenidos se recrystalizaron en 2-butanona (5,0 ml) para dar 94 mg (43%) del compuesto del título.

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

P.f.: 157,0-158,0°C

Los siguientes compuestos se obtuvieron mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 13.

- Clorhidrato de *1*-[2-(1-adamantil)etil]-1-propil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 13-2)

IR (neto): 3338, 2901, 2845, 1620, 1450 cm⁻¹

ES 2 339 141 T3

- *Clorhidrato de 1-(2-ciclohexiletil)-3-(4-piridil)metil-1-(2-tienil)metilurea (compuesto n° 13-3)*
IR (KBr): 3296, 2923, 1635, 1599, 1518 cm⁻¹
P.f.: 161,8-164,4°C
- *Clorhidrato de 1-[2-(1-adamantil)etil]-1-butil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 13-4)*
IR (neto): 3331, 2901, 2845, 1754, 1636, 1537 cm⁻¹
- *Clorhidrato de 1,1-Bis [2-(1-adamantil)etil]-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 13-5)*
IR (KBr): 3289, 2900, 2844, 1637, 1560 cm⁻¹
P.f.: 120,0-122,5°C
- *Diclorhidrato de 1-[2-(1-adamantil)etil]-1-(2-aminoetil)-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 13-6)*
IR (neto): 3358, 2902, 2846, 1634, 1538, 756 cm⁻¹
- *Diclorhidrato de N-[2-(1-adamantil)etil]-N-pentilamida del ácido 2-[2-(4-piridil)etilamino]acético (compuesto n° 13-7)*
IR (KBr): 3424, 2902, 1651 cm⁻¹
P.f.: 133,7-137,0°C
- *Diclorhidrato de N-[2-(1-adamantil)etil]-N-pentilamida del ácido 3-[N-Metil-N'-(4-piridilmetil)amino]propiónico (compuesto n° 13-8)*
IR (KBr): 3424, 2901, 2846, 1641 cm⁻¹
- *Clorhidrato de 1,1-diisopentil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 13-9)*
IR (KBr): 3082, 2956, 2869, 2614, 1626, 1526 cm⁻¹
P.f.: 120,5-131,7°C
- *Fosfato de 1-[3-(1-adamantil)propil]-1-propil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 13-10)*
IR (KBr): 3517, 3423, 1642, 1594, 1539, 1508 cm⁻¹
P.f.: 148,0-149,0°C.

Ejemplo 14

- *1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[3-hidroxi-3-(4-piridil)propil]-1-pentilurea (compuesto n° 14-1)*

Una disolución de 1-[2-(1-adamantil)etil]-3-[3-(t-butildimetilsililo)-3-(4-piridil)propil]-1-pentilurea (compuesto n° 1-138) (136 mg, 0,250 mmol) en cloruro de hidrógeno al 10% hidrógeno-metanol (2,3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante tres días. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml), agua (30 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (20 ml), y la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (40 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (59,2 mg, polvo incoloro no cristalino, 55,3%).

IR (neto): 3339, 2904, 2847, 1622, 1605, 1532 cm⁻¹.

Ejemplo 15

- *cis-1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-pentil-3-[2-(4-piridil)ciclopropilmetil]urea (compuesto n° 15-1)*

Una disolución 1,0 M de dietilcinc en hexano (3,1 ml, 3,1 mmol) y cloroyodometano (0,44 ml, 6,1 mol) se añadió a una disolución de (Z)-1-[2-(1-adamantil)etil]-1-pentil-3-[3-(4-piridil)-2-propenil]urea (compuesto n° 1-111) en 1,2-dicloroetano anhidro (3 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante una hora. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) con enfriamiento de hielo, y la totalidad se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa

ES 2 339 141 T3

saturada de cloruro de sodio (10 ml) y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 9,0 mg (3,5%) del compuesto del título como cristales incoloros.

5 IR (KBr): 3340, 3025, 2903, 2847, 1617, 1603, 1525 cm⁻¹

P.f.: 128,0-130,0°C.

10 Ejemplo 16

• *N*-óxido de 4-[3-[3-[2-(1-Adamantil)etil]-3-pentilureido]propil]piridina (compuesto n° 16-1)

Se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (2,5 g, 15 mmol) a una disolución de 1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-pentil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-1) (3,0 g, 7,3 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre cloroformo (20 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (60 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (10 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml) y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 2,92 g (94,2%) del compuesto del título.

IR (KBr): 3346, 2902, 2845, 1622, 1538, 1217, 1178 cm⁻¹

P.f.: 97,8-127,0°C.

Ejemplo 17

• 1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-[2-[*N*-(2-metoxietil)-*N*-metilamino]etil]-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 17-1)

A *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se añadieron 1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-(2-metilaminoetil)-3-[3-(4-piridil)propil]urea (1,50 g, 3,76 mmol), que era una base libre del compuesto n° 3-1, carbonato de potasio (1,56 g, 11,3 mmol) y yoduro de sodio (1,69 g, 11,3 mmol) a temperatura ambiente, a continuación, se añadió a la mezcla 2-cloroetil metil éter (412 µl 4,51 mmol), y la totalidad se calentó a 80°C. La totalidad se agitó durante la noche, se añadieron a la mezcla de reacción dietil éter (50 ml) y agua (100 ml), y se extrajo la totalidad. La capa orgánica obtenida se lavó con agua (100 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 552 mg (32,1%) del compuesto del título como una sustancia aceitosa de color amarillo claro.

40 IR (neto): 3350, 2901, 1643, 1602, 1531 cm⁻¹.

Ejemplo 18

45 • *N*-[2-(1-Adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido 2-[2-(4-piridil)etilamino]acético (compuesto n° 18-1)

Se disolvió ácido bromoacético (0,50 g, 3,6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml), y la disolución se agitó a -15°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron a la disolución *N*-Metilmorfolino (0,40 ml, 3,6 mmol) y cloro-carbonato de isobutilo (0,45 ml, 3,5 mmol). A continuación, se añadió gota a gota a la mezcla una disolución de una base libre del clorhidrato de 2-(1-Adamantil)-*N*-pentiletilamina (producto intermedio 1-1) (1,0 g, 3,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml). La totalidad se agitó a 0°C durante 1,5 horas, se añadieron a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (70 ml) y acetato de etilo (70 ml), y la mezcla de reacción se repartió. La capa de acetato de etilo se lavó con agua (70 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (70 ml) sucesivamente y se secó con sulfato de magnesio anhidro. La capa de acetato de etilo se concentró a presión reducida para dar 1,3 g (cuantitativamente) de 2-bromoacético *N*-[2-(1-Adamantil)etil]-*N*-pentilamida como una sustancia aceitosa.

A continuación, se disolvió *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 a la disolución carbonato de potasio (1,5 g, 11 mmol), yoduro de metilo (1,6 g, 11 mmol) y 4-(2-aminoetil)piridina (0,43 g, 3,5 mmol), y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 75°C durante la noche. Se añadieron a la mezcla de reacción agua (100 ml) y dietil éter (100 ml), la mezcla de reacción se repartió, y la capa de dietil éter se lavó sucesivamente con agua (70 ml) dos veces y una vez con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (120 ml) y se secó con sulfato de magnesio anhidro. La capa de dietil éter se concentró a presión reducida, y el concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 0,6 g (40%) del compuesto del título como una sustancia aceitosa.

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

ES 2 339 141 T3

Los siguientes compuestos se obtuvieron mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 18.

- *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido 3-[*N*'-Metil-*N*'-(4-piridilmetil)]aminopropiónico (compuesto n° 18-2)

IR (neto): 2902, 2846, 1643 cm⁻¹

- *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido 2-[2-(4-piridil)etoxi]acético (compuesto n° 18-3)

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

Ejemplo 19

- Clorhidrato de *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido (*R*)-1-[2-(4-piridil)etil]-2-pirrolidinacarboxílico (compuesto n° 19-1)

Se disolvió *N*-t-butoxicarbonil-L-prolina (1,7 g, 8,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml), y la disolución se agitó a -15°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron a la disolución *N*-metilmorfolino (0,90 ml, 8,0 mmol) y clorocarbonato de isobutilo (1,0 ml, 8,0 mmol). 10 minutos después, una disolución de una base libre (2,0 g, 8,0 mmol) del producto intermedio 1-1 en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se añadió gota a gota a la mezcla durante cinco minutos. La totalidad se agitó a 0°C durante 45 minutos, a continuación se aumentó la temperatura hasta temperatura ambiente, y la totalidad se agitó durante la noche. Se añadieron a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) y acetato de etilo (50 ml), y la mezcla de reacción se repartió. La capa de acetato de etilo se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (50 ml), agua (50 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml) y se secó con sulfato de magnesio anhidro. La capa de acetato de etilo se concentró a presión reducida, y el concentrado se purificó mediante 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, como una sustancia aceitosa.

A continuación, se añadió cloruro de hidrógeno 4 N /dioxano (20 ml, 81 mmol) a *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido (*R*)-1-(t-butoxicarbonil)-2-pirrolidinacarboxílico (1,8 g, 4,0 mmol) con enfriamiento de hielo, a continuación se aumentó la temperatura hasta 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 (cuantitativamente) del clorhidrato de *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido (*R*)-2-pirrolidinacarboxílico como un sólido no cristalino.

A continuación, se disolvió el clorhidrato de *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido (*R*)-2-pirrolidinacarboxílico (1,4 g, 3,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (40 ml), se añadieron a la disolución carbonato de potasio (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), y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 80°C durante la noche. Se añadieron a la mezcla de reacción una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (70 ml) y dietil éter (70 ml), la mezcla de reacción se repartió, y la capa de dietil éter se lavó sucesivamente con agua (70 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (70 ml) y se secó con sulfato de magnesio anhidro. La capa de dietil éter se concentró a presión reducida, y el concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 0,80 g (47%) del compuesto del título como una sustancia aceitosa.

IR (neto): 2902, 2846, 1644 cm⁻¹

[α]_D²⁰: -48,1° (MeOH, C 1,0)

El siguiente compuesto se obtuvo mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 19.

- Clorhidrato de *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido (*S*)-1-[2-(4-piridil)etil]-2-pirrolidinacarboxílico (compuesto n° 19-2)

IR(neto): 2902, 2846, 1644, 1601 cm⁻¹

[α]_D²⁰: +41,6° (MeOH, C 1,0).

Ejemplo 20

- 1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-[2-(*N*-etilamino)etil]-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 20-1)

Se suspendió hidruro de aluminio y litio (890 mg, 23,5 mmol) en dietil éter anhidro (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, y se añadió gota a gota a la suspensión una disolución de 1-[2-(acetilamino)etil]-1-[2-(1-adamantil)etil]-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 1-103) (4,86 g, 11,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (60 ml) con enfriamiento de hielo con agitación durante dos horas. Se aumentó la temperatura hasta temperatura ambiente, y la mezcla se agitó

ES 2 339 141 T3

durante 70 horas. Se añadió acetato de etilo (25 ml) a la mezcla de reacción con enfriamiento de hielo, a continuación se añadió a lo anterior una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (25 ml), y la totalidad se filtró con Celite para eliminar las sustancias insolubles. El filtrado se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml), y la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (2,33 g, cristales incoloros, 49,8%).

IR (KBr): 3309, 2901, 2845, 1615, 1534 cm^{-1}

P.f.: 96,8-104,9°C.

Ejemplo 21

• *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido 3-(4-piridilmetilidenoamino) propiónico (compuesto n° 21-1)

Se disolvió ácido 3-(*t*-butoxicarbonilamino)propiónico (1,0 g, 5,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml), y se añadió a la disolución *N*-metilmorfolino (0,6 ml, 5,5 mmol). La mezcla se agitó a -15°C, y se añadió a lo anterior clorocarbonato de isobutilo (0,7 ml, 5,4 mmol). A continuación, se añadió a lo anterior una disolución de una base libre de clorhidrato de 2-(1-adamantil)-*N*-pentiletilamina (producto intermedio 1-1) (1,5 g, 5,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) a -18°C. La totalidad se agitó a 0°C durante 1,5 horas, se añadieron a la mezcla de reacción acetato de etilo (100 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml), y se repartió la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó sucesivamente con disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (100 ml), agua (100 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml) y se secó con sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1,9 g (85%) de *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido 3-(*t*-butoxicarbonilamino)propiónico como una sustancia aceitosa.

Una disolución de cloruro de hidrógeno 4,0 N/1,4-dioxano (22 ml, 88 mmol) se añadió a la *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido 3-(*t*-butoxicarbonilamino) propiónico (1,9 g, 4,4 mmol) con enfriamiento de hielo, a continuación se aumentó la temperatura hasta temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante una hora 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 1,4 g (89%) del clorhidrato objetivo. Una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (80 ml) se añadió al clorhidrato, y la totalidad se extrajo con cloroformo (80 ml). La capa de cloroformo se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (80 ml) y se secó con sulfato de magnesio anhidro. La capa de cloroformo se concentró a presión reducida para dar *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido 3-aminopropiónico como una sustancia aceitosa.

La *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido 3-aminopropiónico (1,3 g, 3,9 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (10 ml), y la disolución se agitó con enfriamiento de hielo. Se añadió a la disolución 4-piridinacarboxialdehído (0,42 ml, 4,3 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 1,7 g (cuantitativamente) del compuesto del título como una sustancia aceitosa.

IR (neto): 2901, 1713, 1644, 1454 cm^{-1} .

Ejemplo 22

• *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido 3-(4-piridilmetilamino)propiónico (compuesto n° 22-1)

La *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido 3-(4-piridilmetilidenoamino)propiónico (compuesto n° 21-1) (1,6 g, 3,9 mmol) se disolvió en metanol, paladio sobre carbón al 10% (cantidad catalítica) se añadió a la disolución, y la mezcla se agitó bajo hidrógeno a 1 atm (101,3 kPa) y temperatura ambiente durante siete horas. El paladio sobre carbón al 10% se separó por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 0,58 g (36%) del compuesto del título como una sustancia aceitosa.

IR (neto): 3313, 2902, 2846, 1636, 1451 cm^{-1} .

Ejemplo 23

• 1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[3-[4-(2-ciano)piridil]propil]-1*l*-pentilurea (compuesto n° 23-1)

Cianuro de trimetilsililo (1,2 ml, 9,4 mmol) y trietilamina (0,65 ml, 4,7 mmol) se añadieron a una disolución de *N*-óxido de 4-[3-[3-[2-(1-adamantil)etil]-3-pentilureido]propil]piridina (compuesto n° 16-1) (1,0 g, 2,3 mmol) en acetonitrilo anhidro (1,5 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se mantuvo a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre cloroformo (40 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (40 ml). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio

ES 2 339 141 T3

(10 ml) y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se separó por filtración con diisopropil éter para dar 730 mg (73,0%) del compuesto del título como cristales.

IR (KBr): 3334, 2900, 2845, 2234, 1621, 1534 cm^{-1}

P.f.: 112,0-123,0°C.

Ejemplo 24

• 1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[3-[4-(2-aminometil)piridil]propil]-1-pentilurea (compuesto nº 24-1)

Se añadió una cantidad catalítica de paladio sobre carbón al 10% a una disolución de 1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[3-[4-(2-ciano)piridil]propil]-1-pentilurea (compuesto nº 23-1) (0,20 g, 0,46 mmol) en metanol (2,0 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró con Celite, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se repartió entre dietil éter (50 ml) y agua (50 ml). Una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (10 ml) se añadió a la capa acuosa, y la totalidad se extrajo adicionalmente con dietil éter (50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml) y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se separó por filtración con diisopropil éter para dar 151 mg (74,4%) del compuesto del título como cristales.

IR (KBr): 3346, 2901, 2845, 1621, 1538 cm^{-1}

P.f.: 88,0-95,0°C.

Ejemplo 25

• 1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[3-[4-(2-carboxi)piridil]propil]-1-pentilurea (compuesto nº 25-1)

A temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 6 N (1,5 ml, 9,2 mmol) a 1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[3-[4-(2-ciano)piridil]propil]-1-pentilurea (compuesto nº 23-1) (0,20 g, 0,46 mmol), y la mezcla se mantuvo a reflujo durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida desde la mezcla de reacción, y los cristales resultantes se separaron por filtración con acetona. Los cristales se disolvieron en cloroformo (40 ml), y la disolución se lavó con agua (40 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml) sucesivamente. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 132 mg (63,0%) del compuesto del título.

IR (KBr): 3326, 2905, 2848, 1704, 1621, 1539 cm^{-1}

P.f.: 130°C.

Ejemplo 26

• 1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[3-[4-(2-hidroximetil)piridil]propil]-1-pentilurea (compuesto nº 26-1)

Una disolución 1,0 M de un complejo borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (0,66 ml, 0,66 mmol) se añadió a una disolución de 1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[3-[4-(2-carboxi)piridil]propil]-1-pentilurea (compuesto nº 25-1) (0,10 g, 0,22 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (0,7 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Se añadió agua (3 ml) a la mezcla de reacción con enfriamiento de hielo, y la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 0,1% (10 ml). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml) y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 53 mg de una sal compleja de borano del compuesto del título como una sustancia aceitosa.

IR (neto): 3342, 2904, 1630, 1531 cm^{-1} .

Ejemplo 27

• 1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[3-[4-(2-metil)piridil]propil]-1-pentilurea (compuesto nº 27-1)

Se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (23 mg, 0,12 mmol) a una disolución de 1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[3-[4-(2-hidroximetil)piridil]propil]-1-pentilurea (compuesto nº 26-1) (50 mg, 0,11 mmol) y trietilamina (20 μl 0,13 mmol) en diclorometano anhidro (1,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre cloroformo (9 ml) y agua (10 ml), y la capa orgánica se secó con

ES 2 339 141 T3

sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Se añadió una cantidad catalítica de paladio sobre carbón al 10% a una disolución de la forma p-toluenosulfonato obtenida en metanol (1 ml), y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante siete días para dar 18 mg (38%) del compuesto del título como una sustancia aceitosa.

IR (neto): 3345, 2903, 2847, 1624, 1534 cm^{-1} .

Ejemplo 28

• 1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-(2-aminoetil)-3-[3-(4-piridil)propil]urea (compuesto n° 28-1)

Con enfriamiento de hielo se añadió ácido clorhídrico 6 N (15 ml) a una disolución de 1-[2-(acetilamino)etil]-1-[2-(1-adamantil)etil]-3-[3-(4-piridil) propil urea (compuesto n° 1-103) (1,02 g, 2,39 mmol) en metanol (10 ml), y la mezcla se calentó a 90°C con agitación durante tres días. La mezcla de reacción se neutralizó con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 ml), a lo anterior se añadieron cloroformo (50 ml) y agua (10 ml), y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml) y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 200 mg (21,7%) del compuesto del título como una sustancia aceitosa.

IR(neto): 3306, 2902, 2846, 1629, 1605, 1537, 753 cm^{-1} .

Ejemplo 29

• N-óxido de 4-[2-[N-[2-(1-Adamantil)etil]-N-pentilcarbonilmetoxi]etoxi]-piridina (compuesto n° 29-1)

Se añadió clorhidrato de 2-(1-adamantil)-*N*-pentiletilamina (producto intermedio 1-1) (0,50 g, 1,7 mmol) a una disolución de cloruro de diglicolilo (0,31 ml, 2,6 mmol) y trietilamina (0,70 ml, 5,1 mmol) en diclorometano anhidro (6 ml) con enfriamiento de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió a la mezcla de reacción metanol (5 ml), y la totalidad se agitó durante tres horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua (15 ml respectivamente), y la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (5 ml) y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 0,39 g (60%) de *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido 2-metoxicarbonilmetoxiacético como una sustancia aceitosa.

A continuación, se añadió borohidruro de sodio (0,18 g, 4,8 mmol) a una disolución de *N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentilamida del ácido 2-metoxicarbonilmetoxiacético (0,37 g, 0,96 mmol) en metanol (3 ml) con enfriamiento de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción, y la totalidad se agitó durante 10 minutos. A continuación, se añadieron a lo anterior agua (20 ml) y acetato de etilo (30 ml), y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml) y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante 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 como una sustancia aceitosa.

A continuación, se añadieron *N*-óxido de 4-nitropiridina (24 mg, 0,17 mmol) y carbonato de potasio (28 mg, 0,20 mmol) a una disolución 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 dos días. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 39 mg del compuesto del título como una sustancia aceitosa.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 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 (brs, 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 30

• N-[2-(1-adamantil)etil]-N-pentilamida del ácido 2-[2-(4-piridiloxi)etoxi]acético (compuesto n° 30-1)

Se añadió una cantidad catalítica de paladio sobre carbón al 10% a una disolución de *N*-óxido de 4-[2-[*N*-[2-(1-adamantil)etil]-*N*-pentilcarbonilmetoxi]etoxi]-piridina (compuesto n° 29-1) (39 mg, 0,088 mmol) y anhídrido acético (20 μl 0,18 mmol) en un disolvente mixto de metanol (0,4 ml) y ácido acético (0,1 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante cuatro días. La mezcla de reacción se filtró con Celite, el disolvente se evaporó a presión reducida desde el filtrado, y el residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml) y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó

ES 2 339 141 T3

el disolvente, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 16 mg (42%) del compuesto del título como una sustancia aceitosa.

IR (neto): 2903, 1651, 1592 cm^{-1} .

Ejemplo 31

• 1-[2-(1-Adamantil)etil]-3-[3-oxo-3-(4-piridil)propil]-1-pentilurea (compuesto n° 31-1)

Se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (221 mg, 0,520 mmol) a una disolución de 1-[2-(1-adamantil)etil]-3-[3-hidroxi-3-(4-piridil)propil]-1-pentilurea (100 mg, 0,234 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) con enfriamiento de hielo, se aumentó la temperatura hasta temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió con hielo otra vez, se añadieron a la mezcla de reacción acetato de etilo (10 ml), una disolución saturada acuosa de sulfito de sodio (5 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml), y la totalidad se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml), y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una disolución saturada acuosa de sulfito de sodio (5 ml), una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (25 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 87,3 mg (87,8%) del compuesto del título como cristales incoloros.

IR (KBr): 3328, 2901, 2847, 1710, 1619, 1540 cm^{-1}

P.f.: 103,5-104,0°C.

[C] Formulación

Se muestran a continuación ejemplos generales de formulación de preparaciones orales e inyecciones, que usan el compuesto de la presente invención.

1) Comprimido

Formulación 1 (en 100 mg)

Compuesto de la presente invención	1 mg
Lactosa	66,4 mg
Almidón de maíz	20 mg
Carboximetilcelulosa cálcica	6 mg
Hidroxipropilcelulosa	4 mg
Estearato magnésico	0,6 mg

Los comprimidos según la formulación anterior se recubren con 2 mg/comprimido de un agente de recubrimiento (este es un agente de recubrimiento convencional tal como hidroxipropil-metilcelulosa, macrogol, o resina de silicón), para obtener los comprimidos recubiertos deseados. (Lo mismo se aplica a los comprimidos mencionados a continuación). Pueden obtenerse comprimidos deseados cambiando apropiadamente las cantidades del compuesto de la presente invención y los aditivos.

2) Cápsula

Formulación 1 (en 150 mg)

Compuesto de la presente invención	5 mg
Lactosa	145 mg

Pueden obtenerse las cápsulas deseadas cambiando apropiadamente la relación de mezcla del compuesto de la presente invención y lactosa

3) *Inyección*

Formulación 1 (en 10 ml)

5	Compuesto de la presente invención	10-100 mg
	Cloruro sódico	90 mg
	Hidróxido sódico	c.s.
10	Ácido clorhídrico	c.s.
	Agua purificada estéril	c.s.

15 Pueden obtenerse las inyecciones deseadas cambiando apropiadamente la relación de mezcla del compuesto de la presente invención y los aditivos.

[D] *Ensayo farmacológico*

20 Se estudiaron mediante ensayos *en vivo* los efectos inhibidores de producción de TNF- α inducida por estimulación con lipopolisacáridos (LPS), según el procedimiento de Tsuji y col. (Inflamm. Res. 46 (1997) 193-198).

25 Se usaron como animales de ensayo ratas hembra (cinco por grupo), de peso corporal de aproximadamente 200 g, y aproximadamente ocho semanas de edad. Se disolvió LPS de Salmonella en disolución salina, para preparar una disolución de LPS (1 mg/ml). El compuesto de la presente invención se disolvió, o suspendió uniformemente, en una disolución de metilcelulosa al 1%, para proporcionar un líquido de preparación de la sustancia de ensayo.

30 La disolución de LPS mencionada anteriormente (0,5 ml/kg) se administró en una almohadilla plantar de la rata. Inmediatamente después de la administración de LPS, el líquido de preparación de la sustancia de ensayo (que contenía 10 mg/kg o 3 mg/kg sustancias de ensayo) se administró por vía oral. 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 diez minutos. Se determinaron los niveles de TNF- α en el plasma obtenido, con un kit ELISA específico para TNF- α de ratas. No se observó TNF- α en el plasma con respecto a un grupo al que no se administró LPS (testigo).

35 Se determinaron las tasas de inhibición de producción de TNF- α de las sustancias de ensayo, mediante la siguiente ecuación.

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

40 A: nivel de TNF- α en plasma del grupo al que no se ha administrado la sustancia de ensayo.

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

45 *Resultados*

50 Al calcular las tasas de inhibición de producción de TNF- α (%), cuando las sustancias de ensayo se administraron (10 mg/kg o 3 mg/kg) oralmente a las ratas, muchos de los compuestos de la presente invención mostraron altas tasas de inhibición de producción. La Tabla 1 muestra los resultados de ensayo típicos para la administración oral de 10 mg/kg, y la Tabla 2 muestra los resultados de ensayo típicos para la administración oral de 3 mg/kg.

55

60

65

ES 2 339 141 T3

TABLA 1

Sustancia de ensayo	Tasa de inhibición (%)	Sustancia de ensayo	Tasa de inhibición (%)
compuesto nº 1-1	92,1	compuesto nº 1-42	86,7
compuesto nº 1-18	78,9	compuesto nº 1-43	67,6
compuesto nº 1-20	60,0	compuesto nº 1-44	93,7
compuesto nº 1-22	87,0	compuesto nº 1-45	91,1
compuesto nº 1-24	95,8	compuesto nº 1-55	78,1
compuesto nº 1-25	89,0	compuesto nº 1-66	79,4
compuesto nº 1-26	95,5	compuesto nº 1-68	79,0
compuesto nº 1-27	81,3	compuesto nº 1-70	87,9
compuesto nº 1-28	90,4	compuesto nº 1-120	95,1
compuesto nº 1-31	92,6	compuesto nº 1-139	94,1
compuesto nº 1-32	62,4	compuesto nº 2-1	91,5
compuesto nº 1-34	70,8	compuesto nº 2-3	51,8
compuesto nº 1-35	82,5	compuesto nº 6-1	50,5
compuesto nº 1-37	84,3	compuesto nº 7-1	71,5
compuesto nº 1-38	92,3	compuesto nº 11-1	50,8

TABLA 2

Sustancia de ensayo	Tasa de inhibición (%)	Sustancia de ensayo	Tasa de inhibición (%)
compuesto nº 1-10	63,0	compuesto nº 4-1	42,8
compuesto nº 1-78	61,5	compuesto nº 5-3	49,4
compuesto nº 1-84	35,5	compuesto nº 5-4	62,6
compuesto nº 1-95	70,8	compuesto nº 5-5	42,8
compuesto nº 1-111	85,1	compuesto nº 5-6	41,7
compuesto nº 1-137	82,1	compuesto nº 10-16	62,8

compuesto nº 2-7	78,7	compuesto nº 10-17	53,8
compuesto nº 2-9	84,5	compuesto nº 14-1	36,3
compuesto nº 2-11	53,5	compuesto nº 15-1	73,8
compuesto nº 2-14	87,3	compuesto nº 16-1	74,3
compuesto nº 2-15	68,1	compuesto nº 18-1	55,7
compuesto nº 2-18	87,3	compuesto nº 18-3	56,6
compuesto nº 2-20	82,1	compuesto nº 27-1	68,6
compuesto nº 3-4	76,1	compuesto nº 31-1	46,8

Aplicabilidad industrial

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

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es sólo para la comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha tomado especial cuidado en la compilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patentes citados en la descripción

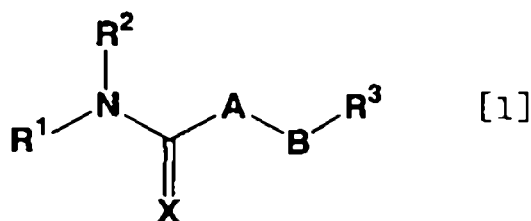
- JP 9508115 W [0003]
- JP 2000044533 A [0003]
- JP 2000119249 A [0003]
- WO 9950238 A1 [0004]
- EP 1103543 A [0004]

Documentos de patentes no citados en la descripción

- YAMAZAKI. *Clinical Immunology*, 1995, vol. 27, 1270 [0002] [0003]
- ANDREAS EIGLER *et al. Immunology Today*, 1997, vol. 18, 487 [0002] [0003]
- TSUJI *et al. Inflamm. res.*, 1997, vol. 46, 193-198 [0150]

REIVINDICACIONES

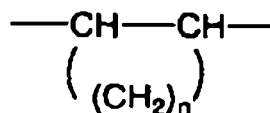
1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general [1] o una de sus sales,



en la que

“A” es - (NR⁴) - ó -O-;

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



en la que el alquileo (C₁₋₁₂) y el alquenileo (C₂₋₁₂) pueden estar sustituidos por hidroxilo, alcoxi (C₁₋₁₂), arilo, siloxi o un heterociclo saturado o insaturado y junto con “A” formar un heterociclo saturado;

R¹ es alquilo (C₁₋₁₂) o alquenilo (C₂₋₁₂);

R² es adamantilalquilo (C₁₋₁₂), adamantiloxialquilo (C₁₋₁₂), adamantilamino alquilo (C₁₋₁₂) o adamantilaminocarboxialquilo (C₁₋₁₂);

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

R⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁₋₁₂), adamantilalquilo (C₁₋₁₂), carboxialquilo (C₁₋₁₂), alcoxi (C₁₋₁₂) carbonilo, alcoxi (C₁₋₁₂) carbonilalquilo (C₁₋₁₂), amino, alquilo (C₁₋₁₂) amino, acilamino o alcoxi (C₁₋₁₂) carbonilamino;

R⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁₋₁₂);

“X” es O ó S; y

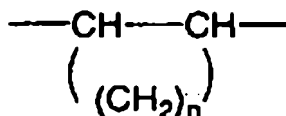
“n” es un número entero entre 1 y 5 con la condición de que 1-[2-(1-adamantil) etil]-1-pentil-3-[3-(4-piridil)propil] urea o una de sus sales quede excluida con respecto a la fórmula [1] o una de sus sales.

2. El compuesto o una de sus sales según la reivindicación 1, en el que R² es adamantil alquilo (C₁₋₁₂).

3. El compuesto o una de sus sales según la reivindicación 1,

en el que “A” es -(NR⁴)- ó -O-;

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



R¹ es alquilo (C₁₋₁₂) o alquenilo (C₂₋₁₂);

R² es adamantil alquilo (C₁₋₁₂);

ES 2 339 141 T3

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

R⁴ es hidrógeno;

“X” es O; y

“n” es un número entero entre 1 y 5.

4. El compuesto o una de sus sales según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que se selecciona entre el grupo constituido por

-1-[2-(1-adamantil)etil]-1-(2-butenil)-3-[3-(4-piridil)propil]urea y una de sus sales,

-1-[3-(1-adamantil)propil]-1-propil-3-[3-(4-piridil)propil]urea y una de sus sales,

-(Z)-1-[2-(1-adamantil)etil]-1-pentil-3-[3-(4-piridil)-2-propenil]urea y una de sus sales,

-(-)-1-[2-(1-adamantil)etil]-3-[2-metil-3-(4-piridil)propil]-1-pentilurea y una de sus sales,

-1-[2-(1-adamantil)etil]-3-[1-metil-3-(4-piridil)propil]-1-pentilurea y una de sus sales,

cis-1-[2-(1-adamantil)etil]-1-pentil-3-[2-(4-piridil)ciclopropilmetil] urea y una de sus sales,

-1-[2-(1-adamantil)etil]-3-[2-metil-3-(4-piridil)propil]-1-pentilurea y una de sus sales,

(E)-1-[2-(1-adamantil)etil]-1-pentil-3-[3-(4-piridil)-2-propenil] urea y una de sus sales, y

-(+)-1-[2-(1-adamantil)etil]-3-[2-metil-3-(4-piridil)propil]-1-pentilurea y una de sus sales.

5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una de sus sales según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como ingrediente activo.

6. Un inhibidor de la producción de TNF- α que comprende el compuesto o una de sus sales según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como ingrediente activo.

7. Un agente terapéutico para enfermedades autoinmunes que comprende el compuesto o una de sus sales según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como ingrediente activo.

8. Un agente antirreumático que comprende el compuesto o una de sus sales según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como ingrediente activo.