



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 270 504**

51 Int. Cl.:

C07C 323/40 (2006.01)	C07C 323/63 (2006.01)
C07C 323/65 (2006.01)	C07D 207/16 (2006.01)
C07D 207/28 (2006.01)	C07D 211/62 (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01)	C07D 307/68 (2006.01)
C07D 333/38 (2006.01)	A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)	A61K 31/255 (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01)	A61K 31/38 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)	A61K 31/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **98901574 .8**

86 Fecha de presentación : **10.02.1998**

87 Número de publicación de la solicitud: **1020439**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **19.07.2000**

54 Título: **Inhibidores de la actividad CETP.**

30 Prioridad: **12.02.1997 JP 9-44836**
05.06.1997 JP 9-165085
23.01.1998 JP 10-26688

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

73 Titular/es: **Japan Tobacco Inc.**
2-1, Toranomon 2-chome
Minato-ku, Tokyo 105-8422, JP

72 Inventor/es: **Shinkai, Hisashi;**
Maeda, Kimiya y
Okamoto, Hiroshi

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 270 504 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

Inhibidores de la actividad CETP.

5 Esta invención se refiere a un nuevo inhibidor de la actividad CETP que comprende como ingrediente activo un compuesto que tiene una estructura disulfuro de bis-(2-aminofenilo) o una estructura 2-aminofeniltio y, más particularmente, a una composición farmacéutica para tratar o prevenir la aterosclerosis o la hiperlipidemia. Esta invención también se refiere a un compuesto que tiene una estructura disulfuro de bis-(2-aminofenilo) o una estructura 2-aminofeniltio, una sal farmacéuticamente aceptable, hidratos o solvatos de estos compuestos.

10 A partir de los resultados de muchos estudios epidemiológicos, se ha considerado que existe cierta relación entre las enfermedades ateroscleróticas y las lipoproteínas séricas. Por ejemplo, Badimon *et al.* (J. Clin. Invest. 85, 1234-1241 (1990)) notificaron que después de la inyección intravenosa de fracciones que contenían HDL (lipoproteína de alta densidad) y VHDL (lipoproteína de muy alta densidad) en conejos con altos niveles de colesterol, se observaba no sólo la prevención del desarrollo, sino también la regresión de lesiones ateroscleróticas. De esta forma, considerando la relación entre las enfermedades ateroscleróticas y las lipoproteínas séricas, es de esperar que las HDL y las VHDL puedan tener actividad antiaterosclerótica.

20 Recientemente se ha aclarado que hay proteínas que transfieren lípidos entre las lipoproteínas séricas, es decir, CETP (proteína de transferencia de éster de colesterol). Nichols y Smith en 1965 (J. Lipid Res. 6, 206 (1965)) indicaron por primera vez la presencia de CETP. Posteriormente, en 1987, Drayna *et al.* clonaron el ADNc de la proteína. El peso molecular de la proteína como glicoproteína es de 74.000 Da. Después de la eliminación total de la cadena de azúcar es de aproximadamente 58.000 Da. El ADNc de esta proteína está compuesto por 1656 restos nucleotídicos y codifica 476 aminoácidos después de un péptido señal de 17 restos aminoácidos. Dado que aproximadamente el 44% de estos aminoácidos son hidrófobos, la proteína es altamente hidrófoba y se puede inactivar por oxidación. La CETP se sintetiza en órganos tales como el hígado, bazo, glándula suprarrenal, tejido adiposo, intestino delgado, riñón, músculo esquelético y miocardio. Se ha confirmado que la CETP se sintetiza en células tales como macrófagos derivados de monocitos humanos, linfocitos B, células adiposas, células epiteliales del intestino delgado, células CaCO₂ y células hepáticas (por ejemplo, células HepG2 derivadas de células de hepatoma humanas). Además de estos tejidos, también está presente en el líquido cefalorraquídeo y el fluido seminal. También se ha confirmado la presencia en medios de cultivo de células de neuroblastoma y neuroglioma, y en plexo coroideo de oveja.

35 Se ha visto claramente que la CETP participa en el metabolismo de todas las lipoproteínas *in vivo* y desempeña papeles importantes en los sistemas de transferencia inversa de colesterol. Llamó la atención como un sistema que previene la acumulación de colesterol en células periféricas y funciona como un mecanismo protector contra la aterosclerosis. En relación con la HDL, que desempeña papeles importantes en el sistema de transferencia inversa de colesterol, un gran número de estudios epidemiológicos han demostrado que una disminución en CE (ésteres de colesterol) de HDL en sangre representa uno de los factores de riesgo para enfermedades de las arterias coronarias. La actividad de la CETP difiere dependiendo de la especie de animal y se ha visto claramente que la carga de colesterol no provoca aterosclerosis en animales con baja actividad CETP, mientras que esta enfermedad se produce fácilmente en animales con alta actividad CETP. La ausencia de CETP provoca una alta HDL-emia + baja LDL (lipoproteínas de baja densidad)-emia y provoca un estado resistente a la aterosclerosis. De esta forma, se ha reconocido la importancia de las CETP como mediadoras de la transferencia del CE en HDL a las LDL sanguíneas además de la importancia de las HDL en la sangre.

45 El colesterol libre (FC) sintetizado en el hígado y secretado por este órgano se recoge en lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Después, las VLDL se metabolizan en la sangre a LDL a través de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) mediante la acción de la lipoproteína lipasa (LPL) y la triglicérido lipasa hepática (HTGL). Las células periféricas recogen LDL mediante el receptor de LDL y, de este modo, se suministra FC a las células.

50 Contrario a este flujo desde el hígado a las células periféricas, existe otro flujo de colesterol desde las células periféricas al hígado llamado sistema de transferencia inversa de colesterol. Las HDL extraen el FC acumulado en las células periféricas, éste se esterifica en las HDL mediante la acción de LCAT (lecitina:colesterol aciltransferasa) para formar CE, se transfiere a la fracción central hidrófoba de las HDL y las HDL maduran hasta formar partículas de HDL globulares. El CE en las HDL se transfiere a lipoproteínas que contienen apoB tales como VLDL, IDL y LDL por la CETP presente en la sangre. Por el contrario, los TG se transfieren a las HDL en una relación molar 1:1. El CE que se transfiere a las lipoproteínas que contienen apoB se recoge en el hígado a través de receptor de LDL presente en él y, de esta forma, se transfiere indirectamente colesterol al hígado. También hay mecanismos mediante los cuales las HDL pasan a ser HDL que contienen apoproteína E, ricas en CE, recogiendo la apoproteína E secretada por macrófagos y similares, que posteriormente se recoge directamente en el hígado mediante el receptor de LDL o receptores restantes. En otro mecanismo, las células hepáticas no recogen partículas de HDL, sino que recogen selectivamente sólo el CE presente en las HDL. En otro mecanismo adicional, las células hepáticas recogen partículas de HDL por medio del denominado receptor de HDL.

65 En un estado en el que se aumenta la actividad CETP, disminuye el CE en las HDL y aumenta el CE en las VLDL; IDL y LDL debido al aumento de la transferencia de CE desde las HDL. Los aumentos en la captación de IDL y LDL en el hígado tienen como resultado una regulación negativa del receptor de LDL y aumentos de los niveles de IDL en la sangre. Por el contrario, en un estado de deficiencia de CETP, las HDL retiran colesterol de las células

periféricas con la ayuda de LCAT, aumentan su tamaño gradualmente y adquieren apoE. El hígado recoge las HDL que se han enriquecido en apoE a través del receptor de LDL del hígado y éstas se catabolizan. Sin embargo, como el funcionamiento de este mecanismo no es adecuado en el ser humano, se produce retención de HDL de gran tamaño en la sangre y, como resultado, se reducen las reservas de colesterol en el hígado. El receptor de LDL se regula positivamente y disminuye el nivel de LDL.

Por lo tanto, inhibiendo selectivamente la CETP, es posible disminuir los niveles de IDL, VLDL y LDL que aceleran la aterosclerosis y aumentar los niveles de HDL que presentan acción inhibidora. De esta forma, es previsible que se puedan proporcionar fármacos hasta ahora no existentes útiles para prevención o terapia de la aterosclerosis o hiperlipidemia.

Muy recientemente ha habido informes sobre compuestos químicos que tienen como objetivo la inhibición de tal actividad CETP.

Por ejemplo, en Biochemical and Biophysical Research Communications 223, 42-47 (1996), se describen derivados de ditiodipiridina y derivados de ditiobenceno sustituidos como compuestos capaces de inactivar CETP mediante la modificación de restos de cisteína. Sin embargo, la bibliografía ni describe ni sugiere compuestos tales como los de la presente invención que tienen una estructura disulfuro de bis-(2-aminofenilo) o una estructura 2-aminofeniltio.

El documento WO 95/06626 describe Wiedendiol-A y Wiedendiol-B como inhibidores de la actividad CETP, pero no hay ninguna descripción que sugiera los compuestos de la presente invención.

Además, en los documentos JP-B-Sho 45-11132, JP-B-Sho 45-2892, JP-B-Sho 45-2891, JP-B-Sho 45-2731 y JP-B-Sho 45-2730 se describen mercaptoanilidas sustituidas con ácidos grasos superiores tales como o-isoestearoilaminotiofenol. Sin embargo, en estas publicaciones, sólo se hace referencia a la acción preventiva de la aterosclerosis y no hay ninguna descripción de ejemplos de ensayo que confirmen la acción. Tampoco hay ninguna descripción de actividad inhibidora de CETP. Tampoco hay ninguna descripción que sugiera los compuestos de la presente invención.

Hay varios informes sobre compuestos que tienen una estructura disulfuro de bis-(2-aminofenilo) o una estructura 2-aminofeniltio similar a la de los compuestos de la presente solicitud de la invención.

Por ejemplo, el documento WO 96/09406 describe compuestos disulfuro tales como disulfuro de 2-acetilaminofenilo y similares. Sin embargo, los compuestos de la publicación son los que son útiles para retrovirus, es decir, VIH-1, y no se ha descrito utilidad en lo que respecta a inhibidores de la actividad CETP. Tampoco hay ninguna descripción que sugiera la utilidad.

En el documento JP-A-Hei 8-253454, se describen compuestos de disulfuro de difenilo tales como el disulfuro de 2,2'-di(pirimidilamino)difenilo y similares. Sin embargo, los compuestos en esta publicación son los que tienen una acción inhibidora de la producción de IL-1 β y de la liberación de TNF α y no hay ninguna descripción en relación con la utilidad como inhibidores de la actividad CETP. Ni siquiera hay ninguna descripción que sugiera su utilidad.

En el documento JP-A-Hei 2-155937 se describen compuestos de disulfuro de bis-(acilaminofenilo) tales como disulfuro de 2,2'-diacetilaminodifenilo y similares. Sin embargo, esta publicación se refiere al método para fabricar goma vulcanizada rellena con negro de humo y no hay ninguna descripción en relación con la utilidad como inhibidores de la actividad CETP. Tampoco hay ninguna descripción que sugiera la utilidad. En las reivindicaciones enumeradas en la publicación, R⁹ y R¹⁰ se definen como cicloalquilo y cicloalquenilo C₅-C₁₂, y como ejemplos específicos se describen ciclohexilo y ciclohexenilo. Sin embargo, en la publicación no se muestra ningún ejemplo que confirme el uso del compuesto y no hay ninguna descripción del método general de producción de los compuestos.

El documento JP-A-Hei 2-501772 describe derivados de disulfuro de acilaminofenilo tales como disulfuro de o-pivaloilaminofenilo y similares como intermedios para la producción de fotoacopladores de pirazolona. Sin embargo, la invención descrita en esta publicación se refiere al fotoelemento y no sugiere la presente invención. Esta publicación también describe el grupo 2-ciclohexanocarbonilaminofeniltio como un ejemplo de grupo de desacoplamiento del acoplador, pero no hay ninguna descripción de ejemplos que confirmen el uso del compuesto.

El documento JP-A-Hei 8-171167 describe derivados de tiofenol o derivados de disulfuro tales como 2-acetilaminotiofenol. Sin embargo, la invención descrita en esta publicación se refiere a la emulsión de haluro de plata y no sugiere la presente invención.

En el documento JP-A-Hei 4-233908 se describen derivados de disulfuro tales como disulfuro de bis(2-acetoamidofenilo) y similares. Sin embargo, los compuestos de esta publicación se describen como agentes de transferencia de cadena y, de esta manera, la publicación no sugiere la presente invención. Como ejemplos específicos de R₃ en X,Y, se describe un grupo ciclohexilo, pero no se describe ningún ejemplo que confirme el uso y el método general de producción.

El documento JP-A-Sho 63-157150 describe derivados de disulfuro de amidofenilo tales como disulfuro de o-pivalamidofenilo y similares como estabilizadores. Sin embargo, la invención de esta publicación se refiere a fotoelementos y no sugiere la presente invención. En la reivindicación presentada en esta publicación, se define un grupo

cicloalquilo como R en los sustituyentes V o Y de los compuestos estabilizadores, pero no se describe ningún ejemplo que confirme el uso y el método general de producción.

También se describen derivados de disulfuro de bis-(amidofenilo) en los documentos JP-A-Hei 8-59900, JP-A-Hei 7-258472, JP-A-Hei 7-224028, JP-A-Hei 7-49554, JP-A-Hei 6-19037, JP-A-Hei 6-19024, JP-A-Hei 3-226750, JP-A-Hei 2-284146, JP-A-Hei 2-23338, JP-A-Hei 1-321432, JP-A-Hei 1-278543 y JP-B-Sho 47-357786. Sin embargo, ninguno de ellos describe la utilidad como inhibidores de la actividad CETP y no hay ninguna descripción que sugiera su utilidad.

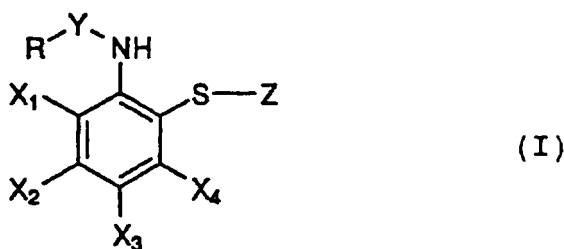
Los documentos WO 95/01326, EP 632036 A1, WO 92/03412 y WO 92/03408 describen compuestos útiles para el tratamiento de la aterosclerosis debido a su actividad inhibidora de la acil-coenzima A:colesterol-aciltransferasa (ACAT).

El documento EP 796846 A1 describe compuestos que tienen una estructura de piridina que muestran actividad inhibidora de CETP.

Como se ha descrito anteriormente, los presentes inventores estudiaron fervientemente con el fin de proporcionar compuestos que inhiban selectivamente la actividad CETP y, como resultado, descubrieron compuestos útiles como nuevos agentes preventivos o terapéuticos de aterosclerosis o hiperlipidemia con un nuevo mecanismo de acción que podían aumentar el nivel de HDL y al mismo tiempo disminuir el nivel de LDL, completando de esta manera la presente invención.

La presente invención se refiere a los usos, compuestos y composiciones farmacéuticas que se muestran en los siguientes puntos (1) a (24).

(1) Uso de un compuesto representado por la fórmula (I):



en la que

R representa

un grupo alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada;

un grupo alqueno C₂₋₁₀ de cadena lineal o ramificada;

un grupo halo-alquilo C₁₋₄ inferior;

un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo cicloalqueno C₅₋₈, un grupo cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, pudiendo tener cada uno de ellos 1-4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

un grupo alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada,

un grupo alqueno C₂₋₁₀ de cadena lineal o ramificada,

un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀,

un grupo cicloalqueno C₅₋₈,

un grupo cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀,

un grupo arilo,

un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁₋₄ inferior o un grupo acilo,

un grupo oxo, un grupo aralquilo y un grupo arilalqueno;

un grupo arilo,

ES 2 270 504 T3

un grupo aralquilo, o

un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, pudiendo tener cada uno de ellos 1-4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

un grupo alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificada,

un grupo alquenilo C_{2-10} de cadena lineal o ramificada,

un átomo de halógeno,

un grupo nitro,

un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilamino C_{1-4} inferior o un grupo acilo,

un grupo hidroxilo,

un grupo alcoxi C_{1-4} inferior,

un grupo alquiltio C_{1-4} inferior,

un grupo acilo,

un grupo oxo, y

un grupo halo-alquilo C_{1-4} inferior;

X_1 , X_2 , X_3 y X_4 pueden ser iguales o diferentes y representan

un átomo de hidrógeno;

un átomo de halógeno;

un grupo alquilo C_{1-4} inferior;

un grupo halo-alquilo C_{1-4} inferior;

un grupo alcoxi C_{1-4} inferior;

un grupo ciano;

un grupo nitro;

un grupo acilo; o

un grupo arilo,

Y representa $-CO-$; y

Z representa un átomo de hidrógeno; o

un grupo protector de mercapto seleccionado entre el grupo que consiste en

un grupo alcoximetilo C_{1-4} inferior,

un grupo alquiltimetilo C_{1-4} inferior,

un grupo aralquioximetilo,

un grupo aralquiltimetilo,

un grupo cicloalquioximetilo C_{3-10} ,

un grupo cicloalquenioximetilo C_{5-8} ,

ES 2 270 504 T3

un grupo cicloalquil C_{3-10} -alcoximetilo C_{1-10} ,

un grupo ariloximetilo,

5 un grupo ariltiometilo,

un grupo acilo,

un grupo aciloxi,

10 un grupo aminocarboniloximetilo,

un grupo tiocarbonilo, y

15 un grupo tio,

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para inhibir la actividad CETP.

20 (2) Uso de acuerdo con el punto 1, donde
R representa

25 un grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada;

un grupo alquenilo C_{2-10} de cadena lineal o ramificada;

un grupo halo-alquilo C_{1-4} sustituido con 1-3 átomos de halógeno seleccionados entre flúor, cloro y bromo;

30 un grupo cicloalquilo C_{3-10} ,

un grupo cicloalquenilo C_{5-8} , o

35 un grupo cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} , pudiendo tener cada uno de ellos 1-4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en,

un grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada,

40 un grupo alquenilo C_{2-10} de cadena lineal o ramificada,

un grupo cicloalquilo C_{3-10} ,

un grupo cicloalquenilo C_{5-8} ,

45 un grupo cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} ,

un grupo arilo seleccionado entre fenilo, bifenilo, y naftilo,

50 un grupo oxo, y

un grupo aralquilo que tiene un grupo arilo seleccionado entre fenilo, bifenilo, y naftilo;

55 un grupo arilo, aralquilo, o heterocíclico de 5 ó 6 miembros con 1-3 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, pudiendo tener cada uno de ellos 1-4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

un grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada,

un grupo alquenilo C_{2-10} de cadena lineal o ramificada,

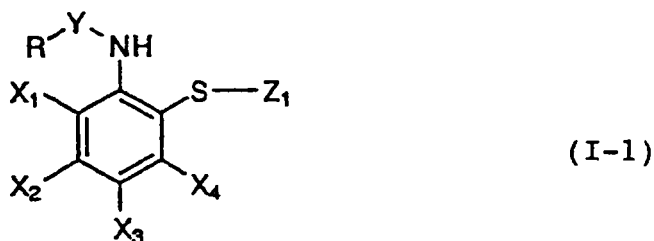
60 un átomo de halógeno seleccionado entre flúor, cloro o bromo,

un grupo nitro, y

65 un grupo halo-alquilo C_{1-4} inferior que tiene un átomo de halógeno seleccionado entre flúor, cloro, y bromo;

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

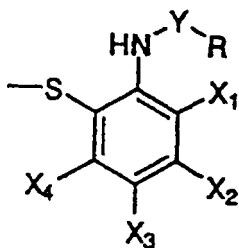
(3) Uso de acuerdo con el punto 2, que se representa por la fórmula (I-1):



en la que R, X₁, X₂, X₃, X₄ e Y son los mismos que en el punto 2 y

Z₁ representa un átomo de hidrógeno;

un grupo representado por la fórmula



en la que R, X₁, X₂, X₃, X₄ e Y son como se ha descrito anteriormente;

-Y₁R₁,

donde Y₁ representa -CO-; o

-CS-;

R₁ representa

un grupo alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada que puede tener 1-3 sustituyentes seleccionados entre

un átomo de halógeno,

un grupo alcoxi C₁₋₄ inferior,

un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁₋₄ inferior, un grupo acilo o un grupo hidroxilo,

un grupo alquiltio C₁₋₄ inferior,

un grupo carbamoilo,

un grupo hidroxilo,

un grupo aciloxi,

un grupo carboxilo,

un grupo acilo, y

un grupo ariloxi cuyo resto arilo puede tener 1-4 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada, un grupo alquenilo C₂₋₁₀ de cadena lineal o ramificada, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilamino C₁₋₄ inferior o un grupo acilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁₋₄ inferior, un grupo alquiltio C₁₋₄ inferior, un grupo acilo, un grupo oxo y un grupo halo-alquilo C₁₋₄ inferior;

ES 2 270 504 T3

- un grupo alcoxi C_{1-4} inferior;
- un grupo alquiltio C_{1-4} inferior;
- 5 un grupo amino o ureido que puede tener 1-2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
 - un grupo alquilo C_{1-4} inferior,
 - un grupo hidroxilo,
 - 10 un grupo acilo, y
 - un grupo arilo que puede estar sustituido con un grupo alcoxi C_{1-4} inferior;
- 15 un grupo cicloalquilo C_{3-10} o cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} que puede tener 1-4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
 - un grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada,
 - 20 un grupo alquenilo C_{2-10} de cadena lineal o ramificada,
 - un grupo cicloalquilo C_{3-10} ,
 - un grupo cicloalquenilo C_{5-8} ,
 - 25 un grupo cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} ,
 - un grupo arilo,
 - 30 un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C_{1-4} inferior o un grupo acilo,
 - un grupo oxo,
 - un grupo aralquilo, y
 - 35 un grupo arilalquenilo;
 - un grupo arilo,
 - 40 aralquilo,
 - arilalquenilo, o
 - ariltio, pudiendo tener cada uno de ellos 1-4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
 - 45 un grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada,
 - un grupo alquenilo C_{2-10} de cadena lineal o ramificada,
 - 50 un átomo de halógeno,
 - un grupo nitro,
 - un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilamino C_{1-4} inferior o un grupo acilo,
 - 55 un grupo hidroxilo,
 - un grupo alcoxi C_{1-4} inferior,
 - 60 un grupo alquiltio C_{1-4} inferior,
 - un grupo acilo,
 - un grupo oxo, y
 - 65 un grupo halo-alquilo C_{1-4} inferior;
 - un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, o

ES 2 270 504 T3

un grupo heteroarilalquilo de 5 ó 6 miembros, pudiendo tener cada uno de ellos 1-4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

un grupo alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificada,

un grupo alquenilo C_{2-10} de cadena lineal o ramificada,

un átomo de halógeno,

un grupo nitro,

un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilamino C_{1-4} inferior o un grupo acilo,

un grupo hidroxilo,

un grupo alcoxi C_{1-4} inferior,

un grupo alquiltio C_{1-4} inferior,

un grupo acilo,

un grupo oxo, y

un grupo halo-alquilo C_{1-4} inferior; o

-S-R₂,

donde R₂ representa

un grupo alquilo C_{1-4} inferior que puede tener 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

un grupo alcoxi C_{1-4} inferior,

un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C_{1-4} inferior o acilo;

un grupo alquiltio C_{1-4} inferior,

un grupo carbamoilo,

un grupo hidroxilo,

un grupo carboxilo,

un grupo acilo, y

un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

un grupo arilo que puede tener 1-4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

un grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada,

un grupo alquenilo C_{2-10} de cadena lineal o ramificada,

un átomo de halógeno,

un grupo nitro,

un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilamino C_{1-4} inferior o un grupo acilo,

un grupo hidroxilo,

un grupo alcoxi C_{1-4} inferior,

un grupo alquiltio C_{1-4} inferior,

un grupo acilo,

ES 2 270 504 T3

un grupo oxo, y

un grupo halo-alquilo C_{1-4} inferior,

5 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

(4) Uso de acuerdo con el punto 3, donde

10 R_1 representa

un grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada que puede tener 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

15 un átomo de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo,

un grupo alcoxi C_{1-4} inferior,

20 un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C_{1-4} inferior, acilo o hidroxilo,

un grupo alquiltio C_{1-4} inferior,

un grupo carbamoílo,

25 un grupo hidroxilo,

un grupo acilo,

un grupo aciloxi que tiene un grupo acilo,

30

un grupo carboxilo, y

un grupo ariloxi que puede estar sustituido con un átomo de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo;

35 un grupo alcoxi C_{1-4} inferior;

un grupo alquiltio C_{1-4} inferior;

un grupo amino o ureido que puede tener 1-2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

40

un grupo alquilo C_{1-4} inferior,

un grupo hidroxilo,

45 un grupo acilo, y

un grupo arilo que puede estar sustituido con un grupo alcoxi C_{1-4} inferior;

50 un grupo cicloalquilo C_{3-10} o cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} que puede tener sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

un grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada,

55 un grupo cicloalquilo C_{3-10} ,

un grupo cicloalquenilo C_{5-8} ,

un grupo arilo,

60 un grupo amino,

un grupo alquilamino C_{1-4} inferior que tiene un grupo alquilo C_{1-4} inferior, y

un grupo acilamino que tiene un grupo acilo,

65

un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo arilalquenilo o un grupo ariltio, pudiendo tener cada uno de ellos 1-4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

ES 2 270 504 T3

- un grupo alquilo C_{1-10} ,
un átomo de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo,
5 un grupo nitro,
un grupo hidroxilo,
un grupo alcoxi C_{1-4} inferior,
10 un grupo alquiltio C_{1-4} inferior,
un grupo acilo,
15 un grupo halo-alquilo C_{1-4} inferior que tiene un átomo de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo; y
un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C_{1-4} inferior o acilo;
20 un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre o un grupo heteroarilalquilo de 5 ó 6 miembros que puede tener 1-4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
un grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada,
un átomo de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo,
25 un grupo acilo,
un grupo oxo, y
30 un grupo halo-alquilo C_{1-4} que tiene un átomo de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo; y
- R_2 representa
- 35 un grupo alquilo C_{1-4} inferior que puede tener 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
un grupo alcoxi C_{1-4} inferior,
un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C_{1-4} inferior o acilo,
40 un grupo alquiltio C_{1-4} inferior,
un grupo carbamoílo,
45 un grupo hidroxilo,
un grupo carboxilo,
un grupo acilo, y
50 un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre; o
un grupo arilo que puede tener 1-4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
55 un grupo alquilo C_{1-4} inferior,
un átomo de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo,
un grupo nitro,
60 un grupo hidroxilo,
un grupo alcoxi C_{1-4} inferior,
65 un grupo alquiltio C_{1-4} inferior,
un grupo acilo,

ES 2 270 504 T3

un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C_{1-4} inferior o acilo; y
un grupo halo-alquilo C_{1-4} inferior que puede tener un átomo de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo,
5 una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

(5) Uso de acuerdo con el punto 1, donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

10 disulfuro de bis-[2-(pivaloilamino)fenilo];
disulfuro de bis-[2-(2-propilpentanoilamino)fenilo];
disulfuro de bis-[2-(1-metilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
15 disulfuro de bis-[2-(1-isopentilciclopentanocarbonilamino)fenilo];
disulfuro de bis-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
20 N-(2-mercaptofenil)-2,2-dimetilpropionamida;
N-(2-mercaptofenil)-1-isopentilciclohexanocarboxamida;
N-(2-mercaptofenil)-1-metilciclohexanocarboxamida;
25 N-(2-mercaptofenil)-1-isopentilciclopentanocarboxamida;
N-(2-mercaptofenil)-1-isopropilciclohexanocarboxamida;
30 N-(4,5-dicloro-2-mercaptofenil)-1-isopentilciclohexanocarboxamida,
N-(4,5-dicloro-2-mercaptofenil)-1-isopentilciclopentanocarboxamida;
N-(2-mercapto-5-metilfenil)-1-isopentilciclohexanocarboxamida;
35 N-(2-mercapto-4-metilfenil)-1-isopentilciclohexanocarboxamida;
S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenil]tioacetato;
40 2,2-dimetiltiopropionato de S-[2-(1-metilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
S-[2-(pivaloilamino)fenil]feniltioacetato;
2,2-dimetiltiopropionato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
45 2-acetilamino-3-feniltiopropionato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
3-piridintiocarboxilato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
50 clorotioacetato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
metoxitioacetato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
tiopropionato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
55 fenoxitioacetato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
2-metiltiopropionato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
60 4-clorofenoxitioacetato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
ciclopropanotiocarboxilato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)-fenilo];
2-acetilamino-4-carbamoiltiobutirato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
65 2-hidroxi-2-metiltiopropionato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)-fenilo];
2,2-dimetiltiopropionato de S-[2-(1-isopentilciclopentanocarbonilamino)fenilo];

ES 2 270 504 T3

tioacetato de S-[2-(1-isopentilciclopentanocarbonilamino)fenilo];
 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
 5 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-isopentilciclopentanocarbonil-amino)fenilo];
 2,2-dimetiltiopropionato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)-4-trifluorometilfenilo];
 S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilmonotiocarbonato de O-metilo];
 10 S-fenilditiocarbonato de S-[2-(1-metilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
 N-feniltiocarbamato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
 15 2,2-dimetiltiopropionato de S-[2-(pivaloilamino)-4-trifluorometilfenilo];
 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-cicloropilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(2-ciclohexilpropionilamino)-fenilo];
 20 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-pentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-ciclopropilmetilciclohexano-carbonilamino)fenilo];
 25 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-ciclohexilmetilciclohexano-carbonilamino)fenilo];
 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-isopropilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-isopentilcicloheptanocarbonil-amino)fenilo];
 30 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-isopentilciclobutanocarbonil-amino)fenilo];
 2,2-dimetiltiopropionato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)-4-nitrofenilo];
 35 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4-ciano-2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4-cloro-2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
 2,2-dimetiltiopropionato de S-[5-cloro-2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
 40 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4-fluoro-2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-difluoro-2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
 45 2,2-dimetiltiopropionato de S-[5-fluoro-2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
 disulfuro de bis-[4,5-dicloro-2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
 disulfuro de 2-tetrahidrofurilmetil-2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)-fenilo];
 50 N-(2-mercaptofenil)-1-etilciclohexanocarboxamida;
 N-(2-mercaptofenil)-1-propilciclohexanocarboxamida;
 55 N-(2-mercaptofenil)-1-butilciclohexanocarboxamida;
 N-(2-mercaptofenil)-1-isobutilciclohexanocarboxamida;
 ciclohexanotiocarboxilato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)-fenilo];
 60 tiobenzoato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
 5-carboxitiopentanoato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
 65 tioacetato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)-4-metilfenilo];
 disulfuro de bis-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]fenilo];

N-(2-mercaptofenil)-1-(2-etilbutil)ciclohexanocarboxamida;

2-metiltiopropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]fenilo];

2-metil-tiopropionato de S-[2-(1-isobutilciclohexanocarbonilamino)fenilo];

1-acetilpiperidina-4-tiocarboxilato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonil-amino]fenilo];

tioacetato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]fenilo];

2,2-dimetiltiopropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]-fenilo];

metoxitioacetato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]fenilo];

2-hidroxi-2-metiltiopropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonil-amino]fenilo];

4-clorofenoxitioacetato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]-fenilo];

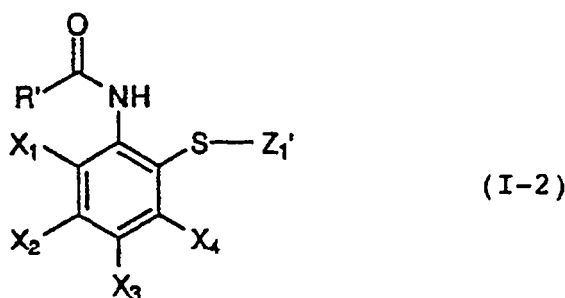
4-clorofenoxitioacetato de S-[2-(1-isobutilciclohexanocarbonilamino)fenilo]; y

1-acetilpiperidina-4-tiocarboxilato de S-[2-(1-isobutilciclohexanocarbonil-amino)fenilo],

una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

(6) Uso de un compuesto como se ha definido en cualquiera de los puntos 1-5, una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para tratar o prevenir la hiperlipidemia o la aterosclerosis.

(7) Un compuesto representado por la fórmula (I-2):



en la que R' representa

un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ o

un grupo cicloalqueno C₅₋₈, pudiendo tener cada uno de ellos 1-4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

un grupo alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada,

un grupo alqueno C₂₋₁₀ de cadena lineal o ramificada,

un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀,

un grupo cicloalqueno C₅₋₈,

un grupo cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀,

un grupo arilo,

un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilamino C₁₋₄ inferior o un grupo acilo,

un grupo oxo,

un grupo aralquilo, y

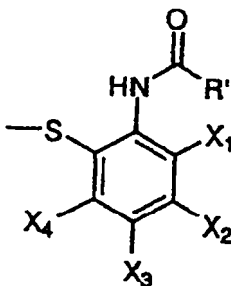
un grupo arilalquenilo;

X_1 , X_2 , X_3 , y X_4 se definen como en el punto 1;

Z_1 representa

un átomo de hidrógeno;

un grupo representado por la fórmula:



en la que R' , X_1 , X_2 , X_3 y X_4 son como se han descrito anteriormente;

$-Y_1R_1$,

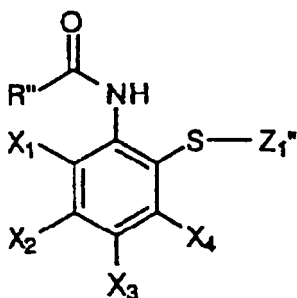
donde Y_1 y R_1 son los mismos que en el punto 3 o

$-S-R_2$,

donde R_2 es el mismo que en el punto 3,

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

(8) Un compuesto como se ha definido en el punto 7, que se representa por la fórmula (I-3):



(I-3)

en la que R'' representa

un grupo cicloalquilo C_{3-10} , o

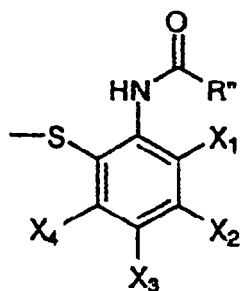
un grupo cicloalquenilo C_{5-8} , pudiendo tener cada uno de ellos un sustituyente como se ha definido en el punto 7 en la posición 1 del anillo cicloalquilo;

X_1 , X_2 , X_3 y X_4 son los mismos que en el punto 1;

Z_1'' representa

un átomo de hidrógeno;

un grupo representado por la fórmula:



en la que R'', X₁, X₂, X₃ y X₄ son como se han descrito anteriormente;

-Y₁R₁,

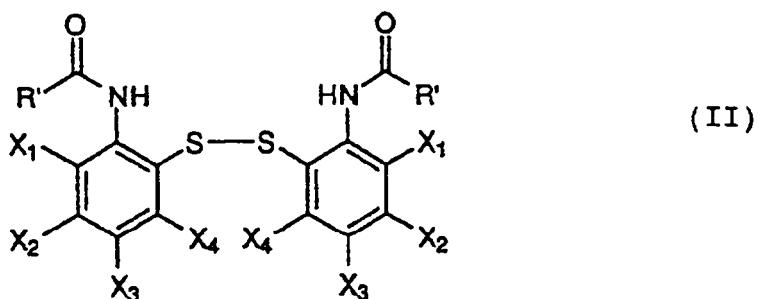
donde Y₁ y R₁ son los mismos que en el punto 3, o

-S-R₂,

donde R₂ es el mismo que en el punto 3, o

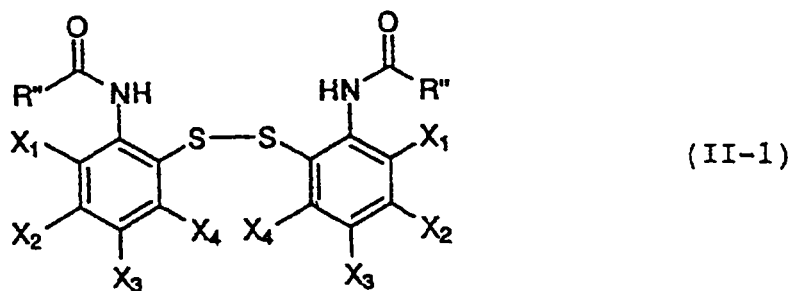
una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

(9) Un compuesto como se ha definido en el punto 7, que se representa por la fórmula (II):



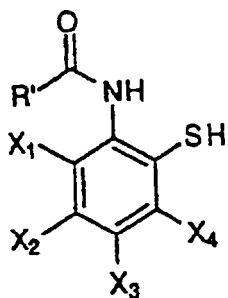
en la que R', X₁, X₂, X₃ y X₄ son los mismos que en el punto 7, una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

(10) Un compuesto como se ha definido en el punto 8, que se representa por la fórmula (II-1):



en la que R'', X₁, X₂, X₃ y X₄ son los mismos que en el punto 8, una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

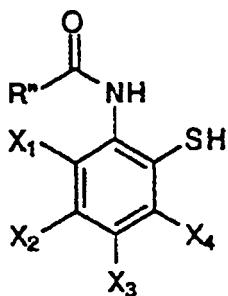
(11) Un compuesto como se ha definido en el punto 7, que se representa por la fórmula (III):



(III)

en la que R', X₁, X₂, X₃ y X₄ son los mismos que en el punto 7, una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

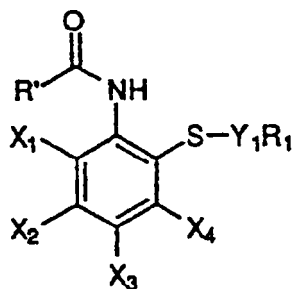
(12) Un compuesto como se ha definido en el punto 8, que se representa por la fórmula (III-1):



(III-1)

en la que R'', X₁, X₂, X₃ y X₄ son los mismos que en el punto 8, una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

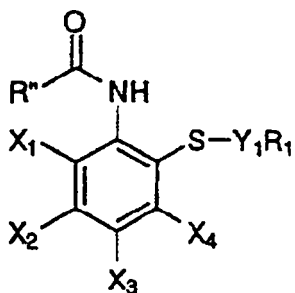
(13) Un compuesto como se ha definido en el punto 7, que se representa por la fórmula (IV):



(IV)

en la que R', X₁, X₂, X₃, X₄, Y₁ y R₁ son los mismos que en el punto 7, una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

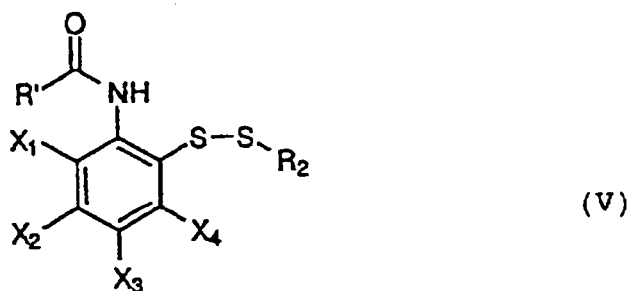
(14) Un compuesto como se ha definido en el punto 8, que se representa por la fórmula (IV-1):



(IV-1)

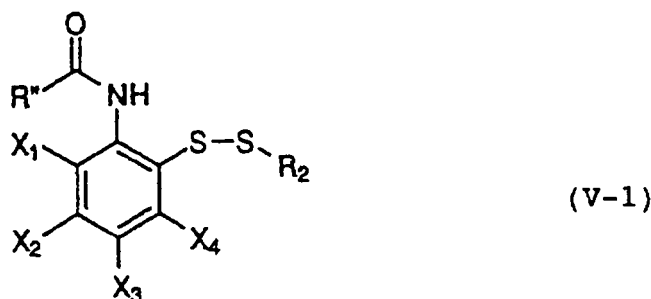
en la que R'', X₁, X₂, X₃, X₄, Y₁ y R₁ son los mismos que en el punto 8, una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

(15) Un compuesto como se ha definido en el punto 7, que se representa por la fórmula (V):



en la que R', X₁, X₂, X₃, X₄ y R₂ son los mismos que en el punto 7, una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

(16) Un compuesto como se ha definido en el punto 8, que se representa por la fórmula (V-1):



en la que R'', X₁, X₂, X₃, X₄ y R₂ son los mismos que en el punto 8, una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

(17) Un compuesto como se ha definido en el punto 7, que se selecciona entre el grupo que consiste en

disulfuro de bis-[2-(1-metilciclohexanocarbonilamino)fenilo];

disulfuro de bis-[2-(1-isopentilciclopentanocarbonilamino)fenilo];

disulfuro de bis-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];

N-(2-mercaptofenil)-1-isopentilciclohexanocarboxamida;

N-(2-mercaptofenil)-1-metilciclohexanocarboxamida;

N-(2-mercaptofenil)-1-isopentilciclopentanocarboxamida;

N-(2-mercaptofenil)-1-isopropilciclohexanocarboxamida;

N-(4,5-dicloro-2-mercaptofenil)-1-isopentilciclohexanocarboxamida;

N-(4,5-dicloro-2-mercaptofenil)-1-isopentilciclopentanocarboxamida;

N-(2-mercapto-5-metilfenil)-1-isopentilciclohexanocarboxamida;

N-(2-mercapto-4-metilfenil)-1-isopentilciclohexanocarboxamida;

tioacetato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];

2,2-dimetiltiopropionato de S-[2-(1-metilciclohexanocarbonilamino)fenilo];

2,2-dimetiltiopropionato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];

2-acetilamino-3-feniltiopropionato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];

ES 2 270 504 T3

3-piridintiocarboxilato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
clorotioacetato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
5 metoxitioacetato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
tiopropionato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
fenoxitioacetato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
10 2-metiltiopropionato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
4-clorofenoxitioacetato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
15 ciclopropanotiocarboxilato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)-fenilo];
2-acetilamino-4-carbamoiltiobutirato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
2-hidroxi-2-metiltiopropionato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)-fenilo];
20 2,2-dimetiltiopropionato de S-[2-(1-isopentilciclopentanocarbonilamino)fenilo];
tioacetato de S-[2-(1-isopentilciclopentanocarbonilamino)fenilo];
25 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-isopentilciclopentanocarbonil-amino)fenilo];
2,2-dimetiltiopropionato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)-4-trifluorometilfenilo];
30 S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilmonotiocarbonato de O-metilo];
S-fenilditiocarbonato de S-[2-(1-metilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
35 N-feniltiocarbamato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-ciclopropilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-pentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
40 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-ciclopropilmetilciclohexano-carbonilamino)fenilo];
2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-ciclohexilmetilciclohexano-carbonilamino)fenilo];
45 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-isopropilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-isopentilcicloheptanocarbonil-amino)fenilo];
2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-isopentilciclobutanocarbonil-amino)fenilo];
50 2,2-dimetiltiopropionato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)-4-nitrofenilo];
2,2-dimetiltiopropionato de S-[4-ciano-2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
55 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4-cloro-2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
2,2-dimetiltiopropionato de S-[5-cloro-2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
2,2-dimetiltiopropionato de S-[4-fluoro-2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
60 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-difluoro-2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
2,2-dimetiltiopropionato de S-[5-fluoro-2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
65 disulfuro de bis-[4,5-dicloro-2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
disulfuro de 2-tetrahidrofurilmetil-2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)-fenilo];

ES 2 270 504 T3

N-(2-mercaptofenil)-1-etilciclohexanocarbamida;

N-(2-mercaptofenil)-1-propilciclohexanocarboxamida;

5 N-(2-mercaptofenil)-1-butilciclohexanocarboxamida;

N-(2-mercaptofenil)-1-isobutilciclohexanocarboxamida;

ciclohexanotiocarboxilato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)-fenilo];

10 tiobenzoato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];

5-carboxitiopentanoato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];

15 tioacetato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)-4-metilfenilo];

disulfuro de bis-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]fenilo];

N-(2-mercaptofenil)-1-(2-etilbutil)ciclohexanocarboxamida;

20 2-metiltiopropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]fenilo];

2-metiltiopropionato de S-[2-(1-isobutilciclohexanocarbonilamino)fenilo];

25 2-metiltiopropionato de S-[2-(1-isobutilciclohexanocarbonilamino)fenilo];

1-acetilpiperidina-4-tiocarboxilato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonil-amino]fenilo];

tioacetato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]fenilo];

30 2,2-dimetiltiopropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]-fenilo];

metoxitioacetato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]fenilo];

35 2-hidroxi-2-metilpropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]-fenilo];

4-clorofenoxitioacetato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]-fenilo];

4-cloro-fenoxitioacetato de S-[2-(1-isobutilciclohexanocarbonilamino)fenilo];

40 1-acetilpiperidina-4-tiocarboxilato de S-[2-(1-isobutilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];

una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

45 (18) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en cualquiera de los puntos 7-17, una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

50 (19) Uso del compuesto representado por la fórmula (II), una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, para la producción de un inhibidor de la actividad CETP.

(20) Uso del compuesto representado por la fórmula (I) o (II), una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, para la producción de un agente profiláctico o terapéutico para la hiperlipidemia o la aterosclerosis.

55 (21) Un compuesto como se ha definido en el punto 17, que es 2-metiltiopropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]fenilo], o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

60 (22) Una composición farmacéutica de acuerdo con el punto 18, que comprende 2-metiltiopropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]fenilo], o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

(23) Uso de un compuesto como se ha definido en el punto 21, para la preparación de una composición farmacéutica para inhibir la actividad CETP.

65 (24) Uso de un compuesto como se ha definido en el punto 21, para la producción de un agente profiláctico o terapéutico para la hiperlipidemia o la aterosclerosis.

La expresión “grupo alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada” usada en este documento se refiere a un grupo alquilo que tiene 1-10 átomos de carbono que puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos específicos incluyen metilo,

ES 2 270 504 T3

etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-pentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1-propilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1-isobutil-3-metilbutilo, 1-etilpentilo, 1-propilpentilo, 1-isobutilpentilo, 2-etilpentilo, 2-isopropilpentilo, 2-*terc*-butilpentilo, 3-etilpentilo, 3-isopropilpentilo, 4-metilpentilo, 1,4-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 1-etil-4-metilpentilo, hexilo, 1-etilhexilo, 1-propilhexilo, 2-etilhexilo, 2-isopropilhexilo, 2-*terc*-butilhexilo, 3-etilhexilo, 3-isopropilhexilo, 3-*terc*-butilhexilo, 4-etilhexilo, 5-metilhexilo, heptilo, 1-etilheptilo, 1-isopropilheptilo, 2-etilheptilo, 2-isopropilheptilo, 3-propilheptilo, 4-propilheptilo, 5-etilheptilo, 6-metilheptilo, octilo, 1-etiloctilo, 2-etiloctilo, nonilo, 1-metilnonilo, 2-metilnonilo y decilo. Se prefiere un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono.

- 10 La expresión “grupo alquilo C_{1-4} inferior” usado en este documento se refiere a un grupo alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono, e incluye específicamente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y *terc*-butilo.

15 La expresión “grupo alqueno C_{2-10} de cadena lineal o ramificada” se refiere a un grupo alqueno que tiene 2-10 átomos de carbono con al menos uno o más dobles enlaces, que puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos específicos incluyen alilo, vinilo, isopropenilo, 1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-metil-1-butenilo, crotilo, 1-metil-3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 1-etil-3-pentenilo, 4-pentenilo, 1,3-pentadienilo, 2,4-pentadienilo, 1-hexenilo, 1-metil-2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 1-butil-5-hexenilo, 1,3-hexadienilo, 2,4-hexadienilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 5-heptenilo, 6-heptenilo, 1,3-heptadienilo, 2,4-heptadienilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 4-octenilo, 5-octenilo, 6-octenilo, 7-octenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 4-nonenilo, 5-nonenilo, 6-nonenilo, 7-nonenilo, 8-nonenilo y 9-decenilo. Se prefiere un grupo alqueno que tiene 2-8 átomos de carbono, que puede ser lineal o ramificado.

25 La expresión “átomo de halógeno” se refiere a átomos de flúor, cloro y bromo.

La expresión “grupo halo-alquilo C_{1-4} ” se refiere al grupo alquilo C_{1-4} inferior descrito anteriormente sustituido con 1-3 halógenos, que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos específicos incluyen fluorometilo, clorometilo, bromometilo, difluorometilo, diclorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, cloroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, pentacloroetilo, bromopropilo, dicloropropilo y trifluorobutilo. Se prefieren trifluorometilo y cloroetilo.

30 La expresión “grupo alcoxi C_{1-4} inferior” se refiere al grupo alcoxi que contiene el grupo alquilo C_{1-4} inferior como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y *terc*-butoxi.

35 La expresión “grupo alquiltio C_{1-4} inferior” se refiere al grupo alquiltio que contiene el grupo alquilo C_{1-4} inferior como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos incluyen metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio y *terc*-butiltio.

40 La expresión “grupo cicloalquilo C_{3-10} ” se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene 3-10 átomos de carbono, que puede ser monocíclico o policíclico. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, octahidroindenilo, decahidronaftilo, biciclo[2.2.1]heptilo y adamantilo. Se prefieren aquellos que tienen 5-7 átomos de carbono, incluyendo ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

45 La expresión “grupo cicloalqueno C_{5-8} ” se refiere a un grupo cicloalqueno que tiene 5-8 átomos de carbono con uno o más dobles enlaces en el anillo. Los ejemplos incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, cicloheptadienilo y ciclooctadienilo. Se prefieren aquellos que tienen 5-7 átomos de carbono, incluyendo ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

50 La expresión “grupo cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} ” se refiere al grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada descrito anteriormente sustituido con el grupo cicloalquilo C_{3-10} descrito anteriormente. Los ejemplos específicos incluyen ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclohexilciclopentilmetilo, diciclohexilmetilo, 1-ciclopentiletilo, 1-ciclohexiletilo, 2-ciclopropiletilo, 2-ciclopentiletilo, 2-ciclohexiletilo, 2-ciclopheptiletilo, 1-ciclohexil-1-metiletilo, 1-ciclohexilpropilo, 2-ciclopentilpropilo, 3-ciclobutilpropilo, 3-ciclopentilpropilo, 3-ciclohexilpropilo, 3-cicloheptilpropilo, 1-ciclopentil-1-metilpropilo, 1-ciclohexil-2-metilpropilo, 1-ciclopentilbutilo, 1-ciclohexilbutilo, 3-ciclohexilbutilo, 4-ciclopentilbutilo, 4-ciclobutilbutilo, 4-ciclopentilbutilo, 1-ciclohexil-1-metilbutilo, 1-ciclopentil-2-etilbutilo, 1-ciclohexil-3-metilbutilo, 1-ciclopentilpentilo, 1-ciclohexilpentilo, 1-ciclohexilmetilpentilo, 2-ciclohexilpentilo, 2-ciclohexilmetilpentilo, 3-ciclopentilpentilo, 1-ciclohexil-4-metilpentilo, 5-ciclopentilpentilo, 1-ciclopentilhexilo, 1-ciclohexilhexilo, 1-ciclopentilmetilhexilo, 2-ciclopentilhexilo, 2-ciclopropiletilhexilo, 3-ciclopentilhexilo, 1-ciclohexilheptilo, 1-ciclopentil-1-metilheptilo, 1-ciclohexil-1,6-dimetilheptilo, 1-cicloheptiloctilo, 2-ciclopentiloctilo, 3-ciclohexiloctilo, 2-ciclopentilmetiloctilo, 1-ciclopentilnonilo, 1-ciclohexilnonilo, 3-ciclopentilnonilo, 1-ciclopentildecilo, 1-ciclohexilundecilo, 1-ciclopentiltridecilo y 2-ciclohexiltridecilo.

65 El “grupo arilo” incluye fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo y bifenilo. Se prefieren los grupos fenilo, naftilo y bifenilo.

El “grupo aralquilo” se refiere al grupo alquilo C_{1-4} inferior descrito anteriormente sustituido con uno o más grupos arilo como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos incluyen bencilo, benzhidrilo, tritilo, fenetilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, naftilmetilo, 2-naftiletilo, 4-bifenilmetilo y 3-(4-bifenil)propilo.

ES 2 270 504 T3

El “grupo arilalquenilo” se refiere a un grupo alquenilo que tiene 2-4 átomos de carbono sustituido con el grupo arilo descrito anteriormente. Los ejemplos incluyen 2-fenilvinilo, 3-fenil-2-propenilo, 3-fenil-2-metil-2-propenilo, 4-fenil-3-butenilo, 2-(1-naftil)vinilo, 2-(2-naftil)vinilo y 2-(4-bifenil)vinilo.

5 El “grupo ariltio” se refiere a un grupo ariltio que contiene el grupo arilo descrito anteriormente e incluye específicamente feniltio y naftiltio.

10 El “grupo anillo heterocíclico” se refiere a grupos de anillos heterocíclicos aromáticos o no aromáticos de 5 y 6 miembros que contienen al menos uno o más, específicamente 1-4, preferiblemente 1-3, heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos específicos incluyen anillos heterocíclicos aromáticos tales como tiatriazolilo, tetrazolilo, ditiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, oxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furilo, tienilo, tetrazinilo, triazinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piridilo, o grupos similares y anillos heterocíclicos no aromáticos tales como dioxoranolilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, ditiadiazinilo, tiadiazinilo, morfolino, morfolinilo, oxazinilo, tiazinilo, piperazinilo, piperidilo, piperidino, piranilo y tiopiranilo. Son grupos preferibles grupos heterocíclicos aromáticos (heteroarilo) incluyendo furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo y similares y grupos heterocíclicos no aromáticos que contienen al menos un átomo de nitrógeno, incluyendo pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, piperazinilo, piperidilo, y piperidino.

20 El “grupo heteroarilalquilo” se refiere al grupo alquilo C_{1-4} inferior descrito anteriormente sustituido con el grupo heterocíclico aromático (heteroarilo) de 5 ó 6 miembros descrito anteriormente e incluye específicamente 2-tienilmetilo, 2-furilmetilo, 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 2-tienil-2-etilo, 3-furil-1-etilo y 2-piridil-3-propilo.

25 El “grupo acilo” incluye específicamente formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivalilo, hexanilo, acrililo, propiolilo, metacrililo, crotonilo, benzoilo, naftoilo, toluoilo, hidroatropoilo, atropoilo, cinamoilo, furoilo, tenoilo, nicotinoilo, isonicotinoilo, glucolilo, lactoilo, gliceroilo, tropoilo, benciloilo, saliciloilo, anisoilo, vaniloilo, veratoroilo, piperonilo, protocatecoilo, galilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, cicloheptanocarbonilo, 1-metilciclohexano-carbonilo, 1-isopentilciclopentanocarbonilo, 1-isopentilciclohexano-carbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y 2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenil-tiocarbonilo. Se prefieren acetilo, *tert*-butoxicarbonilo, benzoilo, 1-metilciclohexanocarbonilo, 1-isopentilciclopentanocarbonilo, 1-isopentilciclohexano-carbonilo y 2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)feniltiocarbonilo.

30 La expresión “sustituido o sin sustituir” del “grupo cicloalquilo C_{3-10} sustituido o sin sustituir”, “grupo cicloalquenilo C_{5-8} sustituido o sin sustituir” y “grupo cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir” descritos para R, R_1 y similares se refiere a que el grupo puede estar sustituido con 1-4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y cualquier posición puede estar sustituida de forma arbitraria sin limitación alguna. Ejemplos específicos de estos grupos son el grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada descrito anteriormente; el grupo alquenilo C_{2-10} de cadena lineal o ramificada descrito anteriormente; el grupo cicloalquilo C_{3-10} descrito anteriormente; el grupo cicloalquenilo C_{5-8} descrito anteriormente; el grupo cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} descrito anteriormente; el grupo arilo descrito anteriormente; un grupo amino; un grupo alquilamino C_{1-4} inferior tal como metilamino y etilamino; 40 un grupo acilamino tal como acetilamino, propionilamino y bencilamino; un grupo oxo; el grupo aralquilo descrito anteriormente; y el grupo arilalquenilo descrito anteriormente.

Los sustituyentes anteriores se recomiendan como sustituyentes para R. Entre éstos, se prefieren para R_1 el grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada descrito anteriormente, el grupo cicloalquilo C_{3-10} descrito anteriormente, 45 el grupo cicloalquenilo C_{5-8} descrito anteriormente, el grupo arilo descrito anteriormente y el grupo amino descrito anteriormente.

La expresión “sustituido o sin sustituir” del “grupo arilo sustituido o sin sustituir”, el “grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1-3 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre”, el “grupo aralquilo sustituido o sin sustituir”, el “grupo arilalquenilo sustituido o sin sustituir”, el “grupo ariltio sustituido o sin sustituir” y el “grupo heteroarilalquilo de 5 ó 6 miembros sustituido o sin sustituir” descrito con respecto a R, R_1 y similares significa que los grupos pueden estar sustituidos con 1-4, preferiblemente 1-3, sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y cualquier posición puede estar sustituida de manera arbitraria sin restricción particular. Los ejemplos de estos grupos incluyen el grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada descrito anteriormente, preferiblemente un grupo aralquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada, el grupo alquenilo C_{2-10} de cadena lineal o ramificada descrito anteriormente, preferiblemente un grupo alquenilo C_{2-6} de cadena lineal o ramificada; el átomo de halógeno descrito anteriormente; un grupo nitro; el grupo amino descrito anteriormente que puede estar sustituido con el grupo alquilo C_{1-4} inferior descrito anteriormente o el grupo acilo descrito anteriormente; un grupo hidroxilo; el grupo alcoxi C_{1-4} inferior descrito anteriormente; el grupo alquiltio C_{1-4} inferior descrito anteriormente; el grupo halo-alquilo C_{1-4} inferior descrito anteriormente; el grupo acilo descrito anteriormente; y un grupo oxo.

Los sustituyentes anteriores se recomiendan como sustituyentes principalmente para R_1 . Entre éstos, se prefieren para R el grupo alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada descrito anteriormente, el átomo de halógeno descrito anteriormente y un grupo nitro.

65 La expresión “sustituido o sin sustituir” del “grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada sustituido o sin sustituir” descrito para R_1 y similares se refiere a que el grupo puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y cualquier posición puede estar sustituida de manera arbitraria sin restricción particular. Son

ejemplos de estos grupos el grupo alcoxi C_{1-4} inferior descrito anteriormente; el grupo alquilo C_{1-4} inferior descrito anteriormente; el grupo amino descrito anteriormente que puede estar sustituido con un grupo acilo o hidroxilo; el grupo alquiltio C_{1-4} inferior descrito anteriormente; un grupo carbamoilo; un grupo hidroxilo; el átomo de halógeno descrito anteriormente; el grupo aciloxi descrito anteriormente que contiene un grupo acilo; un grupo carboxilo; el grupo acilo descrito anteriormente; y el grupo ariloxi descrito anteriormente que contiene un grupo arilo que puede estar sustituido.

La expresión “sustituido o sin sustituir” del “grupo alquilo C_{1-4} inferior” descrito con respecto a R_2 y similares se refiere a que el grupo puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y cualquier posición puede estar sustituida de manera arbitraria sin restricción particular. Los ejemplos del grupo incluyen el grupo alcoxi C_{1-4} inferior descrito anteriormente; el grupo amino descrito anteriormente que puede estar sustituido con el grupo alquilo C_{1-4} inferior descrito anteriormente o el grupo acilo descrito anteriormente; el grupo alquiltio C_{1-4} inferior descrito anteriormente; un grupo carbamoilo; un grupo hidroxilo; un grupo carboxilo; el grupo acilo descrito anteriormente; y el grupo heterocíclico descrito anteriormente (particularmente grupos heterocíclicos aromáticos tales como tienilo o un grupo heterocíclico no aromático tal como tetrahidrofurilo).

La expresión “sustituido o sin sustituir” del “grupo amino sustituido o sin sustituir” y el “grupo ureido sustituido o sin sustituir” descritos con respecto a R_1 se refiere a que los grupos pueden estar sustituidos con uno o más, preferiblemente 1-2, sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y cualquier posición puede estar sustituida de manera arbitraria sin restricción particular. Son ejemplos de estos grupos el grupo alquilo C_{1-4} inferior descrito anteriormente; un grupo hidroxilo; el grupo acilo descrito anteriormente; y el grupo arilo descrito anteriormente que puede estar sustituido con el grupo alcoxi C_{1-4} inferior descrito anteriormente.

El “grupo protector de mercapto” descrito con respecto a Z se refiere a grupos protectores de mercapto usados comúnmente. Puede usarse sin restricción particular cualquier resto orgánico que pueda disociarse *in vivo*. Puede formar una estructura disulfuro, es decir, un dímero. Los ejemplos de los mismos incluyen grupos alcóximetilo C_{1-4} inferior; alquiltiométilo C_{1-4} inferior; aralquiltiométilo; aralquiltiométilo; cicloalquiltiométilo C_{3-10} ; cicloalquiltiométilo C_{5-8} ; cicloalquil C_{3-10} -alcóximetilo C_{1-10} ; ariloximetilo; ariltiométilo; acilo; aciloxi; aminocarboniloximetilo; tiocarbonilo; y tio. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen un grupo alcóximetilo C_{1-4} inferior con el grupo alcoxi C_{1-4} inferior descrito anteriormente; un grupo alquiltiométilo C_{1-4} inferior con el grupo alquiltio C_{1-4} inferior descrito anteriormente; un grupo aralquiltiométilo con el grupo aralquilo descrito anteriormente; un grupo aralquiltiométilo con el grupo aralquilo descrito anteriormente; un grupo cicloalquiltiométilo C_{3-10} con el grupo cicloalquilo C_{3-10} descrito anteriormente; un grupo cicloalquiltiométilo C_{5-8} con el grupo cicloalqueno C_{5-8} descrito anteriormente; un grupo cicloalquil C_{3-10} -alcóximetilo C_{1-10} con el grupo cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} descrito anteriormente; un grupo ariloximetilo con el grupo arilo descrito anteriormente; un grupo ariltiométilo con el grupo ariltio descrito anteriormente; un grupo acilo que contiene el grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada, sustituido o sin sustituir, descrito anteriormente, el grupo halo-alquilo C_{1-4} inferior descrito anteriormente, el grupo alcoxi C_{1-4} inferior descrito anteriormente, el grupo alquiltio C_{1-4} inferior descrito anteriormente, el grupo amino sustituido o sin sustituir descrito anteriormente, el grupo ureido sustituido o sin sustituir descrito anteriormente, el grupo cicloalquilo C_{3-10} sustituido o sin sustituir descrito anteriormente, el grupo cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir descrito anteriormente, el grupo arilo sustituido o sin sustituir descrito anteriormente, el grupo aralquilo sustituido o sin sustituir descrito anteriormente, el grupo arilalqueno sustituido o sin sustituir descrito anteriormente, el grupo ariltio sustituido o sin sustituir descrito anteriormente, el grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido o sin sustituir descrito anteriormente con 1-3 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, o el grupo heteroarilalquilo de 5 ó 6 miembros sustituido o sin sustituir descrito anteriormente; un grupo aciloxi que contiene el grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada sustituido o sin sustituir descrito anteriormente, el grupo halo-alquilo C_{1-4} inferior descrito anteriormente, el grupo alcoxi C_{1-4} inferior descrito anteriormente, el grupo alquiltio C_{1-4} inferior descrito anteriormente, el grupo amino sustituido o sin sustituir descrito anteriormente, el grupo ureido sustituido o sin sustituir descrito anteriormente, el grupo cicloalquilo C_{3-10} sustituido o sin sustituir descrito anteriormente, el grupo cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir descrito anteriormente, el grupo arilo sustituido o sin sustituir descrito anteriormente, el grupo aralquilo sustituido o sin sustituir descrito anteriormente, el grupo arilalqueno sustituido o sin sustituir descrito anteriormente, el grupo ariltio sustituido o sin sustituir descrito anteriormente, el grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido o sin sustituir descrito anteriormente con 1-3 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, el grupo heteroarilalquilo de 5 ó 6 miembros sustituido o sin sustituir descrito anteriormente; un grupo aminocarboniloximetilo que puede estar sustituido con el grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada sustituido o sin sustituir descrito anteriormente, el grupo halo-alquilo C_{1-4} descrito anteriormente, el grupo alcoxi C_{1-4} inferior descrito anteriormente, el grupo alquiltio C_{1-4} inferior descrito anteriormente, el grupo cicloalquilo C_{3-10} sustituido o sin sustituir descrito anteriormente, el grupo cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir descrito anteriormente, el grupo arilo sustituido o sin sustituir descrito anteriormente, el grupo arilalqueno sustituido o sin sustituir descrito anteriormente, el grupo ariltio sustituido o sin sustituir descrito anteriormente, el grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido o sin sustituir descrito anteriormente con 1-3 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, o el grupo heteroarilalquilo de 5 ó 6 miembros sustituido o sin sustituir descrito anteriormente; un grupo tiocarbonilo que contiene el grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada sustituido o sin sustituir descrito anteriormente, el grupo halo-alquilo C_{1-4} inferior descrito anteriormente, el grupo alcoxi C_{1-4} inferior descrito anteriormente, el grupo alquiltio C_{1-4} inferior descrito anteriormente, el grupo amino sustituido o sin sustituir descrito anteriormente, el grupo ureido sustituido o sin sustituir descrito anteriormente, el grupo cicloalquilo C_{3-10} sustituido o sin sustituir descrito anteriormente, el grupo cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir descrito anteriormente, el grupo arilo sustituido o sin sustituir descrito anteriormente, el grupo arilalqueno sustituido o sin sustituir descrito anteriormente, el grupo ariltio sustituido o sin sustituir descrito anteriormente, el

ES 2 270 504 T3

grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido o sin sustituir descrito anteriormente con 1-3 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, o el grupo heteroarilalquilo de 5 ó 6 miembros sustituido o sin sustituir descrito anteriormente; y un grupo tio que contiene el grupo alquilo C_{1-4} o arilo sustituido o sin sustituir descrito anteriormente.

5 Más específicamente, como “grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada” para R se prefieren metilo, etilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, heptilo, 1-propilbutilo y 1-isobutil-3-metilbutilo.

10 El “grupo alqueno C_{2-10} de cadena lineal o ramificada” referido a R es preferiblemente alilo, vinilo, isopropenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-metil-1-butenilo, crotilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1-pentenilo, y 1-metil-2-pentenilo.

15 El “grupo halo-alquilo C_{1-4} inferior” para R se refiere a un grupo alquilo C_{1-4} inferior, particular y preferiblemente un grupo metilo, sustituido con el átomo de halógeno descrito anteriormente, particular y preferiblemente flúor y cloro, prefiriéndose un grupo trifluorometilo.

20 El “grupo cicloalquilo C_{3-10} sustituido o sin sustituir” para R se refiere a un grupo cicloalquilo C_{3-10} (particular y preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, octahidroindenilo, decahidronaftilo, adamantilo y biciclo[2.2.1]-heptilo) que puede estar sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados entre el grupo alquilo C_{1-8} de cadena lineal o ramificada descrito anteriormente, (particular y preferiblemente un grupo alquilo C_{1-8} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, 2,2-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 2-etilbutilo o similar), el grupo alqueno C_{2-10} de cadena lineal o ramificada descrito anteriormente o el grupo alqueno C_{2-10} de cadena lineal o ramificada descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo alqueno C_{2-8} tal como 1-metilvinilo, 2-metilvinilo, 3-metil-3-propenilo o similar), el grupo cicloalquilo C_{3-10} descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo cicloalquilo C_{3-7} tal como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo o similar), el grupo cicloalqueno C_{5-8} descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo cicloalqueno C_{5-8} tal como ciclopentenilo, ciclohexenilo o similar), el grupo cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} tal como ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclohexiletilo o similar), el grupo arilo descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo fenilo), un grupo oxo, el grupo aralquilo descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo fenil-alquilo C_{1-4} inferior tal como bencilo, fenetilo o similar) y el grupo arilalqueno descrito anteriormente (particularmente y preferiblemente un grupo 2-fenilvinilo). Los ejemplos preferibles de los mismos incluyen 2,2,3,3-tetrametilciclopropilo, 1-isopentilciclobutilo, 1-isopropilciclopentilo, 1-isobutilciclopentilo, 1-isopentilciclopentilo, 1-ciclohexilmetilciclopentilo, ciclohexilo, 1-metilciclohexilo, 1-etilciclohexilo, 1-propilciclohexilo, 1-isopropilciclohexilo, 1-butilciclohexilo, 1-isobutilciclohexilo, 1-pentilciclohexilo, 1-isopentilciclohexilo, 1-(2,2-dimetilpropil)-ciclohexilo, 1-(4-metilpentil)-ciclohexilo, 1-(2-etilbutil)-ciclohexilo, 4-*terc*-butil-1-isopentilciclohexilo, 1-ciclopropilciclohexilo, 1-biciclohexilo, 1-fenilciclohexilo, 1-ciclopropilmetilciclohexilo, 1-ciclohexilmetilciclohexilo, 1-(2-ciclopropiletil)-ciclohexilo, 1-(2-ciclopentiletil)-ciclohexilo, 1-(2-ciclohexiletil)-ciclohexilo, 4-metilciclohexilo, 4-propilciclohexilo, 4-isopropilciclohexilo, 4-*terc*-butilciclohexilo, 4-pentilciclohexilo, 4-biciclohexilo, 1-isopentilcicloheptilo, 3a-octahidroindenilo, 4a-decahidronaftilo, 1-adamantilo y 7,7-dimetil-1-(2-oxo)-biciclo[2.2.1]heptilo. El sitio de sustitución no se limita específicamente, pero está particular y preferiblemente en la posición 1. Puede usarse cualquier grupo de sustitución como se ha descrito anteriormente, pero se prefiere particularmente el grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada.

45 El sustituyente para el “grupo C_{5-8} sustituido o sin sustituir” para R es el mismo que para el “grupo cicloalquilo C_{3-10} sustituido o sin sustituir” anterior. Específicamente se refiere a un grupo cicloalqueno (especialmente ciclopentenilo y ciclohexenilo) que puede tener 1-4 sustituyentes seleccionados entre el grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo alquilo C_{1-8} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, 2,2-dimetilpropilo, 4-metilpentilo o similar), el grupo alqueno C_{2-10} de cadena lineal o ramificada descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo alqueno C_{2-8} tal como 1-metilvinilo, 2-metilvinilo, 3-metil-3-propenilo y similares), el grupo cicloalquilo C_{3-10} descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo cicloalquilo C_{3-7} tal como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo o similar), el grupo cicloalqueno C_{5-8} descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo cicloalqueno C_{5-6} como ciclopentenilo, ciclohexenilo o similar), el grupo cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} inferior tal como ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclohexiletilo o similar), el grupo arilo descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo fenilo), un grupo oxo, el grupo aralquilo descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo fenil-alquilo C_{1-4} inferior tal como bencilo, fenetilo o similar) y un grupo arilalqueno (particular y preferiblemente 2-fenilvinilo). Los ejemplos preferibles del grupo cicloalqueno incluyen 1-isopropil-2-ciclopentenilo, 1-isopropil-3-ciclopentenilo, 1-isobutil-2-ciclopentenilo, 1-isobutil-3-ciclopentenilo, 1-isopentil-2-ciclopentenilo, 1-isopentil-3-ciclopentenilo, 1-ciclohexilmetil-2-ciclopentenilo, 1-ciclohexilmetil-3-ciclopentenilo, 1-ciclohexenilo, 2-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, 1-metil-2-ciclohexenilo, 1-metil-3-ciclohexenilo, 1-etil-2-ciclohexenilo, 1-etil-3-ciclohexenilo, 1-propil-2-ciclohexenilo, 1-propil-3-ciclohexenilo, 1-isopropil-2-ciclohexenilo, 1-isopropil-3-ciclohexenilo, 1-butil-2-ciclohexenilo, 1-butil-3-ciclohexenilo, 1-isobutil-2-ciclohexenilo, 1-isobutil-3-ciclohexenilo, 1-pentil-2-ciclohexenilo, 1-pentil-3-ciclohexenilo, 1-isopentil-2-ciclohexenilo, 1-isopentil-3-ciclohexenilo, 1-(2,2-dimetilpropil)-2-ciclohexenilo, 1-(2,2-dimetilpropil)-3-ciclohexenilo, 1-(4-metilpentil)-2-ciclohexenilo, 1-(4-metilpentil)-3-ciclohexenilo, 1-ciclopropil-2-ciclohexenilo, 1-ciclopropil-3-ciclohexenilo, 1-ciclohexil-2-ciclohexenilo, 1-ciclohexil-3-ciclohexenilo, 1-fenil-2-ciclohexenilo, 1-fenil-3-ciclohexenilo, 1-ciclopropilmetil-2-ciclohexenilo, 1-ciclopropilmetil-3-ciclohexenilo, 1-ciclohexilmetil-2-ciclohexenilo, 1-ciclohexilmetil-3-ciclohexenilo, 1-(2-ciclopropiletil)-2-ciclohe-

ES 2 270 504 T3

xenilo, 1-(2-ciclopropiletil)-3-ciclohexenilo, 1-(2-ciclopentiletil)-2-ciclohexenilo, 1-(2-ciclopentiletil)-3-ciclohexenilo, 1-(2-ciclohexiletil)-2-ciclohexenilo y 1-(2-ciclohexiletil)-3-ciclohexenilo. No existe restricción especial sobre la posición de la sustitución, pero la posición particularmente preferida es la posición 1. Puede usarse cualquiera de los sustituyentes anteriores, pero se prefiere particularmente el grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada o el grupo cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-4} .

El "grupo cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} sustituido o sin sustituir" para R se refiere a un grupo cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-10} (particular y preferiblemente ciclohexilmetilo, 1-ciclohexiletilo, 1-ciclohexil-1-metiletilo, 1-ciclohexil-2-metilpropilo, 1-ciclohexil-3-metilbutilo, 1-ciclohexilhexilo, 1-ciclohexil-4-metilpentilo y 1-ciclohexilheptilo) cuyo grupo alquilo C_{1-10} es de cadena lineal o ramificada y puede tener 1-4 sustituyentes seleccionados entre el grupo cicloalquilo C_{3-10} descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo cicloalquilo C_{3-7} tal como ciclopentilo o ciclohexilo), el grupo cicloalqueno C_{5-8} descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo cicloalqueno C_{5-7} tal como ciclopentenilo o ciclohexenilo), y el grupo arilo descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo fenilo). No existe restricción especial sobre la posición de la sustitución. Los sustituyentes descritos anteriormente pueden situarse en el resto alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos preferibles del grupo cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} incluyen ciclohexilmetilo, 1-ciclohexil etilo, ciclohexilciclo-pentilmetilo, diciclohexilmetilo, 1-ciclohexil-1-metiletilo, 1-ciclohexil-2-metilpropilo, 1-ciclohexil-3-metilbutilo, 1-ciclohexil-4-metilpentilo, 1-ciclohexilhexilo y 1-ciclohexilheptilo.

El "grupo arilo sustituido o sin sustituir" para R se refiere a un grupo arilo (particular y preferiblemente un grupo fenilo) que puede tener 1-4 sustituyentes seleccionados entre el grupo alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo *terc*-butilo), el átomo de halógeno descrito anteriormente (particular y preferiblemente flúor y cloro) y un grupo nitro. Son ejemplos preferibles del grupo arilo fenilo, 2-clorofenilo, 4-nitrofenilo, y 3,5-di-*terc*-butilfenilo.

El "aralquilo sustituido o sin sustituir" para R se refiere a un grupo aralquilo (particular y preferiblemente bencilo, benzhidrido y tritilo) que puede tener sustituyentes seleccionados entre el átomo de halógeno descrito anteriormente (particular y preferiblemente flúor y cloro), un grupo nitro y un grupo hidroxilo, y en el que el grupo alquilo C_{1-4} inferior es de cadena lineal o ramificada. No existe restricción particular sobre la posición de sustitución. El resto alquilo C_{1-4} inferior de cadena lineal o ramificada puede estar sustituido. Son ejemplos preferibles del grupo aralquilo bencilo y tritilo.

El "grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido o sin sustituir que tiene 1-3 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre" para R se refiere al grupo heterocíclico descrito anteriormente que puede tener 1-4 sustituyentes seleccionados entre el grupo alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo *terc*-butilo), el átomo de halógeno descrito anteriormente (particular y preferiblemente flúor y cloro) y un grupo nitro. El grupo heterocíclico es preferiblemente un grupo heterocíclico aromático, particular y preferiblemente furilo, tienilo y piridilo.

El "grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada sustituido o sin sustituir" para R_1 se refiere a un grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada que puede tener un sustituyente seleccionado entre el átomo de halógeno descrito anteriormente (particular y preferiblemente flúor y cloro), el grupo alcoxi C_{1-4} inferior descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo metoxi), un grupo amino que puede estar sustituido con el grupo alquilo C_{1-4} inferior descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo metilo), el grupo acilo descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo acetilo), o un grupo hidroxilo, el grupo alquiltio C_{1-4} inferior descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo metiltio), un grupo carbamoilo, un grupo hidroxilo, un grupo aciloxi que tiene el grupo acilo descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo acetiloxi), un grupo carboxilo, un grupo acilo (particular y preferiblemente un grupo metoxycarbonilo), y un grupo ariloxi que tiene el grupo arilo sustituido o sin sustituir descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo fenoxi y un grupo 4-clorofenoxi). Los ejemplos preferibles del grupo alquilo incluyen metilo, clorometilo, etilo, isopropilo, 1-metil-2-pentilo, octilo, metoximetilo, dimetilaminometilo, acetilaminometilo, 1-acetilaminoetilo, 1-acetilamino-2-metilpropilo, 1-acetilamino-3-metilbutilo, 1-acetilamino-3-metilpropilo, 1-acetilamino-3-carbamoilpropilo, 1-hidroxil-1-metiletilo, 1-acetiloxil-1-metiletilo, 4-carboxibutilo, 2-metoxycarboniletilo, fenoximetilo y 4-clorofenoximetilo.

El "grupo alcoxi C_{1-4} inferior" para R_1 es preferiblemente un grupo metoxi y un grupo *terc*-butoxi.

El "grupo alquiltio C_{1-4} inferior" para R_1 es preferiblemente un grupo metiltio.

El "grupo amino sustituido o sin sustituir" para R_1 se refiere a un grupo amino que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo alquilo C_{1-4} inferior descrito anteriormente (particular y preferiblemente etilo, isopropilo y *terc*-butilo), el grupo acilo descrito anteriormente (particular y preferiblemente acetilo y benzoilo) y el grupo arilo descrito anteriormente (particular y preferiblemente fenilo y 4-metoxifenilo) que puede estar sustituido con el grupo alcoxi C_{1-4} inferior descrito anteriormente. Son ejemplos preferibles del grupo amino etilamino, isopropilamino, *terc*-butilamino, fenilamino y 4-metoxifenilamino.

El "grupo ureido sustituido o sin sustituir" para R_1 se refiere a un grupo ureido que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo alquilo C_{1-4} inferior descrito anteriormente (particular y preferiblemente metilo y etilo), el grupo acilo descrito anteriormente (particular y preferiblemente acetilo y benzoilo) y el grupo arilo descrito ante-

riormente (particular y preferiblemente fenilo y 4-metoxifenilo) que puede estar sustituido con el grupo alcoxi C₁₋₄ inferior descrito anteriormente, prefiriéndose un grupo N,N'-difenilureido.

El "grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido o sin sustituir" para R₁ se refiere a un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (particular y preferiblemente ciclopropilo y ciclohexilo) que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo alquilo C₂₋₄ de cadena lineal o ramificada descrito anteriormente (particular y preferiblemente metilo, *terc*-butilo e isopentilo), un grupo amino, un grupo amino (particular y preferiblemente metilamino, etilamino, acetilamino y bencilamino) que puede estar sustituido con los grupos alquilo C₁₋₄ inferior o acilo descritos anteriormente. Son ejemplos preferibles del grupo cicloalquilo ciclopropilo, ciclohexilo, 1-metilciclohexilo, 1-isopentilciclohexilo, 1-aminociclohexilo, 1-acetilaminociclohexilo y 4-*terc*-butilciclohexilo.

El "grupo cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀ sustituido o sin sustituir" para R₁ se refiere a un grupo cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄ que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ descrito anteriormente (particular y preferiblemente ciclopentilo y ciclohexilo), el grupo cicloalqueno C₅₋₈ descrito anteriormente (particular y preferiblemente ciclopentenilo y ciclohexenilo) y el grupo arilo descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo fenilo) y en el que el resto alquilo C₁₋₁₀ es de cadena lineal o ramificada. No existe restricción particular sobre la posición de sustitución. El resto alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada puede estar sustituido. Se prefiere un grupo ciclohexilmetilo como grupo cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀.

El "grupo arilo sustituido o sin sustituir" para R₁ se refiere a un grupo arilo (particular y preferiblemente fenilo y naftilo) que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo metilo y *terc*-butilo), el átomo de halógeno descrito anteriormente (particular y preferiblemente flúor y cloro), un grupo nitro, un grupo hidroxilo, el grupo alcoxi C₁₋₄ inferior descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo metoxi) y el grupo acilo descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo 2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)feniltiocarbonilo). Los ejemplos preferibles del grupo arilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2-metoxifenilo, 2-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxifenilo y 4-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)feniltiocarbonil]fenilo.

El "grupo aralquilo sustituido o sin sustituir" para R₁ se refiere a un grupo aralquilo (particular y preferiblemente bencilo, fenetilo, 3-fenilpropilo, naftilmetilo y bifenilmetilo) que puede tener un sustituyente seleccionado entre el átomo de halógeno descrito anteriormente (particular y preferiblemente flúor y cloro), un grupo nitro, un grupo amino (particular y preferiblemente amino, acetilamino, pivaloilamino, 1-metilciclohexanocarbonilamino, *terc*-butoxicarbonilamino y benzoilamino) que puede estar sustituido con el grupo alquilo C₁₋₄ inferior descrito anteriormente o el grupo acilo descrito anteriormente, y un grupo hidroxilo, y en el que el grupo alquilo C₁₋₄ inferior es de cadena lineal o ramificada. No existe restricción particular sobre la posición de sustitución. El resto alquilo C₁₋₄ inferior de cadena lineal o ramificada puede estar sustituido. Los ejemplos preferibles del grupo aralquilo incluyen bencilo, fenetilo, 3-fenilpropilo, 2-naftilmetilo, 4-bifenilmetilo, benzhidrilo, 2-clorofenilmetilo, 3-clorofenilmetilo, 4-clorofenilmetilo, 2-nitrofenilmetilo, 4-nitrofenilmetilo, 2-pivaloilaminofenilmetilo, 2-(1-metilciclohexanocarbonilamino)fenilmetilo, 2-*terc*-butoxi-carbonilaminofenilmetilo, 3-acetilaminofenilmetilo, 3-(1-metilciclohexanocarbonilamino)fenilmetilo, α -aminobencilo, α -acetilaminobencilo, α -(1-metilciclohexanocarbonilamino)bencilo, α -benzoilaminobencilo, α -aminofenetilo, α -acetilaminofenetilo y 1-acetilamino-2-(4-hidroxifenil)etilo.

El "grupo arilalqueno sustituido o sin sustituir" para R₁ se refiere a un grupo arilalqueno (particularmente fenilvinilo) que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo alquilo C₁₋₄ inferior de cadena lineal o ramificada descrito anteriormente (particular y preferiblemente metilo y *terc*-butilo), el átomo de halógeno descrito anteriormente (particular y preferiblemente flúor y cloro), un grupo nitro y un grupo hidroxilo, prefiriéndose un grupo 2-fenilvinilo.

El "grupo ariltio sustituido o sin sustituir" para R₁ significa un grupo ariltio (particular y preferiblemente un grupo feniltio) que puede tener un sustituyente seleccionado entre el átomo de halógeno descrito anteriormente (particular y preferiblemente flúor y cloro), un grupo nitro y un grupo amino que puede estar sustituido con el grupo alquilo C₁₋₄ inferior descrito anteriormente o el grupo acilo descrito anteriormente (particular y preferiblemente amino, acetilamino, pivaloilamino, 1-metilciclohexano-carbonilamino y benzoilamino), un grupo hidroxilo y el grupo halo-alquilo C₁₋₄ inferior descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo trifluorometilo). Preferiblemente, los ejemplos del grupo ariltio incluyen feniltio, 2-pivaloilaminofeniltio, 2-(1-metilciclohexanocarbonilamino)feniltio y 2-(1-metilciclohexanocarbonilamino-4-trifluorometil)feniltio.

Los "grupos de anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido o sin sustituir con 1-3 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre" para R₁ se refieren a grupos de anillo heterocíclico (particular y preferiblemente un grupo heterocíclico aromático tal como piridilo o un grupo heterocíclico no aromático tal como piperidilo o pirrolidinilo) que puede tener sustituyentes seleccionados entre el grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada (particular y preferiblemente un grupo metilo), un átomo de halógeno (particular y preferiblemente flúor y cloro), el grupo acilo descrito anteriormente (particular y preferiblemente acetilo y benzofilo) y un grupo oxo. Son ejemplos preferibles de los mismos 3-piridilo, 1-metil-4-piperidilo, 1-acetil-4-piperidilo, 5-oxo-2-pirrolidinilo, 1-acetil-2-pirrolidinilo y 1-benzoil-2-pirrolidinilo. Se prefiere particularmente un grupo 4-piperidilo tal como un grupo 1-metil-4-piperidilo o 1-acetil-4-piperidilo.

El "grupo heteroarilalquilo de 5 ó 6 miembros sustituido o sin sustituir" para R₁ se refiere al grupo heteroarilalquilo descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo 2-tenilo) que puede estar sustituido con el grupo alquilo

ES 2 270 504 T3

C_{1-6} de cadena lineal o ramificada descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo metilo) y el átomo de halógeno descrito anteriormente (particular y preferiblemente flúor y cloro). Se prefiere un grupo 2-tenilo.

El “grupo alquilo C_{1-4} inferior sustituido o sin sustituir” para R_2 se refiere a un grupo alquilo C_{1-4} inferior (particular y preferiblemente un grupo metilo) que puede tener 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo alcoxi C_{1-4} inferior descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo metoxi), un grupo amino que puede estar sustituido con el grupo alquilo C_{1-4} inferior o acilo descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo dimetilamino), el grupo alquiltio C_{1-4} inferior descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo metiltio), un grupo carba-
moílo, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, el grupo acilo descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo metoxycarbonilo) y el grupo heterocíclico descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo hete-
rocíclico aromático tal como tienilo o un grupo heterocíclico no aromático tal como tetrahidrofurilo). Se prefiere un grupo tetrahidro-furilmetilo.

El “grupo arilo sustituido o sin sustituir” para R_2 es el mismo que para R_1 . Son ejemplos preferibles de los mismos un grupo fenilo, un grupo fenilo halogenado y un grupo fenilo sustituido con acilamino.

El “átomo de halógeno” para X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se refiere a un átomo de halógeno incluyendo flúor, cloro, bromo y similares, prefiriéndose flúor y cloro.

El “grupo alquilo C_{1-4} inferior” para X_1 , X_2 , X_3 y X_4 es preferiblemente un grupo metilo.

El “grupo halo-alquilo C_{1-4} inferior” para X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se refiere a un grupo alquilo C_{1-4} inferior (particular y preferiblemente un grupo metilo) sustituido con el átomo de halógeno descrito anteriormente (particular y preferible-
mente flúor y cloro). Se prefiere un grupo trifluorometilo.

El “grupo alcoxi C_{1-4} inferior” para X_1 , X_2 , X_3 y X_4 es preferiblemente un grupo metoxi.

El “grupo acilo” para X_1 , X_2 , X_3 y X_4 es preferiblemente un grupo benzoílo.

El “grupo arilo” para X_1 , X_2 , X_3 y X_4 es preferiblemente un grupo fenilo.

El “grupo cicloalquilo C_{1-10} 1-sustituido” para R se refiere a un grupo cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, preferiblemente un grupo cicloalquilo C_{5-7} , particular y preferible-
mente un grupo ciclohexilo) que está sustituido en la posición 1 con sustituyentes seleccionados entre el grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo alquilo C_{1-8} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, 2,2-dimetilpropilo, 4-metilpentilo o 2-etilbutilo), el grupo alqueno C_{2-10} de cadena lineal o ramificada descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo alqueno C_{2-8} tal como 1-metilvinilo, 2-metilvinilo o 3-metil-3-propenilo), el grupo cicloalquilo C_{3-10} descrito ante-
riormente (particular y preferiblemente un grupo cicloalquilo C_{3-7} tal como ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo), el grupo cicloalqueno C_{5-8} descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo cicloalqueno C_{5-6} tal como ciclopentenilo o ciclohexenilo), el grupo cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} descrito anteriormente (particular y preferible-
mente un grupo cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} inferior tal como ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo o 2-ciclohexiletilo), el grupo arilo descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo fe-
nilo), el grupo aralquilo descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo fenil-alquilo C_{1-4} inferior tal como bencilo y fenetilo), y un grupo arilalqueno (particular y preferiblemente 2-fenilvinilo). Los ejemplos preferibles del grupo cicloalquilo C_{3-10} 1-sustituido incluyen 1-isopentilciclobutilo, 1-isopropilciclopentilo, 1-isobutilciclopenti-
lo, 1-isopentil ciclopentilo, 1-ciclohexilmetilciclopentilo, 1-metilciclohexilo, 1-etilciclohexilo, 1-propilciclohexilo, 1-isopropilciclohexilo, 1-butilciclohexilo, 1-isobutilciclohexilo, 1-pentilciclohexilo, 1-isopentilciclohexilo, 1-(2,2-dime-
tilpropil)ciclohexilo, 1-(4-metilpentil)ciclohexilo, 1-(2-etilbutil)ciclohexilo, 1-ciclopropilciclohexilo, 1-biciclohexilo, 1-fenilciclohexilo, 1-ciclopropilmetilciclohexilo, 1-ciclohexilmetil-ciclohexilo, 1-(2-ciclopropiletil)ciclohexilo, 1-(2-
ciclopentiletil)ciclohexilo, 1-(2-ciclohexiletil)ciclohexilo y 1-isopentilcicloheptilo. El grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada es particularmente preferible como sustituyente en la posición 1.

El “grupo cicloalqueno C_{5-8} 1-sustituido” para R se refiere a un grupo cicloalqueno (particular y preferible-
mente un grupo cicloalqueno C_{5-6} tal como ciclopentenilo o ciclohexenilo) que está sustituido en la posición 1 con sustituyentes seleccionados entre el grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada descrito anteriormente (par-
ticular y preferiblemente un grupo alquilo C_{1-8} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, 2,2-dimetilpropilo y 4-metilpentilo), el grupo alqueno C_{2-10} de cadena lineal o ramificada descrito ante-
riormente (particular y preferiblemente un grupo alqueno C_{2-8} tal como 1-metilvinilo, 2-metilvinilo o 3-metil-3-propenilo), el grupo cicloalquilo C_{3-10} descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo cicloalquilo C_{3-7} tal como ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo), el grupo cicloalqueno C_{5-8} descrito anteriormente (particular y preferible-
mente un grupo cicloalqueno C_{5-6} tal como ciclopentenilo o ciclohexenilo), el grupo cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} inferior tal co-
mo ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo o 2-ciclohexiletilo), el grupo arilo descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo fenilo), el grupo aralquilo descrito anteriormente (particular y preferible-
mente un grupo fenil-alquilo C_{1-4} inferior tal como bencilo o fenetilo) y el grupo arilalqueno descrito anteriormente (particular y preferiblemente un grupo 2-fenilvinilo). Los ejemplos preferibles de grupo cicloalque-
nilo C_{5-8} 1-sustituido incluyen 1-isopropil-2-ciclopentenilo, 1-isopropil-3-ciclopentenilo, 1-isobutil-2-ciclopentenilo,

1-isobutil-3-ciclopentenilo, 1-isopentil-2-ciclopentenilo, 1-isopentil-3-ciclopentenilo, 1-ciclohexilmetil-2-ciclopentenilo, 1-ciclohexilmetil-3-ciclopentenilo, 1-metil-2-ciclohexenilo, 1-metil-3-ciclohexenilo, 1-etil-2-ciclohexenilo, 1-etil-3-ciclohexenilo, 1-propil-2-ciclohexenilo, 1-propil-3-ciclohexenilo, 1-isopropil-2-ciclohexenilo, 1-isopropil-3-ciclohexenilo, 1-butil-2-ciclohexenilo, 1-butil-3-ciclohexenilo, 1-isobutil-2-ciclohexenilo, 1-isobutil-3-ciclohexenilo, 1-pentil-2-ciclohexenilo, 1-pentil-3-ciclohexenilo, 1-isopentil-2-ciclohexenilo, 1-isopentil-3-ciclohexenilo, 1-(2,2-dimetilpropil)-2-ciclohexenilo, 1-(2,2-dimetilpropil)-3-ciclohexenilo, 1-(4-metilpentil)-2-ciclohexenilo, 1-(4-metilpentil)-3-ciclohexenilo, 1-ciclopropil-2-ciclohexenilo, 1-ciclopropil-3-ciclohexenilo, 1-ciclohexil-2-ciclohexenilo, 1-ciclohexil-3-ciclohexenilo, 1-fenil-2-ciclohexenilo, 1-fenil-3-ciclohexenilo, 1-ciclopropilmetil-2-ciclohexenilo, 1-ciclopropilmetil-3-ciclohexenilo, 1-ciclohexilmetil-2-ciclohexenilo, 1-ciclohexilmetil-3-ciclohexenilo, 1-(2-ciclopropiletil)-2-ciclohexenilo, 1-(2-ciclopropiletil)-3-ciclohexenilo, 1-(2-ciclopentiletil)-2-ciclohexenilo, 1-(2-ciclopentiletil)-3-ciclohexenilo, 1-(2-ciclohexiletil)-2-ciclohexenilo y 1-(2-ciclohexiletil)-3-ciclohexenilo. El grupo alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada se prefiere particularmente como sustituyente en la posición 1.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier compuesto que es una sal no tóxica formada con el compuesto representado por la fórmula (I) anterior. Los ejemplos de dicha sal incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como hidroclouros, hidrobromuros, hidroyoduros, sulfatos, nitratos, fosfatos, carbonatos, bicarbonatos o percloratos; sales de ácidos orgánicos tales como formiatos, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, tartratos, glicolatos, succinatos, lactatos, maleatos, hidroximaleatos, metilmaleatos, fumaratos, adipatos, tartratos, malatos, citratos, benzoatos, cinamatos, ascorbates, salicilatos, 2-acetoxibenzoatos, nicotinatos o isonicotinatos; sulfonatos tal como metanosulfonatos, etanosulfonatos, isetionatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos o naftalenosulfonatos; sales de aminoácidos tales como aspartatos o glutamatos; sales de metales alcalinos tales como sales de sodio o sales de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de magnesio o sales de calcio; sales de amonio; sales de bases orgánicas tales como trimetilaminas, trietilaminas, sales de piridina, sales de picolina, sales de dicitlohexilamina o sales de N,N'-dibenciletilendiamina; y sales de aminoácidos tales como sales de lisina o sales de arginina. Dependiendo de las circunstancias, pueden usarse hidratos o solvatos con alcoholes.

Más específicamente, se prefieren particularmente un grupo 1-isobutildiciclohexilo, un grupo 1-(2-etilbutil)ciclohexilo y un grupo 1-isopentildiciclohexilo como R en la fórmula (I), se prefiere particularmente -CO- como Y, se prefiere particularmente un átomo de hidrógeno como X₁, X₂, X₃ y X₄, y se prefieren particularmente un grupo isobutirilo y un grupo 1-acetil-4-piperidincarbonilo como Z.

El compuesto de la presente invención inhibe la actividad CETP y se espera como un nuevo tipo de agente preventivo o terapéutico desconocido convencionalmente para la hiperlipidemia o enfermedades ateroscleróticas.

Cuando se usa como una preparación farmacéutica, el compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse habitualmente junto con vehículos, excipientes, diluyentes, expansores, disgregantes, estabilizantes, conservantes, tampones, emulsionantes, aromáticos, colorantes, edulcorantes, agentes para aumentar la viscosidad, agentes para mejorar el sabor, solubilizantes y otros aditivos. Más específicamente, el compuesto puede formularse en formas de dosificación tales como comprimidos, píldoras, polvos, gránulos, supositorios, inyecciones, gotas oculares, fármacos líquidos, cápsulas, trociscos, aerosoles, elixires, suspensiones, emulsiones o jarabes, junto con agua, aceite vegetal, alcoholes tales como etanol o alcohol bencílico, polietilenglicol, gelatina de gliceroltriacetato, lactosa, carbohidratos tales como almidón, estearatos de magnesio, talco, lanolina y vaselina, que pueden administrarse por vía oral o parenteral.

Las preparaciones farmacéuticas anteriores contienen el compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para inhibir la actividad CETP y prevenir o tratar la hiperlipidemia, enfermedades ateroscleróticas o enfermedades similares atribuibles a la actividad CETP. Un especialista en la técnica puede determinar fácilmente dicha cantidad eficaz.

Las dosis pueden variar dependiendo del tipo y grado de las enfermedades, los compuestos que se administran, la vía de administración, y la edad, sexo y peso corporal de los pacientes. En el caso de administración por vía oral, normalmente es deseable administrar el compuesto (I) a un adulto en 1-1000 mg, particularmente 50-800 mg al día.

El compuesto de la presente invención puede producirse usando el siguiente método, pero no necesita decirse que el método de producción del compuesto de la presente invención no se limita a este método.

5

10

15

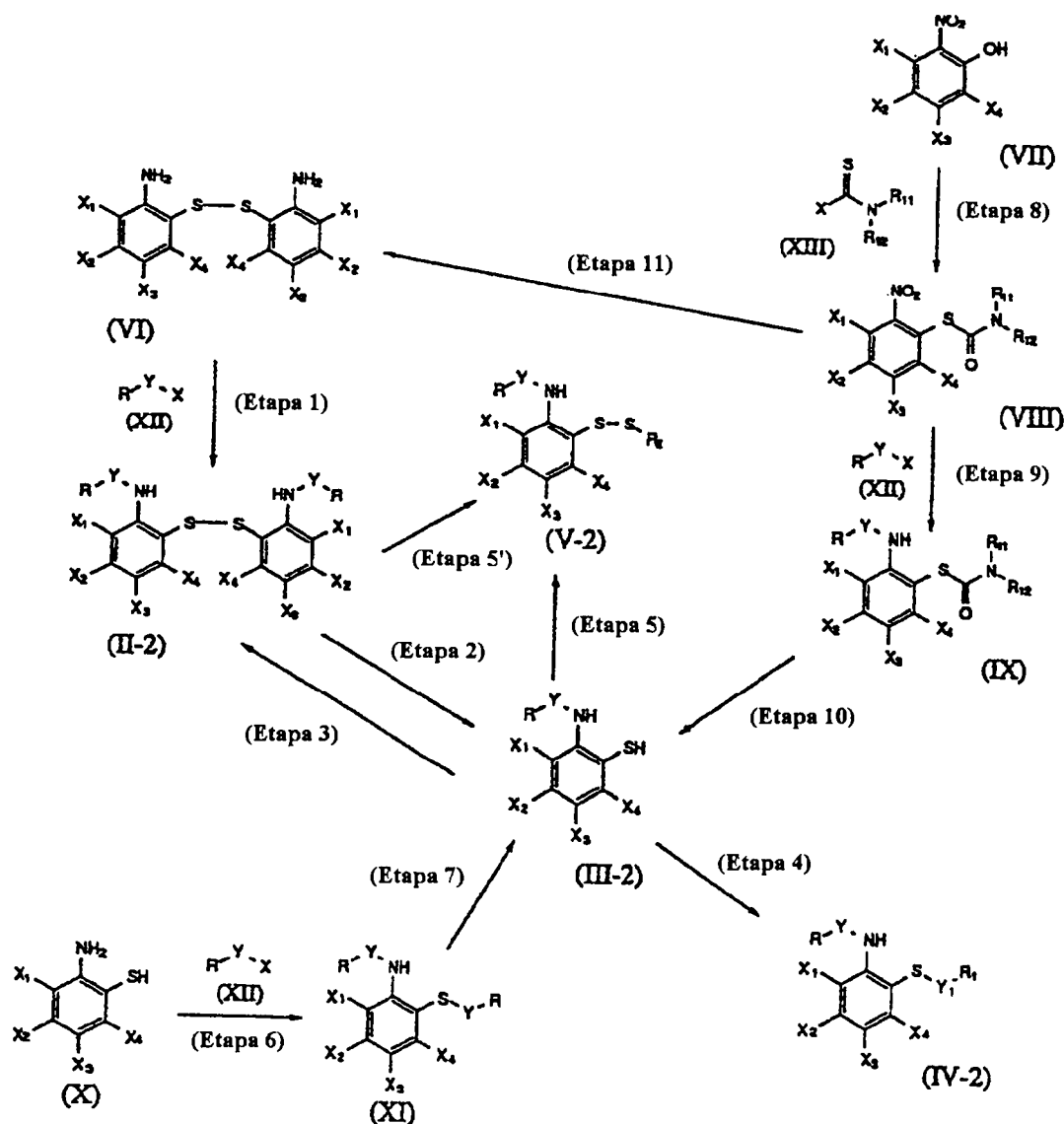
20

25

30

35

40



45

Etapa 1

50

El compuesto (II-2) (en la fórmula R, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 e Y son como se ha descrito anteriormente) puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto (VI) (en la fórmula X_1 , X_2 , X_3 y X_4 son como se ha descrito anteriormente) con el compuesto (XII) (en la fórmula X representa un átomo de halógeno y R e Y son como se ha descrito anteriormente) en presencia de una base tal como piridina, trietilamina, N-metilmorfolina o N-metilpiperazina en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno, cloroformo, tolueno, éter, tetrahidrofurano, dioxano, éter diisopropílico, dimetoxietano o hexano, agua o una mezcla de estos disolventes, o en ausencia de un disolvente, sometiéndolo a una temperatura de refrigeración a calentamiento.

55

El compuesto (III-2) puede sintetizarse a partir del compuesto (II-2) mediante la siguiente Etapa 2.

Etapa 2

60

El compuesto (III-2) (en la fórmula R, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 e Y son como se ha descrito anteriormente) puede sintetizarse dejando reaccionar el compuesto (II-2) (en la fórmula R, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 e Y son como se ha descrito anteriormente) en presencia de un agente reductor tal como borohidruro sódico, borohidruro de litio, hidruro de aluminio y litio, trifenilfosfina, cinc o estaño, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, éter, dioxano, tetrahidrofurano, éter diisopropílico, dimetoxietano, tolueno, hexano, acetona o ácido acético, agua o una mezcla de estos disolventes, sometiéndolo a una temperatura de refrigeración a calentamiento.

65

El compuesto (II-2) o (IV-2) también puede sintetizarse a partir del compuesto (III-2) usando la siguiente Etapa 3 ó 4.

Etapa 3

El compuesto (II-2) (en la fórmula R, X₁, X₂, X₃, X₄ e Y son como se ha descrito anteriormente) puede sintetizarse dejando reaccionar el compuesto (III-2) (en la fórmula R, X₁, X₂, X₃, X₄ e Y son como se ha descrito anteriormente) en presencia de un agente de oxidación tal como yodo, peróxido de hidrógeno, permanganato potásico o dimetilsulfóxido, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, éter, dioxano, tetrahidrofurano, éter diisopropílico, dimetoxietano, acetona, tolueno, hexano, dimetilformamida o ácido acético, agua o una mezcla de estos disolventes, o en ausencia de un disolvente, sometiéndolo a una temperatura de refrigeración a calentamiento.

Etapa 4

El compuesto (IV-2) (en la fórmula R, R₁, X₁, X₂, X₃, X₄, Y e Y₁ son como se ha descrito anteriormente) puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto (III-2) (en la fórmula R, X₁, X₂, X₃, X₄ e Y son como se ha descrito anteriormente) con haluro de ácido R₁-YX (en la fórmula R₁, X e Y son como se ha descrito anteriormente), isocianato R₁-NY (en la fórmula R₁ e Y son como se ha descrito anteriormente), haluro carbónico R₁-O-YX (en la fórmula R₁, X e Y son como se ha descrito anteriormente) o haluros tiocarbónicos R₁-S-YX (en la fórmula R₁, X e Y son como se ha descrito anteriormente) en presencia de una base tal como piridina, trietilamina, N-metilmorfolina o N-metilpiperazina, en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno, cloroformo, tolueno, éter, dioxano, tetrahidrofurano, éter diisopropílico, dimetoxietano o hexano, agua o una mezcla de estos disolventes, o en ausencia de un disolvente, sometiéndolo a una temperatura de refrigeración a calentamiento. Como alternativa, el compuesto (IV-2) puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto (III-2) con ácido carboxílico R₁-COOH (en la fórmula R₁ es como se ha descrito anteriormente) o ácido tiocarboxílico R₁-YSH (en la fórmula R₁ e Y son como se ha descrito anteriormente) usando un agente de acoplamiento tal como hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, dicitclohexilcarbodiimida, difenilfosforilazida o carbonildiimidazol, en presencia de un agente de activación, si se requiere, tal como 1-hidroxibenzotriazol, hidroxisuccinimida o imida del ácido N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxílico, en un disolvente orgánico tal como dimetilformamida, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, tetracloruro de carbono o tolueno, o una mezcla de estos disolventes, sometiéndolo a una temperatura de refrigeración a calentamiento. (La reacción puede realizarse en presencia de una base tal como piridina o trietilamina). Además, el compuesto (IV-2) puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto (III-2) con ácido carboxílico R₁-COOH (en la fórmula R₁ es como se ha descrito anteriormente) en presencia de una base tal como trietilamina o piridina y en presencia de clorocarbonato de etilo o similar, en un disolvente orgánico tal como acetato de etilo o tetrahidrofurano, o una mezcla de estos disolventes, sometiéndolo a una temperatura de refrigeración a calentamiento. Cuando R₁ tiene un grupo carboxilo, esta etapa anterior puede realizarse usando el éster correspondiente para obtener el compuesto por hidrólisis con ácido usando el método conocido.

El compuesto (IV-2) también puede sintetizarse realizando posteriormente la Etapa 4 seguido de la Etapa 2 anterior o de la Etapa 7 que se muestra a continuación, o la Etapa 10 que se muestra a continuación, sin aislar el compuesto (III-2).

El compuesto (V-2) puede sintetizarse realizando la siguiente Etapa 5 ó 5'. La Etapa 5 es especialmente adecuada cuando R₁ es el grupo alquilo inferior que puede tener sustituyentes y la Etapa 5' es especialmente adecuada cuando R₁ es el grupo arilo que puede tener sustituyentes.

Etapa 5

El compuesto (V-2) (en la fórmula R, R₂, X₁, X₂, X₃, X₄ e Y son como se ha descrito anteriormente) puede sintetizarse dejando reaccionar R₁-X (en la fórmula R₁ y X son como se ha descrito anteriormente) y un compuesto de azufre tal como tiosulfato sódico en un disolvente orgánico tal como etanol, metanol, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, acetona o acetonitrilo, agua o una mezcla de estos disolventes, a una temperatura de la temperatura ambiente a una temperatura de calentamiento, y añadiendo el compuesto (III-2) (en la fórmula R, X₁, X₂, X₃, X₄ e Y son como se ha descrito anteriormente) y una solución acuosa básica tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico o bicarbonato sódico a la solución resultante y sometiéndolo a una temperatura de refrigeración con hielo a calentamiento.

Etapa 5'

El compuesto (V-2) (en la fórmula R, R₁, X₁, X₂, X₃, X₄ e Y son como se ha descrito anteriormente) puede sintetizarse haciendo reaccionar R₁-SH (en la fórmula R₁ es como se ha descrito anteriormente) con trimetilsilanoimidazol en tetracloruro de carbono sometiéndolo a una temperatura de refrigeración con hielo a la temperatura ambiente, añadiendo a la solución resultante una mezcla de reacción resultante de la reacción del compuesto (II-2) (en la fórmula R, X₁, X₂, X₃, X₄ e Y son como se ha descrito anteriormente) con cloruro de sulfuro en tetracloruro de carbono en presencia de una base tal como trietilamina, piridina, N-metilmorfolina o N-metilpiperazina y sometiéndolo a una temperatura de refrigeración con hielo a la temperatura ambiente, y dejando reaccionar la mezcla resultante.

El compuesto (III-2) también puede sintetizarse usando el siguiente esquema.

ES 2 270 504 T3

Etapa 6

El compuesto (XI) (en la fórmula R, X₁, X₂, X₃, X₄ e Y son como se ha descrito anteriormente) puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto (X) (en la fórmula X₁, X₂, X₃ y X₄ son como se ha descrito anteriormente) con el compuesto (XII) (en la fórmula R, X e Y son como se ha descrito anteriormente) en presencia de una base tal como piridina, trietilamina, N-metilmorfolina o N-metilpiperazina, en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno, cloroformo, tolueno, éter, dioxano, tetrahidrofurano, éter diisopropílico, dimetoxietano o hexano, agua o una mezcla de estos disolventes, o en ausencia de un disolvente, sometiéndolo a una temperatura de refrigeración a calentamiento.

Etapa 7

El compuesto (III-2) (en la fórmula R, X₁, X₂, X₃, X₄ e Y son como se ha descrito anteriormente) puede sintetizarse dejando reaccionar el compuesto (XI) (en la fórmula R, X₁, X₂, X₃, X₄ e Y son como se ha descrito anteriormente) en presencia de una base tal como acetato sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico o bicarbonato sódico, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, éter o éter diisopropílico, agua o una mezcla de estos disolventes, sometiéndolo a una temperatura de refrigeración con hielo a calentamiento.

El compuesto (III-2) también puede sintetizarse mediante el siguiente esquema.

Etapa 8

El compuesto (VIII) (en la fórmula R₁₁ y R₁₂ pueden ser iguales o diferentes y son un grupo alquilo inferior tal como metilo o etilo y X₁, X₂, X₃ y X₄ son como se ha descrito anteriormente) puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto (VII) (en la fórmula X₁, X₂, X₃ y X₄ son como se ha descrito anteriormente) con el compuesto (XIII) (en la fórmula R₁₁, R₁₂ y X son como se ha descrito anteriormente) en presencia de una base tal como hidruro sódico, trietilamina o N-metilmorfolina, en un disolvente orgánico tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano o dimetoxietano, o una mezcla de estos disolventes, sometiéndolo a una temperatura de refrigeración a calentamiento, y dejando reaccionar el producto resultante en un disolvente orgánico tal como éter fenílico o sulfolano o una mezcla de estos disolventes, o en ausencia de un disolvente, con calentamiento.

Etapa 9

El compuesto (IX) (en la fórmula R, R₁₁, R₁₂, X₁, X₂, X₃, X₄ e Y son como se ha descrito anteriormente) puede sintetizarse dejando reaccionar el compuesto (VIII) (en la fórmula R₁₁, R₁₂, X₁, X₂, X₃ y X₄ son como se ha descrito anteriormente) en presencia de un agente reductor tal como cloruro estannoso, cinc, hierro, ditionita sódica, sulfuro sódico o disulfuro sódico, en un disolvente orgánico tal como acetato de etilo, ácido acético, metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, éter diisopropílico, dimetoxietano o tolueno, agua o una mezcla de estos disolventes, sometiéndolo a una temperatura de refrigeración a calentamiento, y haciendo reaccionar el producto resultante con el compuesto (XII) (en la fórmula R, X e Y son como se ha descrito anteriormente) en presencia de una base tal como piridina, trietilamina, N-metilmorfolina o N-metilpiperazina, en un disolvente orgánico tal como cloroformo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, éter, dioxano, éter diisopropílico, dimetoxietano, tolueno o hexano, agua o una mezcla de estos disolventes, o en ausencia de un disolvente, sometiéndolo a una temperatura de refrigeración a calentamiento.

Etapa 10

El compuesto (III-2) (en la fórmula R, X₁, X₂, X₃, X₄ e Y son como se ha descrito anteriormente) puede sintetizarse dejando reaccionar el compuesto (IX) (en la fórmula R, R₁₁, R₁₂, X₁, X₂, X₃, X₄ e Y son como se ha descrito anteriormente) en presencia de una base tal como hidróxido potásico, hidróxido sódico, carbonato potásico, carbonato sódico o bicarbonato sódico, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, éter o éter diisopropílico, agua o una mezcla de estos disolventes, sometiéndolo a una temperatura de refrigeración a calentamiento.

El compuesto (VI) también puede sintetizarse a partir del compuesto (VIII) mediante la siguiente Etapa 11.

Etapa 11

El compuesto (VI) (en la fórmula X₁, X₂, X₃ y X₄ son como se ha descrito anteriormente) puede sintetizarse dejando reaccionar el compuesto (VIII) (en la fórmula R₁₁, R₁₂, X₁, X₂, X₃ y X₄ son como se ha descrito anteriormente) en presencia de un agente reductor tal como cloruro estannoso, cinc, hierro, ditionita sódica, sulfuro sódico y disulfuro sódico, en un disolvente orgánico tal como acetato de etilo, ácido acético, metanol, etanol, éter, tetrahidrofurano, dioxano, éter diisopropílico, dimetoxietano y tolueno, agua o una mezcla de estos disolventes, sometiéndolo a una temperatura de refrigeración a calentamiento, dejando reaccionar el producto resultante en presencia de una base tal como hidróxido potásico, hidróxido sódico, carbonato potásico, carbonato sódico o bicarbonato sódico, en un disolvente orgánico tal como metanol, tetrahidrofurano, etanol, dioxano, éter, éter diisopropílico o dimetoxietano, agua o una mezcla de estos disolventes, sometiéndolo a una temperatura de refrigeración a calentamiento, y dejando reaccionar el producto en presencia de un agente oxidante tal como yodo, peróxido de hidrógeno, permanganato potásico o dimetilsulfóxido, en un disolvente orgánico, tal como metanol, etanol, éter, dioxano, tetrahidrofurano, éter

ES 2 270 504 T3

diisopropílico, dimetoxietano, acetona, tolueno, hexano, dimetilformamida o ácido acético, agua o una mezcla de estos disolventes, o en ausencia de un disolvente, sometiéndolo a una temperatura de refrigeración a calentamiento.

5 El compuesto (I) obtenido de esta manera puede aislarse y purificarse, usando un método conocido para separación y purificación, tal como concentración a presión reducida, extracción, cristalización, recristalización o cromatografía.

El compuesto de la presente invención contiene uno o más estereoisómeros debido a la presencia del átomo de carbono asimétrico. Dichos isómeros y mezclas de los mismos se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

10 A continuación se describirá la presente invención con detalle haciendo referencia a los Ejemplos y Ejemplos de Ensayo, pero la presente invención no se limita a ellos.

Ejemplo 1

15 *Síntesis de disulfuro de bis-[2-(pivaloilamino)fenilo] (fórmula (I); R = t-butilo, X₁, X₂, X₃, X₄ = un átomo de hidrógeno, Y = carbonilo, Z = 2-(pivaloilamino)feniltio)*

Etapas 1

20 Una mezcla de disulfuro de bis-(2-aminofenilo) (8,00 g), piridina (6,5 ml) y cloroformo (150 ml) se agitó a 0°C, a lo que se añadió gota a gota cloruro de pivaloilo (83 ml). Después de que se completara la adición, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada. Después de secar la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro y de la evaporación, se obtuvo un material sólido. El sólido obtenido de esta manera se lavó con éter-hexano y se recogió por filtración para dar el compuesto deseado (11,15 g, rendimiento de 83%).

25 Ejemplo 2

30 *Síntesis de disulfuro de bis-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]fenilo] (fórmula (I); R = 1-(2-etilbutil)ciclohexilo, X₁, X₂, X₃, X₄ = un átomo de hidrógeno, Y = carbonilo, Z = 2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]feniltio)*

35 i) Una suspensión de hidruro sódico al 60% (980 mg) en tetrahidrofurano (80 ml) se agitó a temperatura ambiente y se le añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano (10 ml) que contenía ácido ciclohexanocarboxílico (3,00 g). Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora y se enfrió a 0°C, seguido de la adición gota a gota a la misma de una solución en ciclohexano (18,7 ml) que contenía isopropilamida de litio 1,5 M. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas y de la refrigeración a 0°C, se añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano (10 ml) que contenía 1-bromo-2-etilbutano (4,64 g). La solución se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. A esta solución de reacción se le añadieron agua y una solución al 10% de hidrocloreto y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de secar, la solución resultante se concentró para obtener ácido 1-(2-etilbutil)ciclohexanocarboxílico (3,17 g, rendimiento de 64%).

40 ii) Una mezcla de ácido 1-(2-etilbutil)ciclohexano carboxílico (1,50 g) obtenida en la etapa i) anterior, cloruro de oxalilo (0,85 ml), cloruro de metileno (20 ml) y una pequeña cantidad de dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 1-(2-etilbutil)ciclohexano-carbonilo en forma de un producto bruto.

Etapas 1

50 Una solución en piridina (20 ml) que contenía disulfuro de bis-(2-aminofenilo) (825 mg) se agitó a temperatura ambiente y se le añadió gota a gota un producto bruto de cloruro de 1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilo obtenido en la etapa ii) anterior. Después de que se completara la adición, la solución se agitó durante una noche a 100°C. Después de la concentración a presión reducida, a la solución de reacción se le añadió agua y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, seguido de concentración. 55 El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (un disolvente de revelado; hexanos acetato de etilo = 15:1) para obtener el compuesto deseado (667 mg, rendimiento de 32%).

Ejemplos 3-8

60 Los compuestos mostrados en las Tablas 1 y 2 se obtuvieron de la misma manera que en los Ejemplos 1 y 2.

65

TABLA 1

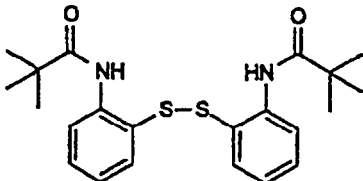
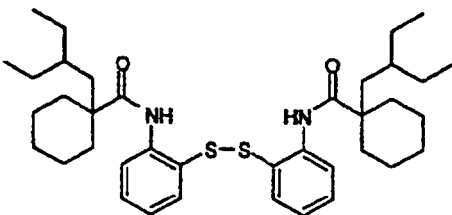
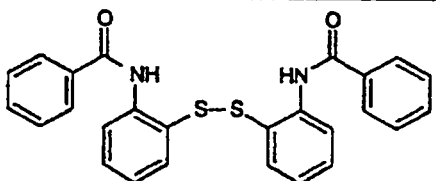
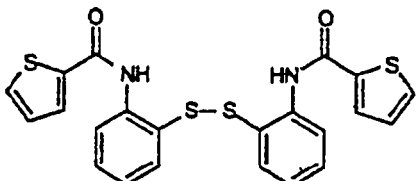
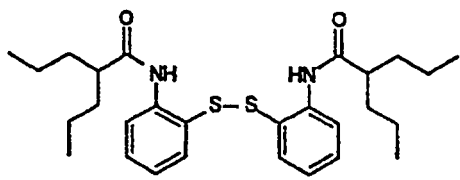
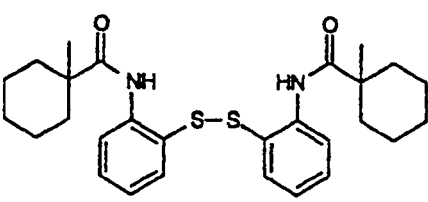
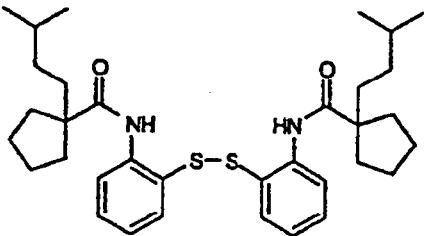
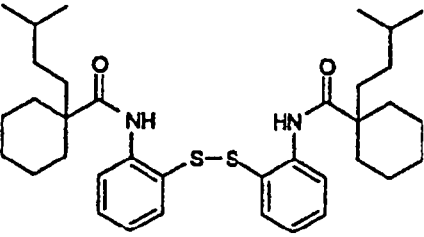
Ejemplo	Compuesto	p.f. (°C)	¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)
1		86-87	8,52 (2H, s a) 8,46 (2H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 7,40 (2H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,21 (2H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 6,94 (2H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 1,25 (18H, s)
2		Amorfo	8,58 (2H, s a) 8,48 (2H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 7,42 (2H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,13 (2H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 6,92 (2H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 1,90-2,10 (4H, m) 1,10-1,80 (30H, m) 0,78 (12H, t, J = 7,2 Hz)
3		144-145	8,93 (2H, s a) 8,50 (2H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 7,69 (4H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 7,40-7,60 (8H, m) 7,31 (2H, dt, J = 1,5, 8,4 Hz) 6,95 (2H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz)
4		156-157	8,78 (2H, s a) 8,40 (2H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 7,55 (2H, dd, J = 1,2, 5,1 Hz) 7,20-7,45 (6H, m) 7,10 (2H, dt, J = 1,2, 5,1 Hz) 6,95 (2H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz)
5		157-158	8,44 (2H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 8,04 (2H, s a) 7,41 (2H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,24 (2H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 6,96 (2H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 2,05-2,20 (2H, m) 1,20-1,70 (16H, m) 0,93 (12H, t, J = 7,2 Hz)
6		Amorfo	8,51 (2H, s a) 8,48 (2H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 7,40 (2H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,22 (2H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 6,95 (2H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 1,80-2,00 (4H, m) 1,25-1,70 (6H, m) 1,18 (6H, s)

TABLA 2

Ejemplo	Compuesto	p.f. (°C)	¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)
7		Amorfo	8,46 (2H, d, J = 1,5, 8,4 Hz) 8,41 (2H, s a) 7,40 (2H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,13 (2H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 6,91 (2H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 2,00-2,15 (4H, m) 1,45-1,75 (18H, m) 1,15-1,25 (4H, m) 0,87 (12H, d, J = 6,6 Hz)
8		Amorfo	8,50 (2H, s a) 8,49 (2H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 7,41 (2H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,15 (2H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 6,92 (2H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 1,89-2,00 (4H, m) 1,10-1,66 (2H, m) 0,85 (12H, d, J = 6,6 Hz)

Los compuestos 1-1 a 1-19 mostrados en las Tablas 3 y 4 se obtuvieron de la misma manera que en los Ejemplos 1 y 2.

TABLA 3

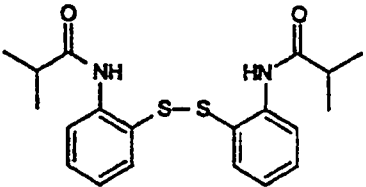
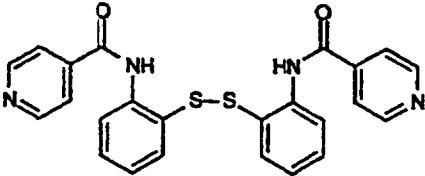
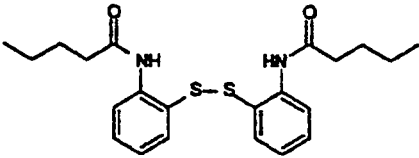
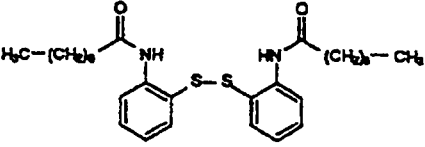
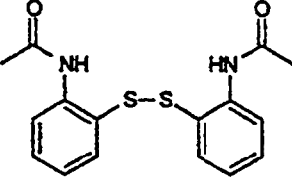
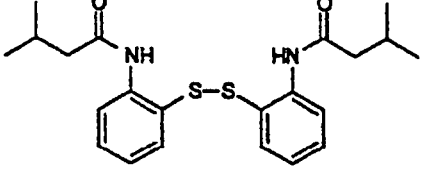
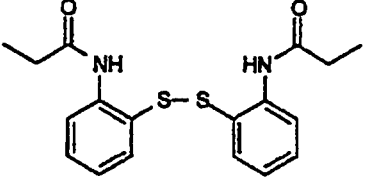
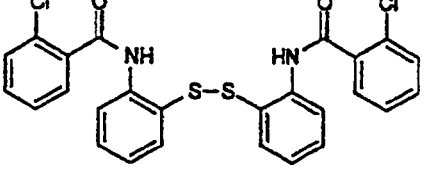
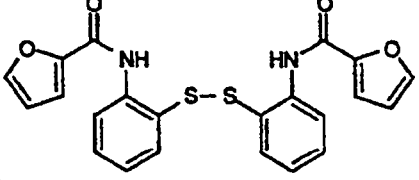
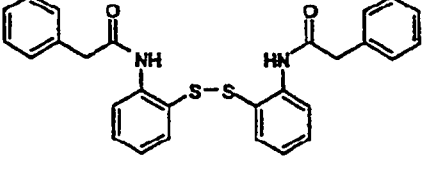
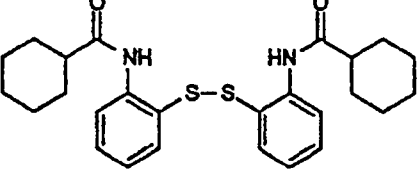
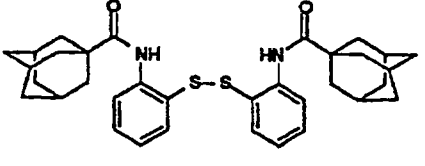
Nº	Compuesto	Nº	Compuesto
1-1		1-7	
1-2		1-8	
1-3		1-9	
1-4		1-10	
1-5		1-11	
1-6		1-12	

TABLA 4

Nº	Compuesto	Nº	Compuesto
1-13		1-17	
1-14		1-18	
1-15		1-19	
1-16			

Ejemplo 9

Síntesis de N-(2-mercaptofenil)-2,2-dimetilpropionamida (fórmula (I); R = t-butilo, X₁, X₂, X₃, X₄ = un átomo de hidrógeno, Y = carbonilo, Z = un átomo de hidrógeno)

Etapa 2

Una mezcla de disulfuro de bis-[2-(pivaloilamino)fenilo] (300 mg) obtenido en el Ejemplo 1 anterior en metanol (0,4 ml)-tetrahidrofurano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente. A esto se le añadió borohidruro sódico (70 mg) y la solución resultante se llevó a reflujo con calentamiento durante 4 horas. Después de la refrigeración y de la adición de ácido clorhídrico al 10%, la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de secar, la solución se concentró y el residuo resultante se separó y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (un disolvente de revelado; hexano:acetato de etilo = 10:1) para obtener el compuesto deseado (84 mg, rendimiento: 28%).

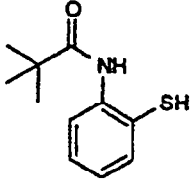
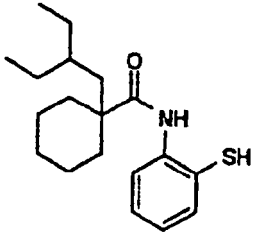
Ejemplo 10

Síntesis de N-(2-mercaptofenil)-1-(2-etilbutil)ciclohexanocarboxamida (fórmula (I); R = 1-(2-etilbutil)ciclohexilo, X₁, X₂, X₃, X₄ = un átomo de hidrógeno, Y = carbonilo, Z = un átomo de hidrógeno)

Etapa 2

Una mezcla de disulfuro de bis-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonil-amino]fenilo] (667 mg) obtenido en el Ejemplo 2 anterior, trifenilfosfina (577 mg), dioxano (8 ml) y agua (4 ml) se agitó durante 1 hora a 50°C. Después de dejar enfriar la mezcla, se añadió hidróxido sódico acuoso 1 N. La capa acuosa se lavó con hexano y se neutralizó con una solución al 10% de hidrócloruro. Después de la extracción con acetato de etilo, la solución se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de secar, la solución se concentró y el residuo obtenido de esta manera se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (un disolvente de revelado; hexano:acetato de etilo = 15:1), lo que dio como resultado el compuesto deseado (378 mg, rendimiento: 56%).

TABLA 5

Ejemplo	Compuesto	p.f. (°C)	¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)
9		69-71	8,42 (1H, s a) 8,31 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 7,50 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 7,30 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,00 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 3,08 (1H, s) 1,36 (9H, s)
10		68,5-74,0	8,45 (1H, s a) 8,33 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 7,51 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,31 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,00 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 3,07 (1H, s) 2,05-2,25 (2H, m) 1,20-1,80 (15H, m) 0,79 (6H, t, J = 6,9 Hz)

Ejemplo 11

Síntesis de N-(2-mercaptofenil)-1-isopentilciclohexanocarboxamida (fórmula (I); R = 1-isopentilciclohexilo, X₁, X₂, X₃, X₄ = un átomo de hidrógeno, Y = carbonilo, Z = un átomo de hidrógeno)

Etapa 6

N-[2-(1-isopentilciclohexano)carboniltiofenil]-1-isopentilciclohexano-carboxamida (fórmula (XI); R = 1-isopentilciclohexilo, X₁, X₂, X₃, X₄ = un átomo de hidrógeno, Y = carbonilo)

Una solución en piridina (500 ml) que contenía 2-aminotiofenol (15,8 g) se agitó a temperatura ambiente y se añadieron gota a gota 2 volúmenes iguales de cloruro de 1-isopentilciclohexanocarbonilo. Después de que se completara la adición, la solución se agitó durante 2 horas a 60°C y se dejó enfriar. Después de la retirada de la piridina a presión reducida, se añadió agua y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, ácido clorhídrico y salmuera saturada, en este orden, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La solución resultante se concentró a presión reducida para dar el compuesto deseado en forma de una sustancia oleosa bruta (60 g).

Etapa 7

El producto bruto obtenido en la Etapa 6) anterior (60 g) se disolvió en una mezcla de disolventes de metanol (60 ml)-tetrahidrofurano (60 ml) en una atmósfera de argón. Se añadió hidróxido potásico (24,2 g) y la solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de agitar, se añadió agua (50 ml), la solución se lavó con hexano (50 ml x 3), y la capa acuosa se acidificó con hidrogenosulfato potásico, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El producto cristalino depositado resultante se lavó con pentano y se recogió por filtración para obtener el compuesto deseado (23,1 g, rendimiento: 60%).

Ejemplos 12-18

Los compuestos mostrados en las Tablas 6 y 7 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 11.

TABLA 6

Ejemplo	Compuesto	p.f. (°C)	¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)
11		109-110	8,34 (1H, s a) 8,30 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 7,50 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,31 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,00 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 3,01 (1H, s) 1,10-2,20 (5H, m) 0,85 (6H, d, J = 6,6 Hz)
12		82-83	8,42 (1H, s a) 8,31 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 7,50 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,31 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,00 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 3,07 (1H, s) 2,04-2,20 (2H, m) 1,25-1,75 (8H, m) 1,30 (3H, s)
13		66-68	8,27 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 8,26 (1H, s a) 7,50 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,30 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,0 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 3,06 (1H, s) 2,15-2,30 (2H, m) 1,40-1,80 (9H, m) 1,15 (2H, m) 0,85 (6H, d, J = 6,6 Hz)
14		120-121	8,37 (1H, s a) 8,35 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 7,50 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,31 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,00 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 3,07 (1H, s) 2,12-2,20 (2H, m) 1,15-1,83 (9H, m) 0,97 (6H, d, J = 6,9 Hz)
15		84-85	8,38 (1H, s a) 8,32 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 7,50 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,31 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,00 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 3,07 (1H, s) 2,05-2,19 (2H, m) 1,20-1,70 (10H, m) 0,90 (3H, t, J = 7,2 Hz)
16		93-94	8,38 (1H, s a) 8,32 (1H, dd, J = 13, 8,4 Hz) 7,50 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,30 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,00 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 3,07 (1H, s) 2,05-2,20 (2H, m) 1,20-1,70 (12H, m) 0,88 (3H, t, J = 7,2 Hz)

TABLA 7

Ejemplo	Compuesto	p.f. (°C)	¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)
17		97-98	8,37 (1H, s a) 8,31 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 7,50 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,30 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,00 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 3,07 (1H, s) 2,05-2,20 (2H, m) 1,20-1,70 (14H, m) 0,87 (3H, t, J = 7,2 Hz)
18		92-93	8,42 (1H, s a) 8,32 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 7,51 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,31 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,00 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 3,07 (1H, s) 2,06-2,20 (22H, m) 1,201,95 (11H, m) 0,89 (6H, d, J = 6,6 Hz)

Además, los compuestos 11-1 y 11-2 mostrados en la Tabla 8 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 11.

TABLA 8

Nº	Compuesto	Nº	Compuesto
11-1		11-2	

Ejemplo 19

Síntesis de N-(2-mercapto-5-metoxifenil)-1-metilciclohexanocarboxamida (fórmula (I); R = 1-metilciclohexilo, X₁, X₃, X₄ = un átomo de hidrógeno, X₂ = metoxi, Y = carbonilo, Z = un átomo de hidrógeno)

Etapa 8

N,N-dimetiltiocarbamato de S-(4-metoxi-2-nitrofenilo) (fórmula (VIII); R₁₁, R₁₂ = metilo, X₁, X₃, X₄ = un átomo de hidrógeno, X₂ = metoxi)

Una solución en dimetilformamida (20 ml) que contenía 4-metoxi-2-nitrofenol (4,00 g) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro sódico (1,04 g) en dimetilformamida (40 ml) a 0°C con agitación. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió adicionalmente cloruro de dimetiltiocarbamoilo (3,65 g) y la solución se agitó durante 1 hora a 0°C. Después de dejar enfriar la solución, se añadió agua y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico al 5%, agua

ES 2 270 504 T3

y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La solución se concentró y al residuo obtenido de esta manera se le añadió éter-hexano. Se recogió un sólido depositado por filtración para obtener un sólido amarillo (5,11 g, rendimiento: 84%). Después, al producto resultante (3,50 g) se le añadió éter fenílico (10 ml). Después de agitar durante 1 hora a 210°C, la solución se dejó enfriar. La solución resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (un disolvente de revelado; hexano:acetato de etilo = 7:1-3:2) para obtener el compuesto deseado (3,35 g, rendimiento: 96%).

Etapa 9

10 *N,N*-dimetiltiocarbamato de *S*-[2-(1-metilciclohexanocarbonilamino)-4-metoxifenilo] (fórmula (IX); *R* = 1-metilciclohexilo, *R*₁₁, *R*₁₂ = metilo, *X*₁, *X*₃, *X*₄ = un átomo de hidrógeno, *X*₃ = metoxi, *Y* = carbonilo)

Una solución en acetato de etilo (75 ml) que contenía el compuesto (2,00 g) obtenido en la Etapa 8) anterior y SnCl₂ · 2H₂O (3,65 g) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución se le añadió acetato de etilo (100 ml) y después se añadió adicionalmente hidróxido sódico acuoso. A la mezcla se le añadió sulfato de magnesio y el sólido depositado se retiró por filtración. El filtrado se concentró para obtener *N,N*-dimetiltiocarbamato de *S*-(2-amino-4-metoxifenilo) (1,64 g, rendimiento: 93%). Después de la adición de piridina (2,9 ml) y cloroformo (20 ml), se añadió gota a gota cloruro de 1-metilciclohexanocarbonilo (1,39 g) a temperatura ambiente con agitación, seguido de agitación durante 1 hora. Después de retirar el disolvente por destilación, se añadió agua y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo obtenido por concentración se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (un disolvente de revelado; hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto deseado (2,41 g, rendimiento de 95%).

Etapa 10

25 El compuesto obtenido en la Etapa 9) anterior (250 mg) se añadió a una solución que contenía hidróxido potásico (140 mg) y metanol (1,5 ml)-tetrahidrofurano (0,5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos con calentamiento. Después de dejar enfriar, se añadió agua y la capa acuosa se lavó con hexano. La solución se acidificó mediante la adición de hidrogenosulfato potásico acuoso, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo obtenido después de la concentración se purificó por cromatografía en columna (un disolvente de revelado; hexano:acetato de etilo = 40:1) para obtener el compuesto deseado (104 mg, rendimiento de 52%).

Ejemplos 20-24

35 Los compuestos mostrados en la Tabla 9 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 19.

40 (Tabla pasa a página siguiente)

45

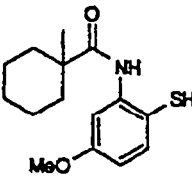
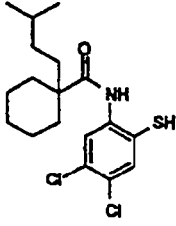
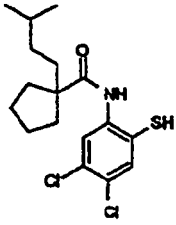
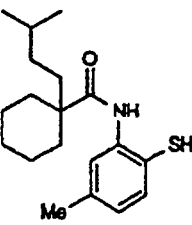
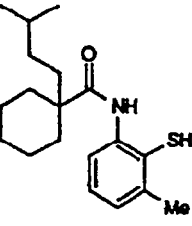
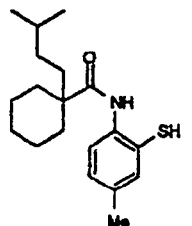
50

55

60

65

TABLA 9

Ejemplo	Compuesto	p.f. (°C)	¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)
19		Aceite	8,75 (1H, s a) 8,19 (1H, d, J = 2,7 Hz) 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz) 6,57 (1H, dd, J = 2,7, 8,4 Hz) 3,82 (3H, s) 2,91 (1H, s) 2,05-2,15 (2H, m) 1,25-1,70 (8H, m) 1,30 (3H, s)
20		103-107	8,39 (1H, s) 8,34 (1H, s a) 7,6 (1H, s) 3,10 (1H, s) 2,00-2,20 (2H, m) 1,10-1,75 (13H, m) 0,86 (6H, d, J = 6,6 Hz)
21		56-57	8,75 (1H, s) 8,55 (1H, s a) 7,60 (1H, s) 3,09 (1H, s) 1,10-2,20 (3H, m) 0,87 (6H, d, J = 6,6 Hz)
22		83,5-85,5	8,44 (1H, s a) 8,22 (1H, d, J = 1,5 Hz) 7,33 (1H, d, J = 7,8 Hz) 6,83 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 2,96 (1H, s) 2,34 (3H, s) 1,10-2,20 (15H, m) 0,85 (6H, d, J = 6,6 Hz)
23		85-87	8,50 (1H, s a) 8,17 (1H, dd, J = 13, 8,4 Hz) 7,21 (1H, t, J = 8,4 Hz) 7,00 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 2,73 (1H, s a) 2,47 (3H, s) 2,05-2,20 (2H, m) 1,10-1,75 (13H, m) 0,86 (6H, d, J = 6,6 Hz)
24		71-72	8,20 (1H, s a) 8,12 (1H, d, J = 8,4 Hz) 7,31 (1H, s) 7,10 (1H, d, J = 8,4 Hz) 3,05 (1H, s) 2,28 (1H, s) 2,08-2,16 (2H, m) 1,13-1,60 (13H, m) 0,85 (6H, d, J = 6,6 Hz)

Los compuestos 19-1 a 19-9 mostrados en la Tabla 10 también se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 19.

TABLA 10

Nº	Compuesto	Nº	Compuesto
19-1		19-6	
19-2		19-7	
19-3		19-8	
19-4		19-9	
19-5			

Ejemplo 25

Síntesis de tioacetato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo] (fórmula (I); R = 1-isopentilciclohexilo, X₁, X₂, X₃, X₄ = un átomo de hidrógeno, Y = carbonilo, Z = acetilo)

Etapa 4

Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (0,17 ml) a una solución en cloroformo (10 ml) que contenía N-(2-mercaptofenil)-1-isopentilciclohexano-carboxamida (600 mg) obtenida de la misma manera que en la Etapa 2) del Ejemplo 9, Etapa 7) del Ejemplo 11, o Etapa 10) del Ejemplo 19 y piridina (0,48 ml) a temperatura ambiente con agitación. La solución se agitó durante 1 hora. El residuo obtenido después de la concentración se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (un disolvente de revelado; hexano:acetato de etilo = 12:1) para obtener el compuesto deseado (666 mg, rendimiento: 98%).

ES 2 270 504 T3

Ejemplo 26

Síntesis de 2-metiltiopropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]-fenilo] (fórmula (I); R = 1-(2-etilbutil)ciclohexilo, X₁, X₂, X₃, X₄ = un átomo de hidrógeno, Y = carbonilo, Z = isobutirilo)

Etapa 4

Se añadió gota a gota cloruro de isobutirilo (15,0 ml) a una solución en cloroformo (300 ml) que contenía N-(2-mercaptofenil)-1-(2-etilbutil)ciclohexano-carboxamida (43,72 g) obtenida en el Ejemplo 10 y piridina (27,7 ml) a temperatura ambiente con agitación. La solución se agitó durante 1 hora. Después de la concentración, se añadió hexano y el sólido depositado se retiró por filtración. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (un disolvente de revelado; hexano:acetato de etilo = 15:1) para obtener el compuesto deseado (50,72 g, rendimiento: 95%).

Ejemplo 27

Síntesis de 2-metiltiopropionato de S-[2-(1-isobutilciclohexanocarbonilamino)fenilo] (fórmula (I); R = 1-isobutilciclohexilo, X₁, X₂, X₃, X₄ = un átomo de hidrógeno, Y = carbonilo, Z = isobutirilo)

Etapa 4

Se añadió gota a gota cloruro de isobutirilo (0,92 ml) a una solución en cloroformo (25 ml) que contenía N-(2-mercaptofenil)-1-isobutilciclohexano-carboxamida (2,50 g) obtenida en el Ejemplo 18 y piridina (1,8 ml) a temperatura ambiente con agitación. La solución se agitó durante 1 hora. El residuo obtenido después de la concentración se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (un disolvente de revelado; hexano:acetato de etilo = 15:1) para obtener el compuesto deseado (2,94 g, rendimiento de 95%).

Ejemplo 28

Síntesis de 1-acetilpiperidina-4-tiocarboxilato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexano-carbonilamino]fenilo] (fórmula (I); R = 1-(2-etilbutil)ciclohexilo, X₁, X₂, X₃, X₄ = un átomo de hidrógeno, Y = carbonilo, Z = 1-acetil-4-piperidinacarbonilo)

Etapa 4

Una solución en cloroformo (10 ml) que contenía N-(2-mercaptofenil)-1-(2-etilbutil)ciclohexanocarboxamida (933 mg) obtenida en el Ejemplo 10 y piridina (0,5 ml) se añadió gota a gota a una solución en cloroformo (10 ml) que contenía ácido 1-acetilisonipecóico (500 mg), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (616 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (435 mg) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 1 hora. Después de agitar, se añadió agua y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo obtenido después de la concentración se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (un disolvente de revelado; hexano:acetato de etilo = 4:1-cloroformo:metanol = 10:1) para obtener el compuesto deseado (1,08 g, rendimiento de 79%).

Ejemplo 28'

El compuesto del Ejemplo 28 (fórmula (I); R = 1-(2-etilbutil)ciclohexilo, X₁, X₂, X₃, X₄ = un átomo de hidrógeno, Y = carbonilo, Z = 1-acetil-4-piperidinacarbonilo) se sintetizó usando otro método sintético.

Etapa 4

Se añadió trietilamina (541 ml) a una suspensión en acetato de etilo (2 litros) que contenía ácido 1-acetilisonipecóico (331 g) en una atmósfera de argón. La solución se agitó con refrigeración con hielo. Se añadió gota a gota una solución en acetato de etilo (400 ml) que contenía clorocarbonato de etilo (185 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 100 min con elevación espontánea de la temperatura. Después de la refrigeración con hielo, se añadió gota a gota una solución en acetato de etilo (2 litros) de N-(2-mercaptofenil)-1-(2-etilbutil)ciclohexanocarboxamida (618 g) obtenida en el Ejemplo 10, que se agitó adicionalmente durante 15 minutos con refrigeración con hielo. Después de agitar, se añadió ácido clorhídrico 1 N (1,3 litros), la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, bicarbonato sódico acuoso saturado, agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo obtenido después de la concentración se disolvió en éter diisopropílico (2,5 litros) y la solución se agitó durante la cristalización para obtener un cristal bruto. El cristal se disolvió adicionalmente en éter diisopropílico (5,5 litros) con calentamiento y la solución se agitó durante la cristalización para obtener el compuesto deseado (505 g, rendimiento de 55%).

Ejemplos 29-65

Los compuestos mostrados en las Tablas 11-17 se obtuvieron de la misma manera que en los Ejemplos 25, 26, 27, 28 ó 28'.

TABLA 11

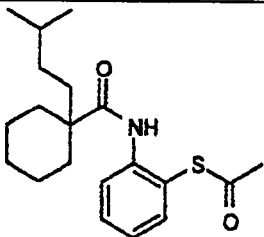
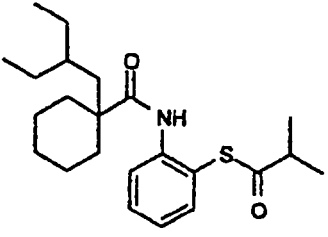
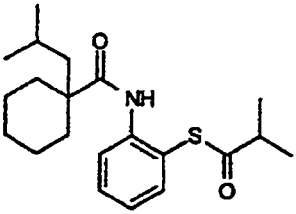
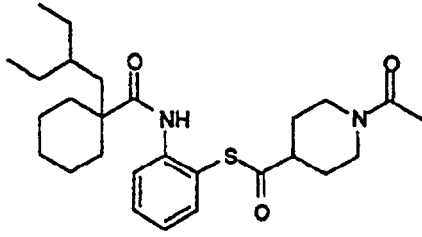
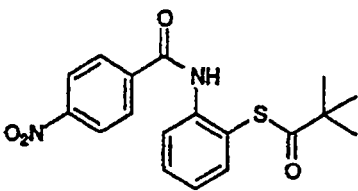
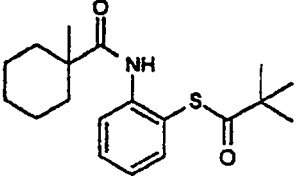
Ejemplo	Compuesto	p.f. (°C)	¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)
25		54-55	8,34 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 8,05 (1H, s a) 7,46 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,39 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,12 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 2,45 (3H, s) 2,03 (2H, m) 1,10-1,61 (13H, m) 0,85 (6H, d, J = 6,6 Hz)
26		63,0-63,5	8,40 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 8,12 (1H, s a) 7,45 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,38 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,11 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 2,94 (2H, sept., J = 6,9 Hz) 1,95-2,20 (2H, m) 1,15-1,75 (15H, m) 1,30 (6H, d, J = 6,9 Hz) 0,78 (6H, t, J = 6,9 Hz)
27		63,5-65,5	8,39 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 8,10 (1H, s a) 7,45 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,38 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,11 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 2,94 (2H, sept., J = 6,9 Hz) 1,95-2,10 (2H, m) 1,10-1,85 (11H, m) 1,29 (6H, d, J = 6,9 Hz) 0,87 (6H, d, J = 6,9 Hz)
28		89,0-91,5	8,37 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 8,03 (1H, s a) 7,46 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,36 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,11 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 4,58 (1H, m) 3,88 (1H, m) 3,18 (1H, m) 2,91 (1H, m) 2,82 (1H, m) 1,95-2,20 (4H, m) 2,11 (3H, s) 1,15-1,85 (17H, m) 0,78 (6H, t, J = 6,9 Hz)
29		144-145	8,52 (1H, s a) 8,42 (1H, dd, J = 1,5, 8,1 Hz) 8,34 (2H, dd, J = 1,8, 6,9 Hz) 8,00 (2H, dd, J = 1,8, 6,9 Hz) 7,54 (1H, ddd, J = 1,5, 7,5, 8,1 Hz) 7,45 (1H, dd, J = 1,5, 7,5 Hz) 7,23 (1H, dt, J = 1,5, 7,5 Hz) 1,34 (9H, s)
30		41-42	8,39 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 8,07 (1H, s a) 7,44 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,36 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,10 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 1,96-2,05 (2H, m) 1,15-1,65 (8H, m) 1,35 (9H, s) 1,22 (3H, s)

TABLA 12

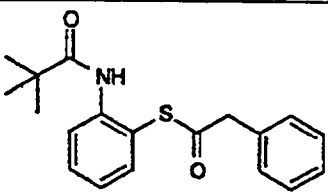
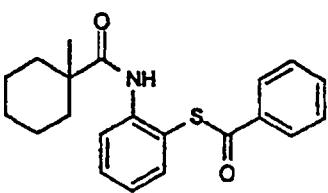
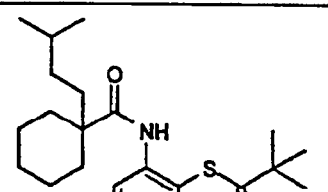
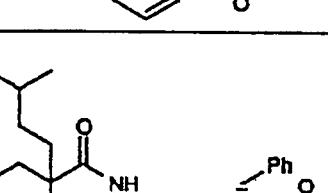
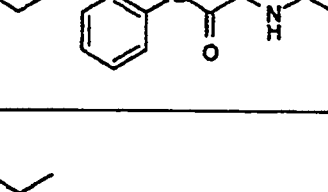
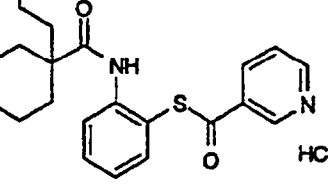
Ejemplo	Compuesto	p.f. (°C)	¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)
31		61-62	8,32 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 7,85 (1H, s a) 7,20-7,50 (7H, m) 7,10 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 3,94 (2H, s) 1,17 (9H, s)
32		78,5-79,0	8,40 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 8,17 (1H, s a) 8,05 (2H, m) 7,66 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,43-7,60 (4H, m) 7,17 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 1,85-2,00 (2H, m) 1,10-1,70 (8H, m) 1,18 (3H, s)
33		55-56	8,39 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 8,04 (1H, s a) 7,45 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,36 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,10 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 2,00-2,03 (2H, m) 1,10-1,60 (13H, m) 1,35 (9H, s) 0,85 (6H, d, J = 6,6 Hz)
34		155-156	8,39 (1H, d, J = 1,5, 8,4 Hz) 7,98 (1H, s a) 7,47 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,09-7,38 (7H, m) 5,85 (1H, d, J = 7,8 Hz) 5,04 (1H, dt, J = 5,7, 7,8 Hz) 3,20 (1H, dd, J = 6,0, 14,1 Hz) 3,11 (1H, dd, J = 7,5, 14,1 Hz) 1,97-2,10 (5H, m) 1,00-1,80 (13H, m) 0,81 (6H, d, J = 6,6 Hz)
35		106-110	9,42 (1H, s) 9,14 (1H, d, J = 5,1 Hz) 8,90 (1H, d, J = 8,1 Hz) 8,32 (1H, d, J = 7,8 Hz) 8,12 (1H, m) 7,89 (1H, s) 7,58 (1H, t, J = 7,8 Hz) 7,49 (1H, d, J = 7,8 Hz) 7,24 (1H, t, J = 7,8 Hz) 5,94 (1H, s a) 1,89-2,03 (2H, m) 1,07-1,60 (13H, m) 0,80 (6H, d, J = 6,6 Hz)
36		68-69	8,35 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 7,93 (1H, s a) 7,50 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,40 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,15 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 4,28 (2H, s) 1,96-2,09 (2H, m) 1,09-1,65 (13H, m) 0,85 (6H, d, J = 6,6 Hz)

TABLA 13

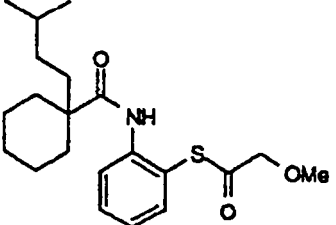
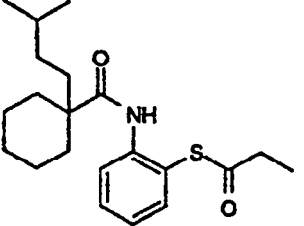
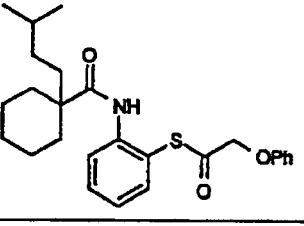
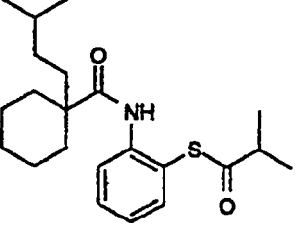
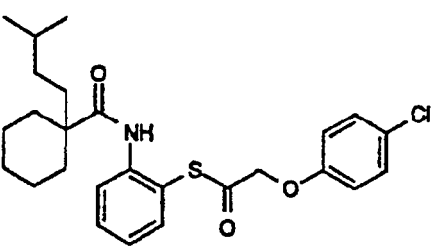
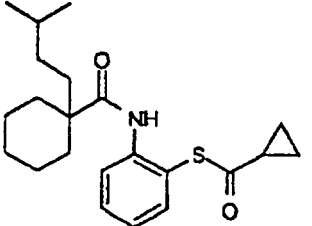
Ejemplo	Compuesto	p.f. (°C)	¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)
37		53-54	8,37 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 7,98 (1H, s a) 7,47 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,39 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,13 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 4,19 (2H, s) 3,58 (3H, s) 1,95-2,10 (2H, m) 1,05-1,65 (13H, m) 0,84 (6H, d, J = 6,6 Hz)
38		40-41	8,35 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 8,06 (1H, s a) 7,45 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,39 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,17 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 2,72 (2H, c, J = 7,5 Hz) 1,95-2,10 (2H, m) 1,10-1,60 (13H, m) 1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz) 0,85 (6H, d, J = 6,6 Hz)
39		60,5-62,0	8,37 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 7,90 (1H, s a) 6,90-7,50 (8H, m) 4,79 (2H, s) 1,00-2,00 (15, m) 0,83 (6H, d, J = 6,6 Hz)
40		51-52	8,30 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 8,00 (1H, s a) 7,40 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,33 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,06 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 2,88 (1H, m) 1,94-1,98 (2H, m) 1,07-1,51 (13H, m) 1,24 (6H, d, J = 7,0 Hz) 0,85 (6H, d, J = 6,6 Hz)
41		95-96	8,35 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 7,87 (1H, s a) 7,48 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,37 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,31 (2H, m) 7,14 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 6,93 (2H, m) 4,78 (2H, s) 1,90-1,94 (2H, m) 1,07-1,58 (13H, m) 0,83 (6H, d, J = 6,6 Hz)
42		52-53	8,31 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 8,09 (1H, s a) 7,45 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,41 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,10 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 1,92-2,25 (3H, m) 1,00-1,75 (1H, m) 0,86 (6H, d, J = 6,6 Hz)

TABLA 14

Ejemplo	Compuesto	p.f. (°C)	¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)
43		Aceite	8,36 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 8,05 (1H, s a) 7,44 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,37 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,12 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 2,55-2,75 (1H, m) 1,95-2,10 (4H, m) 1,10-1,85 (21H, m) 0,85 (6H, d, J = 6,6 Hz)
44		Amorfo	838 (1H, d, J = 8,7 Hz) 8,15 (1H, s a) 8,04-808 (2H, m) 7,66 (1H, m) 7,48-7,55 (4H, m) 7,16 (1H, dt, J = 1,2, 7,8 Hz) 1,93-2,14 (2H, m) 1,07-1,51 (13H, m) 0,78 (6H, d, J = 6,6 Hz)
45		136-138	8,41 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 8,01 (1H, s a) 7,46 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,34 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,23 (1H, d, J = 7,1 Hz) 7,11 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 5,72 (1H, s a) 5,41 (1H, s a) 4,69 (1H,) 1,95-2,58 (6H, m) 1,05-1,70 (13H, m) 0,85 (6H, d, J = 6,6 Hz)
46		91-92	8,42 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 7,99 (1H, s a) 7,47 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,37 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,12 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 2,64 (1H, s a) 1,90-2,10 (2H, m) 1,05-1,70 (13H, m) 1,54 (6H, s) 0,86 (6H, d, J = 6,6 Hz)
47		144-146	9,90 (3H, s a) 8,07 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 7,98 (1H, s) 7,42 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,41 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,10 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 1,95-2,20 (2H, m) 1,10-1,85 (21H, m) 0,84 (6H, d, J = 6,6 Hz)
48		45-46	8,37 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 7,93 (1H, s a) 7,43 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,35 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,09 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 2,05-2,20 (2H, m) 1,45-1,75 (9H, m) 1,36 (9H, s) 1,10-1,25 (2H, m) 0,86 (6H, d, J = 6,6 Hz)

TABLA 15

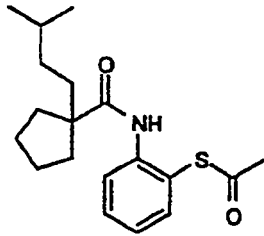
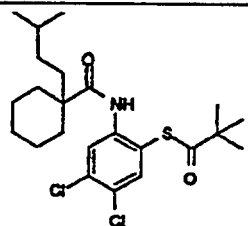
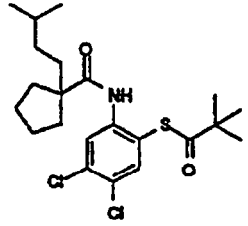
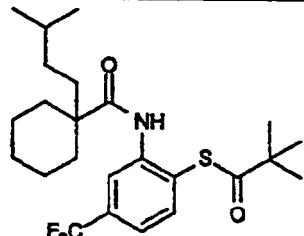
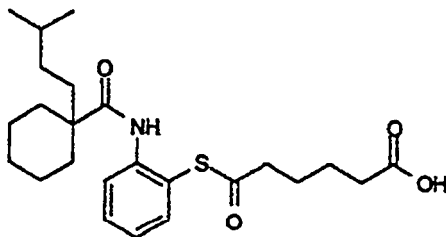
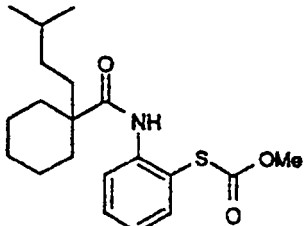
Ejemplo	Compuesto	p.f. (°C)	¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)
49		50-51	8,33 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 7,95 (1H, s a) 7,46 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,40 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,12 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 2,46 (3H, s) 2,05-2,25 (2H, m) 1,40-1,80 (9H, m) 1,10-1,25 (2H, m) 0,87 (6H, d, J = 6,6 Hz)
50		129-130	8,72 (1H, s) 8,01 (1H, s a) 7,44 (1H, s) 1,90-2,10 (2H, m) 1,10-1,75 (13H, m) 1,35 (9H, s) 0,85 (6H, d, J = 6,6 Hz)
51		66-67	8,68 (1H, s) 7,88 (1H, s a) 7,43 (1H, s) 2,05-2,20 (2H, m) 1,30-1,75 (9H, m) 1,35 (9H, s) 1,05-1,20 (2H, m) 0,86 (6H, d, J = 6,6 Hz)
52		69-71	8,82 (1H, d, J = 1,5 Hz) 8,16 (1H, s a) 7,48 (1H, d, J = 8,1 Hz) 7,34 (1H, dd, J = 1,5, 8,1 Hz) 1,90-2,15 (2H, m) 1,05-1,75 (13H, m) 1,37 (9H, s) 0,86 (6H, d, J = 6,6 Hz)
53		Aceite	8,35 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 8,05 (1H, s a) 7,47 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,39 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,13 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 2,74 (2H, t, J = 6,9 Hz) 2,40 (2H, t, J = 6,9 Hz) 1,90-2,10 (2H, m) 1,05-1,90 (17H, m) 0,86 (6H, d, J = 6,6 Hz)
54		Aceite	8,39 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 8,27 (1H, s a) 7,52 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,47 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,11 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 3,84 (3H, s) 2,00-2,10 (2H, m) 1,10-1,65 (13H, m) 0,85 (6H, d, J = 6,6 Hz)

TABLA 16

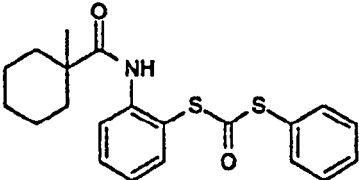
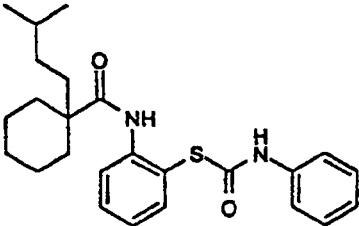
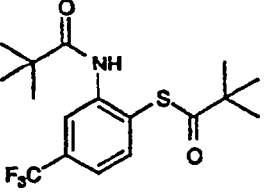
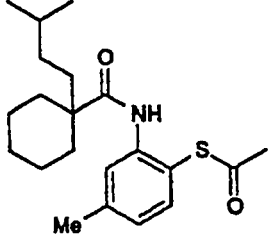
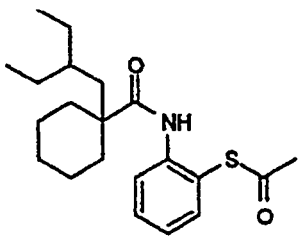
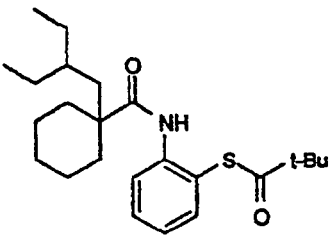
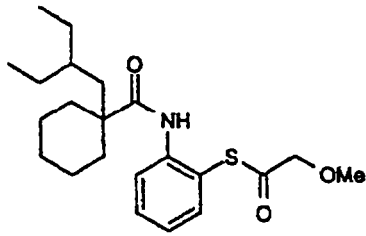
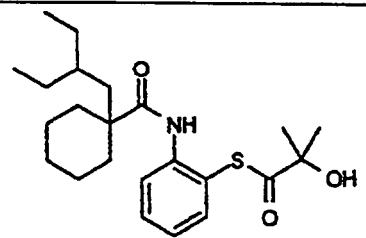
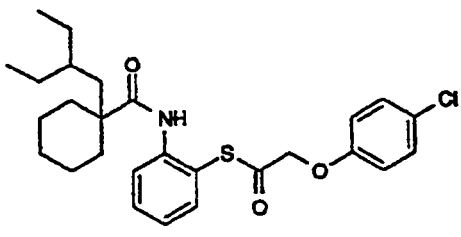
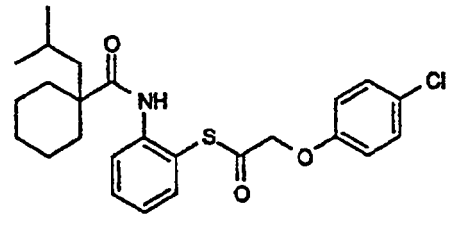
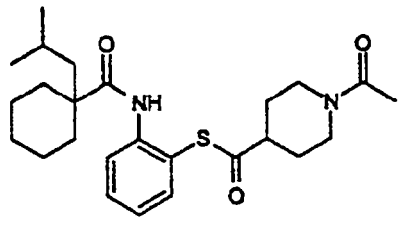
Ejemplo	Compuesto	p.f. (°C)	¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)
55		Aceite	8,44 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 8,29 (1H, s a) 7,35-7,55 (7H, m) 7,13 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 1,95-2,15 (2H, m) 1,25-1,70 (8H, m) 1,27 (3H, s)
56		40-41	8,58 (1H, s a) 8,42 (1H, dd, J = 1,5, 7,7 Hz) 7,61 (1H, dd, J = 1,5, 7,7 Hz) 7,53 (1H, dt, J = 1,5, 7,7 Hz) 7,10-7,35 (7H, m) 2,03-2,09 (2H, m) 1,09-1,59 (13H, m) 0,78 (6H, d, J = 6,6 Hz)
57		103	8,80 (1H, d, J = 1,5 Hz) 8,16 (1H, s a) 7,48 (1H, d, J = 8,1 Hz) 7,35 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 1,37 (9H, s) 1,30 (9H, s)
58		Aceite	8,22 (1H, d, J = 1,5 Hz) 8,03 (1H, s a) 7,26 (1H, d, J = 7,8 Hz) 6,93 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 2,43 (3H, s) 2,38 (3H, s) 1,10-2,10 (15H, m) 0,85 (6H, d, J = 6,6 Hz)
59		76,5-79,0	8,38 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 8,13 (1H, s a) 7,47 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,40 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,12 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 2,46 (3H, s) 2,00-2,15 (2H, m) 1,15-1,70 (15H, m) 0,79 (6H, t, J = 6,9 Hz)
60		64,5-66,5	8,42 (1H, d, J = 1,5, 8,4 Hz) 8,11 (1H, s a) 7,45 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,36 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,10 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 1,95-2,15 (2H, m) 1,10-1,75 (15H, m) 1,36 (9H, s) 0,79 (6H, t, J = 6,6 Hz)

TABLA 17

Ejemplo	Compuesto	p.f. (°C)	¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)
61		67,5-69,5	8,40 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 8,06 (1H, s a) 7,47 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,39 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,13 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 4,20 (2H, s) 3,59 (3H, s) 1,95-2,15 (2H, m) 1,10-1,75 (15H, m) 0,79 (6H, t, J = 6,9 Hz)
62		68,0-70,0	8,44 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,12 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 2,61 (1H, s) 2,00-2,15 (2H, m) 1,15-1,75 (15H, m) 1,54 (6H, s) 0,78 (6H, t, J = 6,9 Hz)
63		62,0-63,0	8,39 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 7,95 (1H, s a) 7,48 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,38 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,32 (2H, m) 7,14 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 6,94 (2H, m) 4,78 (2H, s) 1,85-2,05 (2H, m) 1,15-1,70 (15H, m) 0,77 (6H, t, J = 6,9 Hz)
64		61,0-65,0	8,40 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 7,92 (1H, s a) 7,49 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,39 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,33 (2H, m) 7,15 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 6,96 (2H, m) 4,80 (2H, s) 1,85-2,00 (2H, m) 1,20-1,80 (11H, m) 0,86 (6H, d, J = 6,6 Hz)
65		61,0-64,0	8,38 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 8,02 (1H, s a) 7,47 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,37 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,12 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 4,59 (1H, m) 3,88 (1H, m) 3,17 (1H, m) 2,92 (1H, m) 2,78 (1H, m) 1,90-2,20 (4H, m) 2,11 (3H, s) 1,20-1,85 (13H, m) 0,87 (6H, d, J = 6,6 Hz)

Los compuestos 25-1 a 25-109 mostrados en las Tablas 18 a 27 se obtuvieron de la misma manera que en los Ejemplos 25 a 28.

TABLA 18

N°	Compuesto	N°	Compuesto
25-1		25-7	
25-2		25-8	
25-3		25-9	
25-4		25-10	
25-5		25-11	
25-6		25-12	

TABLA 19

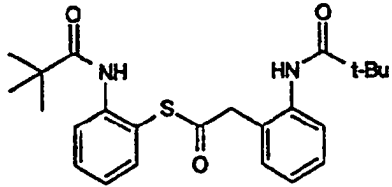
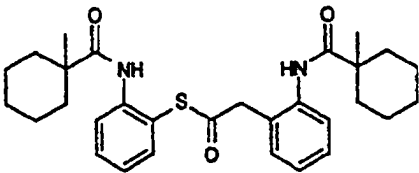
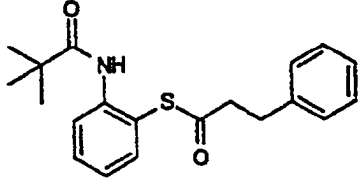
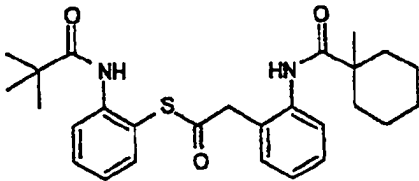
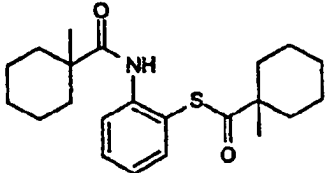
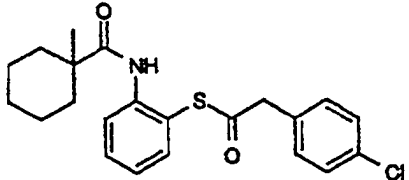
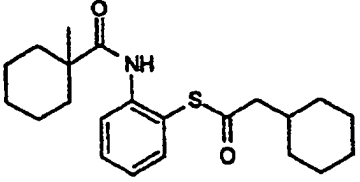
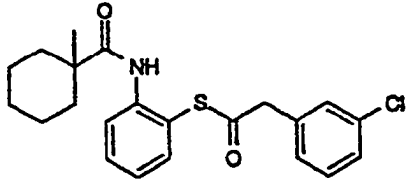
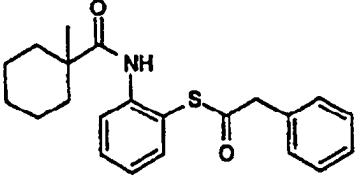
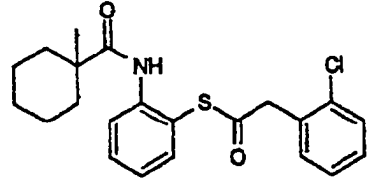
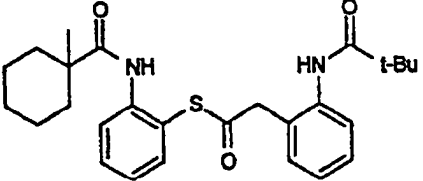
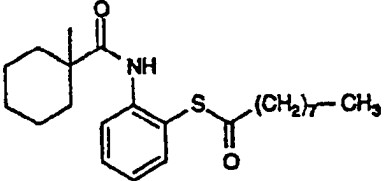
Nº	Compuesto	Nº	Compuesto
25-13		25-19	
25-14		25-20	
25-15		25-21	
25-16		25-22	
25-17		25-23	
25-18		25-24	

TABLA 20

Nº	Compuesto	Nº	Compuesto
25-25		25-31	
25-26		25-32	
25-27		25-33	
25-28		25-34	
25-29		25-35	
25-30		25-36	

TABLA 21

Nº	Compuesto	Nº	Compuesto
25-37		25-43	
25-38		25-44	
25-39		25-45	
25-40		25-46	
25-41		25-47	
25-42		25-48	

TABLA 22

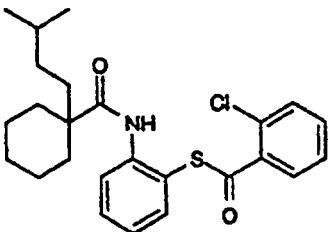
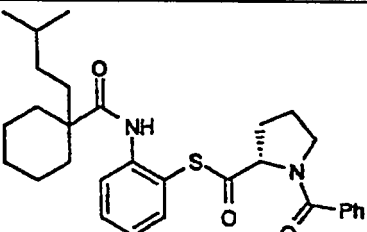
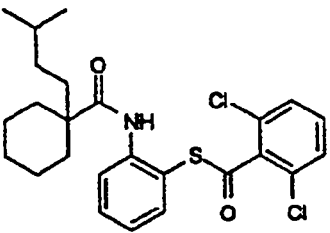
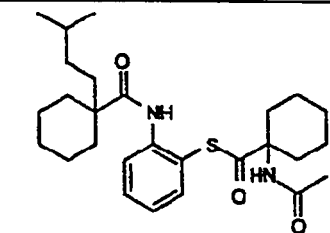
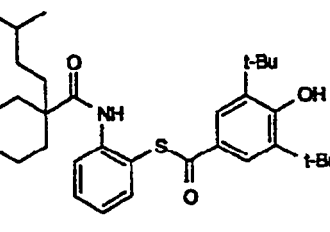
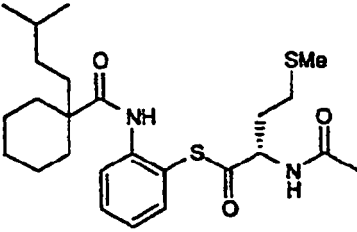
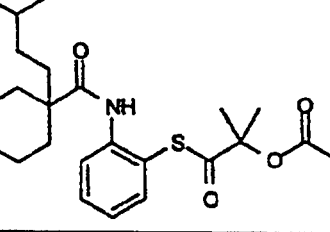
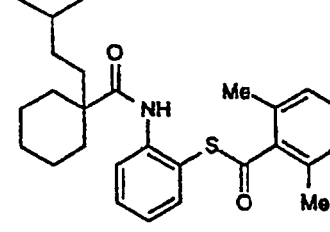
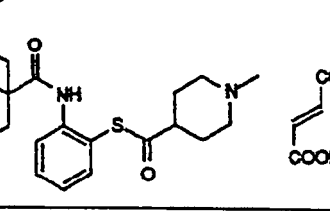
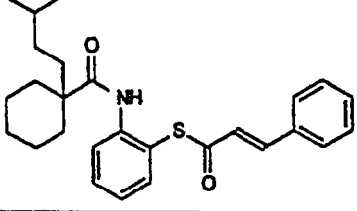
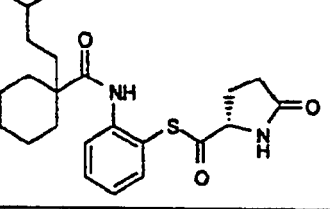
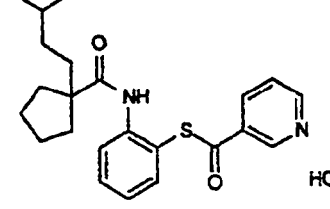
Nº	Compuesto	Nº	Compuesto
25-49		25-55	
25-50		25-56	
25-51		25-57	
25-52		25-58	
25-53		25-59	
25-54		25-60	

TABLA 23

Nº	Compuesto	Nº	Compuesto
25-61		25-67	
25-62		25-68	
25-63		25-69	
25-64		25-70	
25-65		25-71	
25-66		25-72	

TABLA 24

Nº	Compuesto	Nº	Compuesto
25-73		25-79	
25-74		25-80	
25-75		25-81	
25-76		25-82	
25-77		25-83	
25-78		25-84	

TABLA 25

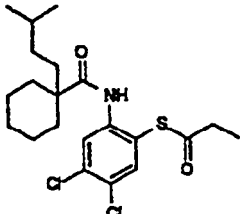
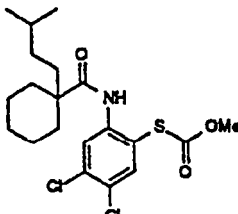
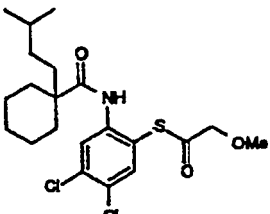
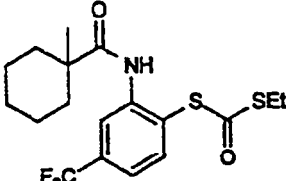
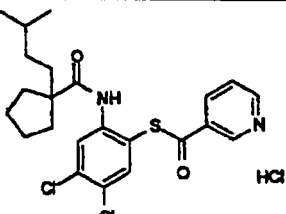
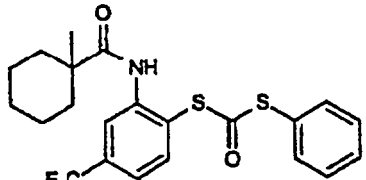
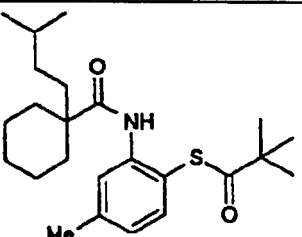
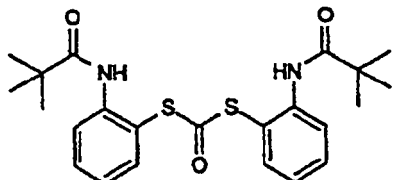
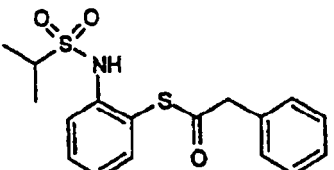
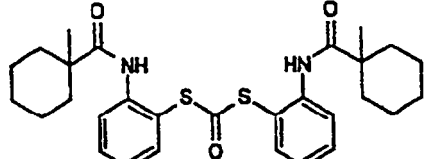
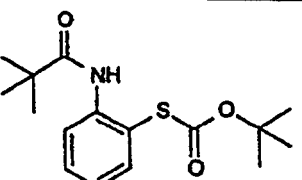
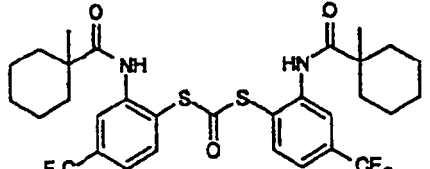
Nº	Compuesto	Nº	Compuesto
25-85		25-91	
25-86		25-92	
25-87		25-93	
25-88		25-94	
25-89		25-95	
25-90		25-96	

TABLA 26

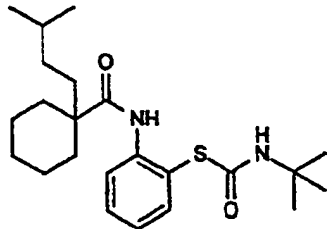
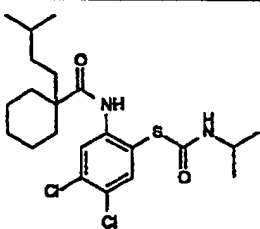
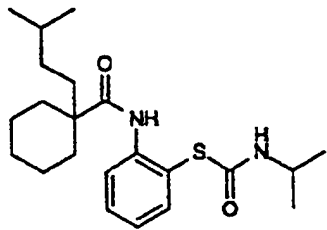
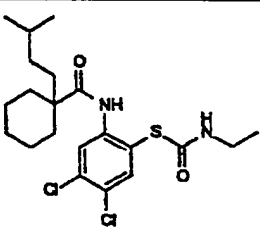
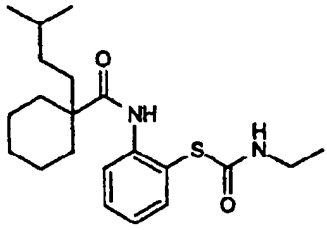
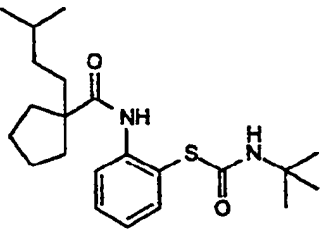
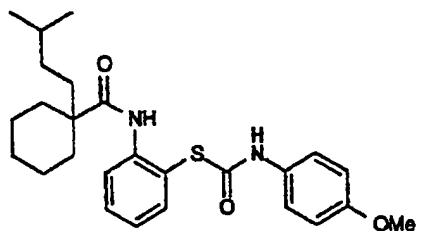
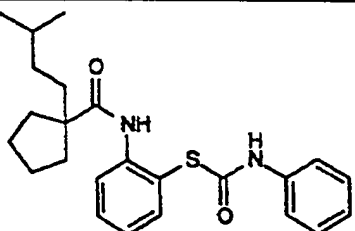
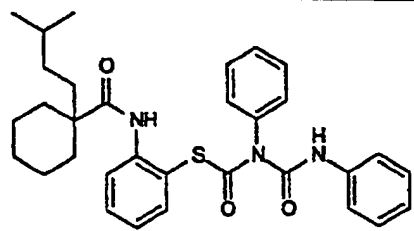
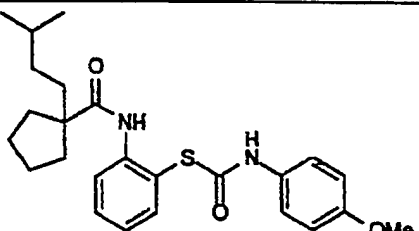
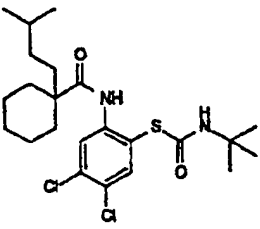
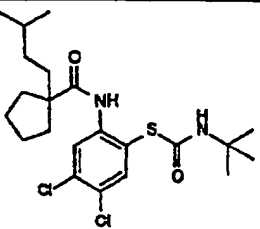
Nº	Compuesto	Nº	Compuesto
25-97		25-103	
25-98		25-104	
25-99		25-105	
25-100		25-106	
25-101		25-107	
25-102		25-108	

TABLA 27

Nº	Compuesto
25-109	

Ejemplo 66

Síntesis de 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-isopropilciclohexano-carbonilamino)fenilo] (fórmula (I); R = 1-isopropilciclohexilo, X₁, X₄ = un átomo de hidrógeno, X₂, X₃ = un átomo de cloro, Y = carbonilo, Z = pivaloilo)

Etapa 4

Una solución en tetrahidrofurano (0,5 ml)-metanol (1 ml) que contenía N,N-dimetiltiocarbamato de S-[4,5-dicloro-2-(1-isopropilciclohexanocarbonilamino)-fenilo] (86 mg) obtenida de la misma manera que en la Etapa 9) del Ejemplo 19 e hidróxido potásico (50 mg) se calentó a reflujo durante 30 minutos con calentamiento. Después de dejar enfriar la solución, se añadió agua y la capa acuosa se lavó con hexano. Después, la capa acuosa se acidificó con hidrogenosulfato potásico y se extrajo con cloroformo (10 ml). Al extracto resultante se le añadió piridina (90 µl) y al extracto se le añadió adicionalmente cloruro de pivaloilo (41 µl) a temperatura ambiente con agitación. La solución se agitó durante 1 hora. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (un disolvente de revelado; hexano:acetato de etilo = 20:1) para obtener el compuesto deseado (24 mg, rendimiento de 27%).

(Tabla pasa a página siguiente)

Ejemplos 67-81

Los compuestos mostrados en las Tablas 28-30 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 66.

TABLA 28

Ejemplo	Compuesto	p.f. (°C)	¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)
66		92-02	8,75 (1H, s) 8,01 (1H, s a) 7,44 (1H, s) 1,95-2,10 (2H, m) 1,10-1,75 (9H, m) 1,34 (9H, s) 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz)
67		95-96	8,73 (1H, s) 8,10 (1H, s a) 7,44 (1H, s) 1,85-2,00 (2H, m) 1,10-1,70 (8H, m) 1,34 (9H, s) 0,89 (6H, m) 0,35-0,47 (4H, m)
68		109-110	8,67 (1H, s) 7,61 (1H, s a) 7,44 (1H, s) 2,06 (1H, quint., J = 7,2 Hz) 0,85-1,85 (11H, m) 1,36 (9H, s) 1,18 (3H, d, J = 6,6 Hz)
69		109-110	8,71 (1H, s) 8,01 (1H, s a) 7,44 (1H, s) 1,95-2,05 (2H, m) 1,05-1,70 (18H, m) 1,35 (9H, s) 0,84 (3H, t, J = 6,7 Hz) 0,84 (6H, d, J = 6,6 Hz)
70		116-117	8,76 (1H, s) 8,11 (1H, s a) 7,44 (1H, s) 2,02-2,15 (2H, m) 1,34 (9H, s) 0,55-0,65 (1H, m) 0,35-0,45 (2H, m) 0,01-0,02 (4H, m)
71		111-112	8,70 (1H, s) 8,03 (1H, s a) 7,44 (1H, s) 1,90-2,10 (2H, m) 0,75-1,75 (2H, m) 1,36 (9H, s)

TABLA 29

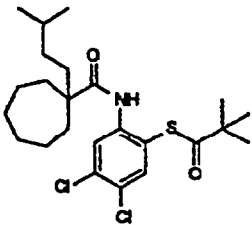
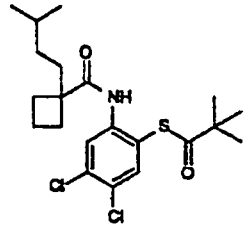
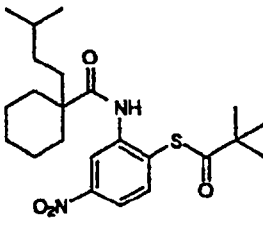
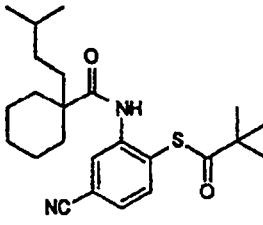
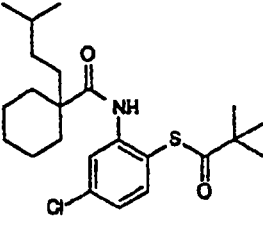
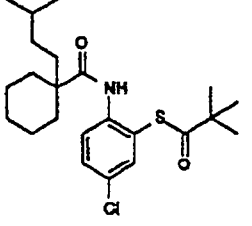
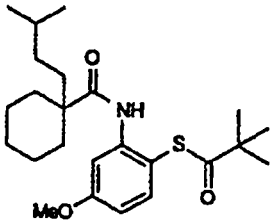
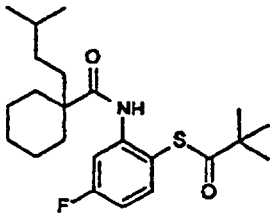
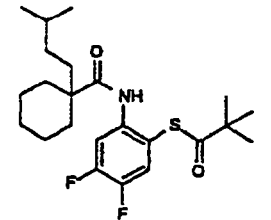
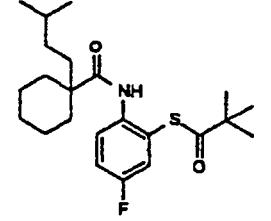
Ejemplo	Compuesto	p.f. (°C)	¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)
72		101-102	8,70 (1H, s) 7,92 (1H, s a) 7,43 (1H, s) 2,00-2,15 (2H, m) 1,30-1,65 (13H, m) 1,35 (9H, s) 1,05-1,15 (2H, m) 0,85 (6H, d, J = 6,6 Hz)
73		53-54	8,70 (1H, s) 7,68 (1H, s a) 7,44 (1H, s) 2,35-2,50 (2H, m) 1,25-2,05 (7H, m) 1,34 (9H, s) 1,05-1,15 (2H, m) 0,88 (6H, d, J = 6,6 Hz)
74		93,0-93,5	9,39 (1H, d, J = 2,4 Hz) 8,20 (1H, s a) 7,93 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz) 7,53 (1H, d, J = 8,4 Hz) 1,95-2,15 (2H, m) 1,00-1,75 (13H, m) 1,37 (9H, s) 0,85 (6H, d, J = 6,6 Hz)
75		103-104	8,85 (1H, d, J = 1,5 Hz) 8,14 (1H, s a) 7,46 (1H, d, J = 7,8 Hz) 7,35 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 1,59-2,15 (2H, m) 1,00-1,75 (13H, m) 1,36 (9H, s) 0,85 (6H, d, J = 6,6 Hz)
76		77-78	8,57 (1H, d, J = 2,7 Hz) 8,06 (1H, s a) 7,27 (1H, d, J = 7,8 Hz) 7,08 (1H, dd, J = 2,7, 7,8 Hz) 1,95-2,10 (2H, m) 1,05-1,65 (13H, m) 1,34 (9H, s) 0,84 (6H, d, J = 6,6 Hz)
77		80-82	8,38 (1H, d, J = 8,7 Hz) 7,99 (1H, s a) 7,40 (1H, dd, J = 2,7, 8,7 Hz) 7,35 (1H, d, J = 2,7 Hz) 1,90-2,05 (2H, m) 1,05-1,65 (13H, m) 1,35 (9H, s) 0,84 (6H, d, J = 6,6 Hz)

TABLA 30

Ejemplo	Compuesto	p.f. (°C)	¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)
78		76-77	8,20 (1H, d, J = 2,7 Hz) 8,09 (1H, s a) 7,22 (1H, d, J = 8,4 Hz) 3,85 (3H, s) 1,95-2,05 (2H, m) 1,05-1,65 (13H, m) 1,34 (9H, s) 0,84 (6H, d, J = 6,6 Hz)
79		55-56	8,34 (1H, d, J = 3,0, 11,4 Hz) 8,11 (1H, s a) 7,31 (1H, dd, J = 6,3, 8,4 Hz) 6,81 (1H, ddd, J = 3,0, 8,4, 11,4 Hz) 1,95-2,15 (2H, m) 1,05-1,65 (13H, m) 1,34 (9H, s) 0,84 (6H, d, J = 6,6 Hz)
80		97-98	8,44 (1H, dd, J = 8,1, 12,9 Hz) 7,98 (1H, s a) 7,19 (1H, dd, J = 8,4, 9,6 Hz) 1,95-2,05 (2H, m) 1,05-1,65 (13H, m) 11,34 (9H, s) 0,84 (6H, d, J = 6,6 Hz)
81		94-95	8,29-8,35 (1H, m) 7,90 (1H, s a) 7,09-7,19 (2H, m) 1,92-2,06 (2H, m) 1,09-1,55 (13H, m) 1,35 (9H, s) 0,85 (6H, d, J = 6,6 Hz)

Los compuestos 66-1 a 66-53 mostrados en las Tablas 31 a 35 también se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 66.

TABLA 31

Nº	Compuesto	Nº	Compuesto
66-1		66-7	
66-2		66-8	
66-3		66-9	
66-4		66-10	
66-5		66-11	
66-6		66-12	

TABLA 32

Nº	Compuesto	Nº	Compuesto
66-13		66-19	
66-14		66-20	
66-15		66-21	
66-16		66-22	
66-17		66-23	
66-18		66-24	

TABLA 33

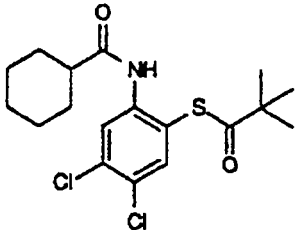
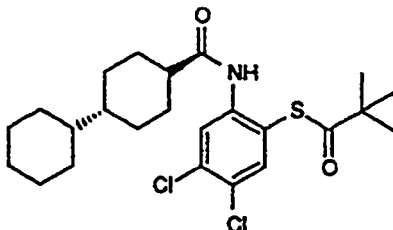
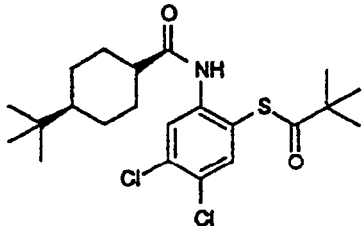
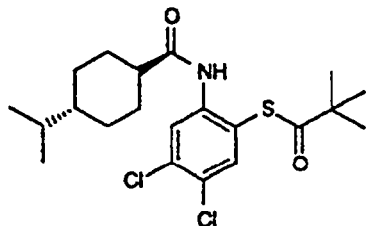
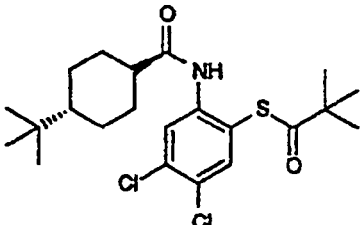
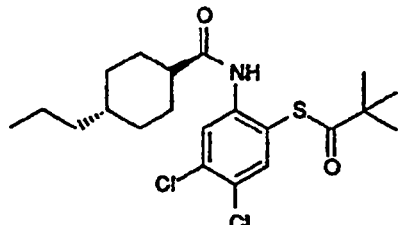
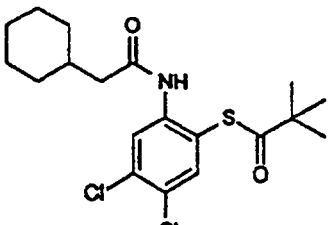
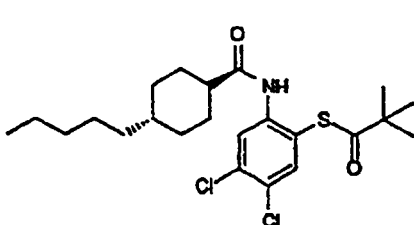
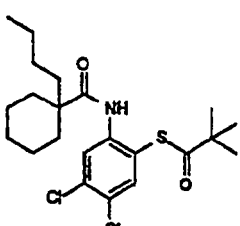
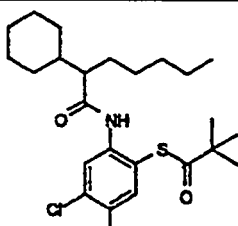
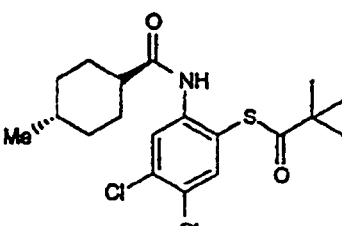
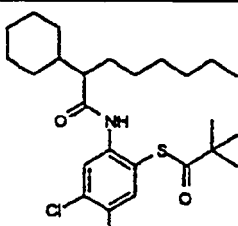
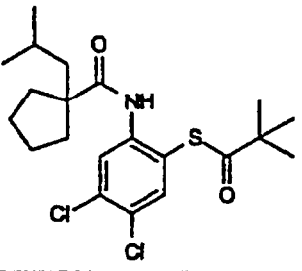
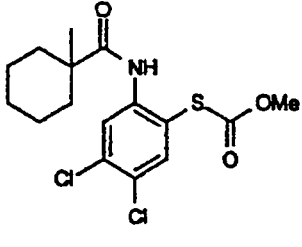
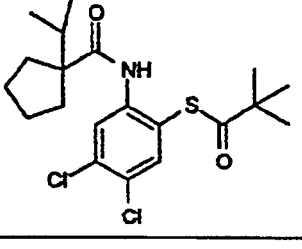
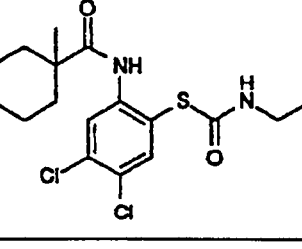
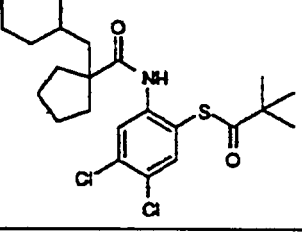
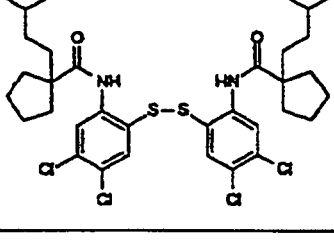
Nº	Compuesto	Nº	Compuesto
66-25		66-31	
66-26		66-32	
66-27		66-33	
66-28		66-34	
66-29		66-35	
66-30		66-36	

TABLA 34

Nº	Compuesto	Nº	Compuesto
66-37		66-43	
66-38		66-44	
66-39		66-45	
66-40		66-46	
66-41		66-47	
66-42		66-48	

TABLA 35

Nº	Compuesto	Nº	Compuesto
66-49		66-52	
66-50		66-53	
66-51		82-1	

Ejemplo 82

Síntesis de disulfuro de bis-[4,5-dicloro-2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo] (fórmula (I); R = 1-isopentilciclohexilo, X₁, X₄ = un átomo de hidrógeno, X₂, X₃ = un átomo de cloro, Y = carbonilo, Z = 4,5-dicloro-2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)feniltio)

Etapa 10

N-(4,5-dicloro-2-mercaptofenil)-1-isopentilciclohexanocarboxamida (fórmula (III-2); R = 1-isopentilciclofenilo, X₁, X₄ = un átomo de hidrógeno, X₂, X₃ = un átomo de cloro, Y = carbonilo)

Una solución en tetrahidrofurano (2 ml)-metanol (1 ml) que contenía N,N-dimetiltiocarbamato de S-[4,5-dicloro-2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo] (400 mg) obtenido de la misma manera que en la Etapa 9 del Ejemplo 19 e hidróxido potásico (180 mg) se llevó a reflujo durante 2 horas con calentamiento y la mezcla resultante se dejó enfriar. Después de añadir agua, la capa acuosa se lavó con hexano, se acidificó con hidrogenosulfato potásico acuoso saturado y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro.

Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el disolvente orgánico se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto bruto.

Etapa 3

Una solución en dimetilsulfóxido (5 ml) del producto bruto obtenido en la Etapa 10) anterior se agitó durante 2 horas a 130°C y la mezcla se dejó enfriar. A la solución se le añadió agua, que se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo obtenido después de la concentración se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (un disolvente de revelado; hexano:acetato de etilo = 30:1) para obtener el compuesto (200 mg, rendimiento de 60%).

TABLA 36

Ejemplo	Compuesto	p.f. (°C)	¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)
82		Amorfo	8,78 (2H, s) 8,38 (2H, s a) 1,80-2,00 (4H, m) 1,00-1,75 (26H, m) 0,86 (12H, d, J = 6,6 Hz)

El compuesto 82-1 mostrado en la Tabla 35 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 82.

Ejemplo 83

Síntesis de disulfuro de 2-tetrahidrofurilmetil-2-(1-isopentilciclohexanocarboxilamino)-fenilo (fórmula (I); R = 1-isopentilciclohexilo, X₁, X₂, X₃, X₄ = un átomo de hidrógeno, Y = carbonilo, Z = 2-tetrahidrofurfurilmetiltio)

Etapas 5

Una solución en etanol (6 ml)-agua (6 ml) que contenía cloruro de tetrahidrofurfurilo (3,0 g) y tiosulfato sódico (4,13 g) se calentó a reflujo durante 17 horas con calentamiento y la mezcla se dejó enfriar. El etanol se retiró a presión reducida y se obtuvo una solución acuosa de sal de Bunte. A la solución se le añadió gota a gota una solución acuosa (1 ml) de N-(2-mercaptofenil)-1-isopentilciclohexanocarboxamida (380 mg) obtenida como en el Ejemplo 11 e hidróxido sódico (50 mg) a 0°C y la solución se agitó durante 1,5 horas. Después de la adición de éter, la capa orgánica se lavó sucesivamente con hidróxido sódico acuoso, agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo obtenido por concentración a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (un disolvente de revelado; hexano:acetato de etilo = 8:1) para obtener el compuesto deseado (128 mg, rendimiento: 24%).

Ejemplo 84

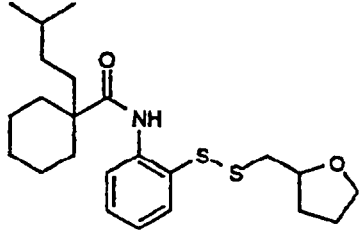
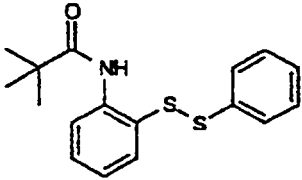
Síntesis de disulfuro de fenil-2-pivaloilaminofenilo (fórmula (I); R = t-butilo, X₁, X₂, X₃, X₄ = un átomo de hidrógeno, Y = carbonilo, Z = feniltio)

Etapas 5'

Se añadió trimetilsilanoimidazol (202 mg) a una solución en tetracloruro de carbono (5 ml) que contenía tiofenol (159 mg). La solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El imidazol depositado se retiró por filtración para obtener una solución.

Después, se añadieron sucesivamente cloruro de sulfurilo (97 mg) y trietilamina (1 gota) a una solución en tetracloruro de carbono (5 ml) que contenía disulfuro de bis-[2-(pivaloilamino)fenilo] (300 mg) obtenido como en la Etapa 1 del Ejemplo 1 a 0°C. La solución se agitó durante 1,5 horas a la misma temperatura y se añadió gota a gota a la solución anterior enfriada en un baño de hielo-sal y la mezcla se agitó de forma continua durante 2,5 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua y la solución se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (un disolvente de revelado; hexano:acetato de etilo = 12:1) para obtener el compuesto deseado (337 mg, rendimiento: 74%).

TABLA 37

Ejemplo	Compuesto	p.f. (°C)	¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)
83		Aceite	8,53 (1H, s a) 8,44 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 7,58 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz) 7,40 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8, 8,4 Hz) 7,04 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 4,14 (2H, quint., J = 6,6 Hz) 3,86 (1H, dt, J = 8,4, 6,6 Hz) 3,77 (1H, dt, J = 8,4, 6,6 Hz) 2,96 (1H, dd, J = 6,6, 13,2 Hz) 2,84 (1H, dd, J = 6,6, 13,2 Hz) 1,80-2,20 (5H, m) 1,10-1,75 (14H, m) 0,86 (6H, d, J = 6,6 Hz)
84		Aceite	8,51 (1H, s a) 8,40 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz) 7,20-7,50 (7H, m) 6,97 (1H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz) 1,30 (9H, s)

A continuación se muestran los resultados de los ensayos del efecto inhibitor de la actividad CETP de los compuestos de la presente invención.

Ejemplos de ensayo

(1) Preparación de lipoproteína donante

Se añadió bromuro de potasio (KBr) al plasma de sujetos sanos (40 ml) para ajustar la gravedad específica a $d = 1,125$ g/ml. Se llevó a cabo una centrifugación en gradiente de densidad ($227.000 \times g$, 4°C , 17 horas) para obtener una fracción con gravedad específica $d > 1,125$ g/ml (fracción HDL₃). La fracción obtenida de este modo se dializó frente a una solución de PBS [Na₂HPO₄ 10 mM/NaH₂PO₄ 10 mM/NaCl 0,15 M/EDTA 1 mM (pH 7,4)]. Después, se disolvió colesterol marcado con tritio (10 nM) (50,3 Ci/mM) en etanol al 95% y se añadió gradualmente a la fracción de HDL₃ anterior bajo agitación. La solución se incubó durante 18 horas a 37°C [El colesterol marcado con tritio se esterificó mediante este procedimiento por la acción de lecitina:colesterol aciltransferasa (LCAT) presente en la superficie de HDL₃ y se recogió en el interior de HDL₃ en forma de colesterol éster marcado con tritio (³H]CE)]. Después de la incubación, se añadió KBr y la gravedad específica se ajustó a $d = 1,21$ g/ml. Se llevó a cabo una centrifugación en gradiente de densidad ($227.000 \times g$, 4°C , 17 horas) y se recogió la fracción con $d < 1,21$ g/ml. La fracción obtenida de este modo se dializó frente a la solución de PBS anterior para obtener HDL₃, que recogió el [³H]CE ([³H]CE-HDL₃, gravedad específica: $1,125 < d < 1,21$, actividad específica: 101,000 dpm/nM), que sirvió como lipoproteína donante.

(2) Preparación de lipoproteína aceptora

Se añadieron capas de solución salina fisiológica (gravedad específica $d = 1,006$ g/ml) sobre el plasma de sujetos sanos (100 ml). Se llevó a cabo una centrifugación en gradiente de densidad ($227.000 \times g$, 4°C , 4 horas) y se recogió la fracción con gravedad específica $d > 1,006$ g/ml. Se añadió KBr a la fracción así obtenida para ajustar la gravedad específica a $d = 1,063$ g/ml y se llevó a cabo una centrifugación en gradiente de densidad ($227.000 \times g$, 4°C , 20 horas) para recoger la fracción con gravedad específica $d > 1,063$ g/ml. La fracción así obtenida se dializó frente a la solución de PBS anterior para obtener fracciones que contenían IDL y LDL (gravedad específica: $1,006 < d < 1,063$), que sirvieron como lipoproteína aceptora.

ES 2 270 504 T3

Ejemplo de Ensayo 1

Efecto inhibidor de la actividad CETP in vitro en plasma entero

- 5 Se preparó plasma que contenía [³H] CE-HDL₃ (600.000 dpm/ml) añadiendo la lipoproteína donante obtenida en el punto (1) anterior a plasma de sujetos sanos. Se preparó una solución de muestra usando una solución 1:1 de N-metilpirrolidona y polietilenglicol 400 como disolvente. La solución de muestra o el disolvente solo (2 μ l) y el plasma que contenía [³H]CE-HDL₃ (100 μ l) se añadieron a microtubos y se incubaron durante 4 horas a 37°C o a 4°C. Después del enfriamiento con hielo, se añadió a cada microtubo una solución de TBS [Tris 20mM/NaCl 0,15 M (pH 7,4)] que
10 contenía cloruro de magnesio 0,15 M y sulfato de dextrano al 0,3% (100 μ l) y se mezcló bien. Después de dejar los microtubos en reposo a 4°C durante 30 minutos, se llevó a cabo una centrifugación (8.000 rpm, 4°C, 10 minutos) y se determinó la radiactividad del sobrenadante resultante (fracción de HDL) con un contador de centelleo. La diferencia entre los valores obtenidos después de la incubación a 4°C y a 37°C con el disolvente solo se consideró la actividad CETP y la disminución (%) de los valores medidos producidos por las muestras se consideró la tasa de inhibición (%)
15 de la actividad CETP. Basándose en la tasa de inhibición (%) de la actividad CETP, se calculó el valor de CI₅₀ de cada muestra.

Los resultados se muestran en las Tablas 38-48.

20 Ejemplo de Ensayo 2

Efecto inhibidor de la actividad CETP en plasma de ratones transgénicos ex vivo

- Se suspendieron muestras en una solución de metilcelulosa al 0,5% y se administraron por vía oral usando una
25 sonda de plástico a ratones transgénicos a los que se les había introducido el gen de CETP humana (en lo sucesivo denominados ratones; preparados usando el método descrito en la Solicitud de Patente Japonesa N° Hei 8-130660), que se habían dejado en ayunas durante una noche. Se recogió sangre antes de la administración, y 6 horas después de la administración se determinó la actividad CETP en el plasma usando el siguiente método.

- 30 Se añadieron en microtubos lipoproteína donante ([³H]CE-HDL₃, que contenía 0,21 μ g de colesterol) obtenida en el punto (1) anterior, lipoproteína aceptora obtenida en el punto (2) anterior (que contenía 21 μ g de colesterol) y 0,9 μ l de plasma de ratón. El volumen total se ajustó a 600 μ l/tubo con una solución de TBS [Tris 10 mM/NaCl 0,15 M (pH 7,4)]. Los microtubos se incubaron durante 15 horas a 37°C o a 4°C. Después, se añadieron a los microtubos una solución de TBS enfriada con hielo (400 μ l/tubo) y una solución de sulfato de dextrano al 0,3% (100 μ l/tubo) que
35 contenía cloruro de magnesio 0,15 M y se mezcló bien. Después de dejar los microtubos en reposo durante 30 minutos a 4°C, se llevó a cabo una centrifugación (8.000 rpm, 4°C, 10 minutos) y se determinó la radiactividad del sobrenadante resultante (fracción de HDL) mediante un contador de centelleo. La diferencia entre los valores medidos obtenidos incubando el plasma de ratones individuales a 4°C y 37°C antes de la administración de las muestras se consideró la actividad CETP y la disminución (%) de los valores medidos después de la administración de las muestras se consideró
40 la tasa de inhibición (%) de la actividad CETP.

Los resultados se muestran en las Tablas 38-48.

45

(Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

TABLA 38

Ejemplo	Inhibición de la actividad CETP en plasma entero CI ₅₀ (μM)	Tasa de inhibición de la actividad CETP en plasma procedente de ratones transgénicos (%)			
		10 mg/kg, p.o.	30 mg/kg, p.o.	100 mg/kg, p.o.	300 mg/kg, p.o.
1	20				
3	101				
4	175				
5	3				
6	5				
7	2				
8	3			25	
9	99				
11	5	27	45	57	
12	17				
13	5				
14	8		9		
15	12				
16	8				
17	8				
18	6				
19	179				
20	16				
21	9				
22	56	22	44		

TABLA 39

Ejemplo	Inhibición de la actividad CETP en plasma entero CI_{50} (μM)	Tasa de inhibición de la actividad CETP en plasma procedente de ratones transgénicos (%)			
		10 mg/kg, p.o.	30 mg/kg, p.o.	100 mg/kg, p.o.	300 mg/kg, p.o.
23			18		
24	29		29		
25	11	19	45	52	
26	7		44		
27	7		31		
28	6		36		
30	72				
31	32				
32	32				
33	61	23	39	52	55
34	9		4		
35	4				
36	16		19		
37	7	18	42	47	
38	6	15	40		
39	11	17	41		
40	23	20	48	64	
41	7	27	42		
42	9	31	38		
43	49				

TABLA 40

Ejemplo	Inhibición de la actividad CETP en plasma entero CI_{50} (μ M)	Tasa de inhibición de la actividad CETP en plasma procedente de ratones transgénicos (%)			
		10 mg/kg, p.o.	30 mg/kg, p.o.	100 mg/kg, p.o.	300 mg/kg, p.o.
44	23				
45	7	18	36		
46	5	22	48		
47	6		31		
48	49		31	50	
49	6		29		
50	2				
51	16				
52	8		8		
53	8				
54	12				
55	65				
56	13		34		
57	41				
59	4		44		
60	41		44		
61	4		38		
62	4		38		
63	4		43		
64	4		34		

TABLA 41

Ejemplo	Inhibición de la actividad CETP en plasma entero CI ₅₀ (μM)	Tasa de inhibición de la actividad CETP en plasma procedente de ratones transgénicos (%)			
		10 mg/kg, p.o.	30 mg/kg, p.o.	100 mg/kg, p.o.	300 mg/kg, p.o.
66	7				
67	9				
68	10				
69	6				
70	4				
71	4				
72	74				
73	37				
74	14		5		
75	25		1		
76	18		4		
77	17		1		
78			11		
79	60	14	26		
80	6		12		
81	21		10		
82	7				
83	5				
84	158				

TABLA 42

Ejemplo	Inhibición de la actividad CETP en plasma entero CI_{50} (μ M)	Tasa de inhibición de la actividad CETP en plasma procedente de ratones transgénicos (%)			
		10 mg/kg, p.o.	30 mg/kg, p.o.	100 mg/kg, p.o.	300 mg/kg, p.o.
1-1	41				
1-2	25				
1-6	22				
1-7	24				
1-8	21				
1-12	12				
1-13	18				
19-1	19				
19-2	33				
19-5	17				
19-6	18				
25-4	32				
25-7	46				
25-8	25				
25-12	33				
25-13	28				
25-14	30				
25-16	41				
25-17	23				
25-18	19				

TABLA 43

Ejemplo	Inhibición de la actividad CETP en plasma entero CI ₅₀ (μM)	Tasa de inhibición de la actividad CETP en plasma procedente de ratones transgénicos (%)			
		10 mg/kg, p.o.	30 mg/kg, p.o.	100 mg/kg, p.o.	300 mg/kg, p.o.
25-19	22				
25-20	48				
25-21	28				
25-22	27				
25-23	25				
25-25	24				
25-26	22				
25-27	21				
25-28	21				
25-30	21				
25-31	21				
25-32	20				
25-33	18				
25-34	21				
25-35	27				
25-36	30				
25-37	24				
25-38	20				
25-39	22				
25-40	23				

TABLA 44

Ejemplo	Inhibición de la actividad CETP en plasma entero CI_{50} (μ M)	Tasa de inhibición de la actividad CETP en plasma procedente de ratones transgénicos (%)			
		10 mg/kg, p.o.	30 mg/kg, p.o.	100 mg/kg, p.o.	300 mg/kg, p.o.
25-41	26				
25-42	22				
25-44	9				
25-45	13		21		
25-46	9			35	
25-47	29				
25-48	23				
25-49	21		16		
25-52	68	19	40		
25-53	7		26		
25-54	6				
25-55	10				
25-56	7		24		
25-57	7	18	46		
25-59	8	20	37		
25-60	5				
25-61	5		28		
25-63	21			25	
25-64	20				
25-65	9				

TABLA 45

Ejemplo	Inhibición de la actividad CETP en plasma entero CI ₅₀ (μM)	Tasa de inhibición de la actividad CETP en plasma procedente de ratones transgénicos (%)			
		10 mg/kg, p.o.	30 mg/kg, p.o.	100 mg/kg, p.o.	300 mg/kg, p.o.
25-66	35				
25-67	40				
25-72	27				
25-76	36				
25-77	7				
25-78	11				
25-79	6				
25-80	5				
25-81	14				
25-82	17				
25-83	18				
25-84	10			17	
25-85	7				
25-86	10				
25-87	6				
25-91	22				
25-92	19				
25-93	22				
25-94	18				
25-95	18				

TABLA 46

Ejemplo	Inhibición de la actividad CETP en plasma entero CI ₅₀ (μM)	Tasa de inhibición de la actividad CETP en plasma procedente de ratones transgénicos (%)			
		10 mg/kg, p.o.	30 mg/kg, p.o.	100 mg/kg, p.o.	300 mg/kg, p.o.
25-96	8				
25-97	9			19	
25-98	8				
25-99	6				
25-100	16		25		
25-101	7		8		
25-102	8			9	
25-103	12				
25-104	9				
25-105	6			14	
25-106	10		29		
25-107	11		22		
25-108	7			8	
66-3	24				
66-4	28				
66-9	9				
66-10	23				
66-11	22				
66-12	17				
66-14	11				

TABLA 47

Ejemplo	Inhibición de la actividad CETP en plasma entero CI ₅₀ (μM)	Tasa de inhibición de la actividad CETP en plasma procedente de ratones transgénicos (%)			
		10 mg/kg, p.o.	30 mg/kg, p.o.	100 mg/kg, p.o.	300 mg/kg, p.o.
66-16	8				
66-17	18				
66-18	11				
66-21	41				
66-22	19				
66-23	13				
66-24	12				
66-25	19				
66-26	8				
66-27	9				
66-28	18				
66-29	7				
66-30	19				
66-31	27				
66-32	22				
66-33	19				
66-34	22				
66-38	26				
66-40	42				
66-41	25				

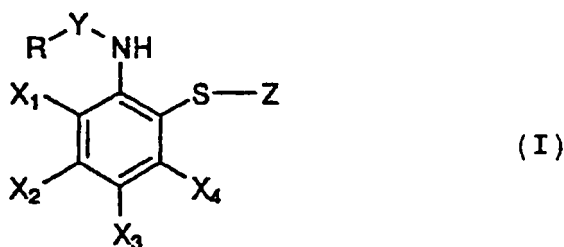
TABLA 48

Ejemplo	Inhibición de la actividad CETP en plasma entero CI_{50} (μ M)	Tasa de inhibición de la actividad CETP en plasma procedente de ratones transgénicos (%)			
		10 mg/kg, p.o.	30 mg/kg, p.o.	100 mg/kg, p.o.	300 mg/kg, p.o.
66-42	10				
66-43	23				
66-46	35				
66-48	11				
66-49	40				
66-51	45				
66-52	46				
66-53	15				
82-1	5				

Los resultados de los ensayos anteriores ponen de manifiesto que los compuestos (I) de la presente invención tienen un excelente efecto inhibidor de la actividad CETP. De esta forma, los compuestos pueden reducir los niveles de IDL, VLDL y LDL, que agravan la aterosclerosis, y aumentar los niveles de HDL que actúan como inhibidores de esta enfermedad y, por lo tanto, son útiles como un tipo nuevo, convencionalmente desconocido de agente preventivo o terapéutico para la hiperlipidemia. El compuesto es útil también como un agente preventivo o terapéutico para enfermedades ateroscleróticas.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto representado por la fórmula (I):



en la que

R representa

un grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada;

un grupo alquenilo C_{2-10} de cadena lineal o ramificada;

un grupo halo-alquilo C_{1-4} inferior;

un grupo cicloalquilo C_{3-10} , un grupo cicloalquenilo C_{5-8} , un grupo cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} , pudiendo tener cada uno de ellos 1-4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

un grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada,

un grupo alquenilo C_{2-10} de cadena lineal o ramificada,

un grupo cicloalquilo C_{3-10} ,

un grupo cicloalquenilo C_{5-8} ,

un grupo cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} ,

un grupo arilo,

un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C_{1-4} inferior o un grupo acilo,

un grupo oxo, un grupo aralquilo y un grupo arilalquenilo;

un grupo arilo,

un grupo aralquilo, o

un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, pudiendo tener cada uno de ellos 1-4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

un grupo alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificada,

un grupo alquenilo C_{2-10} de cadena lineal o ramificada,

un átomo de halógeno,

un grupo nitro,

un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilamino C_{1-4} inferior o un grupo acilo,

un grupo hidroxilo,

un grupo alcoxi C_{1-4} inferior,

un grupo alquiltio C_{1-4} inferior,

ES 2 270 504 T3

un grupo acilo,

un grupo oxo, y

5 un grupo halo-alquilo C_{1-4} inferior;

X_1 , X_2 , X_3 y X_4 pueden ser iguales o diferentes y representan

10 un átomo de hidrógeno;

un átomo de halógeno;

un grupo alquilo C_{1-4} inferior;

15 un grupo halo-alquilo C_{1-4} inferior;

un grupo alcoxi C_{1-4} inferior;

20 un grupo ciano;

un grupo nitro;

un grupo acilo; o

25 un grupo arilo,

Y representa $-CO-$; y

30

Z representa un átomo de hidrógeno; o

un grupo protector de mercapto seleccionado entre el grupo que consiste en

35 un grupo alcoximetilo C_{1-4} inferior,

un grupo alquiltiometilo C_{1-4} inferior,

40 un grupo aralquioximetilo,

un grupo aralquiltiometilo,

un grupo cicloalquioximetilo C_{3-10} ,

45 un grupo cicloalqueniloximetilo C_{5-8} ,

un grupo cicloalquil C_{3-10} -alcoximetilo C_{1-10} ,

50 un grupo ariloximetilo,

un grupo ariltiometilo,

un grupo acilo,

55 un grupo aciloxi,

un grupo aminocarboniloximetilo,

60 un grupo tiocarbonilo, y

un grupo tio,

65 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para inhibir la actividad CETP.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R representa

un grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada;

un grupo alquenilo C_{2-10} de cadena lineal o ramificada;

un grupo halo-alquilo C_{1-4} sustituido con 1-3 átomos de halógeno seleccionados entre flúor, cloro y bromo;

un grupo cicloalquilo C_{3-10} ,

un grupo cicloalquenilo C_{5-8} , o

un grupo cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} , pudiendo tener cada uno de ellos 1-4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en,

un grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada,

un grupo alquenilo C_{2-10} de cadena lineal o ramificada,

un grupo cicloalquilo C_{3-10} ,

un grupo cicloalquenilo C_{5-8} ,

un grupo cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} ,

un grupo arilo seleccionado entre fenilo, bifenilo, y naftilo,

un grupo oxo, y

un grupo aralquilo que tiene un grupo arilo seleccionado entre fenilo, bifenilo, y naftilo;

un grupo arilo, aralquilo, o heterocíclico de 5 ó 6 miembros con 1-3 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, pudiendo tener cada uno de ellos 1-4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

un grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada,

un grupo alquenilo C_{2-10} de cadena lineal o ramificada,

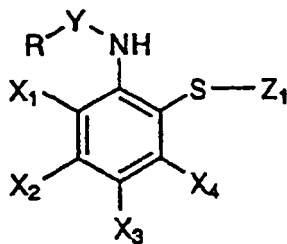
un átomo de halógeno seleccionado entre flúor, cloro o bromo,

un grupo nitro, y

un grupo halo-alquilo C_{1-4} inferior que tiene un átomo de halógeno seleccionado entre flúor, cloro, y bromo;

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

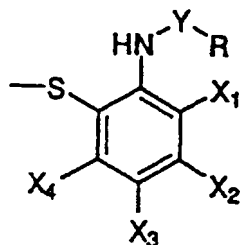
3. Uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el compuesto se representa por la fórmula (I-1):



(I-1)

en la que R, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 e Y son los mismos que en la reivindicación 2 y

Z_1 representa un átomo de hidrógeno;
un grupo representado por la fórmula



en la que R, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 e Y son como se ha descrito anteriormente;

$-Y_1R_1$,

donde Y_1 representa $-CO-$; o $-CS-$;

R_1 representa un grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada que puede tener 1-3 sustituyentes seleccionados entre

un átomo de halógeno,

un grupo alcoxi C_{1-4} inferior,

un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C_{1-4} inferior, un grupo acilo o un grupo hidroxilo,

un grupo alquiltio C_{1-4} inferior,

un grupo carbamoilo,

un grupo hidroxilo,

un grupo aciloxi,

un grupo carboxilo,

un grupo acilo, y

un grupo ariloxi cuyo resto arilo puede tener 1-4 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada, un grupo alquenoilo C_{2-10} de cadena lineal o ramificada, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilamino C_{1-4} inferior o un grupo acilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_{1-4} inferior, un grupo alquiltio C_{1-4} inferior, un grupo acilo, un grupo oxo y un grupo halo-alquilo C_{1-4} inferior;

un grupo alcoxi C_{1-4} inferior;

un grupo alquiltio C_{1-4} inferior;

un grupo amino o ureido que puede tener 1-2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

un grupo alquilo C_{1-4} inferior,

un grupo hidroxilo,

un grupo acilo, y

un grupo arilo que puede estar sustituido con un grupo alcoxi C_{1-4} inferior;

un grupo cicloalquilo C_{3-10} o cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} que puede tener 1-4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

ES 2 270 504 T3

un grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada,
 un grupo alquenilo C_{2-10} de cadena lineal o ramificada,
 5 un grupo cicloalquilo C_{3-10} ,
 un grupo cicloalquenilo C_{5-8} ,
 un grupo cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} ,
 10 un grupo arilo,
 un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C_{1-4} inferior o un grupo acilo,
 15 un grupo oxo,
 un grupo aralquilo, y
 un grupo arilalquenilo;
 20 un grupo arilo,
 aralquilo,
 25 arilalquenilo, o
 ariltio, pudiendo tener cada uno de ellos 1-4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
 un grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada,
 30 un grupo alquenilo C_{2-10} de cadena lineal o ramificada,
 un átomo de halógeno,
 35 un grupo nitro,
 un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilamino C_{1-4} inferior o un grupo acilo,
 un grupo hidroxilo,
 40 un grupo alcoxi C_{1-4} inferior,
 un grupo alquiltio C_{1-4} inferior,
 45 un grupo acilo,
 un grupo oxo, y
 un grupo halo-alquilo C_{1-4} inferior;
 50 un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, o
 un grupo heteroarilalquilo de 5 ó 6 miembros, pudiendo tener cada uno de ellos 1-4 sustituyentes seleccionados
 entre el grupo que consiste en
 55 un grupo alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificada,
 un grupo alquenilo C_{2-10} de cadena lineal o ramificada,
 60 un átomo de halógeno,
 un grupo nitro,
 un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilamino C_{1-4} inferior o un grupo acilo,
 65 un grupo hidroxilo,
 un grupo alcoxi C_{1-4} inferior,

ES 2 270 504 T3

un grupo alquiltio C_{1-4} inferior,

un grupo acilo,

5 un grupo oxo, y

un grupo halo-alquilo C_{1-4} inferior; o

-S-R₂,

10

donde R₂ representa

un grupo alquilo C_{1-4} inferior que puede tener 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

15

un grupo alcoxi C_{1-4} inferior,

un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C_{1-4} inferior o acilo;

20

un grupo alquiltio C_{1-4} inferior,

un grupo carbamoilo,

un grupo hidroxilo,

25

un grupo carboxilo,

un grupo acilo, y

30

un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

un grupo arilo que puede tener 1-4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

un grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada,

35

un grupo alqueno C_{2-10} de cadena lineal o ramificada,

un átomo de halógeno,

40

un grupo nitro,

un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilamino C_{1-4} inferior o un grupo acilo,

un grupo hidroxilo,

45

un grupo alcoxi C_{1-4} inferior,

un grupo alquiltio C_{1-4} inferior,

50

un grupo acilo,

un grupo oxo, y

un grupo halo-alquilo C_{1-4} inferior,

55

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

4. Uso de acuerdo con la reivindicación 3, donde

60

R₁ representa

un grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada que puede tener 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

65

un átomo de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo,

un grupo alcoxi C_{1-4} inferior,

ES 2 270 504 T3

- un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C_{1-4} inferior, acilo o hidroxilo,
 un grupo alquiltio C_{1-4} inferior,
 5 un grupo carbamoilo,
 un grupo hidroxilo,
 un grupo acilo,
 10 un grupo aciloxi que tiene un grupo acilo,
 un grupo carboxilo, y
 15 un grupo ariloxi que puede estar sustituido con un átomo de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo;
 un grupo alcoxi C_{1-4} inferior;
 un grupo alquiltio C_{1-4} inferior;
 20 un grupo amino o ureido que puede tener 1-2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
 un grupo alquilo C_{1-4} inferior,
 25 un grupo hidroxilo,
 un grupo acilo, y
 un grupo arilo que puede estar sustituido con un grupo alcoxi C_{1-4} inferior;
 30 un grupo cicloalquilo C_{3-10} o cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-10} que puede tener sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
 un grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada,
 35 un grupo cicloalquilo C_{3-10} ,
 un grupo cicloalquenilo C_{5-8} ,
 40 un grupo arilo,
 un grupo amino,
 un grupo alquilamino C_{1-4} inferior que tiene un grupo alquilo C_{1-4} inferior, y
 45 un grupo acilamino que tiene un grupo acilo,
 un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo arilalquenilo o un grupo ariltio, pudiendo tener cada uno de ellos 1-4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
 50 un grupo alquilo C_{1-10} ,
 un átomo de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo,
 55 un grupo nitro,
 un grupo hidroxilo,
 un grupo alcoxi C_{1-4} inferior,
 60 un grupo alquiltio C_{1-4} inferior,
 un grupo acilo,
 65 un grupo halo-alquilo C_{1-4} inferior que tiene un átomo de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo; y
 un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C_{1-4} inferior o acilo;

ES 2 270 504 T3

un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre o un grupo heteroarilalquilo de 5 ó 6 miembros que puede tener 1-4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

un grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada,

un átomo de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo,

un grupo acilo,

un grupo oxo, y

un grupo halo-alquilo C_{1-4} que tiene un átomo de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo; y

R_2 representa

un grupo alquilo C_{1-4} inferior que puede tener 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

un grupo alcoxi C_{1-4} inferior,

un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C_{1-4} inferior o acilo,

un grupo alquiltio C_{1-4} inferior,

un grupo carbamoilo,

un grupo hidroxilo,

un grupo carboxilo,

un grupo acilo, y

un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

un grupo arilo que puede tener 1-4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

un grupo alquilo C_{1-4} inferior,

un átomo de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo,

un grupo nitro,

un grupo hidroxilo,

un grupo alcoxi C_{1-4} inferior,

un grupo alquiltio C_{1-4} inferior,

un grupo acilo,

un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C_{1-4} inferior o acilo; y

un grupo halo-alquilo C_{1-4} inferior que puede tener un átomo de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo,

una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

5. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

disulfuro de bis-[2-(pivaloilamino)fenilo];

disulfuro de bis-[2-(2-propilpentanoilamino)fenilo];

disulfuro de bis-[2-(1-metilciclohexanocarbonilamino)fenilo];

disulfuro de bis-[2-(1-isopentilciclopentanocarbonilamino)fenilo];

disulfuro de bis-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];

ES 2 270 504 T3

- N-(2-mercaptofenil)-2,2-dimetilpropionamida;
- N-(2-mercaptofenil)-1-isopentilciclohexanocarboxamida;
- 5 N-(2-mercaptofenil)-1-metilciclohexanocarboxamida;
- N-(2-mercaptofenil)-1-isopentilciclopentanocarboxamida;
- 10 N-(2-mercaptofenil)-1-isopropilciclohexanocarboxamida;
- N-(4,5-dicloro-2-mercaptofenil)-1-isopentilciclohexanocarboxamida,
- N-(4,5-dicloro-2-mercaptofenil)-1-isopentilciclopentanocarboxamida;
- 15 N-(2-mercapto-5-metilfenil)-1-isopentilciclohexanocarboxamida;
- N-(2-mercapto-4-metilfenil)-1-isopentilciclohexanocarboxamida;
- 20 S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenil]tioacetato;
- 2,2-dimetiltiopropionato de S-[2-(1-metilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
- S-[2-(pivaloilamino)fenil]feniltioacetato;
- 25 2,2-dimetiltiopropionato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
- 2-acetilamino-3-feniltiopropionato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
- 3-piridintiocarboxilato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
- 30 clorotioacetato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
- metoxitioacetato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
- 35 tiopropionato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
- fenoxitioacetato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
- 2-metiltiopropionato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
- 40 4-clorofenoxitioacetato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
- ciclopropanotiocarboxilato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)-fenilo];
- 45 2-acetilamino-4-carbamoiltiobutirato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
- 2-hidroxi-2-metiltiopropionato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)-fenilo];
- 2,2-dimetiltiopropionato de S-[2-(1-isopentilciclopentanocarbonilamino)fenilo];
- 50 tioacetato de S-[2-(1-isopentilciclopentanocarbonilamino)fenilo];
- 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
- 55 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-isopentilciclopentanocarbonil-amino)fenilo];
- 2,2-dimetiltiopropionato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)-4-trifluoro-metilfenilo];
- S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilmonotiocarbonato de O-metilo];
- 60 S-fenilditiocarbonato de S-[2-(1-metilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
- N-feniltiocarbamato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
- 65 2,2-dimetiltiopropionato de S-[2-(pivaloilamino)-4-trifluorometilfenilo];
- 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-cicloropilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];

ES 2 270 504 T3

- 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(2-ciclohexilpropionilamino)-fenilo];
- 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-pentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
- 5 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-ciclopropilmetilciclohexano-carbonilamino)fenilo];
- 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-ciclohexilmetilciclohexano-carbonilamino)fenilo];
- 10 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-isopropilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
- 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-isopentilcicloheptanocarbonil-amino)fenilo];
- 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-isopentilciclobutanocarbonil-amino)fenilo];
- 15 2,2-dimetiltiopropionato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)-4-nitrofenilo];
- 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4-ciano-2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
- 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4-cloro-2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
- 20 2,2-dimetiltiopropionato de S-[5-cloro-2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
- 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4-fluoro-2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
- 25 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-difluoro-2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
- 2,2-dimetiltiopropionato de S-[5-fluoro-2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
- disulfuro de bis-[4,5-dicloro-2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
- 30 disulfuro de 2-tetrahidrofurilmetil-2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)-fenilo;
- N-(2-mercaptofenil)-1-etilciclohexanocarboxamida;
- 35 N-(2-mercaptofenil)-1-propilciclohexanocarboxamida;
- N-(2-mercaptofenil)-1-butilciclohexanocarboxamida;
- N-(2-mercaptofenil)-1-isobutilciclohexanocarboxamida;
- 40 ciclohexanotiocarboxilato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)-fenilo];
- tiobenzoato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
- 45 5-carboxitiopentanoato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
- tioacetato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)-4-metilfenilo];
- disulfuro de bis-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]fenilo];
- 50 N-(2-mercaptofenil)-1-(2-etilbutil)ciclohexanocarboxamida;
- 2-metiltiopropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]fenilo];
- 55 2-metiltiopropionato de S-[2-(1-isobutilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
- 1-acetilpiperidina-4-tiocarboxilato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonil-amino]fenilo];
- tioacetato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]fenilo];
- 60 2,2-dimetiltiopropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]-fenilo];
- metoxitioacetato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]fenilo];
- 65 2-hidroxi-2-metiltiopropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonil-amino]fenilo];
- 4-clorofenoxitioacetato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]-fenilo];

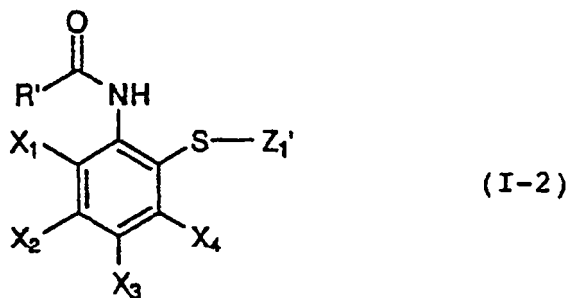
4-clorofenoxitioacetato de S-[2-(1-isobutilciclohexanocarbonilamino)fenilo]; y

1-acetilpiperidina-4-tiocarboxilato de S-[2-(1-isobutilciclohexanocarbonil-amino)fenilo],

una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

6. Uso de un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-5, una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para tratar o prevenir la hiperlipidemia o la aterosclerosis.

7. Un compuesto representado por la fórmula (I-2):



en la que R' representa

un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ o un grupo cicloalqueno C₅₋₈, pudiendo tener cada uno de ellos 1-4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

un grupo alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada,

un grupo alqueno C₂₋₁₀ de cadena lineal o ramificada,

un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀,

un grupo cicloalqueno C₅₋₈,

un grupo cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀,

un grupo arilo,

un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilamino C₁₋₄ inferior o un grupo acilo,

un grupo oxo,

un grupo aralquilo, y

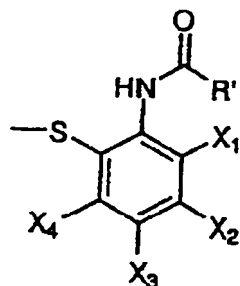
un grupo arilalqueno;

X₁, X₂, X₃, y X₄ se definen como en la reivindicación 1;

Z₁' representa

un átomo de hidrógeno;

un grupo representado por la fórmula:



en la que R', X₁, X₂, X₃ y X₄ son como se han descrito anteriormente;

-Y₁R₁,

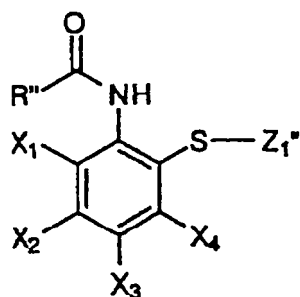
donde Y₁ y R₁ son los mismos que en la reivindicación 3 o

-S-R₂,

donde R₂ es el mismo que en la reivindicación 3,

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, que se representa por la fórmula (I-3):



(I-3)

en la que R'' representa

un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, o

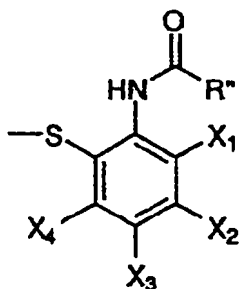
un grupo cicloalqueno C₅₋₈, pudiendo tener cada uno de ellos un sustituyente como se ha definido en la reivindicación 7 en la posición 1 del anillo cicloalquilo;

X₁, X₂, X₃ y X₄ son los mismos que en la reivindicación 1;

Z₁'' representa

un átomo de hidrógeno;

un grupo representado por la fórmula:



en la que R'', X₁, X₂, X₃ y X₄ son como se han descrito anteriormente;

-Y₁R₁,

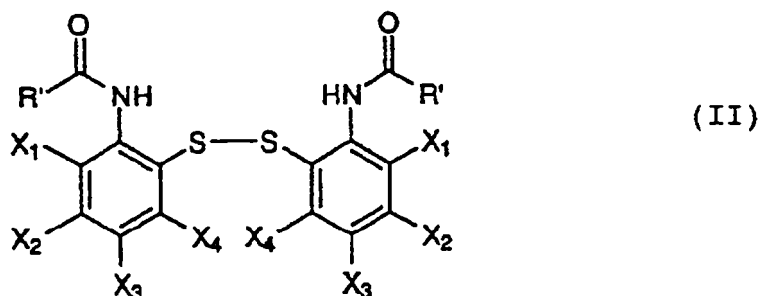
donde Y₁ y R₁ son los mismos que en la reivindicación 3, o

-S-R₂,

donde R₂ es el mismo que en la reivindicación 3, o

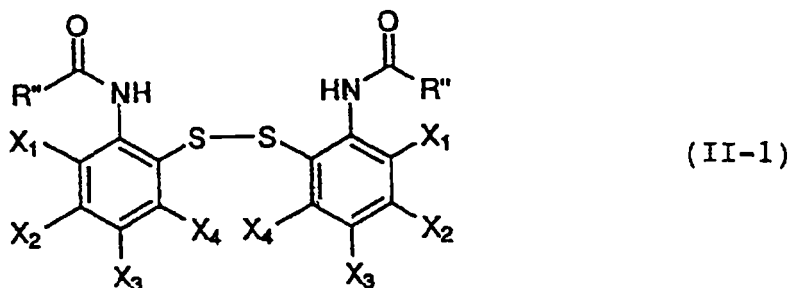
una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, que se representa por la fórmula (II):



en la que R', X₁, X₂, X₃ y X₄ son los mismos que en la reivindicación 7, una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

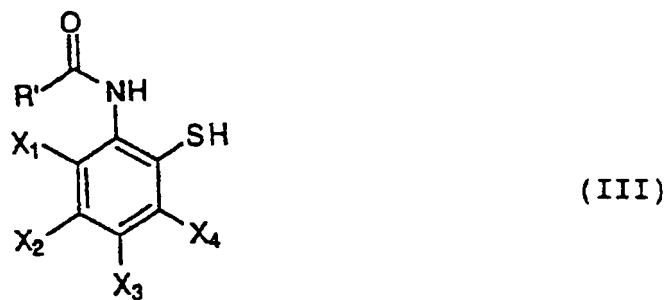
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, que se representa por la fórmula (II-1):



en la que R'', X₁, X₂, X₃ y X₄ son los mismos que en la reivindicación 8,

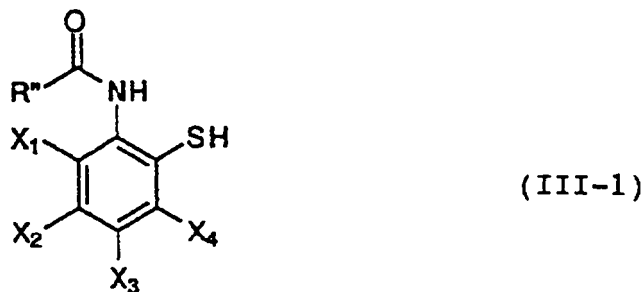
una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, que se representa por la fórmula (III):



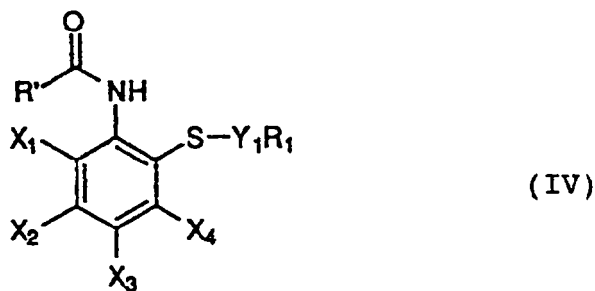
en la que R', X₁, X₂, X₃ y X₄ son los mismos que en la reivindicación 7, una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, que se representa por la fórmula (III-1):



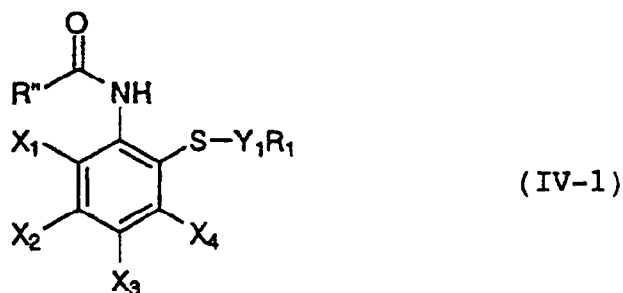
en la que R'', X₁, X₂, X₃ y X₄ son los mismos que en la reivindicación 8, una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, que se representa por la fórmula (IV):



en la que R', X₁, X₂, X₃, X₄, Y₁ y R₁ son los mismos que en la reivindicación 7, una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

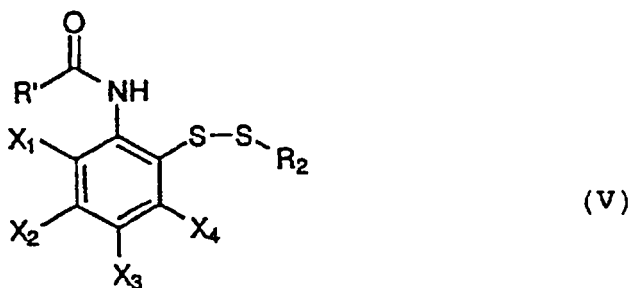
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, que se representa por la fórmula (IV-1):



en la que R'', X₁, X₂, X₃, X₄, Y₁ y R₁ son los mismos que en la reivindicación 8,

una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

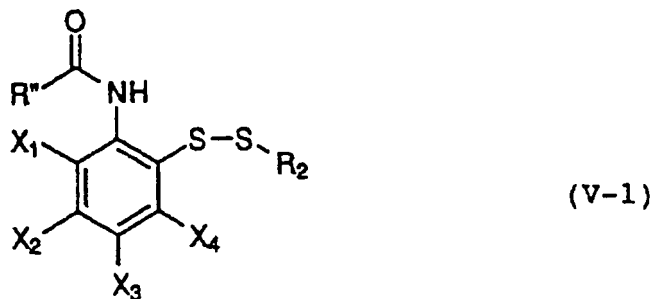
15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, que se representa por la fórmula (V):



en la que R', X₁, X₂, X₃, X₄ y R₂ son los mismos que en la reivindicación 7,

una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, que se representa por la fórmula (V-1):



en la que R'', X₁, X₂, X₃, X₄ y R₂ son los mismos que en la reivindicación 8,

una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, que se selecciona entre el grupo que consiste en

disulfuro de bis-[2-(1-metilciclohexanocarbonilamino)fenilo];

disulfuro de bis-[2-(1-isopentilciclopentanocarbonilamino)fenilo];

disulfuro de bis-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];

N-(2-mercaptofenil)-1-isopentilciclohexanocarboxamida;

N-(2-mercaptofenil)-1-metilciclohexanocarboxamida;

N-(2-mercaptofenil)-1-isopentilciclopentanocarboxamida;

N-(2-mercaptofenil)-1-isopropilciclohexanocarboxamida;

N-(4,5-dicloro-2-mercaptofenil)-1-isopentilciclohexanocarboxamida;

N-(4,5-dicloro-2-mercaptofenil)-1-isopentilciclopentanocarboxamida;

N-(2-mercapto-5-metilfenil)-1-isopentilciclohexanocarboxamida;

N-(2-mercapto-4-metilfenil)-1-isopentilciclohexanocarboxamida;

tioacetato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];

2,2-dimetiltiopropionato de S-[2-(1-metilciclohexanocarbonilamino)fenilo];

2,2-dimetiltiopropionato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];

ES 2 270 504 T3

2-acetilamino-3-feniltiopropionato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
 3-piridintiocarboxilato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
 5 clorotioacetato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
 metoxitioacetato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
 tiopropionato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
 10 fenoxitioacetato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
 2-metiltiopropionato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
 15 4-clorofenoxitioacetato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
 ciclopropanotiocarboxilato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)-fenilo];
 2-acetilamino-4-carbamoitobutirato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
 20 2-hidroxi-2-metiltiopropionato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)-fenilo];
 2,2-dimetilpropionato de S-[2-(1-isopentilciclopentanocarbonilamino)fenilo];
 25 tioacetato de S-[2-(1-isopentilciclopentanocarbonilamino)fenilo];
 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-isopentilciclopentanocarbonil-amino)fenilo];
 30 2,2-dimetiltiopropionato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)-4-trifluorometilfenilo];
 S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilmonotiocarbonato de O-metilo];
 35 S-fenil-ditiocarbonato de S-[2-(1-metilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
 N-feniltiocarbamato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];
 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-ciclopropilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
 40 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-pentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-ciclopropilmetilciclohexano-carbonilamino)fenilo];
 45 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-ciclohexilmetilciclohexano-carbonilamino)fenilo];
 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-isopropilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-isopentilcicloheptanocarbonil-amino)fenilo];
 50 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-dicloro-2-(1-isopentilciclobutanocarbonil-amino)fenilo];
 2,2-dimetiltiopropionato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)-4-nitrofenilo];
 55 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4-ciano-2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4-cloro-2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
 2,2-dimetiltiopropionato de S-[5-cloro-2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
 60 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4-fluoro-2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
 2,2-dimetiltiopropionato de S-[4,5-difluoro-2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
 65 2,2-dimetiltiopropionato de S-[5-fluoro-2-(1-isopentilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];
 disulfuro de bis-[4,5-dicloro-2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];

disulfuro de 2-tetrahidrofurilmetil-2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)-fenilo];

N-(2-mercaptofenil)-1-etilciclohexanocarbamida;

5 N-(2-mercaptofenil)-1-propilciclohexanocarboxamida;

N-(2-mercaptofenil)-1-butilciclohexanocarboxamida;

10 N-(2-mercaptofenil)-1-isobutilciclohexanocarboxamida;

ciclohexanotiocarboxilato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)-fenilo];

tiobenzoato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];

15 5-carboxitiopentanoato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)fenilo];

tioacetato de S-[2-(1-isopentilciclohexanocarbonilamino)-4-metilfenilo];

20 disulfuro de bis-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]fenilo];

N-(2-mercaptofenil)-1-(2-etilbutil)ciclohexanocarboxamida;

2-metiltiopropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]fenilo];

25 2-metiltiopropionato de S-[2-(1-isobutilciclohexanocarbonilamino)fenilo];

2-metiltiopropionato de S-[2-(1-isobutilciclohexanocarbonilamino)fenilo];

30 1-acetilpiperidina-4-tiocarboxilato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonil-amino]fenilo];

tioacetato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]fenilo];

2,2-dimetiltiopropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]-fenilo];

35 metoxitioacetato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]fenilo];

2-hidroxi-2-metilpropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]-fenilo];

40 4-clorofenoxitioacetato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]-fenilo];

4-clorofenoxitioacetato de S-[2-(1-isobutilciclohexanocarbonilamino)fenilo]; y

1-acetilpiperidina-4-tiocarboxilato de S-[2-(1-isobutilciclohexanocarbonil-amino)fenilo];

45 una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-17, una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

50 19. Uso del compuesto representado por la fórmula (II), una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, para la producción de un inhibidor de la actividad CETP.

20. Uso del compuesto representado por la fórmula (I) o (II), una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, para la producción de un agente profiláctico o terapéutico para la hiperlipidemia o la aterosclerosis.

55 21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, que es 2-metiltiopropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]fenilo], o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

60 22. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, que comprende 2-metiltiopropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]-fenilo], o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

23. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, para la preparación de una composición farmacéutica para inhibir la actividad CETP.

65 24. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, para la producción de un agente profiláctico o terapéutico para la hiperlipidemia o la aterosclerosis.