

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 052**

51 Int. Cl.:
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06724709 .8**
96 Fecha de presentación: **24.04.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1874765**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.01.2008**

54 Título: **Derivados de urea, métodos para su fabricación y usos de los mismos**

30 Prioridad:
29.04.2005 FR 0504360

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.06.2012

73 Titular/es:
Galapagos SAS
102 Avenue Gaston Roussel
92230 Romainville, FR

72 Inventor/es:
DEPREZ, Pierre;
JARY, Hélène y
TEMAL, Taoues

74 Agente/Representante:
Linage González, Rafael

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).

ES 2 384 052 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de urea, métodos para su fabricación y usos de los mismos.

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de urea sustituidos con un tiazol o benzotiazol, un proceso para preparación de los mismos, la aplicación de los mismos como medicamentos, composiciones farmacéuticas que los contienen y el nuevo uso de los mismos.

10 La presente invención se refiere, análogamente, a nuevos derivados de urea que tienen propiedades que les permiten participar en la modulación de las actividades de iones inorgánicos por actuar, particularmente, sobre los receptores de estos iones inorgánicos.

15 Los productos de la presente solicitud podrían actuar por tanto sobre receptores de iones inorgánicos y, en particular, sobre receptores membranales de calcio capaces de fijar calcio extracelular.

20 La concentración extracelular de calcio está regulada con precisión el organismo, y uno de los agentes de esta regulación es el receptor de calcio conocido como receptor sensible a Ca, o CaSR. Un receptor de este tipo en la superficie de células específicas puede detectar la presencia de calcio. Células específicas del organismo responden no sólo a señales químicas, sino también a iones tales como los iones calcio extracelulares (Ca⁺⁺): los cambios en la concentración de estos iones Ca⁺⁺ extracelulares pueden modificar las respuestas funcionales de estas células. Estas células incluyen células paratiroides que secretan la parathormona conocida como PTH. Las células paratiroides tienen así en su superficie el receptor de calcio (CaSR), que detecta cambios de la concentración de calcio extracelular e inicia la respuesta funcional de esta célula, que es una modulación de la secreción de la parathormona (PTH). La PTH, por actuar en particular sobre las células óseas o sobre las células renales, aumenta el nivel de calcio en la sangre. Este aumento actúa luego como un control negativo sobre la secreción de PTH. La relación recíproca entre la concentración de calcio y el nivel de PTH es un mecanismo esencial para el mantenimiento de la homeostasis del calcio.

30 La clonación del receptor de calcio por Brown en 1993 demostró por consiguiente dos posibles caminos de señalización para este receptor acoplado a proteína G: un camino por activación de la proteína Gi (sensible a la toxina de la tos ferina) que estimula la fosfolipasa C e inhibe la adenilato-ciclasa; el otro camino, por activación de la proteína Gq responsable de la movilización del calcio intracelular. Estos dos caminos de señalización, sea independientemente uno del otro o juntos, pueden activarse a fin de desencadenar el efecto biológico asociado.

35 En su porción extracelular, el receptor de calcio es un receptor de afinidad baja que es estimulado por concentraciones milimolares de agonistas, en particular el ion calcio Ca²⁺. Adicionalmente, este receptor puede ser activado también por algunos metales divalentes (magnesio) o metales trivalentes (gadolinio, lantano, etc.) o bien por compuestos policatiónicos tales como neomicina o espermina.

40 Nuevos compuestos que actúan sobre la porción transmembranal del receptor han sido identificados por Edward F. Nemeth *et al* (compañía NPS, patentes US 6211244 o EP787122 WO 6031003) y permiten que el receptor de calcio sea modulado alostéricamente. La acción de compuestos de primera generación y segunda generación sobre la regulación farmacológica de la secreción de la parathormona (PTH) ha sido descrita por ejemplo por E. F. Nemeth en Current Pharmaceutical Design, 2002, 8, 2077- 2087. En particular, el compuesto AMG073 (cinacalcet, Sensipar®, Mimpara ®) actúa como agonista del receptor de calcio y se vendió en los Estados Unidos en 2004 para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario (Idrugs, 2003, 6, 587-592 J. Iqbal, M. Zaidi, A. E. Schneider).

50 La publicación por Brown *et al*, 366, Nature, 174, 1993 y la publicación por E. Brown y R. J. MacLeod, Physiological Reviews, 2001, 81, 239-296 se citan como ejemplos de información adicional acerca del receptor de Ca (CaSR).

55 El objeto de la presente invención es la identificación de compuestos que actúan sobre el receptor de iones inorgánicos y permiten tratar una enfermedad en un paciente por modulación de una o más actividades de este receptor de iones inorgánicos, en particular el receptor de calcio, cualquiera que sea el tejido en el que se exprese este receptor. Las propiedades farmacológicas de estos compuestos pueden variar significativamente, dependiendo del tipo de célula y del órgano de que se trate.

Los productos de la presente invención pueden participar por tanto en la modulación de la secreción de PTH por actuar sobre receptores de iones inorgánicos, en particular CaSR.

60 El receptor de calcio extracelular se expresa, entre otras cosas, en las glándulas paratiroides y en el tiroides; su papel consiste en desencadenar, en respuesta a una elevación en el nivel de calcio ionizado libre en la sangre, la represión de la secreción de PTH (o parathormona) por el paratiroides, pero estimulación de secreción de calcitonina por el tiroides e, inversamente, en respuesta a una reducción en el nivel de calcio ionizado libre en la sangre, la

estimulación de la secreción de PTH por el paratiroides pero represión de la secreción de calcitonina por el tiroides.

Aunque la regulación de la secreción de estas dos hormonas (PTH y calcitonina) es siempre recíproca (característica necesaria debido a sus funciones fisiológicas recíprocas), los mecanismos que regulan la secreción de estas dos hormonas por sus glándulas productoras respectivas siguen sin embargo de hecho exactamente el mismo esquema básico, que es aplicable a la mayoría de las células secretoras cuya secreción está regulada; sólo ligeras variaciones en la elección de agentes moleculares significan que el mismo receptor realiza simultáneamente estos tipos opuestos de regulación.

En la mayoría de las células secretoras, cuya secreción está regulada, la hormona o el neurotransmisor a secretar se almacena en vesículas secretoras cuyo almacén más inmediatamente secretable está situado justamente bajo la membrana celular, listo para fusionarse con esta membrana a fin de liberar la hormona o el neurotransmisor al exterior. La fusión se dispara cuando proteínas de fijación presentes en la superficie de las vesículas (de la familia sinaptobrevina, o v-SNARE) se combinan muy estrechamente con proteínas de fijación presentes en la superficie de la membrana diana (de la familia syntaxina, o t-SNARE); en términos de proximidad constante, la propensión de las proteínas vesiculares de fijación a enrollarse alrededor de proteínas de fijación en la superficie diana en una combinación muy estrecha está controlada por una proteína vesicular (de la familia sinaptotagmina) que es un sensor de calcio (estando el calcio intracelular submembranal presente muy localmente en el espacio entre la vesícula y la membrana celular); y la membrana celular, por su parte, lleva un canal de calcio diseñado específicamente para el desencadenamiento de la fusión que, cuando va a tener lugar la secreción, permite la entrada del calcio extracelular y descarga de nuevo el mismo en el sensor vesicular de calcio que cambia luego de conformación, dando a las proteínas de fijación vesiculares la propensión acusada a combinarse con las proteínas de fijación de la membrana.

Los canales de calcio dedicados a desencadenar la fusión son siempre canales de calcio que son sensibles a la diferencia de potencial eléctrico entre las dos caras de la membrana celular; el proceso será desencadenado por un cambio en esta diferencia de potencial eléctrico (en el caso de la neurosecreción), o por un cambio en la reactividad de estos canales para una diferencia en el potencial sin cambio alguno o con un cambio mínimo (en el caso de la secreción tiroidea y paratiroidea), o por una mixtura de los dos sistemas (en el caso de la secreción de insulina por el páncreas).

El documento WO 02/059102 describe derivados de urea útiles para tratar trastornos ligados a los receptores de calcio.

Los canales de calcio dedicados a desencadenar la fusión en las células tiroideas secretoras de calcitonina se conocen como canales "tipo L", mientras que los dedicados a desencadenar la fusión en células paratiroides secretoras de parathormona se conocen como canales "tipo N o P/Q" (como los dedicados a desencadenar la fusión en las neuronas); es precisamente esta variación en la elección final de agentes moleculares lo que permitirá que un solo receptor (el receptor de calcio extracelular) que activa los mismos canales de señalización intracelulares, realice la regulación opuesta de la secreción en estos dos tipos de células. Los canales "tipo L" (canales de fusión de las células del tiroides) están regulados (positivamente) por fosforilación por una proteína-quinasa (PKC o PKA, dependiendo de la variante de remodelación, dado que exones alternantes llevan sitios PKC o sitios PKA; los del tiroides responden positivamente a la activación por PKC); en contraste, los canales "tipo N o P/Q" están regulados (negativamente) por subunidades beta-gamma de proteínas G trímeras (estas subunidades beta-gamma de proteínas G competirán en la subunidad alfa del canal con la subunidad beta-gamma del mismo canal, lo cual tiene un papel positivo; de aquí la regulación negativa: la subunidad beta-gamma de proteína G, por desplazar la subunidad beta-gamma del canal, hace que el canal pase de un estado con una propensión acusada a abrirse a un estado con una propensión débil a abrirse -conocido como el estado "reluctante").

Así, por sus canales diseñados específicamente al desencadenamiento de la fusión, las células tiroideas secretoras de calcitonina han elegido equiparse con canales "tipo L" que pueden ser activados por un aumento en la actividad de PKC; y, en contraste, las células paratiroides secretoras de parathormona han elegido equiparse (al igual que las neuronas, con las cuales comparten su origen embrionario) con canales "tipo N o P/Q" que pueden ser reprimidos por las subunidades beta-gamma de las proteínas trímeras G.

Desde un punto de vista teleológico, esta elección hecha por los paratiroides está justificada por la consideración siguiente: las células paratiroides tienen realmente dos tipos de regulación a realizar:

- represión de la secreción de la parathormona en respuesta un aumento en el calcio ionizado libre en la sangre,

- estimulación de la secreción de la parathormona en respuesta a una reducción en el nivel de calcio ionizado libre en la sangre; este es un tipo vital y urgente de regulación (dado que los músculos y las neuronas requieren una concentración mínima específica de calcio extracelular para funcionar), teniendo este carácter implicada una

histéresis característica: para un valor dado de calcio ionizado libre en la sangre, la secreción de PTH es más pronunciada si el valor extracelular de calcio se ha obtenido por una reducción desde un valor superior que si se ha obtenido por aumento desde un valor inferior; adicionalmente, la secreción de PTH es mayor si el calcio extracelular se reduce rápidamente que si se reduce lentamente.

Esta especificación significa que, mecanísticamente, la estimulación de la secreción cuando disminuye el calcio no puede ser simplemente la inversa de la represión que ocurre cuando el calcio aumenta: se requiere un mecanismo adicional. Ahora bien, los canales "tipo N o P/Q" ofrecen precisamente la oportunidad para esta regulación adicional: las subunidades beta-gamma de las proteínas G (que reprimen el canal a medida que desplazan las subunidades endógenas beta-gamma de los canales que, por sí mismos, son activadores) son desalojadas de su sitio de fijación por una repolarización brusca de la membrana (1 aumento en la diferencia de potencial), conociéndose esta propiedad como "facilitación del prepulso". Para permitir una regulación adicional es simplemente necesario que la diferencia en el potencial de membrana aumente mientras el calcio extracelular disminuye: y esto es lo que sucede; los paratiroides están equipados con lo que se conoce como canales de "escape" de cationes divalentes (en otras palabras, que están constantemente abiertos) que permiten el paso del calcio (pero no de los otros cationes divalentes tales como magnesio); por tanto, el calcio es un elemento despolarizante para la célula, y una reducción en el calcio extracelular conduce a repolarización, y por consiguiente a la expulsión de las subunidades inhibitoras beta-gamma (de proteína G): si la reducción en el calcio extracelular es rápida, la expulsión es completa y el canal recupera toda su actividad (y la secreción recupera por tanto todo su valor).

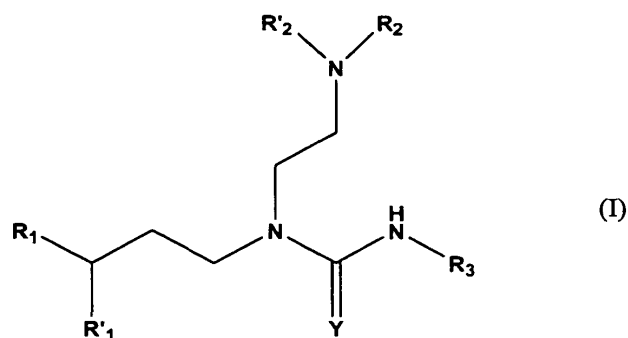
De aquí se deducen estas elecciones diferentes: canales "tipo L" para las células tiroideas secretoras de calcitonina o canales "tipo N o P/Q" para las células paratiroides secretoras de PTH. Los primeros pueden ser activados por activación de la PKC (es decir, por movilización del calcio intracelular) y los últimos pueden ser reprimidos por cualquier subunidad beta-gamma de proteína G trómera (es decir por activación de un cualquiera de los caminos activados por los receptores acoplados a las proteínas G; por su parte, es sabido que el receptor de calcio extracelular activa al menos dos de ellas: movilización del calcio intracelular y reducción del AMP cíclico).

Los trabajos de Brown y Nemeth han demostrado en gran medida que la movilización del calcio intracelular o la reducción del AMP cíclico, si bien están ligadas por lo general estrechamente a la inhibición de la secreción de PTH por los activadores de los receptores de calcio extracelular, pueden disociarse todavía de ellos por elección apropiada de las circunstancias, y esto rechaza su carácter causal en la represión de la secreción; Brown y Nemeth afirman, cada uno por su parte, que es posible que estos efectos sobre los segundos mensajeros (y en particular la movilización del calcio intracelular) sean meramente marcadores de activación, por el receptor, de este o aquel camino de señalización, estando obviamente muy ligados estos marcadores a la represión de la secreción, pero sin tener todavía un papel causal el mecanismo de la ejecución de esta represión. Sus observaciones están plenamente justificadas por la noción de que son las subunidades beta-gamma de las proteínas G las que tienen el papel causal en la represión de los canales de fusión que controlan la secreción, en tanto que son las subunidades alfa de las proteínas G las que tienen el papel causal en los efectos sobre los segundos mensajeros (movilización del calcio intracelular o inhibición del AMP cíclico). La activación del receptor de calcio activa esta o aquella proteína G, terminando con la liberación a la vez de las subunidades alfa activadas y las subunidades beta-gamma activadas: en lo sucesivo, los eventos ligados a estas subunidades alfa o beta-gamma respectivamente están ligados por simultaneidad y no por causalidad. Y únicamente las subunidades alfa difieren de un camino de señalización a otro: las subunidades beta-gamma son sustancialmente comunes.

El receptor de calcio extracelular tiene "agonistas específicos de camino" que se conocen desde hace mucho tiempo: Brown demostró, a finales de los años 80, que los cationes trivalentes tienen potencias comparables en términos de inhibición de la secreción de PTH e inhibición del AMP cíclico intracelular, y que estas potencias son 10 a 50 veces mayores que sus potencias en términos de movilización del calcio intracelular. Por entonces, sin embargo, Brown postulaba que la inhibición del AMP cíclico y la movilización del calcio intracelular tienen que ser debidas a subtipos del receptor que difieren un de otro, a la manera de los subtipos de los receptores adrenérgicos (alfa 1 en el caso de la movilización del calcio intracelular y alfa 2 en el caso de la inhibición del AMP cíclico intracelular). Desde la clonación del receptor de calcio se sabe, sin embargo, que no existen subtipos y que el mismo receptor activa ambos caminos de señalización. Esto implica que los cationes trivalentes son de hecho "agonistas específicos de camino" sobre el receptor de calcio. Si en algo, esta especificidad de camino no afecta de modo significativo a su inhibición de la secreción de PTH, dado que la secreción de PTH es debida a las subunidades beta-gamma de las proteínas G que son sustancialmente comunes a los diferentes caminos.

En la presente invención, los compuestos tienen, en particular, un efecto sobre la secreción de PTH que resulta por tanto de la activación de las subunidades beta-gamma de las proteínas G, tanto si son específicamente Gi (análogamente al catión trivalente) o simultáneamente Gi y Gq.

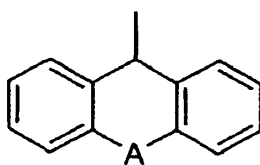
Así pues, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



en donde:

5 Y es oxígeno o azufre;

R₁ y R'₁ son iguales o diferentes, y cada uno representa un grupo arilo, un grupo heteroarilo, o R₁ y R'₁, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman una estructura de anillos condensados de fórmula:



en la cual A representa un enlace simple, un grupo metileno, un grupo trimetileno, oxígeno, nitrógeno o azufre encontrándose dicho azufre opcionalmente en las formas sulfóxido o sulfona,

en donde cada uno de R₁ y R'₁, o dicha estructura de anillos condensados formada por ellos, está sustituido(a) opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo **c**

en donde el grupo **c** está constituido por: átomos de halógeno, grupos hidroxilo, carboxilo, alquilo lineal y ramificado, hidroxialquilo, haloalquilo, alquiltio, alquenilo, y alquinilo; grupos alcoxilo lineales y ramificados grupos tioalquilo lineales y ramificados; hidroxicarbonilalquilo; alquilcarbonilo; alcoxicarbonilalquilo; alcoxicarbonilo; trifluorometilo; trifluorometoxilo; -CN; -NO₂; grupos alquilsulfonilo opcionalmente en las formas sulfóxido o sulfona; en donde cualquier componente alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y cualesquiera componentes alquenilo o alquinilo tienen de 2 a 6 átomos de carbono,

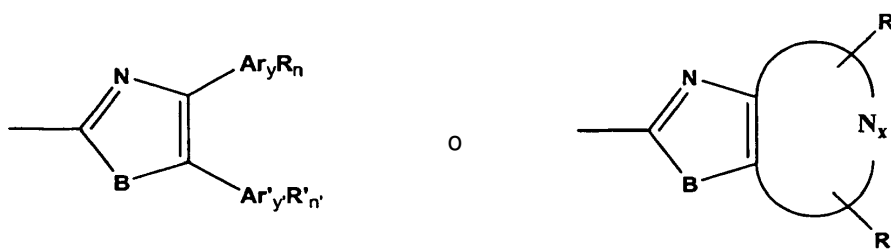
y en donde, cuando existe más de un sustituyente, cada uno de dichos sustituyentes es igual o diferente,

R₂ y R'₂, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente con al menos un átomo de halógeno, grupo hidroxilo o alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,

o R₂ y R'₂, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo saturado o insaturado que contiene 4 ó 5 átomos de carbono y 0 ó 1 heteroátomo adicional, estando dicho heterociclo sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo 'c' arriba definido,

y en donde, cuando existe más de un sustituyente, dicho sustituyente es igual o diferente,

R₃ representa un grupo de fórmula:



0

5

en las cuales B representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, x es 0, 1 ó 2, y e y' son iguales o diferentes, y cada uno es 0 ó 1, Ar y Ar' son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo arilo o heteroarilo, n y n' son iguales o diferentes, y cada uno es 1, cuando el y o y' con el que está asociado es 0, o es igual al número de posiciones que pueden estar sustituidas en el Ar o Ar' asociado cuando dicho y o y' es 1, el anillo condensado que contiene N_x es un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, y en donde R y R', que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un sustituyente seleccionado del grupo **a**,

en donde el grupo **a** está constituido por: átomos de halógeno; hidroxilo; carboxilo; grupos aldehído; grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, y haloalquinilo lineales y ramificados; grupos alcoxilo lineales y ramificados; grupos tioalquilo lineales y ramificados; grupos aralcoxi; grupos ariloxi; alcoxicarbonilo; aralcoxycarbonilo; ariloxicarbonilo; hidroxycarbonilalquilo; alcoxicarbonilalquilo; aralcoxycarbonilalquilo; ariloxicarbonilalquilo; perfluoroalquilo; perfluoroalcoxi; -CN; acilo; grupos amino, alquilamino, aralquilamino, arilamino, dialquilamino, diaralquilamino, diarilamino, acilamino, y diacilamino; grupos alcoxicarbonilamino, aralcoxycarbonilamino, ariloxicarbonilamino, alquilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, y arilcarbonilamino; grupos alquilaminocarboniloxi, aralquilaminocarboniloxi, y arilaminocarboniloxi; grupos alquilo sustituidos con un grupo amino, alquilamino, aralquilamino, arilamino, dialquilamino, diaralquilamino, diarilamino, acilamino, trifluorometilcarbonilamino, fluoroalquilcarbonilamino, o diacilamino; CONH₂; grupos alquil-, aralquil-, y aril-amido; alquiltio, ariltio y aralquiltio y las formas oxidadas sulfóxido y sulfona de los mismos; grupos sulfonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y aralquilsulfonilo; sulfonamida, alquilsulfonamida, haloalquilsulfonamida, di(alquilsulfonil)amino, aralquilsulfonamida, di(aralquilsulfonil)amino, arilsulfonamida, y di(arilsulfonil)amino; y grupos heterociclilo saturados e insaturados, siendo dichos grupos heterociclilo mono- o bi-cíclicos y estando sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo **b**,

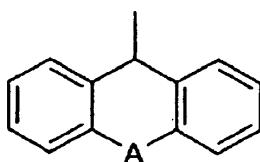
en donde el grupo **b** está constituido por: átomos de halógeno; hidroxilo; carboxilo; grupos aldehído; grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, y haloalquinilo lineales y ramificados; grupos tioalquilo lineales y ramificados; alcoxicarbonilo; hidroxycarbonilalquilo; alcoxicarbonilalquilo; perfluoroalquilo; perfluoroalcoxi; -CN; acilo; grupos amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, y diacilamino; grupos alquilo sustituidos con un grupo amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, o diacilamino; CONH₂; grupos alquilamido; alquiltio y las formas oxidadas sulfóxido y sulfona del mismo; grupos sulfonilo y alquilsulfonilo; y grupos sulfonamida, alquilsulfonamida, y di(alquilsulfonil)amino,

en donde, en los grupos **a** y **b**, cualesquiera componentes alquilo contienen de 1 a 6 átomos de carbono, y cualesquiera componentes alquenilo o alquinilo contienen de 2 a 6 átomos de carbono, y están sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno o grupo hidroxilo, y en donde cualquier componente arilo es opcionalmente un grupo heteroarilo,

y sales y ésteres de los mismos.

Se apreciará que los compuestos de fórmula (I) pueden encontrarse en cualquier forma isómera racémica, enantiómera y diastereoisómera. Las sales incluyen sales de adición con ácidos o bases inorgánicos y orgánicos.

Compuestos preferidos son aquéllos en los cuales R₁ y R'₁ son iguales o diferentes, y cada uno representa un grupo arilo monocíclico, un grupo heteroarilo monocíclico, o R₁ y R'₁, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman una estructura de anillos condensados de fórmula:



en la cual A es como se ha definido,

en donde cada uno de R₁ y R'₁, o dicha estructura de anillos condensados formada por ellos, está sustituido(a) opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo '**c**' como se ha definido arriba.

Más preferiblemente, R₁ y R'₁ representan cada uno un radical fenilo, piridinilo, o tienilo, o R₁ y R'₁ representa una

estructura de anillos condensados como se ha definido, en donde cada uno de R_1 y R'_1 , o dicha estructura de anillos condensados formada por ellos, está sustituido(a) opcionalmente como se ha definido. Más preferiblemente, cada uno de R_1 y R'_1 , o dicha estructura de anillos condensados formada por ellos, está sustituido(a) opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo c' : átomos de flúor y cloro, grupos hidroxilo y grupos alquilo, alquiltio, hidroxialquilo y fluoroalquilo lineales y ramificados; grupos alcoxilo lineales y ramificados; trifluorometilo; trifluorometoxilo; -CN; grupos alquilcarbonilo; grupos alquilsulfonilo, y cualquier componente alquilo que tenga de 1 a 4 átomos de carbono,

y en donde, cuando existe más de un sustituyente, entonces cada uno de dichos sustituyentes es igual o diferente.

De modo particularmente preferible, cada uno de R_1 y R'_1 , o dicha estructura de anillos condensados formada por ellos, está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo constituido por: átomos de flúor y cloro, grupos hidroxilo, grupos alcoxi lineales o ramificados que contienen de 1 a 5 átomos de carbono, grupos alquilo lineales o ramificados que contienen de 1 a 5 átomos de carbono, grupos trifluorometilo y trifluorometoxi, y grupos -CN,

y en donde, cuando existe más de un sustituyente, entonces cada uno de dichos sustituyentes es igual o diferente.

R_2 y R'_2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan preferiblemente cada uno un grupo metilo o etilo, o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo u homopiperazinilo opcionalmente sustituido, seleccionándose al menos un sustituyente del grupo constituido por: átomos de cloro, grupos hidroxilo, grupos trifluorometilo, grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos hidroxialquilo, y grupos alquilo.

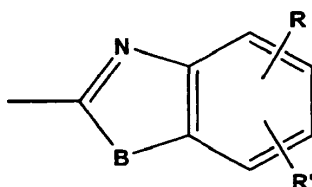
Más preferiblemente, R_2 y R'_2 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo morfolinilo sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo constituido por: grupos trifluorometilo y grupos alquilo. Cualquiera de tales sustituyentes opcionales es preferiblemente al menos un grupo metilo.

Preferiblemente, R_2 y R'_2 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo morfolinilo o grupo tiomorfolinilo.

El anillo condensado de R_3 , cuando está presente, es un anillo de 5 ó 6 miembros, que incluye miembros de anillo de 2 átomos de carbono del anillo asociado tiazol u oxazol. Un ejemplo de R_3 que contiene un anillo condensado de 5 miembros es un grupo pirazolotiazol. Un ejemplo de R_3 que contiene un anillo condensado de 6 miembros es un grupo pirimidinooxazol. Se prefieren los anillos condensados de 6 miembros. Son particularmente preferidos benzotiazol y piridinotiazol.

En un grupo preferido de compuestos, R_3 representa un grupo tiazolilo y al menos un y es 0. Preferiblemente, uno de Ar_y y Ar'_y es un grupo arilo o heteroarilo seleccionado del grupo constituido por: fenilo, naftilo, heteroarilos monocíclicos, y heteroarilos bicíclicos. Más preferiblemente, uno de Ar_y y Ar'_y se selecciona del grupo constituido por: grupos fenilo, naftilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, triazolilo, indolilo, pirrolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, y piridazinilo.

Se prefiere que R_3 represente un grupo de fórmula:



en donde B, R y R' son como se ha definido. B es preferiblemente un átomo de azufre.

Compuestos preferidos de la invención son aquéllos en los cuales R y R' se seleccionan de hidrógeno y sustituyentes a' : átomos de flúor; átomos de cloro; grupos hidroxilo; grupos carboxilo; grupos aldehído; grupos alquilo, hidroxialquilo y fluoroalquilo lineales y ramificados; grupos alcoxilo lineales y ramificados; grupos tioalquilo lineales y ramificados; grupos alcoxicarbonilo; grupos bencilcarbonilo; grupos hidroxicarbonilalquilo; grupos alcoxicarbonilalquilo; grupos trifluorometilo; grupos trifluorometoxi; grupos -CN; grupos amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino y diacilamino; grupos alcoxicarbonilamino y alquilcarbonilamino; grupos

alquilaminocarbonilo; grupos alquilo sustituidos con un grupo amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino o diacilamino; CONH₂; grupos alquilamido; alquiltio; alquilsulfóxido; grupos sulfonilo y alquilsulfonilo; grupos sulfonamida, alquilsulfonamida y di(alquilsulfonil)amino; trifluorometilsulfóxido; grupos trifluorometilsulfonilo; grupos trifluorometilsulfonamida y di(trifluorometilsulfonil)amino; alquilcarbonilalquilo; y grupos heterociclilo monocíclicos saturados, estando dichos grupos heterociclilo sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo **b** como se ha definido arriba.

Más preferiblemente, cada uno de R y R' se selecciona de hidrógeno y sustituyentes **a''**: átomos de cloro;

grupos hidroxilo; grupos carboxilo; alquilo e hidroxialquilo lineales y ramificados; grupos alcoxilo lineales y ramificados; grupos alcoxicarbonilo; grupos hidroxicarbonilalquilo; grupos alcoxicarbonilalquilo; grupos trifluorometilo; grupos trifluorometoxi; grupos -CN; grupos amino, alquilamino, y dialquilamino; grupos alcoxicarbonilamino y alquilcarbonilamino; grupos alquilaminocarbonilo; grupos alquilo sustituidos con un grupo amino, alquilamino, o dialquilamino; CONH₂; alquilcarbonilalquilo; alquiltio; grupos sulfonilo y alquilsulfonilo; grupos sulfonamida, alquilsulfonamida y di(alquilsulfonil)amino; trifluorometilsulfóxido; grupos trifluorometilsulfonilo; grupos trifluorometilsulfonamida y di(trifluorometilsulfonil)amino; grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo **b** como se ha definido arriba.

Más preferiblemente, cualesquiera grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, y tiomorfolinilo de los sustituyentes **b** se seleccionan de sustituyentes **b'** constituidos por: átomos de cloro; grupos hidroxilo; grupos alquilo, hidroxialquilo y alcoxilo lineales y ramificados; grupos trifluorometilo; grupos trifluorometoxi; grupos -CN; grupos amino, alquilamino y dialquilamino; grupos sulfonilo y alquilsulfonilo; y grupos sulfonamida, alquilsulfonamida y di(alquilsulfonil)amino. De modo particularmente preferible, cualesquiera de tales grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, y tiomorfolinilo están insustituidos.

En general, se prefiere que cualquier componente alquilo, alquenilo o alquinilo no tenga más de 4 átomos de carbono.

Cualquier sustituyente alquilsulfonilo es preferiblemente un sustituyente trifluorometilo o metilsulfonilo, y más preferiblemente un sustituyente metilsulfonilo, tal como un sustituyente metilsulfonilamino, o metilsulfonamida.

Compuestos preferidos de la invención son:

3-(6-clorobenzotiazol-2-il)-1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-urea y el dihidrocloruro del mismo,

1-(3,3-difenilpropil)-3-(6-metoxibenzotiazol-2-il)-1-(2-morfolin-4-iletil)-urea,

1-(3,3-difenilpropil)-3-(4-metoxibenzotiazol-2-il)-1-(2-morfolin-4-iletil)-urea,

3-(4-clorobenzotiazol-2-il)-1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-urea y el dihidrocloruro del mismo,

3-benzotiazol-2-il-1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-urea y el dihidrocloruro del mismo,

1-(3,3-difenilpropil)-3-(5-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1-(2-morfolin-4-iletil)-urea,

1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-3-(4-oxazol-2-ilfenil)urea y el dihidrocloruro del mismo,

3-[4-(4-clorofenil)tiazol-2-il]-1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-urea y el dihidrocloruro del mismo,

1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-3-(4-p-toliltiazol-2-il)urea y el dihidrocloruro del mismo,

éster etílico del ácido 5-{2-[3-(3,3-difenilpropil)-3-(2-morfolin-4-iletil)ureído]tiazol-4-il}-isoxazol-3-carboxílico y el dihidrocloruro del mismo,

1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-3-[4-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-tiazol-2-il]urea y el trihidrocloruro del mismo,

1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-3-[4-(4-morfolin-4-ilfenil)-tiazol-2-il]urea,

3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]-1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-urea y el dihidrocloruro del mismo,

1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-3-(4-piridin-2-iltiazol-2-il)urea,

1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-3-(4-piridin-3-iltiazol-3-il)urea y el trihidrocloruro del mismo,

1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)tiazol-2-il]urea,

5 1-(3,3-difenilpropil)-3-[4-(4-(fluorofenil)-5-metiltiazol-2-il)-1-(2-morfolin-4-iletil)urea y el hidrocloreuro del mismo,

1-(3,3-difenilpropil)-3-(4-(4-(fluorofenil)tiazol-2-il)-1-(2-morfolin-4-iletil)urea,

10 1-(3,3-difenilpropil)-3-[4-(5-metilfuran-2-il)tiazol-2-il)-1-(2-morfolin-4-iletil)urea y el dihidrocloruro del mismo,

N-(4-{2-[3-(3,3-difenilpropil)-3-(2-morfolin-4-iletil)ureido]tiazol-4-il-fenil})metanosulfonamida y el dihidrocloruro del mismo,

15 3-benzotiazol-2-il-1-(2-morfolin-4-iletil)-1-(3-fenil-3-piridin-4-ilpropil)-urea,

1-(2-morfolin-4-iletil)-1-(3-fenil-3-piridin-4-ilpropil)-3-(4-feniltiazol-2-il)urea,

N-(4-{2-[3-(3,3-difenilpropil)-3-(2-morfolin-4-iletil)ureido]-[4-tiazol-4-il]fenil})acetamida,

20 1-(3,3-difenilpropil)-3-[4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il)-1-(2-morfolin-4-iletil)urea y el dihidrocloruro del mismo,

1-(3,3-difenilpropil)-3-[4-(4-metanosulfonilfenil)tiazol-2-il)-1-(2-morfolin-4-il-etil)urea y el dihidrocloruro del mismo

1-(3,3-difenilpropil)-3-[4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-1-(2-morfolin-4-iletil)urea y el dihidrocloruro del mismo,

25 3-benzotiazol-2-il-1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-tiomorfolin-4-iletil)urea,

1-(3,3-difenilpropil)-3-(4-feniltiazol-2-il)-1-(2-tiomorfolin-4-iletil)urea,

30 3-benzotiazol-2-il-1-[2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil]-1-(3,3-difenilpropil)urea,

1-[2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil]-1-(3,3-difenilpropil)-3-(4-feniltiazol-2-il)-urea,

35 1-(3,3-ditiofen-2-ilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-3-(4-feniltiazol-2-il)urea, y

3-benzotiazol-2-il-1-(3,3-ditiofen-2-ilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)urea.

En los compuestos de la presente invención, Y puede ser oxígeno o azufre, y es preferiblemente oxígeno, de tal modo que los compuestos preferidos son derivados de urea.

40 Los sustituyentes R₁ y R'₁ son iguales o diferentes, y no existe preferencia particular alguna respecto a que ser iguales o diferentes, aunque son más preferidos grupos como se han definido arriba. No existe preferencia particular alguna respecto a la naturaleza del grupo arilo o grupo heteroarilo, aunque se prefiere generalmente que los mismos sean monocíclicos y de 5 ó 6 miembros.

45 En los compuestos de la presente invención, cuando está presente un átomo de azufre en una posición distinta de la posición Y, entonces el mismo puede estar presente en las formas sulfóxido (SO) o sulfona (SO₂), en caso deseado.

50 En general, los grupos carboxilo se encuentran en la forma -COOH, y el grupo alquilo ramificado puede presentar la forma de alquilo mono- o multi-ramificado, tal como t-butilo o 4-metilpentilo, por ejemplo. Los grupos alquilo contienen preferiblemente de 1 a 6 carbonos, y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Metilo y etilo son particularmente preferidos como sustituyentes. Consideraciones similares se aplican a los grupos hidroxialquilo, haloalquilo, alquiltio, alqueno, y alquino. Hidroxialquilo puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo, pero preferiblemente uno. Los grupos tioalquilo presentan típicamente la forma HS-Alk-, donde Alk indica un grupo alquilo. Hidroxicarbonilalquilo presenta preferiblemente la forma HOOC-Alk-. Los grupos alquilcarbonilo presentan la forma Alk-CO-, mientras que los grupos alcocarbonilalquilo presentan la forma AlkOCOAlk-. Los grupos alcocarbonilo presentan la forma AlkOCO-. Los grupos alquiltio presentan la forma Alk-S- y se encuentran opcionalmente en las formas sulfóxido (Alk-SO-) o sulfona (Alk-SO₂-). Cualquier componente alquilo tiene preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, de tal modo que alcocarbonilalquilo puede ser 5-pentanoato de hexilo o metanoato de metilo, por ejemplo. Los componentes alqueno y alquino tienen 2 a 6 átomos de carbono, y presentan la forma de un grupo alquilo que posee al menos un enlace doble o triple entre carbonos adyacentes. Se prefiere que exista solamente un enlace insaturado de este tipo por sustituyente alqueno o alquino.

Cuando se seleccionan sustituyentes múltiples de un grupo común, tales como los sustituyentes **a**, **b** o **c**, entonces cada sustituyente es igual o diferente.

R_2 y R'_2 , cuando representan alquilo, son preferiblemente metilo o etilo, y se prefiere además que éstos estén insustituídos o sustituidos con uno o más átomos de flúor. Consideraciones similares se aplican cuando R_2 y R'_2 representan grupos alquilamino o dialquilamino.

Cuando R_2 y R'_2 forman un heterociclo, se prefiere que éste sea saturado y contenga 5 ó 6 átomos de anillo, estando dicho heterociclo sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo **c** como se ha definido.

Cuando R_2 y R'_2 representan un heterociclo insaturado, los heteroátomos adicionales, en su caso, pueden seleccionarse típicamente de oxígeno, azufre y nitrógeno. Heterociclos insaturados ilustrativos incluyen imidazol, pirazol, indazol, bencimidazol, purina, aza-bencimidazol, triazol, pirrol, indol, isoindazol, y azaindol.

Más generalmente, se prefiere que, cuando R_2 y R'_2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo, el heterociclo sea entonces saturado. Heterociclos saturados preferidos son grupos morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, y piperidinilo, preferiblemente morfolinilo y tiomorfolinilo, y particularmente morfolinilo.

En R_3 , B representa un átomo de oxígeno un átomo de azufre, preferiblemente un átomo de azufre. x es 0, 1 ó 2, preferiblemente 0 ó 1, y muy preferiblemente 0. Cuando x es 2, los dos átomos de nitrógeno no precisan ser adyacentes, y pueden estar separados por 0, 1 ó 2 átomos de carbono, en caso deseado.

R_3 es preferiblemente un tiazolilo o benzotiazolilo sustituido o insustituido.

Los números enteros y y y' son cada uno 0 ó 1, y se prefiere que al menos uno de y y y' sea 0. Cuando está presente uno de Ar y Ar' o ambos, entonces éstos pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un grupo arilo o heteroarilo. No hay restricción particular alguna en cuanto a la naturaleza del grupo arilo o heteroarilo, pero generalmente se prefiere que dicho grupo sea monocíclico o bicíclico, conteniendo preferiblemente 5, 6, 9 o 10 átomos de anillo.

Cuando Ar y Ar' están ausentes, entonces n y n' son ambos uno. En tales circunstancias, uno de R y R' o ambos pueden ser hidrógeno, o pueden seleccionarse ambos del grupo **a**. Cuando uno de y y y' o ambos son 1, entonces n es igual al número de posiciones que pueden estar sustituidas en el Ar o Ar' asociado. Así, si Ar y representa un grupo fenilo, entonces $n = 5$. Generalmente se prefiere que no más de 2 incidencias de R o R' se seleccionen del grupo **a**, siendo cualesquiera casos de R y R' que excedan de 2, átomos de hidrógeno.

N_x es parte de un anillo condensado, preferiblemente condensado con un anillo tiazolilo. El anillo condensado tiene 6 miembros, derivándose 2 del anillo oxazolilo o tiazolilo, y uno o 2 de los miembros puede(n) ser nitrógeno. Preferiblemente, sólo un es nitrógeno, y de modo particularmente preferible x es 0. Así, N_x puede formar parte de una estructura de grupo piridino-oxazolilo, o piridinotiazolilo, o una estructura de pirazolotiazolilo, por ejemplo.

En el grupo **a**, y en cualquier otro lugar, los grupos hidroxialquenilo e hidroxialquinilo son como se ha definido arriba para alquenilo y alquinilo, y tienen uno o más grupos hidroxilo presentes, preferiblemente uno. Análogamente, los grupos haloalquilo, haloalquenilo, y haloalquinilo tienen uno o más átomos de halógeno presentes en ellos, seleccionado (s) de yodo, bromo, cloro y flúor, preferiblemente cloro o flúor. Los sustituyentes perhalo son preferiblemente sustituyentes perfluoro, con preferencia trifluorometilo. Cuando se especifica un grupo alquilo en esta memoria, éste puede incluir grupos haloalquilo, particularmente fluoroalquilo, y especialmente trifluorometilo, aunque generalmente se prefiere alquilo insustituido a grupos alquilo halosustituidos. El grupo haloalquilo más preferido es trifluorometilo. Los grupos alcóxilo lineales y ramificados y los grupos tioalquilo lineales y ramificados son como se ha definido arriba para grupos alquilo lineales y ramificados. Los grupos aralcoxi presentan la forma Ar-AlkO-, mientras que los grupos ariloxi presentan la forma ArO-, donde Ar es un grupo arilo o heteroarilo. Se comprenderá que consideraciones similares se aplican a aralcoxycarbonilo y ariloxycarbonilo, y otros grupos que especifiquen aralcoxi y ariloxi.

Grupos acilo son aquéllos que están constituidos por un residuo de ácido carboxílico enlazado por el resto -CO-. Los grupos alquil-, aralquil-, y arilamido tienen los grupos apropiados enlazados por el nitrógeno, tales como Alk-CONH-. Amido presenta la forma de -CONH-, de tal modo que alquilamido presenta la forma alquil-CONH-, por ejemplo, mientras que aralquilamido presenta la forma aril-alquil-CONH-.

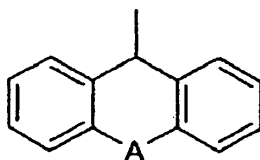
Sulfonamida, alquilsulfonamida, di(alquilsulfonil)amino, aralquilsulfonamida, di(aralquilsulfonil)amino, arilsulfonamida, y di(arilsulfonil)amino son de la forma sulfonilo o disulfonilo sustituida en el nitrógeno, tal como Alk-SO₂-NH-.

Los grupos alcoxycarbonilamino presentan la forma Alk-O-CONH- , y los grupos aralcoxycarbonilamino, ariloxycarbonilamino, alquylcarbonilamino, aralquylcarbonilamino, y arilcarbonilamino deben interpretarse análogamente. Los grupos alquilaminocarboniloxi presentan la forma Alk-NHCOO- , y los grupos aralquilaminocarboniloxi y arilaminocarboniloxi deben interpretarse análogamente.

La presente invención se refiere en particular a los productos de fórmula (I), y especialmente a aquellos compuestos ilustrados en los ejemplos un a 88 que se presentan más adelante en esta memoria.

Compuestos preferidos de la presente invención son de la fórmula (I), y en la cual Y es oxígeno, R_1 y R'_1 , que pueden ser iguales o diferentes, representan un radical arilo, un radical heteroarilo, un radical arilo o heteroarilo sustituido con uno o más átomos de halógeno, con uno o más grupos hidroxilo, con uno o más radicales alquilo o alcoxi lineales o ramificados que contienen de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o más grupos trifluorometilo, trifluorometoxi, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, acetilo, carboxilo, carboalcoxi o tioalquilo y las formas oxidadas sulfóxido o sulfona de los mismos, grupos tiofluoroalcoxi,

o R_1 y R'_1 forman, con el átomo de carbono al que están unidos, un ciclo de fórmula:

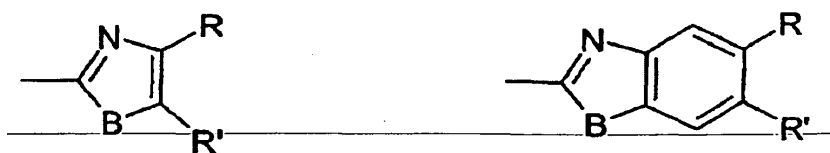


en la cual A representa un enlace simple, un grupo $-\text{CH}_2-$, un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre,

R_2 y R'_2 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado que contiene 4 o 5 átomos de carbono sustituido opcionalmente con uno o más radicales alquilo lineales o ramificados que contienen de 1 a 5 átomos de carbono, conteniendo opcionalmente dicho heterociclo un heteroátomo adicional, que está sustituido opcionalmente a su vez con un radical R_5 en el cual R_5 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con un radical alcoxi o aciloxi,

o R_2 y R'_2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 5 átomos de carbono sustituido opcionalmente con un radical hidroxilo o alcoxi que contiene de 1 a 5 átomos de carbono,

R_3 representa un grupo tiazolilo, oxazolilo, benzotiazolilo o benzoxazolilo de fórmula:



en las cuales B representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, en la cual R y R' , que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, un radical trifluorometilo, un radical trifluorometoxi, radicales alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo o alquiltio y la forma oxidada sulfóxido o sulfona de los mismos lineal o ramificada que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, un radical arilo o heteroarilo, un radical arilo o heteroarilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, un radical trifluorometilo, un radical trifluorometoxi, un grupo $-\text{CN}$, un grupo amino, dialquilamino y $-\text{NH-CO-}$ alquilo, un grupo alquiltio y la forma oxidada sulfóxido o sulfona del mismo, un grupo alquilsulfonamida $-\text{NH-SO}_2-$ alquilo o con un grupo morfolino,

o R y R' en el grupo tiazolilo u oxazolilo pueden formar un ciclo saturado o insaturado que puede comprender o no uno o más heteroátomos opcionalmente sustituidos.

En este grupo, se prefiere que R_1 y R'_1 representen un radical fenilo, un radical piridinilo, un radical tienilo, un radical fenilo, piridinilo o tienilo, estando estos tres últimos radicales sustituidos con uno o más átomos de flúor o cloro, con uno o más grupos hidroxilo, con uno o más grupos alcoxi, lineales o ramificados, que contienen de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o más grupos alquilo lineales o ramificados que contienen de 1 a 5 átomos de carbono, con uno o más grupos trifluorometilo o trifluorometoxi, o con un grupo $-\text{CN}$. Más preferiblemente, R_1 y R'_1 representan un

radical fenilo.

También en este grupo, se prefiere que R_2 y R'_2 formen, con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un radical morfolinilo o piperidinilo o R_2 y R'_2 representen un radical metilo o etilo.

Adicionalmente, en este grupo, se prefiere que R_3 represente un radical tiazolilo o benzotiazolilo que pueden estar sustituidos a su vez con uno o más átomos de cloro o flúor, con uno o más radicales alquilo, alcoxi, trifluorometoxi o trifluorometilo, con un radical fenilo que está insustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, un radical trifluorometilo, un radical trifluorometoxi, un grupo $-CN$, un grupo dialquilamino, un grupo tioalquilo, alquilsulfonil- SO_2 -alquilo, un grupo alquilsulfonamida $-NH-SO_2$ -alquilo, con un radical tienilo, clorotienilo, naftilo, furilo, isoxazolilo, o piridilo sustituido o insustituido.

Adicionalmente, en este grupo, se prefiere que R_1 y R'_1 representen un grupo fenilo, R_2 y R'_2 formen un radical morfolinilo con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, y R_3 representa un grupo tiazol o benzo-tiazol en el cual los radicales R y R' tienen el significado arriba indicado.

Significados preferidos de diversos términos utilizados en esta memoria son como sigue:

grupo arilo – designa radicales monocíclicos insaturados o radicales constituidos por anillos carbocíclicos condensados. Después de un radical arilo incluyen los radicales fenilo, naftilo-1 y -2, indano, indeno o tetrahidronaftilo,

heterociclo – designa, por ejemplo, radicales morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, N-alquilpiperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo e imidazolidinilo,

átomo de halógeno – designa el átomo de cloro, flúor, bromo o yodo, y preferiblemente el átomo de flúor o cloro,

alquilo lineal o ramificado – radical que contiene de 1 a 5 átomos de carbono y designa, por ejemplo, los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo e isopentilo así como los isómeros de posición lineales o ramificados de los mismos,

alcoxi lineal o ramificado – radical que contiene de 1 a 5 átomos de carbono y designa, por ejemplo, los radicales metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi, lineales, secundarios, terciarios o pentoxi, así como los isómeros de posición lineales o ramificados de los mismos,

alquiltio lineal o ramificado – radical que contiene de 1 a 5 átomos de carbono y designa radicales tales como, en particular, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio y terc-butiltio, así como los isómeros de posición lineales o ramificados de los mismos,

heteroarilo – designa por ejemplo un radical 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, pirrolilo, furanilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, piridinazilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, benzofuranilo, benzotiazilo, benzimidazolilo, indazolilo, tetraquinolinilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, carbazolilo, indolinilo, alfa o beta carbolinilo, tienilo, benzotienilo o benzoxazolilo,

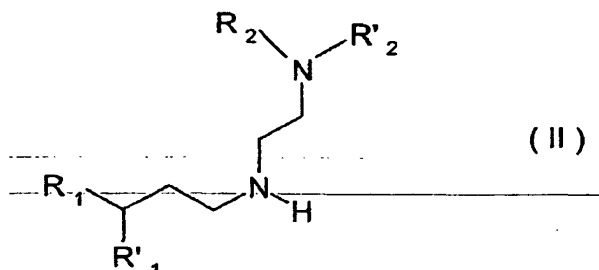
heteroarilo sustituido – el grupo heteroarilo está sustituido con uno o más grupos del tipo halógeno, alquilo, fluoroalquilo, alcoxi, fluoroalcoxi, carboxi, carboalcoxi, nitrilo, nitro o tioalquilo y las formas oxidadas sulfóxido y sulfona de los mismos, y grupos amino.

Las sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos de los productos de fórmula (I) pueden ser opcionalmente sales formadas entre una molécula de fórmula (I) y 1, 2 o 3 moléculas de ácido. Estas sales pueden ser, por ejemplo, sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, acético, trifluoroacético, fórmico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico o ascórbico, ácidos alquilmonosulfónicos tales como, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido propanosulfónico, ácidos alquildisulfónicos tales como, por ejemplo, ácido metanodisulfónico, ácido alfa-, beta-etanodisulfónico, ácidos arilmonosulfónicos tales como ácido bencenosulfónico y ácidos arildisulfónicos.

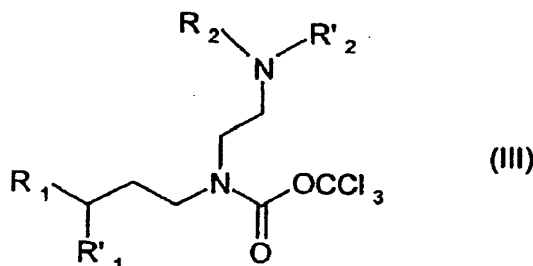
La estereoisomería puede definirse en términos amplios como isomería de compuestos que tienen las mismas fórmulas generales, pero cuyos diferentes grupos están dispuestos de modo diferente en el espacio tales como, en particular, en ciclohexanos monosustituidos cuyo sustituyente puede encontrarse en la posición axial o ecuatorial, y las diversas configuraciones rotacionales posibles de derivados del etano. Sin embargo, existe otro tipo de estereoisomería debida a las diferentes disposiciones espaciales de los sustituyentes fijados en enlaces dobles o en

anillos, que se denomina a menudo isomería geométrica o isomería cis-trans. El término estereoisómeros se utiliza en su sentido más amplio en la presente solicitud y por consiguiente se refiere a la totalidad de los compuestos arriba mencionados.

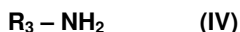
- 5 La presente invención proporciona además un proceso para preparación de productos de fórmula (I), como se ha definido arriba, y las sales y/o isómeros de los mismos, caracterizados porque un compuesto de fórmula (II):



- 10 en la cual R_1 , R'_1 , R_2 y R'_2 tienen el significado arriba indicado, se somete a la acción de trifosgeno, a fin de obtener un producto de fórmula (III):



- 15 en la cual R_1 , R'_1 , R_2 y R'_2 tienen el significado arriba indicado, que se hace reaccionar con un producto de fórmula (IV):



- 20 en la cual R_3 tiene el significado arriba indicado,

para obtener el producto deseado de la fórmula (I), en la cual R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 y R_3 tienen el significado arriba indicado, que puede salificarse opcionalmente a fin de obtener la sal del mismo y, en caso deseado, someterse a una reacción de resolución para resolver las formas racémicas a fin de obtener las formas isómeras requeridas de la misma. Se apreciará que en este y otros procesos descritos más adelante en esta memoria, se considera que Y es oxígeno, pero pueden emplearse compuestos apropiados en los cuales Y es azufre.

En el proceso anterior, se prefiere que:

- 30 - el compuesto de fórmula (II) se haga reaccionar con trifosgeno en un disolvente orgánico anhidro tal como diclorometano;
 - el compuesto de fórmula (III) se haga reaccionar con el producto de fórmula (IV) en un disolvente orgánico anhidro tal como diclorometano.

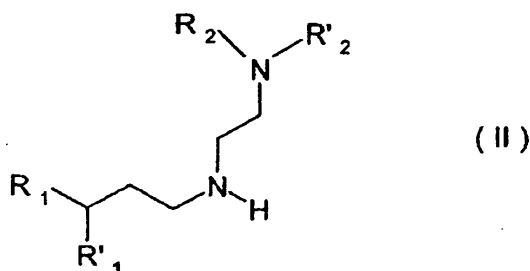
- 35 Se proporciona adicionalmente un proceso para preparación de productos de fórmula (I), y las sales y/o isómeros de los mismos, caracterizado porque un compuesto de fórmula (IV)



- 40 en la que R_3 tiene el significado arriba indicado, se somete

- o bien a la acción de trifosgeno para obtener, como compuesto intermedio, un cloruro de carbamoilo que se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (II):

45



en la cual R_1 , R'_1 , R_2 y R'_2 tienen el significado arriba indicado,

- 5 - o a la acción de carbonil-diimidazol, y luego a la acción de un compuesto de la fórmula (II) anterior,

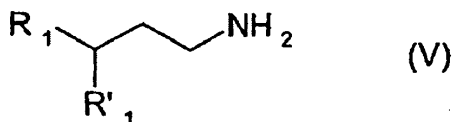
para obtener el producto deseado de fórmula (I), en la cual R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 , y R_3 tienen el significado arriba indicado, que puede salificarse opcionalmente a fin de obtener la sal del mismo y, en caso deseado, someterse a una reacción de resolución para resolver las formas racémicas a fin de obtener las formas isómeras requeridas del mismo.

El proceso anterior se caracteriza preferiblemente porque:

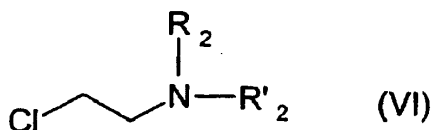
15 - el producto de fórmula (IV) se hace reaccionar con trifosgeno en un disolvente orgánico anhidro tal como diclorometano en presencia de una amina tal como trietilamina o diisopropilamina para obtener como compuesto intermedio un cloruro de carbamoilo que se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (II) en un disolvente orgánico anhidro tal como diclorometano,

20 - el producto de fórmula (IV) se hace reaccionar con carbonil-diimidazol en un disolvente orgánico anhidro tal como diclorometano.

Se proporciona adicionalmente un proceso para preparar productos de fórmula (II), como se ha definido arriba, caracterizado porque un compuesto de fórmula (V):

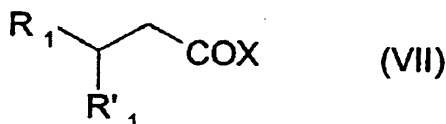


en la cual R_1 y R'_1 tienen el significado arriba indicado, se somete a la acción de un producto de fórmula (VI):

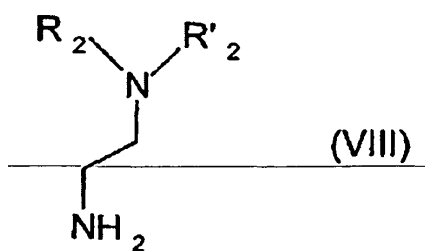


en la cual R_2 y R'_2 tienen el significado arriba indicado, para obtener el producto deseado de fórmula (II) en la cual R_1 , R'_1 , R_2 y R'_2 tienen el significado arriba indicado.

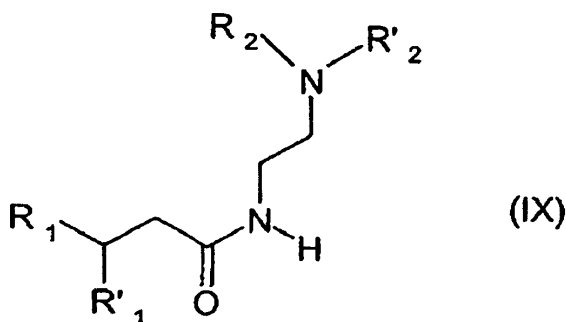
Se proporciona adicionalmente un proceso para preparación de los compuestos de fórmula (II), como se ha definido arriba, caracterizado porque un compuesto de fórmula (VII):



en la cual R_1 y R'_1 tienen explicado arriba indicado y X representa un radical hidroxilo o un átomo de cloro, se somete a la acción de un compuesto de fórmula (VIII):



en la cual R_2 y R'_2 tienen el significado arriba indicado, en presencia de un disolvente orgánico inerte para obtener un producto de fórmula (IX):



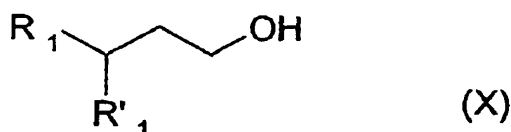
en la cual R_1 , R'_1 , R_2 y R'_2 tienen el significado arriba indicado, y a continuación el producto de fórmula (IX) así obtenido se reduce a fin de obtener el producto deseado de fórmula (II) en la cual R_1 , R'_1 , R_2 y R'_2 tienen el significado arriba indicado.

El proceso anterior, y para preparar las sales y/o isómeros de las mismas, se caracteriza preferiblemente porque:

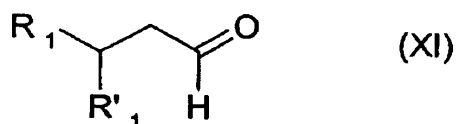
- el compuesto de fórmula (VII) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (VIII) en un disolvente orgánico anhidro tal como diclorometano,

- el producto de fórmula (IX) se reduce utilizando LiAlH_4 opcionalmente con adición de AlCl_3 en un disolvente orgánico anhidro tal como tetrahidrofurano o dietil-éter.

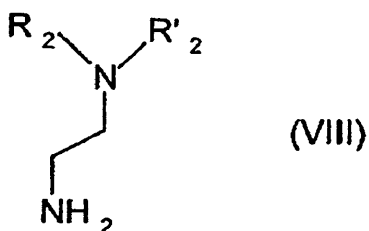
Se proporciona adicionalmente un proceso para preparar los productos de fórmula (II), como se ha definido arriba, caracterizado porque un compuesto de fórmula (X):



en la cual R_1 y R'_1 tienen el significado arriba indicado, se somete a oxidación a fin de obtener un compuesto de fórmula (XI):



en la cual R_1 y R'_1 tienen el significado arriba indicado, y luego a la acción de un compuesto de fórmula (VIII), para una etapa de aminación reductora en presencia de un agente reductor tal como NaBH_3CN :



en la cual R_2 y R'_2 tienen el significado arriba indicado, en presencia de un disolvente orgánico inerte, a fin de obtener el producto deseado de fórmula (II) en la cual R_1 , R'_1 , R_2 y R'_2 tienen el significado arriba indicado.

La presente invención proporciona adicionalmente el uso de compuestos como se definen en cualquiera de las reivindicaciones que se acompañan en terapia.

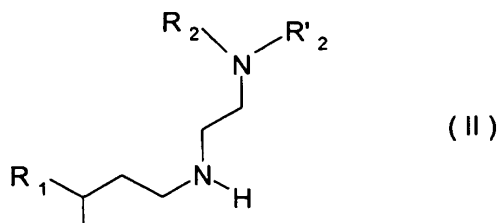
Se proporciona adicionalmente una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones que se acompañan.

Se proporciona además el uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones que se acompañan en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos ligados a un comportamiento fisiológico anormal de receptores de iones inorgánicos y en particular del receptor de calcio. Preferiblemente, el receptor de calcio se expresa en el paratiroides, el tiroides, las células óseas, las células renales, el pulmón, el cerebro, la glándula hipófisis, el hipotálamo, las células gastrointestinales, las células pancreáticas, las células de la piel, las células del sistema nervioso central o periférico y/o las células musculares lisas.

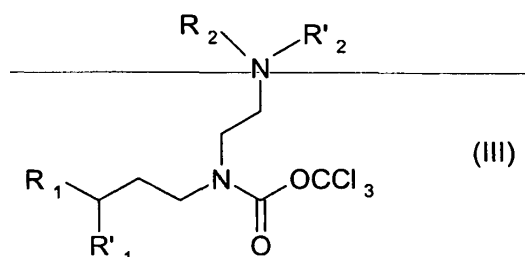
La presente invención proporciona además el uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones que se acompañan en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de: cánceres, en particular del paratiroides y el tracto digestivo; enfermedades neurodegenerativas; enfermedades de los huesos y el metabolismo articular, en particular osteoporosis, osteopenia y enfermedad de Paget, artritis reumatoide y osteoartritis; homeostasis anormal del calcio; hiperplasia y adenoma paratiroideo; malabsorción intestinal; litiasis biliar y litiasis renal; hiperparatiroidismo, preferiblemente en los casos en que dicho hiperparatiroidismo se observa en el evento de insuficiencia renal; reducción del nivel de calcio ionizado en suero durante el tratamiento de la hipercalcemia, y enfermedades cardiovasculares y más particularmente hipertensión.

La presente invención se refiere en particular a los productos de fórmula (I), y especialmente a aquellos compuestos ilustrados en los Ejemplos 1 a 88 que se acompañan más adelante en esta memoria.

La presente edición se refiere adicionalmente al proceso para preparación de productos de fórmula (I), como se han definido arriba, y las sales y/o isómeros de los mismos, caracterizándose el proceso porque un compuesto de fórmula (II):



en la cual R_1 , R'_1 , R_2 y R'_2 tienen el significado arriba indicado, se somete a la acción de trifosgeno, a fin de obtener un producto de fórmula (III):



en la cual R_1 , R'_1 , R_2 y R'_2 tienen el significado arriba indicado, que se hace reaccionar con un producto de fórmula (IV):



en la cual R_3 tiene el significado arriba indicado,

- 10 para obtener el producto deseado de fórmula (I) en la cual R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 y R_3 tienen el significado arriba indicado, que puede salificarse opcionalmente a fin de obtener la sal del mismo y, si se desea, someterse a una reacción de resolución para resolver las formas racémicas a fin de obtener las formas isómeras requeridas del mismo.

- 15 Para preparar un producto de fórmula (I) en la cual un sustituyente en el grupo R_3 tiene, por ejemplo, un grupo carboxi libre, se prepara inicialmente un éster de dicho producto de fórmula (I) en el cual este grupo carboxi está protegido, y a continuación se saponifica dicho éster a fin de obtener el ácido correspondiente de fórmula (I) que puede salificarse opcionalmente.

- 20 En las condiciones preferidas para realización de la invención, el proceso para preparación de los productos de fórmula (I) se caracteriza porque:

- el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con trifosgeno en un disolvente orgánico anhidro tal como diclorometano;

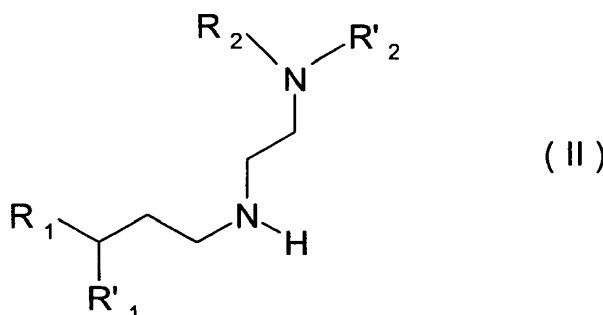
- 25 - el compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con el producto de fórmula (IV) en un disolvente orgánico anhidro tal como diclorometano.

De acuerdo con una variación del proceso para preparación de productos de fórmula (I), como se ha definido arriba, estos productos pueden prepararse por un proceso que se caracteriza porque un producto de fórmula (IV):



en la cual R_3 tiene el significado arriba indicado, se somete

- 35 - o bien a la acción de trifosgeno para obtener, como compuesto intermedio, un cloruro de carbamoilo que se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (II):



- 40 en la cual R_1 , R'_1 , R_2 y R'_2 tienen el significado arriba indicado,

- o a la acción de carbonil-diimidazol, y luego a un compuesto de la fórmula (II) anterior,

para obtener el producto deseado de fórmula (I), en la cual R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 y R_3 tienen el significado arriba

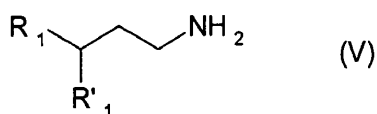
indicado, que puede salificarse opcionalmente a fin de obtener la sal del mismo y, en caso deseado, someterse a una reacción de resolución para resolver las formas racémicas a fin de obtener las formas isómeras requeridas del mismo.

5 En las condiciones preferidas para realización de la invención, este proceso se caracteriza porque:

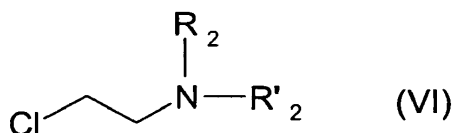
- el producto de fórmula (IV) se hace reaccionar con trifosgeno en un disolvente orgánico anhidro tal como diclorometano en presencia de una amina tal como trietilamina o diisopropil-etilamina a fin de obtener como compuesto intermedio un cloruro de carbamoilo que se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (II) en un disolvente orgánico anhidro tal como diclorometano,

- el producto de fórmula (IV) se hace reaccionar con el carbonil-diimidazol en un disolvente orgánico anhidro tal como diclorometano.

15 De acuerdo con invención, los productos de fórmula (II) pueden prepararse por un proceso que se caracteriza porque un compuesto de fórmula (V):



20 en la cual R_1 y R'_1 tienen el significado arriba indicado se somete a la acción de un producto de fórmula (VI):

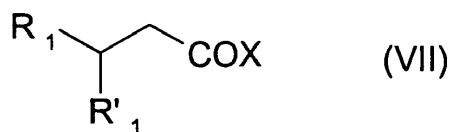


25 en la cual R_2 y R'_2 tienen el significado arriba indicado, para obtener el producto deseado de fórmula (II) en la cual R_1 , R'_1 , R_2 y R'_2 tienen el significado arriba indicado.

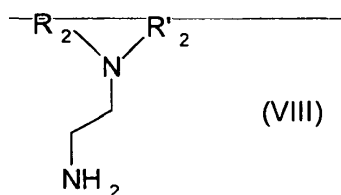
En las condiciones preferidas para realización de la invención, este proceso para preparación de productos de fórmula (II) se caracteriza porque:

30 - el compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar con el producto de fórmula (VI) a reflujo de la mixtura en presencia de acetonitrilo, trietilamina y carbonato de potasio.

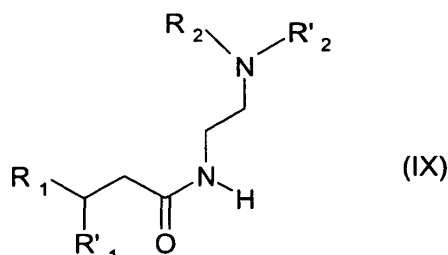
Los productos de fórmula (II) se pueden preparar finalmente por un proceso que se caracteriza porque un compuesto de fórmula (VII):



40 en la cual R_1 y R'_1 tienen el significado arriba indicado y X representa un radical hidroxilo o un átomo de cloro, se somete a la acción de un compuesto de fórmula (VIII):



45 en la cual R_2 y R'_2 tienen el significado arriba indicado, en presencia de un disolvente orgánico inerte para obtener un producto de fórmula (IX):



en la cual R_1 , R'_1 , R_2 y R'_2 tienen el significado arriba indicado, y el producto de fórmula (IX) así obtenido se reduce luego a fin de obtener el producto deseado de fórmula (II) en la cual R_1 , R'_1 , R_2 y R'_2 tienen el significado arriba indicado.

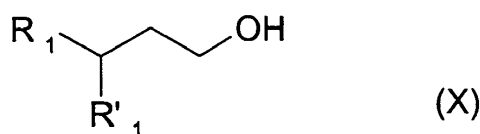
Los compuestos de fórmula (I) en la que Y es azufre se pueden preparar de un manera similar a la utilizada para obtener los compuestos en los que Y es oxígeno en el método F, reemplazando carbonil-diimidazol con carbonil-tiodiimidazol.

En las condiciones preferidas para realización de la invención, este proceso para preparación de productos de fórmula (II) se caracteriza porque:

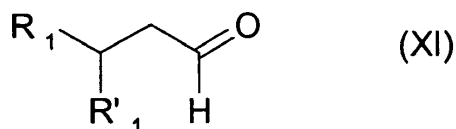
- el compuesto de fórmula (VII) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (VIII) en un disolvente orgánico anhidro tal como diclorometano,

- el producto de fórmula (IX) se reduce utilizando LiAlH_4 y opcionalmente con adición de AlCl_3 en un disolvente orgánico anhidro tal como tetrahidrofurano o dietil-éter.

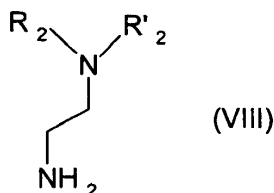
La invención se refiere finalmente a un proceso para preparación de los productos de fórmula (II), como se ha definido arriba, caracterizado porque se somete a oxidación un compuesto de fórmula (X):



en la cual R_1 y R'_1 tienen el significado arriba indicado para obtener un compuesto de fórmula (XI):



en la cual R_1 y R'_1 tienen el significado arriba indicado, y luego a la acción de un compuesto de fórmula (VIII), para una etapa de aminación reductora en presencia de un agente reductor tal como NaBH_3CN :



en la cual R_2 y R'_2 tienen el significado arriba indicado, en presencia de un disolvente orgánico inerte, a fin de obtener el producto deseado de fórmula (II) en la cual R_1 , R'_1 , R_2 y R'_2 tienen el significado arriba indicado.

Los productos arriba descritos pueden, si se desea, someterse a reacciones de salificación, utilizando por ejemplo un ácido inorgánico u orgánico o una base inorgánica u orgánica, por métodos convencionales conocidos por la persona experta en la técnica.

Las formas ópticamente activas posibles de los productos arriba descritos se pueden preparar por resolución de las

formas racémicas por métodos convencionales conocidos por la persona experta en la técnica.

Ilustraciones de reacciones del tipo arriba definido se dan en la preparación de los ejemplos descritos más adelante en esta memoria.

5 Los productos de fórmula (I) como se ha definido arriba y sus sales de adición con ácidos o bases tienen propiedades farmacológicas beneficiosas.

10 Los productos de la presente invención pueden actuar así sobre un receptor de iones inorgánicos, y en particular el receptor de calcio, y modular así una o más actividades de un receptor de iones inorgánicos tal como, en particular, el receptor de calcio.

15 Productos de la presente solicitud que actúan sobre los receptores de calcio pueden utilizarse así, en particular, para el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos relacionados con el comportamiento fisiológico anormal de los receptores de iones inorgánicos y, en particular, de los receptores de calcio tales como receptores

20 membranales de calcio capaces de fijar calcio extracelular (receptor sensible al calcio, CaSR). Los productos de la presente invención como se ha definido arriba son capaces de modular la actividad del receptor de calcio. Los productos de la presente invención pueden actuar por tanto como agonistas o antagonistas del receptor de calcio.

25 En su porción extracelular, el receptor de calcio es un receptor de afinidad baja que es estimulado por concentraciones milimolares de agonistas. Adicionalmente, este receptor es activado por algunos metales divalentes (magnesio) o metales trivalentes (gadolinio, lantano, etc.) o bien por compuestos policatiónicos tales como neomicina o espermina.

Nuevos compuestos que actúan sobre la porción transmembranal del receptor han sido identificados por la compañía NPS (patente US 6.031.003) y permiten modular alostéricamente el receptor de calcio.

30 El receptor de calcio se expresa en diversos tipos de células y puede tener diferente actividad en estos diferentes sitios celulares. El mismo se expresa más particularmente en la glándula paratiroides, los riñones, el tiroides y sistema nervioso y también en numerosos otros tejidos. La distribución del receptor de calcio en los tejidos se describe a modo de ejemplo en las publicaciones de P. Urena (Nephrologie, 2002, 23, 151-164) o de E. Brown y R. J. MacLeod (Physiological Reviews, 2001, 81, 239-296).

35 El receptor de calcio se expresa así en las células óseas, en particular los osteoclastos, pero también los osteoblastos, osteocitos, células de la médula ósea y condrocitos, además de las células paratiroides y tiroideas.

40 El mismo se expresa también en las células renales (glomérulos, canal distal, canal proximal, conducto colector, y rama ascendente del asa de Henle y las células mesangiales en particular), así como en las células gastrointestinales (células G, células del intestino delgado y del colon), células pancreáticas (islotos de Langerhans, células acinares, células ductales), células de la piel (queratinocitos y células dérmicas), células de los ojos, fibroblastos, citotrofoblastos de la placenta, células mamarias, células lisas de la musculatura vascular, células ováricas epiteliales, células mamarias, hepatocitos, adipocitos, células del sistema nervioso central o periférico tales como las de la glándula hipófisis, el hipotálamo, las neuronas o las terminaciones nerviosas, o bien las células de linajes sanguíneos (médula ósea, monocitos circulantes, plaquetas). En fecha más reciente, el receptor ha sido

50 identificado también en la región del corazón. Algunos de estos tejidos están enlazados más directamente con la homeostasis del ion inorgánico (y más particularmente del ion calcio) tales como las células paratiroides, las células renales, las células C, las células óseas o incluso las células de la placenta. Otras células que expresan el receptor de calcio no están implicadas directamente en la homeostasis sistémica del calcio, tales como las células del sistema nervioso central, las células del sistema gastrointestinal (esófago, estómago, colon, intestino delgado), los queratinocitos y las células pancreáticas.

55 El objeto de la presente invención es utilizar compuestos que actúan sobre el receptor de iones inorgánicos y permitir el tratamiento de una enfermedad en un paciente por modulación de una o más actividades de este receptor de iones inorgánicos, en particular el receptor de calcio, cualquiera que sea el tejido en el que se exprese este receptor. Las propiedades farmacológicas de estos compuestos pueden variar notablemente, dependiendo del tipo de célula y el órgano de que se trate.

60 El receptor de calcio expresado en las células paratiroides tiene el efecto de regular la secreción de PTH en respuesta a la concentración de calcio extracelular.

Así pues, los productos de la presente invención pueden estar dotados más particularmente de propiedades reguladoras de los niveles de PTH en suero y Ca^{++} extracelular. Los productos de la presente invención pueden poseer más particularmente propiedades agonistas hacia el receptor de calcio y podrían utilizarse por tanto, en particular, para participar en una reducción de los niveles séricos de la parathormona conocida como PTH: estos productos podrían ser particularmente útiles, por tanto, para el tratamiento de enfermedades tales como el hiperparatiroidismo. Análogamente, con estos compuestos pueden tratarse anomalías en la homeostasis del calcio, en particular la hipercalcemia. Todavía en la región del paratiroides, los compuestos de fórmula (I) como se han definido, pueden tratar la hiperplasia y el adenoma paratiroideo.

Algunos productos de fórmula (I) como se ha definido arriba podrían tener propiedades que permitan que los mismos reduzcan la resorción ósea que depende directamente de la fluctuación de los niveles circulantes de PTH: estos productos podrían ser útiles, en particular, para el tratamiento de enfermedades tales como osteoporosis, osteopenia, enfermedad de Paget y para la reconstrucción de las fracturas. Los mismos pueden tratar también la poliartritis y la osteoartritis.

En lo que concierne a la digestión, los productos de la presente invención pueden tratar también trastornos motores (tales como diarrea o estreñimiento), trastornos digestivos funcionales, enfermedades ulcerosas, sarcoidosis, poliposis adenomatosa familiar o pólipos del intestino y el colon, cáncer de colon y malabsorción intestinal.

La presencia del receptor de calcio en diversas células del sistema nervioso (en particular la glándula hipófisis y el hipotálamo) indica que los productos de la presente invención pueden ser útiles por tanto para el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos tales como, en particular: síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (ADH), convulsiones, derrame cerebral, traumatismo craneal, enfermedades de la médula espinal, enfermedades neurodegenerativas (tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, y la corea de Huntington), demencia, migraña, hipoxia cerebral, anomalías en la secreción de la hormona del crecimiento, enfermedades psiquiátricas (tales como depresión, ansiedad, trastorno de comportamiento obsesivo, esquizofrenia, estrés postraumático y síndrome neuroléptico maligno).

Los productos de fórmula (I) de la presente invención pueden poseer también las propiedades terapéuticas siguientes: trombopenia, hipo- o hiper-coagulabilidad plaquetaria, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, prevención o atenuación de la toxicidad renal de los aminósidos, litiasis renal, insuficiencia pancreática, diabetes, psoriasis, adenoma y cáncer de mama, cirrosis, litiasis biliar y obesidad.

Estas propiedades justifican la aplicación de los mismos en terapia, y la invención se refiere más particularmente, como medicamentos, a los productos de fórmula (I) como se ha definido arriba, encontrándose dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, y a las sales de adición farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y orgánicos o bases inorgánicas u orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

Los productos de fórmula (I) como se ha definido arriba pueden utilizarse muy particularmente en el tratamiento de enfermedades que precisan control de los niveles de la hormona PTH en el plasma.

Los productos de fórmula (I) como se ha definido arriba pueden utilizarse muy particularmente en el tratamiento de la hipercalcemia o el hiperparatiroidismo. Tales productos serán muy útiles particularmente para el tratamiento o la prevención del hiperparatiroidismo.

La invención se refiere más particularmente, a modo de medicamentos, a los productos de fórmula (I) que corresponden a la fórmula (I) como se ha definido arriba.

La invención se refiere muy particularmente, a modo de medicamentos, a los productos descritos como ejemplos que ilustran la presente invención en la sección experimental más adelante.

La presente invención se refiere también más particularmente, a modo de medicamentos, a los productos de fórmula (I) como se define anteriormente, que corresponden a los productos de los ejemplos un a 70 descrito más adelante en esta memoria en la sección experimental.

Los productos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar a animales, preferiblemente a mamíferos y, en particular, a humanos, como medicamentos terapéuticos o profilácticos.

Los mismos se pueden administrar como tales o en una mixtura con uno o más compuestos distintos de fórmula (I) o bien en la forma de una composición farmacéutica que contiene como el compuesto activo una dosis eficaz de al menos un producto de fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y excipientes y/o aditivos comunes,

farmacéuticamente inertes.

Estas composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vías bucal, enteral o parenteral o tópica a la piel y las membranas mucosas, o por inyección intravenosa o intramuscular.

5 Así pues, los medicamentos se pueden administrar por vía oral, por ejemplo en la forma de píldoras, tabletas, tabletas recubiertas, tabletas con recubrimiento de película, gránulos, cápsulas duras y blandas, soluciones, jarabes, emulsiones, suspensiones o mixturas de aerosoles.

10 Los medicamentos se pueden administrar sin embargo eficazmente por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones o infusiones inyectables, microcápsulas o implantes, por vía percutánea, por ejemplo en la forma de un ungüento, soluciones, pigmentos o colorantes, por vía transdérmica (parches) o por otros métodos, por ejemplo en forma de un aerosol o pulverización nasal.

15 Los medicamentos de acuerdo con la presente invención pueden ponerse por tanto en la forma de composiciones farmacéuticas que contienen uno o más productos de fórmula (I) como se ha definido arriba.

Las composiciones farmacéuticas de este tipo pueden constituir por tanto la forma en la que los productos de fórmula (I) como se ha definido arriba se utilizan en la aplicación terapéutica de los mismos.

20 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se preparan por métodos convencionales, añadiéndose excipientes orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente inertes a los compuestos de fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 Estas composiciones pueden ser por tanto sólidas o líquidas y pueden presentar todas las formas farmacéuticas empleados comúnmente en medicina humana, por ejemplo, tabletas o grageas simples, píldoras, tabletas ordinarias, cápsulas duras, gotitas, gránulos, preparaciones inyectables, ungüentos, cremas o geles; preparadas todas ellas por métodos convencionales.

30 Pueden utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales, por ejemplo, para producción de píldoras, tabletas, tabletas recubiertas y cápsulas de gelatina dura.

Soportes adecuados para cápsulas de gelatina blanda o supositorios incluyen, por ejemplo, grasas, ceras semisólidas o de polioles líquidos y aceites naturales o modificados, etc. Vehículos apropiados para la preparación de soluciones, por ejemplo soluciones inyectables, emulsiones o jarabes incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, glicerol, polioles, sacarosa, azúcares invertidos, glucosa, aceites vegetales, etc. Soportes adecuados para microcápsulas o implantes incluyen, por ejemplo, copolímeros de ácido glioxílico y de ácido láctico. Las preparaciones farmacéuticas contienen normalmente desde 0,5% a 90% en peso de productos de fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables.

40 El principio activo puede incorporarse en excipientes que se utilizan normalmente en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no acuosos, grasas de origen animal o vegetal, derivados de parafina, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes y conservantes.

45 Además de los principios activos y excipientes, las composiciones farmacéuticas pueden contener aditivos tales como, por ejemplo, diluyentes, agentes desintegrantes, aglomerantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizadores, emulsionantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes o agentes aromatizantes, espesantes, tampones y disolventes o solubilizadores o agentes retardantes así como sales para modificar la presión osmótica, agentes de recubrimiento o antioxidantes.

50 Aquéllas pueden contener también dos o más productos de fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables como se han definido arriba. Por otra parte, además de al menos uno o más productos de fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, aquéllas pueden contener al menos uno o más principios activos diferentes que se pueden utilizar terapéutica o profilácticamente.

Las composiciones farmacéuticas de este tipo contienen como compuesto activo una dosis eficaz de al menos un producto de fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables así como uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente uno o más aditivos convencionales.

60 La presente invención se extiende por tanto a composiciones farmacéuticas que contienen al menos uno de los medicamentos como se han definido arriba como ingrediente activo.

Cuando se utilizan los productos de fórmula (I), las dosis pueden variar dentro de límites amplios y deben fijarse en función de la persona a tratar. Esto depende, por ejemplo, del compuesto empleado o de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a tratar y/o de si la condición es grave o crónica o si se está empleando un tratamiento profiláctico.

- 5 Las composiciones farmacéuticas contienen normalmente de 0,2 a 500 mg, preferiblemente de 1 a 200 g de compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 En el caso de administración oral, la dosis diaria varía generalmente desde 0,05 a 10 mg/kg y preferiblemente de 0,1 a 8 mg/kg, en particular de 0,1 a 6 mg/kg. Para un adulto, por ejemplo, podría considerarse una dosis diaria que variase de 5 a 500 mg.

En el caso de administración intravenosa, la dosis diaria varía aproximadamente de 0,05 a 6 mg/kg y preferiblemente de 0,1 a 5 mg/kg.

- 15 La dosis diaria puede dividirse en una pluralidad de porciones, por ejemplo 2, 3 o 4 porciones, en particular si debe administrarse una gran cantidad de ingrediente activo. Posiblemente, puede ser necesario administrar las diversas dosis de una manera creciente o decreciente, dependiendo del comportamiento en un caso individual. Con indiferencia del uso de los productos de fórmula (I) como se ha definido arriba como medicamentos, puede contemplarse también su uso como vehículo o soporte para compuestos activos a fin de transportar dichos compuestos activos específicamente a un sitio de acción determinado (direccionamiento de dianas, véase Targeted Drug Delivery, R. C. Juliano, Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 100, Ed. Bom, G. V. R. *et al*, Springer Verlag). Los compuestos activos que pueden ser transportados son, en particular, los utilizados para el tratamiento o la prevención de las enfermedades arriba mencionadas.

- 25 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención que contienen así los productos de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones que se acompañan y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse por tanto, en particular, para el tratamiento o la prevención de enfermedades que requieren la administración de productos que son agonistas o antagonistas de receptores de iones inorgánicos tales como, en particular, los receptores de calcio.

30 De acuerdo con la anterior, la presente invención se refiere, en particular, al uso de los productos de fórmula (I) como se ha definido arriba y/o sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos relacionados con el comportamiento fisiológico anormal de los receptores de iones inorgánicos y en particular de los receptores de calcio.

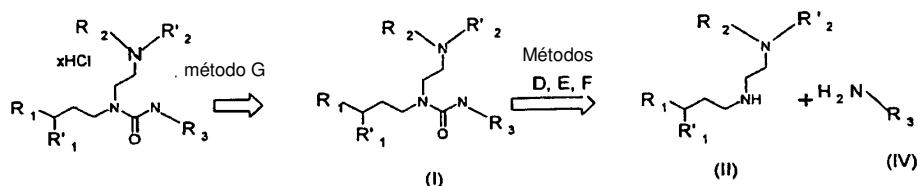
35 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden utilizarse por tanto como medicamentos para las aplicaciones terapéuticas arriba mencionadas.

40 La sección experimental que sigue proporciona ejemplos de preparación de productos de fórmula (I). Estos ejemplos ilustran la invención sin limitarla.

Como se menciona más adelante, los productos pueden obtenerse por varias vías:

Esquema general:

45

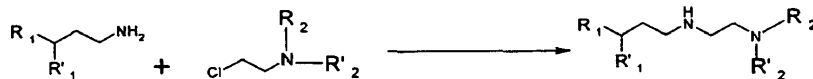
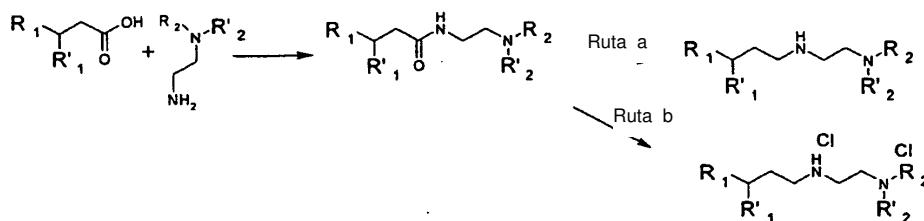
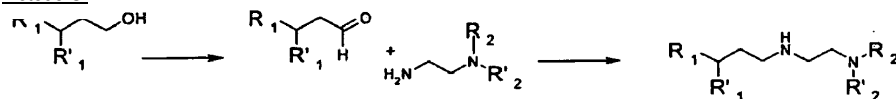


3 métodos de síntesis
diferentes:
Métodos A, B, C

comercial o
sintetizado
Métodos 1 a 5

Preparación de la amina de fórmula (II):

La misma puede obtenerse por uno de los tres métodos de síntesis descritos a continuación:

Método A:Método B:Método C:

La preparación de 3,3-difenil-propil)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina de fórmula (II) por los métodos A, B y C se describirá a continuación a modo de ejemplo:

Método A: AlquilaciónPreparación de 3,3-(difenil-propil)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina:

Se introducen sucesivamente 35 g (165,6 mmoles) de amina primaria, 700 ml de acetonitrilo, 6,2 g (33,1 mmoles) de N-(2-cloroetil)morfolina en forma de hidrocloreto, 4,62 ml (33,1 mmoles) de trietilamina y 9,16 g (66,24 mmoles) de carbonato de potasio en un matraz que se encuentra en atmósfera de argón y coronado por un refrigerante. El medio de reacción se calienta a reflujo durante 5 días. El acetonitrilo se elimina en un evaporador rotativo y la mixtura se recoge en agua y diclorometano. La fase acuosa se extrae con diclorometano, se combinan a continuación las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de NaCl y se seca sobre MgSO₄. Después de evaporación, se obtiene una mixtura del producto deseado y la amina primaria introducida en gran exceso.

La purificación del producto bruto de reacción por cromatografía flash sobre gel de sílice (gradiente de elución: heptano 100%, CH₂Cl₂ 100% y luego CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 98/2/0,1 a 90/10/0,1) conduce a 7,18 g de amina secundaria (rendimiento = 67%).

Método B: Acoplamiento y reducción del péptidoPreparación de N-(2-morfolin-4-il-etil)-3,3-difenil-propionamida:

Se disuelven 25 g (0,11 mmoles, 1 eq.) de ácido 3,3-difenil-propanoico en 75 ml de CH₂Cl₂ bajo Ar. Se añaden 16,42 g (0,12 mmoles, 1,1 eq.) de HOBt y 23,30 g (0,12 mmoles, 1,1 eq) de EDC.HCl. La solución se agita durante 45 min a la temperatura ambiente y se añaden luego gota a gota 16 ml (0,12 mmoles, 1,1 eq) de 4-(2-aminoetil)-morfolina. La solución se agita durante 1 hora y 30 m a la temperatura ambiente y el color de la mixtura cambia de amarillo a anaranjado.

Se añade algo de HCl 0,1 M a la mixtura. La fase orgánica se lava 2 veces con HCl 0,1 M, 3 veces con una solución saturada de bicarbonato de sodio y una sola vez con salmuera. Se seca luego sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El sólido obtenido se recrystaliza en 40 ml de AcOEt. Se recupera un polvo blanco (32,43 g, rendimiento = 87%).

Preparación de 3,3-(difenil-propil)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina:

Ruta a: Reducción por LiAlH₄

Se disuelven 10 g (29,55 mmoles, 1 eq) de *N*-(2-morfolin-4-il-etil)-3,3-difenil-propionamida en una mezcla 4/1 de dietil-éter y THF bajo argón. Se añaden gota a gota 65 ml (35,45 mmoles, 2,2 eq) de LiAlH₄ 1 M en THF y la mezcla se calienta a reflujo (50 °C) durante 21 horas. Se añaden a la mezcla de reacción 4,9 ml de agua, 2,5 ml de NaOH acuoso al 15% y luego 12,3 ml más de agua. Se agita la mezcla durante 15 min, y la fase acuosa se extrae luego con CH₂Cl₂ después de adición de agua. La fase orgánica se lava subsiguientemente con agua y luego con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El producto bruto obtenido se filtra sobre sílice (eluyente: 9/1/0,1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) y se recupera una pasta amorfa (9,6 g, rendimiento = 100%).

Ruta b: Reducción por LiAlH₄/AlCl₃ (síntesis del producto)

Se añaden por lotes 27,6 g (0,21 moles, 0,5 eq) de AlCl₃ a una solución de 140 g (0,42 moles, 1,0 eq) de *N*-(2-morfolin-4-il-etil)-3,3-difenil-propionamida en 3,5 l de THF (adición ligeramente exotérmica) en una atmósfera inerte y a 0 °C en un matraz de 5 l. Una vez que el medio se ha vuelto homogéneo, se añaden todavía, a 0 °C, 23,6 g (0,62 moles, 1,5 eq) de LiAlH₄ en pequeños lotes a fin de que la temperatura no exceda de 5 °C (inicialmente una adición fuertemente exotérmica). La temperatura del medio de reacción se eleva luego progresivamente hasta reflujo del THF y se continúa el calentamiento durante 1 hora.

La mezcla se enfría luego a 0 °C y se añade cuidadosamente 1 l de agua (inicialmente gota a gota). Es importante observar las diluciones prescritas debido a que el medio se espesa notablemente durante esta hidrólisis. La suspensión resultante se filtra, y las sales se lavan con 2 l de acetato de etilo. La totalidad de los filtrados se pone en un reactor de 10 l y se decanta. La fase acuosa se extrae de nuevo con 2 l de acetato de etilo y las fracciones orgánicas se recogen, se lavan con 2 l de una solución acuosa saturada de NaCl y se concentran a presión reducida. El aceite así obtenido se recoge en 1 l de acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra hasta sequedad a presión reducida para llevar a la obtención de 130 g de un aceite amarillo.

La purificación se lleva a cabo durante la salificación, como sigue: se añaden 500 ml (1 mol, 2,5 eq) de una solución 2,5 M de ácido clorhídrico al aceite anterior y la mezcla se concentra a presión reducida. Se añaden 500 ml de etanol y se concentra de nuevo la mezcla. Esta última operación se lleva a cabo 3 veces más y la sal cristaliza durante este tratamiento. La última vez se concentra el etanol hasta una masa total de 480 g (correspondiente a 2 partes de etanol) y la suspensión obtenida se enfría a 0 °C, se filtra luego y se lava con 150 ml de etanol frío. Después de secado al vacío creado por una bomba de paletas, se obtienen 122 g (72%) de dihidrocloruro de (3,3-difenil-propil)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina en la forma de un sólido blanco cristalino.

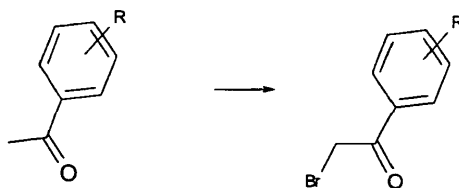
Método C: Oxidación a aldehído y aminación reductoraPreparación de 3,3-difenil-propionaldehído:

Se disuelven 4,69 ml (23,55 mmoles, 1 eq) de 3,3-difenil-1-propanol en 100 ml de CH₂Cl₂ bajo Ar. Se añaden 10,5 g (24,73 mmoles, 1,05 eq) de Peryodinano Dess Martin y la solución se agita durante 1 hora y 30 min a 0 °C. Se añaden 100 ml de hidróxido de sodio 2 M y 100 ml de CH₂Cl₂. Se lava la fase orgánica con hidróxido de sodio 2 M (2 veces), con agua (2 veces), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El producto bruto de reacción se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 5/1 heptano/AcOEt). Se recupera un aceite que cristaliza en forma de un producto blanco (4,76 g, rendimiento = 96%).

Preparación de 3,3-(difenil-propil)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina:

Se disuelven 200 mg (0,95 mmoles, 1 eq) de 3,3-difenil-propionaldehído en 2 ml de EtOH y se añaden al medio 187 µl (1,43 mmoles, 1,5 eq) de 4-(2-aminoetil)-morfolina bajo Ar. Una vez que se han añadido 20 mg (0,09 mmoles, 1 eq) de Pd/C al 10%, se pone la reacción bajo H₂, a la presión atmosférica, y se agita la mezcla durante 16 horas a la temperatura ambiente. Se separa el catalizador por filtración sobre Celita. Se añade una solución saturada de bicarbonato de sodio y la fase acuosa se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava subsiguientemente con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El producto de reacción crudo se somete a cromatografía sobre alúmina (eluyente: 1/1 heptano/CH₂Cl₂). (251 mg, rendimiento = 81%).

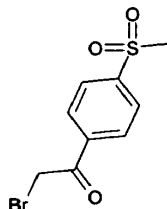
Síntesis general de aminotiazoles de fórmula (IV):**Primera etapa: Síntesis de bromocetonas**

**Método 1 (con reactivo soportado)**

Se disuelven 1,51 mmoles de acetofenona sustituida en 4 ml de THF en un matraz de 20 ml, y se añade luego 1,81 mmoles (1,2 eq) de bromo soportado sobre Amberlyst A 26 a la solución. Después de 6 horas de reacción, se añade 0,1 eq adicional de bromo soportado y se agita la mixtura luego durante 20 horas a la temperatura ambiente. La resina se filtra subsiguientemente y se lava después con THF, se evapora el filtrado para dar los productos brutos de reacción que se purifican por cromatografía flash sobre gel de sílice, o por recristalización.

- 2-Bromo-1-(4-metanosulfonil-fenil)-etanona (Método 1)

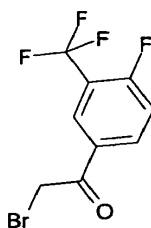
Se utilizó el método 1 anterior para preparar el producto arriba mencionado.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,20 (d, 2H, H aromático); 8,10 (d, 2H, H aromático); 4,48 (s, 2H, CH_2); 3,12 (s, 3H, CH_3),
MS: 277,4⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺
 R_f = 0,14 (sílice, 2/1 hept/AcOEt)

- 2-Bromo-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etanona (Método 1)

Se utilizó el método 1 anterior para preparar el producto arriba mencionado.



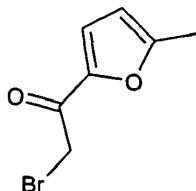
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,30 (d ancho, 1H, H aromático), 8,22 (m, 1H, H aromático), 7,38 (t, 1H, H aromático), 4,43 (s, 3H, CH_2),
 R_f = 0,56 (sílice, 2/1 hept/AcOEt)

Método 2 (en solución)

Se diluyen 16,11 mmoles de acetofenona sustituida en 30 ml de THF anhidro. Se añaden progresivamente 16,11 mmoles de tribromuro de feniltrimetilamonio. Se agita la mixtura durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se añade agua como la fase acuosa (pH = 2-3) que se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. Los productos se purifican por cromatografía flash sobre gel de sílice.

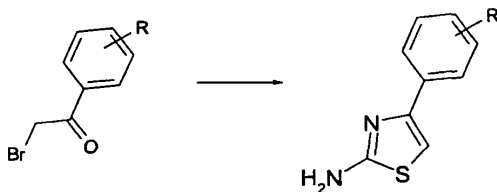
- 2-Bromo-1-(5-metil-furan-2-il)-etanona (Método 2):

Se utilizó el método 1 anterior para preparar el producto arriba mencionado.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,27 (d, 1H, H_{furan}), 6,24 (d, 1H, H_{furan}), 4,28 (s, 2H, CH_2), 2,44 (s, 3H, CH_3)
 MS: 203,02 $^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
 Rf = 0,69 (sílice, CH_2Cl_2 100%)

2ª etapa: Síntesis de arilaminotiazoles de fórmulas (IV) a partir de bromoacetonas:

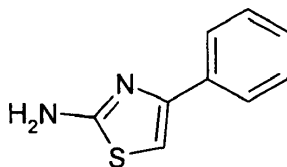


Método 3

Se disuelven 1,00 mmoles de 2-bromo-acetofenona sustituida en 5 ml de tolueno. Se añaden 1,11 mmoles de tiocianato de potasio, 2,23 mmoles de acetato de amonio y 1,60 mmoles de ácido acético. La suspensión se agita durante 6 horas a 100°C. Se concentra el medio y se recoge en diclorometano. Se añade una solución acuosa 1 N de NaOH. La fase acuosa básica se extrae con diclorometano. Se acidifica la fase acuosa y la fase orgánica se extrae con HCl 2 N. Se recupera la fase acuosa, se basifica luego con NaOH concentrado y se extrae finalmente con diclorometano. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , y se concentra luego (rendimiento = 85%).

2-Amino-4-feniltiazol (Método 3)

Se utilizó el método 3 anterior para preparar el producto arriba mencionado.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,80 (d, 2H, H aromático), 7,42 (t, 2H, H aromático), 7,32 (t, 1H, H aromático), 6,75 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazol}}$), 5,50-5,10 (m, 2H, NH_2)
 Rf: 0,30 (sílice, heptano/AcOEt 1/1)
 MS: 177,02 $^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 218,06 $^+$ ($\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$) $^+$

Método 4

Se introducen 1 eq de 2-bromoacetona sustituida, 1 eq de tiourea y luego 2 ml de EtOH en un tubo de 2-5 ml adecuado para microondas (Personal Chemistry). La solución se agita previamente durante 15 s en el aparato a la temperatura ambiente y se calienta luego durante 4 min a 170°C. Se evalúa el progreso de la reacción por TLC y LC-MS. Después de hidrólisis con agua y NaHCO_3 (a pH = 9-10), la fase acuosa se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas se lavan con una solución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran. El análisis

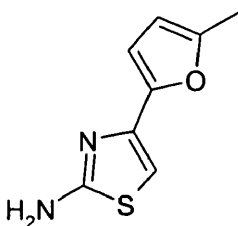
del producto bruto (^1H NMR, LC-MS) demuestra que no es necesaria purificación. Los amino-tiazoles sustituidos obtenidos se utilizan directamente en reacciones de síntesis de urea.

Método 5

Se disuelve 1 eq de 2-bromoacetofenona sustituida en etanol con 1 eq de tiourea. La solución se agita a reflujo durante 2 horas antes de neutralización con H_2O . Después de evaporación del etanol, la fase acuosa se basicifica con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 ($\text{pH} = 9$) y se extrae luego con AcOEt . Las fases orgánicas recogidas se lavan con una solución saturada de NaCl , se seca sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran. El análisis del producto bruto (^1H NMR, LC-MS) demuestra que no es necesaria purificación.

- 4-(5-Metil-furan-2-il)-tiazol-2-ilamina (Método 4)

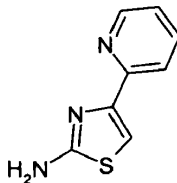
Se utilizó el método 4 anterior para preparar el producto arriba mencionado.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6,62 (s, 1H, H_{tiazol}), 6,51 (d, 1H, H_{furan}), 6,03 (d, 1H, H_{furan}), 5,20-5,08 (m, 2H, NH_2), 2,36 (s, 3H, CH_3)
MS: 181,06 ($\text{M}+\text{H}^+$)
Rf: 0,20 (sílice, heptano/ AcOEt 1/1)

- 4-Piridin-2-il-tiazol-2-ilamina (Método 4)

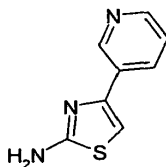
Se utilizó el método 4 anterior para preparar el producto arriba mencionado.



^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,52 (m, 1H, H aromático), 7,80 (m, 2H, H aromático), 7,25 (m, 2H, H aromático, H_{tiazol}), 7,10 (s ancho, 2H, NH_2)
MS: 178⁺ ($\text{M}+\text{H}^+$)
Rf= 0,20 (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5)

- 4-Piridin-3-il-tiazol-2-ilamina (Método 4 ó 5)

Se utilizó el método 4 anterior para preparar el producto arriba mencionado.



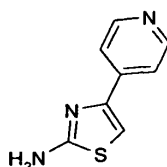
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,00 (d, 1H, H aromático), 8,46 (dd, 1H, H aromático), 8,10 (dt, 1H, H aromático), 7,38 (dd, 1H, H aromático), 7,20 (s, 1H, H_{tiazol}), 7,16 (s ancho, 2H, NH₂)

MS: 178⁺ (M+H)⁺

R_f = 0,15 (sílice, CH₂Cl₂/MeOH 98/2)

- 4-Piridin-4-il-tiazol-2-ilamina (Método 4)

Se utilizó el método 4 anterior para preparar el producto arriba mencionado.



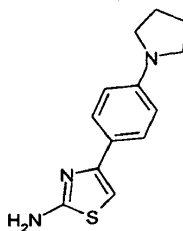
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, 2H, H aromático), 7,70 (m, 2H, H aromático), 7,38 (m, 1H, H_{tiazol}), 7,18 (s ancho, 2H, NH₂)

MS: 178⁺ (M+H)⁺

R_f = 0,42 (sílice, CH₂Cl₂/MeOH 95/5)

4-(4-Pirrolidin-1-il-fenil)-tiazol-2-ilamina (Método 4)

Se utilizó el método 4 anterior para preparar el producto arriba mencionado.



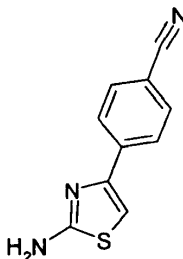
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,60 (d, 2H, H aromático), 6,90 (s ancho, 2H, NH₂), 6,60 (s, 1H, H_{tiazol}), 6,50 (d, 2H, H aromático), 3,22 (m, 4H, 2xCH₂), 1,95 (m, 4H, 2xCH₂)

MS: 246,1⁺ (M+H)⁺

R_f = 0,34 (sílice, CH₂Cl/AcOEt 9/1)

- 4-(4-Cianofenil)-tiazol-2-ilamina (Método 4)

Se utilizó el método 4 anterior para preparar el producto arriba mencionado.



¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,97 (d, 2H, H aromático), 7,81 (d, 2H, H aromático), 7,33 (s, 1H, H_{tiazol}), 7,20 (s ancho, 2H, NH₂)

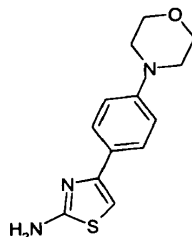
MS: 202,1⁺ (M+H)⁺

R_f = 0,54 (sílice, DCM/AcOEt 9/1)

- 4-(4-Morfolin-4-il-fenil)-tiazol-2-ilamina (Método 4)

Se utilizó el método 4 anterior para preparar el producto arriba mencionado.

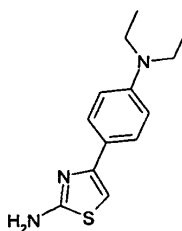
5



10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,65 (d, 2H, H aromático), 6,93 (s ancho, 2H, NH_2), 6,91 (d, 2H, H aromático), 6,75 (s, 1H, H_{tiazol}), 3,72 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,11 (t, 4H, $2\times\text{CH}_2$)
MS: 262,1⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

- 4-(4-Dietilamino-fenil)-tiazol-2-ilamina (Método 4)

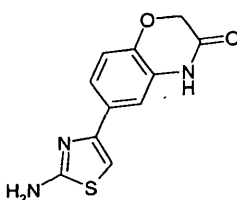
15 Se utilizó el método 4 anterior para preparar el producto arriba mencionado.



20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,57 (d, 2H, H aromático), 6,90 (s ancho, 2H, NH_2), 6,61 (d, 2H, H aromático), 6,60 (s, 1H, H_{tiazol}), 3,32 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 1,09 (t, 6H, $2\times\text{CH}_3$)
MS: 248,2⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

- 6-(2-Amino-tiazol-4-il)-4-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-4-ona (Método 4)

Se utilizó el método 4 anterior para preparar el producto arriba mencionado.



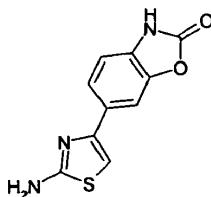
30

35 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,80 (s ancho, 1H, NH), 7,35 (m, 2H, H aromático), 7,02 (s ancho, 2H, NH_2), 6,91 (d, 1H, H_{tiazol}), 6,80 (s, 1H, H aromático), 4,55 (s, 2H, CH_2)
MS: 248,1⁺ ($\text{M}+1$)⁺

- 6-(2-Amino-tiazol-4-il)-3H-benzoxazol-2-ona (Método 4)

Se utilizó el método 4 anterior para preparar el producto arriba mencionado.

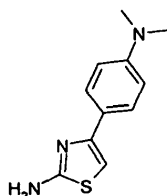
40



5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,72 (s ancho, 1H, NH), 7,70 (s, 1H, H aromático), 7,57 (d, 1H, H aromático), 7,13 (d, 1H, H aromático), 7,10 (s, 1H, H aromático)
MS: 234,1⁺ (M+H)⁺

10 **- 4-(4-Dimetilamino-fenil)-tiazol-2-ilamina (Método 4)**

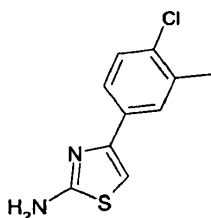
Se utilizó el método 4 anterior para preparar el producto arriba mencionado.



15 MS: 220⁺ (M+H)⁺
Rf=0,38 (sílice, AcOEt/hept 1/1)

20 **- 4-(4-Cloro-3-metil-fenil)-tiazol-2-ilamina (Método 4)**

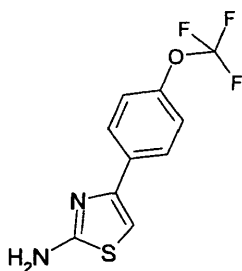
Se utilizó el método 4 anterior para preparar el producto arriba mencionado.



25 ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3) δ 7,70 (s ancho, 1H, H aromático), 7,51 (d, 1H, H aromático), 7,35 (d, 1H, H aromático),
6,71 (s, 1H, H_{tiazol}), 5,05 (s ancho, 2H, NH₂), 2,42 (s, 3H, CH₃),
30 MS: 225⁺ (M+H)⁺

- 4-(Trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-ilamina (Método 4)

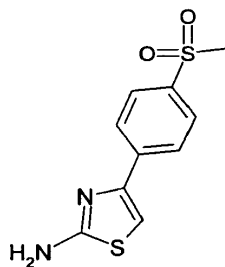
35 Se utilizó el método 4 anterior para preparar el producto arriba mencionado.



5 ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3) δ 7,82 (d, 2H, H aromático), 7,21 (d, 2H, H aromático), 6,72 (s, 1H, H_{tiazol}), 5,05 (s ancho, 2H, NH_2),
MS: 261^+ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

10 **- 4-(4-Metanosulfonil-fenil)-tiazol-2-ilamina (Método 4)**

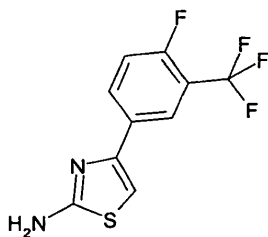
Se utilizó el método 4 anterior para preparar el producto arriba mencionado.



15 MS: 255^+ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
Rf= 0,15 (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 4/1)

20 **- 4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilamina (Método 4)**

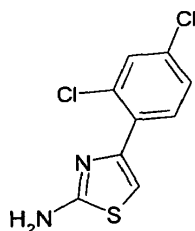
Se utilizó el método 4 anterior para preparar el producto arriba mencionado.



25 MS: 263^+ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
Rf= 0,46 (sílice, AcOEt/hept 1/1)

30 **- 4-(2,4-Dicloro-fenil)-tiazol-2-ilamina (Método 4)**

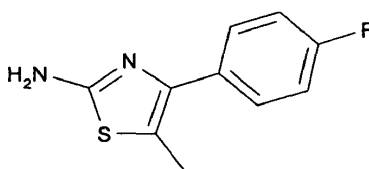
Se utilizó el método 4 anterior para preparar el producto arriba mencionado.



5 MS: 244⁺ (M+H)⁺
Rf= 0,50 (sílice, AcOEt/hept 1/1)

- 4-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-tiazol-2-ilamina (Método 4)

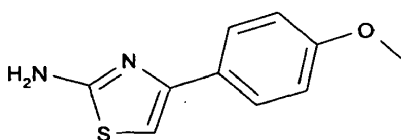
10 Se utilizó el método 4 anterior para preparar el producto arriba mencionado.



15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (m, 2H, H aromático); 7,10 (t, 2H, H aromático); 4,80 (s, 2H, NH₂); 2,40 (s, 3H, CH₃),
MS: 208,9⁺ (M+H)⁺; 250,03⁺ (M+H+CH₃CN)⁺

- 4-(4-Metoxi-fenil)-tiazol-2-ilamina (Método 4)

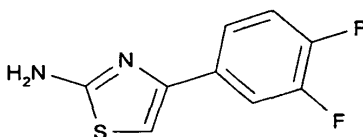
Se utilizó el método 4 anterior para preparar el producto arriba mencionado.



25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (m, 2H, H aromático); 6,92 (t, 2H, H aromático); 6,60 (s, 1H, H_{tiazol}); 4,95 (s, 2H, NH₂); 3,85 (s, 3H, OCH₃),
30 MS: 206,9⁺ (M+H)⁺; 248,03⁺ (M+H+CH₃CN)⁺

- 4-(4,3-Difluoro-fenil)-tiazol-2-ilamina (Método 4)

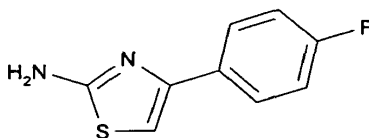
Se utilizó el método 4 anterior para preparar el producto arriba mencionado.



40 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (m, 1H, H aromático); 7,50 (m, 1H, H aromático); 7,18 (q, 1H, H aromático); 6,70 (s, 1H, H_{tiazol}); 5,00 (s, 2H, NH₂),
MS: 212,9⁺ (M+H)⁺; 254,03⁺ (M+H+CH₃CN)⁺

- 4-(4-Fluoro-fenil)-tiazol-2-ilamina (Método 4)

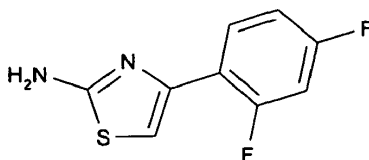
Se utilizó el método 4 anterior para preparar el producto arriba mencionado.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (m, 2H, H aromático); 7,10 (m, 2H, H aromático); 6,68 (s, 1H, H_{tiazol}); 5,03 (s, 2H, NH_2),
MS: 195,02 $^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 236,09 $^+$ ($\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$) $^+$

- 4-(2,4-Difluoro-fenil)-tiazol-2-ilamina (Método 4)

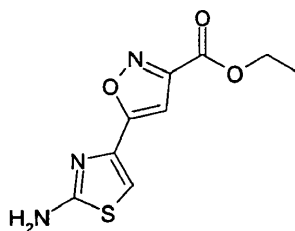
Se utilizó el método 4 anterior para preparar el producto arriba mencionado.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (q, 1H, H aromático); 6,99 (d, 1H, H aromático); 6,90 (m, 2H, H aromático); 4,92 (s, 2H, NH_2),
MS: 213,02 $^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 254,08 $^+$ ($\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$) $^+$

- Éster etílico del ácido 5-(2-amino-tiazol-4-il)-isoxazol-3-carboxílico, (Método 5)

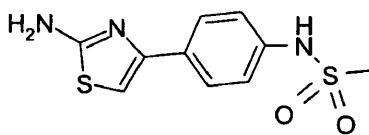
Se utilizó el método 5 anterior para preparar el producto arriba mencionado.



^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,41 (s, 1H, $\text{H}_{\text{isoxazol}}$), 7,36 (s, 2H, NH_2), 6,91 (s, 1H, H_{tiazol}), 4,37 (q, 2H, CH_2), 1,31 (t, 3H, CH_3),
MS: 240,2 $^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 281,2 ($\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}$) $^+$

N-[4-(2-amino-tiazol-4-il)-fenil]-metanosulfonamida (Método 4)

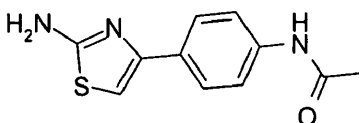
Se utilizó el método 4 para preparar el producto arriba mencionado.



- 5 **NMR ^1H** (400 MHz, DMSO): δ 9,81 (s, 1H, NH), 7,75 (d, 2H, H aromático), 7,20 (d, 2H, CH₂), 7,03 (s, 2H, NH₂), 6,91 (s, 1H, H_{thiazol}), 3,00 (s, 3H, CH₃),

N-[4-(2-amino-1,3,4-thiazol-5-il)-fenil]-acetamida (Método 4)

- 10 Se utilizó el método 4 para preparar el producto arriba mencionado.



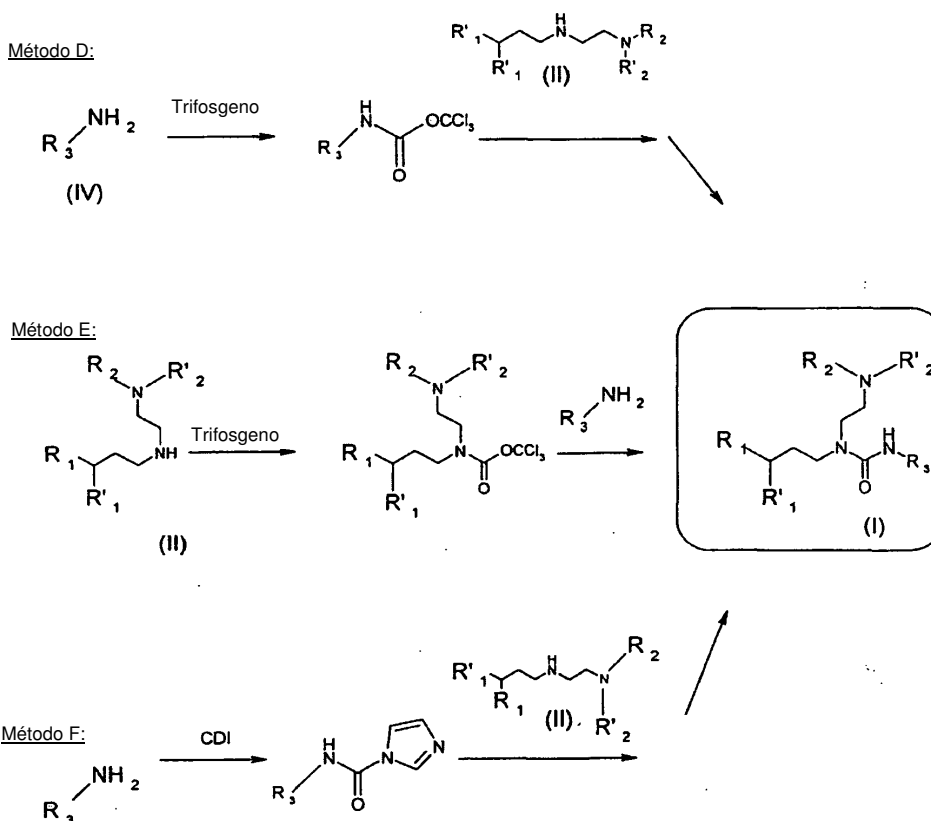
- 15 **NMR ^1H** (300 MHz, CD₃OD): δ 7,60 (d, 2H, H aromático), 7,43 (d, 2H, H aromático), 6,64 (s, 1H, H_{thiazol}), 2,02 (s, 3H, CH₃),
MS: 228⁺ (M-H)-

- 20 **Como se menciona más adelante en los ejemplos, los productos de fórmula (I) pueden obtenerse por tres vías diferentes denominadas en lo sucesivo Métodos D), E), y F):**

Método D). Por acción de trifosgeno sobre un producto de fórmula (IV) y adición de una amina de fórmula (II).

Método E). Por acción de trifosgeno sobre una amina de fórmula (II) y adición de un producto de fórmula (IV).

Método F). Por acción de carbonil-diimidazol (CDI) sobre un producto de fórmula (IV) y adición de una amina de fórmula (II).



Los métodos se describen con 3,3-(difeníl-propil)-(2-morfolín-4-il-etil)-amina como la amina de fórmula (II) a modo de ejemplo:

Método D). Por acción de trifosgeno sobre un producto de fórmula (IV) y adición de 3,3-difeníl-propil-(2-morfolín-4-il-etil)-amina u otra amina secundaria.

Se introducen 0,6 eq de trifosgeno, 1 ml de CH_2Cl_2 , 1 eq de producto de fórmula (IV) en 2 ml de CH_2Cl_2 y 1,2 eq de diisopropiletilamina sucesivamente en un matraz colocado bajo argón. Se agita la mezcla durante 1 hora a la temperatura ambiente. Se añaden luego 1,5 eq de 3,3-difeníl-propil-(2-morfolín-4-il-etil)-amina disuelta en 2 ml de CH_2Cl_2 , y se mantiene en agitación durante una noche. Se neutraliza el medio de reacción con una solución saturada de NaHCO_3 y diclorometano. Se combinan las fases orgánicas, y se lavan luego con una solución saturada de NaCl . Después de secado sobre MgSO_4 , filtración y concentración a sequedad, el producto bruto de reacción se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, conduciendo a la urea de fórmula (II) deseada con rendimientos de 44 a 77%.

Método E). Por acción de trifosgeno sobre 3,3-difeníl-propil-(2-morfolín-4-il-etil)-amina (u otra amina secundaria de fórmula (II) y adición del producto de fórmula (IV)).

Se introduce trifosgeno (0,55 eq) en solución en 300 μl de diclorometano en un matraz de 10 ml en atmósfera de argón. Se introducen 3,3-difeníl-propil-(2-morfolín-4-il-etil)-amina (1 eq) y DIEA (1,2 eq) en solución en diclorometano en un segundo matraz de 10 ml. Se añade la mezcla de amina secundaria + DIEA a la solución de trifosgeno a 0°C . Se mantiene en agitación durante 1 hora a 0°C y luego 1 hora a la temperatura ambiente. El cloruro de carbamoilo así formado se añade a una mezcla (de fórmula (IV) RNH_2 (1,1 eq) + DIEA (1,4 eq) en diclorometano a 0°C . se mantiene en agitación durante 1 hora a 0°C y luego 20 horas a la temperatura ambiente. La formación de urea se controla por TLC.

Una vez terminada la reacción, la fase acuosa se extrae con diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan luego sobre MgSO_4 y se evaporan finalmente.

El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía en una columna de sílice o en una placa de preparación con un eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ o heptano/ AcOEt , dependiendo del producto obtenido.

Método F). Por acción de CDI sobre un producto de fórmula (IV) y adición de 3,3-difenil-propil-(2-morfolin-4-il-etil)-amina u otra amina secundaria de fórmula (II).

Se disuelven 1,5 eq de carbonil-diimidazol en 0,9 ml de CH_2Cl_2 y se añade luego gota a gota 1 eq de producto de fórmula (IV) en 0,9 ml de CH_2Cl_2 . Aparece un precipitado blanco. La suspensión se agita durante 15 horas a la temperatura ambiente. Se añaden luego 1,2 eq de 3,3-difenil-propil-(2-morfolin-4-il-etil)-amina u otra amina secundaria de fórmula (II) en 0,4 ml de CH_2Cl_2 . La solución, que se ha vuelto clara nuevamente, se agita durante 5 horas a la temperatura ambiente. Se añade una solución de bicarbonato de sodio y la fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. El producto bruto obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice.

Método G). Formación de hidrocloreuro

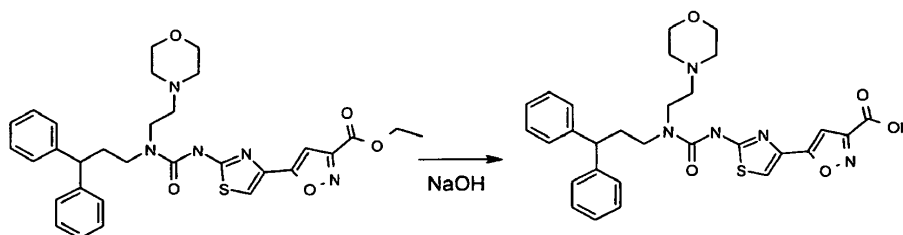
Se disuelve 1 eq de urea del producto de fórmula (I) en estado básico en 3 ml de CH_2Cl_2 . Se añaden 3 a 5 eq (dependiendo del número de funciones básicas) de HCl 2 N en dietil-éter. Se agita la mixtura durante 10 s y se concentra luego a sequedad. El residuo se recoge en la cantidad mínima de diclorometano (2 ml) y se añaden luego 3 ml de dietil-éter para precipitar el producto. La materia soluble se filtra y se lava luego con dietil-éter (rendimiento 95%).

Alternativa al procedimiento G:

Dihidrocloreuros específicos no precisan la adición de dietil-éter para cristalizar. En este caso, el producto cristaliza a la temperatura ambiente después de aproximadamente 10 min en diclorometano, se filtra y se lava con dietil-éter.

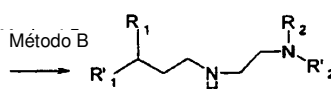
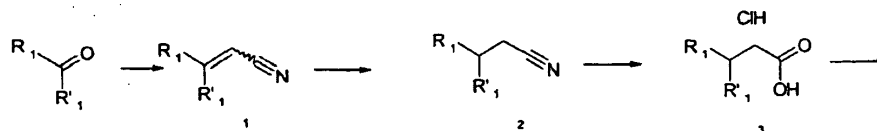
Síntesis de análogos de ácidos carboxílicos

Método H): Saponificación



Se disuelven 18 mg (0,03 mmoles, 1 eq) de éster etílico del ácido 5-{2-[3-(3,3-difenil-propil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-ureído]-tiazol-4-il}-isoxazol-3-carboxílico (obtenido en el ejemplo 30) en 1,5 ml de EtOH y se añaden luego a la solución 2 eq de NaOH 1 N. Se agita la mixtura a la temperatura ambiente durante 3 horas antes de neutralización a pH 5-6 con una solución 2 N de HCl. La fase acuosa se extrae con AcOEt, y las sustancias orgánicas recogidas se lavan luego con salmuera y se secan sobre MgSO_4 antes de evaporación para dar ácido 5-{2-[3-(3,3-difenil-propil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-ureído]-tiazol-4-il}-isoxazol-3-carboxílico (obtenido en el ejemplo 32) (rendimiento cuantitativo) en la forma de un sólido blanco.

Síntesis de los ácidos 3 (punto de partida del método B para obtener las aminas de fórmula (II)):



A modo de ejemplo, síntesis de la amina de fórmula (II) en donde R_1 = fenilo, R_2 = 3-piridinilo y $\text{NR}_2\text{R}'_2$ = morfolina

Síntesis de 3-fenil-3-piridin-3-il-acrilonitrilo, 1:

Se disuelve 1 g (5,46 mmoles, 1 eq) de 3-benzoilpiridina en 30 ml de etanol bajo Ar. Se añaden 1,16 ml (7,10 mmoles, 1,3 eq) de cianometilfosfonato de dietilo y 965 mg (14,1 mmoles, 2,6 eq) de NaOEt. Se agita la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añaden 108 mg (2,73 mmoles, 0,5 eq) de NaH al 60% en aceite y la mezcla se calienta a 70-80°C durante 1 hora. Se añaden 138 mg adicionales (3,49 mmoles, 0,64 eq) de NaH y la mezcla se calienta durante 40 min a 70-80°C. Se añade una solución de NH₄Cl, y se concentra luego el EtOH. La fase acuosa básica se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con salmuera, se seca, se filtra y se concentra. El aceite obtenido se somete a cromatografía sobre alúmina (eluyente: heptano/AcOEt: 7/1). Se obtiene una mezcla de dos estereoisómeros (aceite, m = 1,076 g, rendimiento = 96%).

Síntesis de 3-fenil-3-piridin-3-il-propionitrilo, 2:

Se disuelven 1,074 g (5,21 mmoles) de 3-fenil-3-piridin-3-il-acrilonitrilo **1** en 12 ml de EtOH bajo Ar. Se añaden 107 mg (10% en peso) de 10% Pd/C y la mezcla se pone en una atmósfera de hidrógeno. Se mantiene en agitación durante 3 horas a la temperatura ambiente. Se retira el hidrógeno y se añaden 107 mg (10% en peso) de 10% Pd/C. La mezcla se pone en una atmósfera de hidrógeno. Se continúa la agitación durante 25 horas a la temperatura ambiente. Se retira nuevamente el hidrógeno y se añaden 107 g (10% en peso) de 10% Pd/C. después de poner en atmósfera de hidrógeno, se agita la mezcla durante 18 horas a la temperatura ambiente.

Se filtra la misma sobre Clarcel y se concentra luego. El aceite obtenido se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice Redisep (eluyente: heptano/AcOEt: 1/1) (aceite, m = 660 mg, rendimiento = 61%).

Síntesis de hidrocloreuro del ácido 3-fenil-3-piridin-3-il-propionico, 3:

Se disuelven 545 mg (2,62 mmoles, 1 eq) de 3-fenil-3-piridin-3-il-propionitrilo **2** en 20 ml de HCl 6 N. La mezcla se calienta durante 10 min bajo microondas a 180°C. El disolvente se concentra y el residuo obtenido se filtra sobre resina Sephadex. Se obtienen 814 mg de una mezcla de **3** y sales.

Síntesis de N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-fenil-3-piridin-3-il-propionilamida**(Método B)**

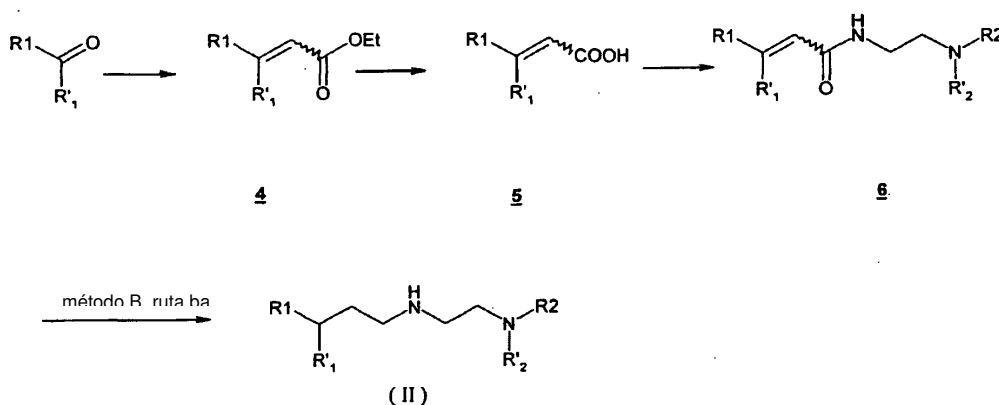
Se disuelven 623 mg (2,36 mmoles, 1 eq) de **3** en 15 ml de DCM y 0,2 ml de DMF. Se añaden sucesivamente 351 mg (2,60 mmoles, 1,1 eq) de HOBt y 498 mg (2,60 mmoles, 1,1 eq) de EDC y HCl. Se agita la mezcla durante 30 min a la temperatura ambiente y se añaden 342 µl (2,60 mmoles, 1,1 eq) de 2-(4-morfolino)-etilamina. Se agita la mezcla durante 3 horas a la temperatura ambiente, y adquiere un color anaranjado. Se añade una solución saturada de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca, se filtra y se concentra. El aceite obtenido se somete a cromatografía sobre sílice Redisep (eluyente: DCM/MeOH gradiente: 95/5 a 70/30) (sólido, m = 347 mg, rendimiento = 43%).

Síntesis de (2-morfolin-4-il-etil)-(3-fenil-3-piridin-3-il-propil)-amina(Método B, ruta a):

Se disuelven 345 mg (1,02 mmoles, 1 eq) de N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-fenil-3-piridin-3-il-propionamida en una mezcla de Et₂O y THF: 4/1. Se añaden 2,03 ml (2,03 mmoles, 2 eq) de LiAlH₄ 1 M en THF y la mezcla se calienta a reflujo (55°C) durante 20 horas. Se añaden 0,51 ml (0,51 mmoles, 0,5 eq) de LiAlH₄ 1 M en THF y se agita la mezcla durante 3 horas a 55°C. Finalmente, se añaden 0,51 ml (0,51 mmoles, 0,5 eq) de LiAlH₄ 1 M en THF y se agita la mezcla de nuevo durante 3 horas a 55°C. Se añade agua al medio, y el medio se basicifica luego con hidróxido de sodio concentrado. Se extrae la fase acuosa con DCM. La fase orgánica se lava con agua (1x) y luego con salmuera (1x). Se seca luego sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El producto bruto de reacción se purifica en una columna de sílice Redisep (eluyente: DCM/MeOH gradiente: 90/10 a 60/40) (aceite rojo, m = 105 mg, rendimiento = 32%).

A continuación se describirán ejemplos prácticos no limitantes de la invención.

Síntesis de las amidas insaturadas 6 (punto de partida del método B, ruta b para obtención de aminas de fórmula (II)):



Por conveniencia, y a modo de ejemplo, se describe la síntesis de la amina de fórmula (II) en la que R_1 , $\text{R}_2 =$ fluorenilo y $\text{NR}_2\text{R}'_2 =$ morfolina

Síntesis del éster etílico de ácido fluoren-9-ilideno-acético, 4:

Se disuelven 2 g (11,1 mmoles, 1 eq) de 9-fluorenona en 15 ml de THF seco en un matraz equipado con un condensador, bajo Ar. Se introducen 2,86 ml (14,43 mmoles, 1,3 eq) de fosfonoacetato de trietilo y se añaden por lotes a la solución 577 mg (14,43 mmoles, 1,3 eq) de NaH al 60% en aceite. La mixtura se calienta durante 3 horas a 70-80°C. Se añaden al medio 1,10 ml (5,55 mmoles, 1 eq) de fosfonoacetato de trietilo y 222 mg (5,55 mmoles, 1 eq) de NaOH al 60% en aceite. Se agita la mixtura durante 2 horas a 70-80°C. Se añade agua, y se concentra luego el THF. La fase acuosa básica se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. El rendimiento obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: heptano/DCM: 1/0 a 0/1). Se obtiene un producto en forma de cristales amarillos ($m = 1,86$ g, rendimiento = 67%).

Síntesis de ácido fluoren-9-ilideno-acético, 5:

Se introducen 1,85 g (7,39 mmoles, 1 eq) de 4 en 40 ml de EtOH. Se añaden 14,8 ml (14,78 mmoles, 2 eq) de hidróxido de sodio 1 N y se agita la mixtura durante 45 min a 60°C. El reactivo se disuelve completamente mientras está caliente. El etanol se concentra, se recoge el residuo en agua y se añade AcOEt. Se acidifica la fase acuosa a pH 3 y se extrae luego con AcOEt. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca, se filtra y se concentra ($m = 1,62$ g, rendimiento = 99%).

Síntesis de 2-fluoren-9-ilideno-N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida, 6; (Método B):

Se disuelven 1,62 g (7,28 mmoles, 1 eq) de 5 en 30 ml de DCM y 6 ml de DMF bajo Ar. Se introducen luego sucesivamente 1,083 g (8,01 mmoles, 1,1 eq) de HOBt y 1,536 g (8,01 mmoles, 1,1 eq) de EDC.HCl. Se agita la mixtura durante 30 min a la temperatura ambiente y se añaden 1,054 ml (8,01 mmoles, 1,1 eq) de 2-(4-morfolino)etilamina. Se agita la mixtura durante 5 horas a la temperatura ambiente. Se añaden 670 μl (5,10 mmoles, 0,7 eq) de 2-(4-morfolino)etilamina y 980 mg (5,10 mmoles, 0,7 eq) de EDC.HCl. Se agita la mixtura durante una noche a la temperatura ambiente. Se añade diclorometano, se lava la fase orgánica con una solución 0,1 N de HCl, luego con una solución saturada de NaHCO_3 y finalmente con salmuera. Se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. El aceite obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/MeOH: 90/10). El producto obtenido se recrystaliza en AcOEt (cristales amarillos, $m = 1,86$ g, rendimiento = 76%).

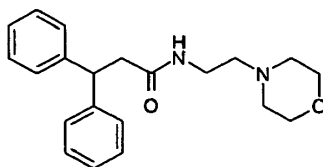
Síntesis de [2-(9H-fluoren-9-il)-etil]-(2-morfolin)-4-il-etil)-amina; (Método B, ruta ba)

Se disuelve 1 g (2,99 mmoles, 1 eq) de 6 en 24 ml de THF en un matraz de 250 ml puesto en atmósfera de argón. Después de enfriar la solución a 0°C, se añaden por lotes 200 mg (1,50 mmoles, 0,5 eq) de AlCl_3 . Una vez que el medio se ha vuelto homogéneo, se añaden cuidadosamente 7,48 ml (7,48 mmoles, 2,5 eq) de LiAlH_4 en una solución 1 M en THF. La mixtura se mantiene a 0°C durante la adición. Se calienta subsiguientemente la mixtura a reflujo (60°C) durante 1 hora y se enfría luego a 0°C. Se añaden después 7 ml de agua muy cuidadosamente a la solución a fin de evitar una reacción violenta. Se filtran las sales y se lavan con acetato de etilo. Se recupera el filtrado, se añade agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava una sola vez con agua y luego una vez con salmuera, se seca subsiguientemente sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. La pasta obtenida se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH gradiente: 99/1 a 70/30) (aceite incoloro, $m = 801$ mg, rendimiento = 83%).

Ejemplo 1: 3-(6-Cloro-benzotiazol-2-il)-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea

Etap a): N-(2-Morfolin-4-il-etil)-3,3-difenil-propionamida

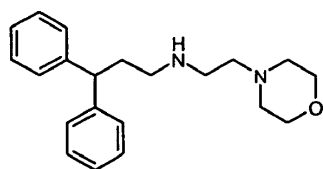
5 Se utilizó el método B anterior para preparar el producto arriba mencionado.



10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35-7,15 (m, 10H, H aromático), 5,89-5,73 (s ancho, 1H, NH), 4,57 (t, 1H, CH), 3,63 (t, 4H, 2x CH_2), 3,20 (q, 2H, CH_2), 2,93 (d, 2H, CH_2), 2,27 (m, 6H, 3x CH_2)
MS: 339,2⁺ (M+H)⁺
Rf = 0,38 (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 9/1/0,1)

15 **Etap b): (3,3-Difenil-propil)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina**

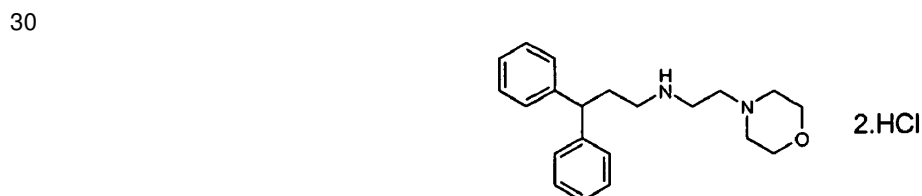
Se utilizaron los métodos A, B o C anteriores para preparar el producto arriba mencionado.



20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35-7,26 (m, 8H, H aromático), 7,22-7,15 (m, 2H, H aromático), 4,02 (t, 1H, CH), 3,71 (m, 4H, 2x CH_2), 2,67 (t, 2H, CH_2), 2,60 (t, 2H, CH_2), 2,47 (t, 2H, CH_2), 2,43 (m, 4H, 2x CH_2), 2,29 (q, 2H, CH_2)
MS: 325⁺ (M+H)⁺

25 **Etap b) a: Hidrocloruro de (3,3-difenil-propil)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina**

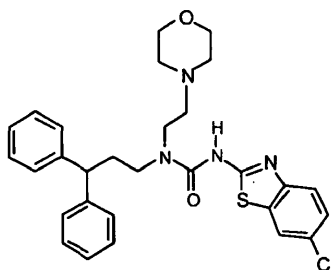
Como alternativa, se utilizó el método B, ruta de reducción b) anterior para preparar el producto arriba mencionado.



35 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,70 (s ancho, 1H, NH), 7,30 (m, 8H, H aromático), 7,20 (m, 2H, H aromático), 4,18 (t, 1H, CH), 4,00 (m, 2H, CH_2), 3,80 (m, 2H, CH_2), 3,20 (m, 6H, 3x CH_2), 3,10 (m, 2H, CH_2), 2,85 (m, 2H, CH_2), 2,40 (q, 2H, CH_2),

Etap c): N-(2-Morfolin-4-il-etil)-3,3-difenil-propionamida

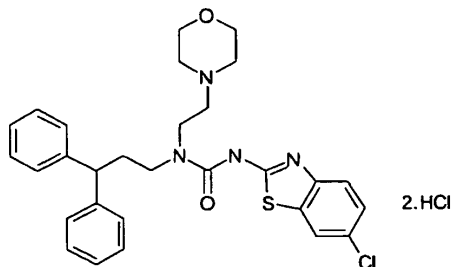
40 Se utilizó el método D o F para preparar el producto anterior de fórmula:



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (s, 1H, H aromático), 7,55 (d, 1H, H aromático), 7,40-7,10 (m, 11H, H aromático), 4,05 (m, 4H, 2xCH₂), 4,00 (t, 1H, CH), 3,37 (m, 4H, 2xCH₂), 2,70 (m, 6H, 3xCH₂), 2,40 (q, 2H, CH₂)
MS: 535⁺ (M+H)⁺

Ejemplo 2: Dihidrocloruro de 3-(6-cloro-benzotiazol-2-il)-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il)-etil-urea

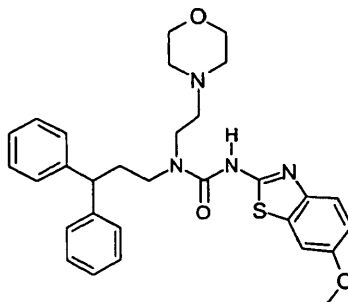
Se utilizó el método G para preparar el producto anterior de fórmula:



¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,95 (s, 1H, H aromático), 7,56-7,45 (m, 1H, H aromático), 7,42-7,34 (m, 5H, H aromático), 7,29 (t, 4H, H aromático), 7,17 (t, 2H, H aromático), 4,03 (t, 1H, CH), 4,00-3,90 (m, 2H, CH₂), 3,85-3,64 (m, 4H, CH₂), 3,56-3,42 (m, 2H, CH₂), 3,40-3,28 (m, 2H, CH₂), 3,27-3,17 (m, 2H, CH₂), 3,16-3,00 (m, 2H, CH₂), 2,36 (q, 2H, CH₂)
MS: 535,1⁺ (M+H-2HCl)⁺

Ejemplo 3: 1-(3,3-Difenil-propil)-3-(6-metoxi-benzotiazol-2-il)-1-(2-morfolin-4-il)-etil-urea

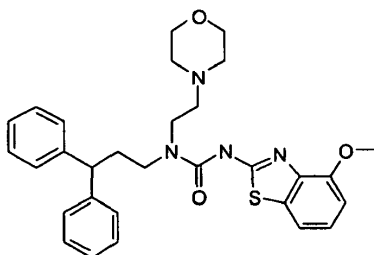
Se utilizó el método D para preparar el producto anterior de fórmula:



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, 1H, H aromático), 7,30 (m, 9H, H aromático), 7,20 (m, 2H, H aromático), 6,98 (dd, 1H, H aromático), 4,05 (m, 4H, 2xCH₂), 4,00 (t, 1H, CH), 3,88 (s, 3H, OCH₃), 3,37 (t, 4H, 2xCH₂), 2,65 (m, 6H, 3xCH₂), 2,40 (q, 2H, CH₂)
MS: 531⁺ (M+H)⁺

Ejemplo 4: 1-(3,3-Difenil-propil)-3-(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-1-(2-morfolin-4-il)-etil-urea

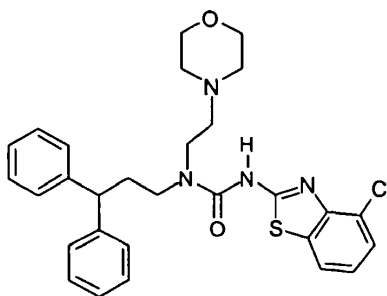
Se utilizó el método D o E para preparar el producto anterior de fórmula:



5
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,40 (d ancho, 1H, H aromático), 7,32 (m, 4H, H aromático), 7,25 (t, 4H, H aromático), 7,13 (m, 3H, H aromático), 6,89 (d, 1H, H aromático), 3,95 (t, 1H, CH), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 3,58 (s ancho, 4H, 2xCH₂), 3,39 (m, 2H, CH₂), 3,22 (m, 2H, CH₂), 2,40 (m, 6H, 3xCH₂), 2,30 (q, 2H, CH₂)
 10 MS: 531,4⁺ (M+H)⁺

Ejemplo 5: 3-(4-Cloro-benzotiazol-2-il)-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea

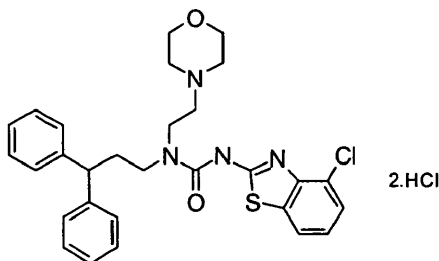
Se utilizó el método D para preparar el producto anterior de fórmula:



15
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, 1H, H aromático), 7,40 (d, 1H, H aromático), 7,40-7,20 (m, 10H, H aromático), 7,15 (t, 1H, H aromático), 4,15 (m, 4H, 2xCH₂), 4,00 (t, 1H, CH), 3,37 (m, 4H, 2xCH₂), 2,65 (m, 6H, 3xCH₂), 2,40 (q, 2H, CH₂)
 20 MS: 535,3⁺ (M+H)⁺

Ejemplo 6: Dihidrocloreuro de 3-(4-cloro-benzotiazol-2-il)-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea

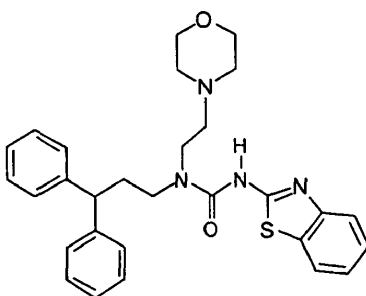
Se utilizó el método G para preparar el producto anterior de fórmula:



25
 30 MS: 535,3⁺ (M+H-2HCl)⁺

Ejemplo 7: 3-Benzotiazol-2-il-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea

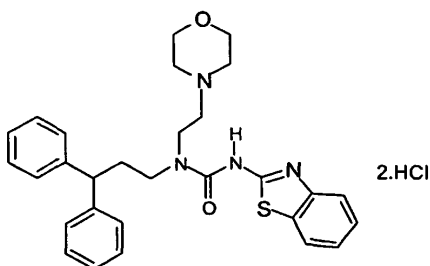
Se utilizaron los Métodos D, E o F para preparar el producto anterior de fórmula:



- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (d, 1H, H aromático), 7,70 (d, 1H, H aromático), 7,40 (t, 1H, H aromático), 7,35-7,10 (m, 11H, H aromático), 4,05 (m; 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4,00 (t, 1H, CH), 3,37 (t, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,65 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,40 (q, 2H, CH_2)
MS: 501^+ (M+H) $^+$

10 **Ejemplo 8: Dihidrocloruro de 3-benzotiazol-2-il-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea**

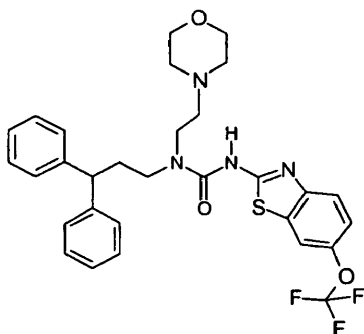
Se utilizó el método G para preparar el producto anterior de fórmula:



- 15 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,80 (d, 1H, H aromático), 7,60 (m, 1H, H aromático), 7,50 (t, 1H, H aromático), 7,35-7,25 (m, 9H, H aromático), 7,15 (m, 2H, H aromático), 4,05 (m, 3H, CH, CH_2), 3,80 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,65 (d, 2H, CH_2), 3,55 (s ancho, 2H, CH_2), 3,35 (m, 2H, CH_2), 3,20 (m, 2H, CH_2), 2,50 (q, 2H, CH_2)
20 MS: 501^+ (M+H) $^+$

Ejemplo 9: 1-(3,3-Difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(6-trifluorometoxi-benzotiazol-2-il)-urea

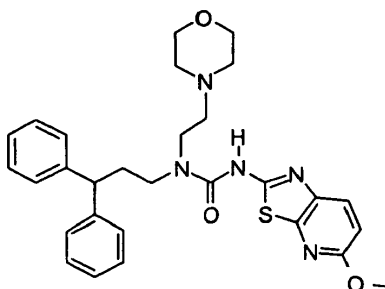
Se utilizó el método D para preparar el producto anterior de fórmula:



- 30 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (d, 1H, H aromático), 7,62 (s, 1H, H aromático), 7,40-7,10 (m, 11H, H aromático), 4,05 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4,00 (t, 1H, CH), 3,37 (t, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,65 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,40 (q, 2H, CH_2)
MS: 585^+ (M+H) $^+$

Ejemplo 10: 1-(3,3-Difenil-propil)-3-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea

Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:

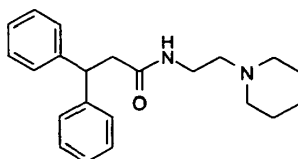


¹H NMR (400 MHz, CD₃COCD₃) δ 7,38 (d, 1H, H aromático), 7,40 (d, 4H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,20 (t, 2H, H aromático), 6,29 (d, 1H, H aromático), 4,08 (t, 1H, CH), 3,95 (s, 7H, 2xCH₂, OCH₃), 3,51 (m, 2H, CH₂), 3,39 (m, 2H, CH₂), 2,70 (m, 6H, 3xCH₂), 2,44 (q, 2H, CH₂)
 MS: 532,4⁺ (M+H)⁺
 R_f = 0,54 (sílice, CH₂Cl₂/MeOH 97/3)

Ejemplo 11: 3-Benzotiazol-2-il-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-urea

Etapas a): 3,3-Difenil-N-(2-piperidin-1-il-etil)-propionamida

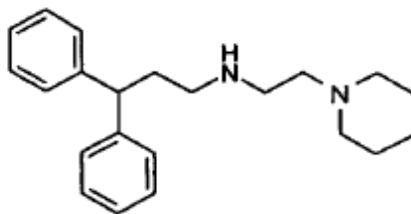
Se utilizó el método B para preparar el producto anterior de fórmula:



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,35 (m, 8H, H aromático), 7,12 (m, 2H, H aromático), 7,05 (s ancho, 1H, NH), 4,62 (t, 1H, CH), 3,35 (q, 2H, CH₂), 2,98 (d, 2H, CH₂), 2,50 (m, 6H, 3xCH₂), 1,73 (m, 4H, 2xCH₂), 1,50 (m, 2H, CH₂)
 MS: 337,3⁺ (M+H)⁺
 R_f = 0,30 (sílice, CH₂Cl₂/MeOH 9/1 + 0,1 % NH₃)

Etapas b): (3,3-Difenil-propil)-(2-piperidin-1-il-etil)-amina

Se utilizó el método B, reducción b) para preparar el producto anterior de fórmula:

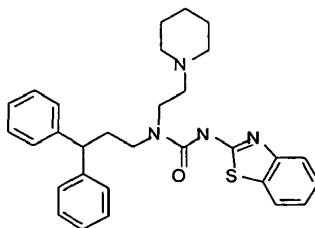


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (m, 8H, H aromático), 7,20 (m, 2H, H aromático), 4,02 (t, 1H, CH), 3,45 (s ancho, 1H, NH), 2,68 (t, 2H, CH₂), 2,60 (t, 2H, CH₂), 2,45 (t, 2H, CH₂), 2,40 (m, 4H, 2xCH₂), 2,30 (q, 2H, CH₂), 1,58 (m, 4H, 2xCH₂), 1,45 (m, 2H, CH₂)

R_f = 0,37 (sílice, CH₂Cl₂/MeOH 9/1 + 0,2 % NH₃)

Etapas c): 3-Benzotiazol-2-il-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-urea

Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:

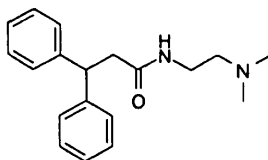


- 5 ^1H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 7,81 (d, 1H, H aromático), 7,60 (d, 1H, H aromático), 7,28-7,42 (m, 10H, H aromático), 7,20 (m, 2H, H aromático), 4,07 (t, 1H, CH), 3,50 (m, 2H, CH_2), 3,40 (m, 2H, CH_2), 2,65 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,45 (q, 2H, CH_2), 1,95 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 1,52 (m, 2H, CH_2)
 MS: $499,5^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, $497,5^+$ ($\text{M}-\text{H}$) $^-$
 R_f = 0,62 (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1)

10 **Ejemplo 12: 3-Benzotiazol-2-il-1-(2-dimetilamino-etil)-1-(3,3-difenil-propil)-urea**

Etapas a): N-(2-Dimetilamino-etil)-3,3-difenil-propionamida

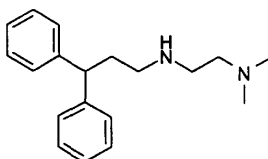
- 15 Se utilizó el método B para preparar el producto anterior de fórmula:



- 20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,28 (m, 8H, H aromático), 7,20 (m, 2H, H aromático), 6,10 (s ancho, 1H, NH), 4,60 (t, 1H, CH), 3,20 (q, 2H, CH_2), 2,92 (d, 2H, CH_2), 2,21 (t, 2H, CH_2), 2,12 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$)
 MS: $297,3^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
 R_f = 0,26 (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1)

25 **Etapas b): N'-(3,3-Difenil-propil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina**

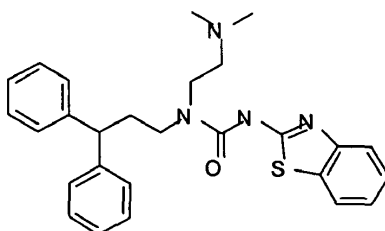
Se utilizó el método B, ruta de reducción a), para preparar el producto anterior de fórmula:



- 30
 35 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,28 (m, 8H, H aromático), 7,20 (m, 2H, H aromático), 4,03 (t, 1H, CH), 3,05 (s ancho, 1H, NH), 2,68 (t, 2H, CH_2), 2,52 (t, 2H, CH_2), 2,42 (t, 2H, CH_2), 2,31 (q, 2H, CH_2), 2,20 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$)
 MS: $283,4^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
 R_f = 0,6 (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1)

Etapas c): 12:3-Benzotiazol-2-il-1-(2-dimetilamino-etil)-1-(3,3-difenil-propil)-urea

- 40 Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:

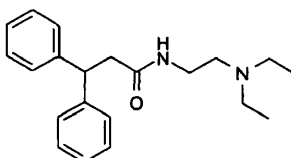


- 5 ^1H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 7,80 (d, 1H, H aromático), 7,60 (d, 1H, H aromático), 7,40 (m, 4H, H aromático), 7,32 (m, 6H, H aromático), 7,20 (m, 2H, H aromático), 4,05 (m, 1H, CH), 3,49 (m, 2H, CH_2), 3,38 (m, 2H, CH_2), 2,70 (m, 2H, CH_2), 2,46 (m, 8H, CH_2 , $2\times\text{CH}_3$)
MS: 459,4⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 457,4⁻ ($\text{M}-\text{H}$)⁻
Rf = 0,30 (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 1/1)

Ejemplo 13: 3-Benzotiazol-2-il-1-(2-dietilamino-etil)-1-(3,3-difenil-propil)-urea

Etap a): N-(2-Dietilamino-etil)-3,3-difenil-propionamida

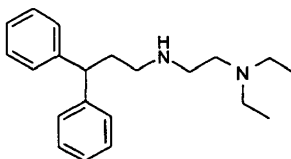
- 15 Se utilizó el método B para preparar el producto anterior de fórmula:



- 20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (s ancho, 1H, NH), 7,28 (m, 8H, H aromático), 7,12 (t, 2H, H aromático), 4,63 (t, 1H, CH), 3,42 (q, 2H, CH_2), 3,00 (d, 2H, CH_2), 2,78 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 1,18 (t, 6H, $2\times\text{CH}_3$)
MS: 325,3⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺
Rf = 0,20 (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1)

Etap b): N'-(3,3-Difenil-propil)-N,N-dietil-etano-1,2-diamina

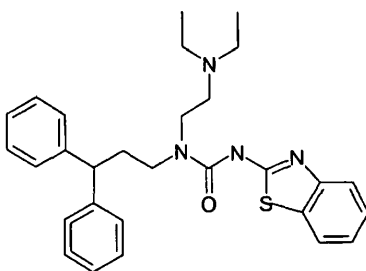
Se utilizó el método B, ruta de reducción a), para preparar el producto anterior de fórmula:



- 35 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,28 (m, 8H, H aromático), 7,20 (m, 2H, H aromático), 4,03 (t, 1H, CH), 3,70 (s ancho, 1H, NH), 2,61 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,52 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 1,01 (t, 6H, $2\times\text{CH}_3$)
MS: 311,4⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺
Rf = 0,68 (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1)

Etap c): 3-Benzotiazol-2-il-1-(2-dietilamino-etil)-1-(3,3-difenil-propil)-urea

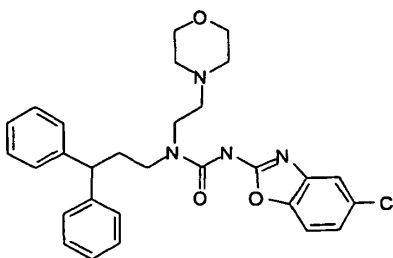
- 40 Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



5 ^1H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 7,80 (d, 1H, H aromático), 7,60 (d, 1H, H aromático), 7,40 (d, 4H, H aromático), 7,30 (m, 6H, H aromático), 7,20 (m, 2H, H aromático), 4,08 (t, 1H, CH), 3,50 (m, 2H, CH_2), 3,40 (m, 2H, CH_2), 2,73 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,46 (q, 2H, CH_2), 1,20 (t, 6H, $2\times\text{CH}_3$)
 MS: 487,4⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 485,4⁻ ($\text{M}-\text{H}$)⁻
 Rf= 0,60 (sílice, heptano/AcOEt 9/1)

10 **Ejemplo 14: 3-(5-Cloro-benzoxazol-2-il)-1-(3,5-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea**

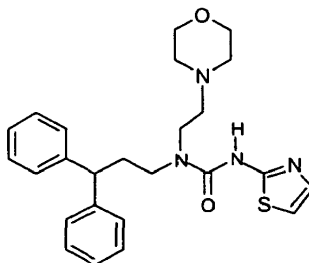
Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



15 ^1H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 7,48 (m, 2H, H aromático), 7,40 (d, 4H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,20 (m, 3H, H aromático), 4,04 (t, 1H, CH), 3,80 (s ancho, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,53 (s ancho, 2H, CH_2), 3,38 (s ancho, 2H, CH_2), 2,60 (s ancho, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,43 (q, 2H, CH_2)
 MS: 519,44⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺
 Rf = 0,21 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97/3)

20 **Ejemplo 15: 1-(3,3-Difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-tiazol-2-il-urea**

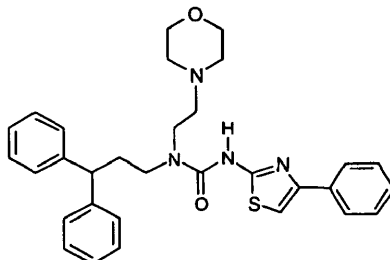
Se utilizó el método D para preparar el producto anterior de fórmula:



25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (d, 1H, H_{tiazol}), 7,30-7,16 (m, 10H, H aromático), 6,32 (d, 1H, H_{tiazol}), 3,99 (m, 5H, CH, $2\times\text{CH}_2$), 3,35 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,62 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,40 (q, 2H, CH_2)
 MS: 451,2⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

30 **Ejemplo 16: 1-(3,3-Difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3,3,4-fenil-tiazol-2-il-urea**

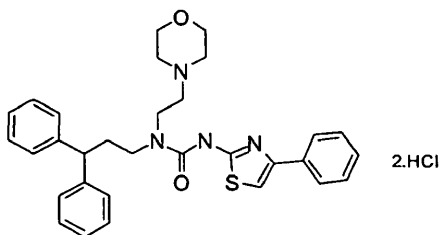
Se utilizaron los Métodos D o F para preparar el producto anterior de fórmula:



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (d, 2H, H aromático), 7,45 (d, 2H, H aromático), 7,40-7,20 (m, 11H, H aromático), 7,10 (s, 1H, H_{tiazol}), 4,10 (m, 4H, 2xCH₂), 4,00 (t, 1H, CH), 3,35 (m, 4H, 2xCH₂), 2,65 (m, 6H, 3xCH₂), 2,40 (q, 2H, CH₂)
MS: 527⁺ (M+H)⁺
Rf = 0,18 (sílice, heptano/AcOEt 1/1)

Ejemplo 17: Dihidrocloruro de 1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-urea

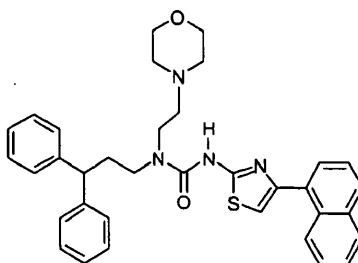
Se utilizó el método G para preparar el producto anterior de fórmula:



¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,90 (d, 2H, H aromático), 7,48 (s, 1H, H aromático), 7,45-7,35 (m, 6H, H aromático), 7,33-7,25 (m, 5H, H aromático), 7,17 (t, 2H, H aromático), 4,08 (t, 1H, CH), 4,01-3,90 (m, 2H, CH₂), 3,85-3,67 (m, 4H, CH₂), 3,50-3,38 (m, 2H, CH₂), 3,36-3,28 (m, 2H, CH₂), 3,27-3,17 (m, 2H, CH₂), 3,15-3,00 (m, 2H, CH₂), 2,37 (q, 2H, CH₂)
MS: 527,2⁺ (M+H-2HCl)⁺

Ejemplo 18: 1-(3,3-Difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(4-naftalen-1-il-tiazol-2-il)-urea

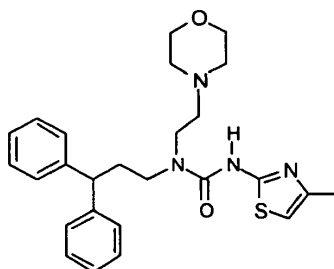
Se utilizó el método D para preparar el producto anterior de fórmula:



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,50-7,50 (m, 7H, H aromático), 7,40-7,20 (m, 10H, H aromático), 7,00 (s, 1H, H aromático), 4,00 (t, 1H, CH), 3,95 (m, 4H, 2xCH₂), 3,37 (m, 4H, 2xCH₂), 2,65 (m, 6H, 3xCH₂), 2,40 (q, 2H, CH₂)
MS: 577,23⁺ (M+H)⁺

Ejemplo 19: 1-(3,3-difenil-propil)-3-(4-metil-tiazol-2-il)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea

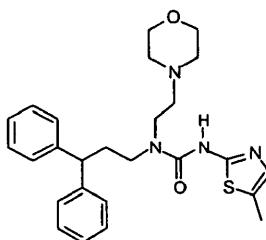
Se utilizó el método D para preparar el producto anterior de fórmula:



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40-7,10 (m, 10H, H aromático), 6,38 (s, 1H, H_{tiazol}), 4,00 (m, 5H, CH, $2 \times \text{CH}_2$), 3,33 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 2,60 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 2,40 (q, 2H, CH_2), 2,30 (s, 3H, CH_3)
MS: 465^+ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo 20: 1-(3,3-Difenil-propil)-3-(5-metil-tiazol-2-il)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea

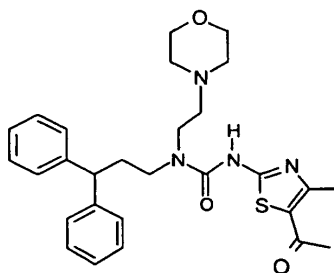
Se utilizó el método E para preparar el producto anterior de fórmula:



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40-7,10 (m, 10H, H aromático), 6,98 (s, 1H, H_{tiazol}), 3,96 (m, 5H, CH, $2 \times \text{CH}_2$), 3,33 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 2,60 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 2,40 (q, 2H, CH_2), 2,35 (s, 3H, CH_3)
MS: 465^+ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo 21: 3-(5-Acetil-4-metil-tiazol-2-il)-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea

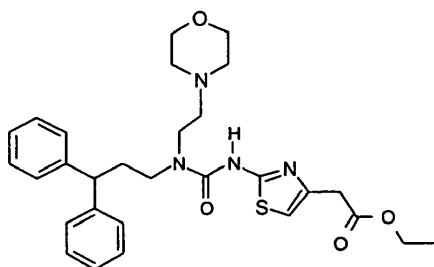
Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



^1H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 7,40 (d, 4H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,20 (t, 2H, H aromático), 4,05 (t, 1H, CH), 3,91 (s ancho, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3,51 (m, 2H, CH_2), 3,38 (m, 2H, CH_2), 2,65 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 2,58 (s, 3H, CH_3), 2,42 (s, 3H, CH_3), 2,40 (q, 2H, CH_2)
MS: $507,4^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
Rf = 0,26 (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97/3)

Ejemplo 22: Éster etílico del ácido {2-[3-(3,3-difenil-propil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-ureído]-tiazol-4-il}-acético

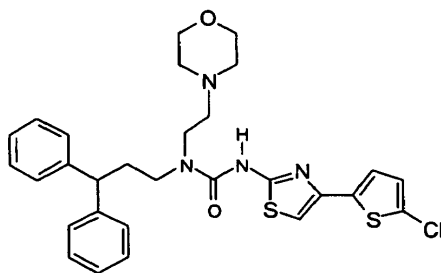
Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



5 ^1H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 7,40 (d, 4H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,20 (t, 2H, H aromático), 6,71 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazol}}$), 4H, $2\times\text{CH}_2$) (4,12 (q, 2H, OCH_2), 4,05 (t, 1H, CH), 3,88 (s ancho, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,61 (s, 2H, CH_2CO), 3,48 (m, 2H, CH_2), 3,33 (m, 2H, CH_2), 2,62 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,40 (q, 2H, CH_2), 1,22 (t, 3H, CH_3)
MS: $537,4^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
Rf = 0,27 (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97/3)

10 **Ejemplo 23: 3-[4-(5-Cloro-tiofen-2-il)-tiazol-2-il]-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea**

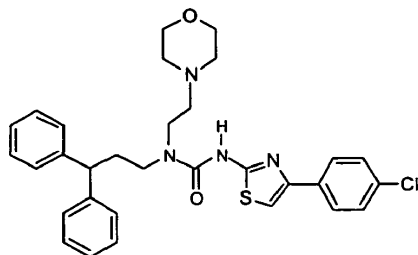
Se utilizó el método E para preparar el producto anterior de fórmula:



15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40-7,10 (m, 12H, H aromático), 6,90 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazol}}$), 4,10 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4,00 (t, 1H, CH), 3,35 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,65 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,40 (q, 2H, CH_2)
MS: 567^+ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

20 **Ejemplo 24: 3-[4-(4-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea**

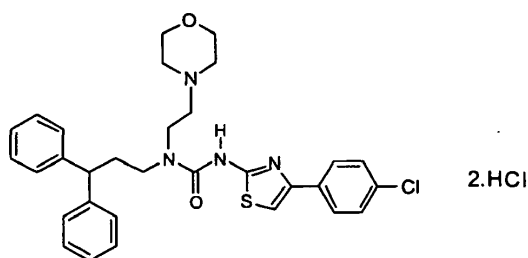
Se utilizaron los Métodos E o F para preparar el producto anterior de fórmula:



25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (d, 2H, H aromático), 7,40 (d, 2H, H aromático), 7,35-7,10 (m, 10H, H aromático), 7,05 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazol}}$), 4,10 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4,00 (t, 1H, CH), 3,35 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,70 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,40 (q, 2H, CH_2)
MS: 561^+ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

30 **Ejemplo 25: Dihidrocloruro de 3-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea**

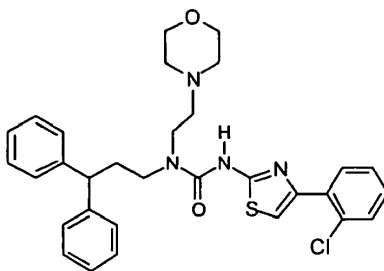
35 Se utilizó el método G para preparar el producto anterior de fórmula:



¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,92 (d, 2H, H aromático), 7,53 (s, 1H, H aromático), 7,48 (d, 2H, H aromático), 7,38 (d, 4H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H aromático), 4,08 (t, 1H, CH), 4,02-3,90 (m, 2H, CH₂), 3,85-3,67 (m, 4H, 2xCH₂), 3,49-3,38 (m, 2H, CH₂), 3,33 (t, 2H, CH₂), 3,26-3,17 (m, 2H, CH₂), 3,15-3,00 (m, 2H, CH₂), 2,36 (q, 2H, CH₂)
MS: 561,2⁺ (M+H-2HCl)⁺

Ejemplo 26: 3-[4-(2-Cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea

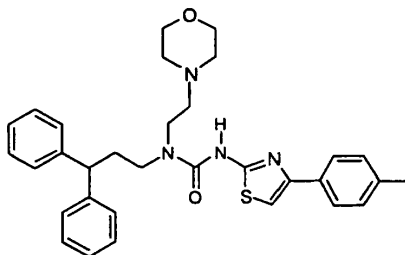
Se utilizó el método E para preparar el producto anterior de fórmula:



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (d, 1H, H aromático), 7,50-7,10 (m, 14H, H aromático), 4,10 (m, 4H, 2xCH₂), 4,00 (t, 1H, CH), 3,35 (m, 4H, 2xCH₂), 2,65 (m, 6H, 3xCH₂), 2,40 (q, 2H, CH₂)
MS: 561⁺ (M+H)⁺

Ejemplo 27: 1-(3,3-Difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(4-p-tolil-tiazol-2-il)-urea

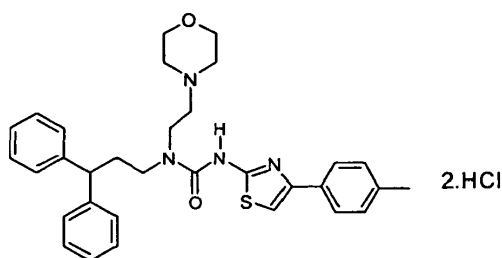
Se utilizaron los Métodos E o F para preparar el producto anterior de fórmula:



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (d, 2H, H aromático), 7,50-7,10 (m, 12H, H aromático), 7,00 (s, 1H, H_{tiazol}), 4,10 (m, 4H, 2xCH₂), 4,00 (t, 1H, CH), 3,35 (m, 4H, 2xCH₂), 2,65 (m, 6H, 3xCH₂), 2,40 (m, 5H, CH₂, CH₃)
MS: 541⁺ (M+H)⁺

Ejemplo 28: Dihidrocloruro de 1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(4-p-tolil-tiazol-2-il)-urea

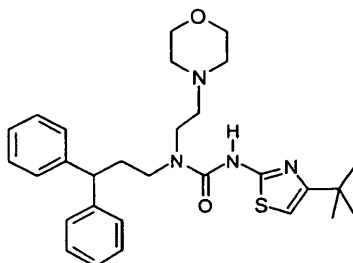
Se utilizó el método G para preparar el producto anterior de fórmula:



5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,78 (d, 2H, H aromático), 7,43-7,35 (m, 5H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,25-7,14 (m, 4H, H aromático), 4,08 (t, 1H, CH), 4,03-3,88 (m, 2H, CH_2), 3,83-3,65 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,52-3,40 (m, 2H, CH_2), 3,32 (t, 2H, CH_2), 3,27-3,17 (m, 2H, CH_2), 3,15-3,00 (m, 2H, CH_2), 2,37 (q, 2H, CH_2), 2,33 (s, 3H, CH_3), MS: 541,2⁺ ($\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}$)⁺

10 **Ejemplo 29: 3-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea**

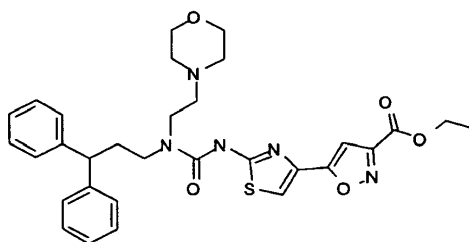
Se utilizó el método E para preparar el producto anterior de fórmula:



15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50-7,10 (m, 10H, H aromático), 6,40 (s, 1H, H_{tiazol}), 4,07 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,98 (t, 1H, CH), 3,34 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,65 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,40 (m, 2H, CH_2), 1,30 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$) MS: 507⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

20 **Ejemplo 30: Éster etílico del ácido 5-[2-[3-(3,3-difenil-propil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-ureído]-tiazol-4-il]-isoxazol-3-carboxílico**

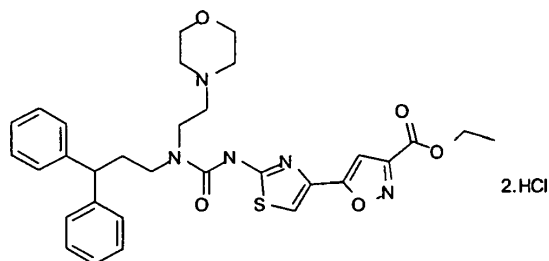
Se utilizaron los Métodos E o F para preparar el producto anterior de fórmula:



25 ^1H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 7,67 (d, 1H, $\text{H}_{\text{isoxazol}}$), 7,40 (d, 4H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,20 (t, 2H, H aromático), 6,89 (s, 1H, H_{tiazol}), 4,43 (q, 2H, OCH_2), 4,09 (t, 1H, CH), 4,02 (s ancho, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,51 (m, 2H, CH_2), 3,40 (m, 2H, CH_2), 2,72 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,43 (q, 2H, CH_2), 1,40 (t, 3H, CH_3) MS: 590,4⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺
Rf = 0.62 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97/3)

30 **Ejemplo 31: Dihidrocloruro del éster etílico del ácido 5-[2-[3-(3,3-difenil-propil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-ureído]-tiazol-4-il]-isoxazol-3-carboxílico**

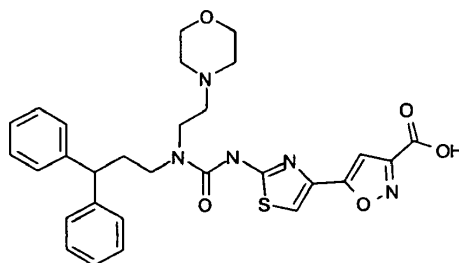
35 Se utilizó el método G para preparar el producto anterior de fórmula:



¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,98 (s, 1H, H_{isoxazol}), 7,40 (m, 4H, H aromático), 7,30 (m, 4H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H aromático), 7,10 (s, 1H, H_{thiazol}), 4,40 (q, 2H, CH₂), 4,30 (s ancho, 2H, CH₂), 4,10 (t, 1H, CH), 3,95 (m, 2H, CH₂), 3,72 (m, 4H, 2xCH₂), 3,42 (m, 2H, CH₂), 3,22 (m, 2H, CH₂), 3,05 (m, 2H, CH₂), 2,33 (q, 2H, CH₂), 1,32 (t, 3H, CH₃)
MS: 590,4⁺ (M+H-2HCl)⁺

Ejemplo 32: Ácido 5-[2-[3-(3,3-difenil-propil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-ureído]-tiazol-4-il]-isoxazol-3-carboxílico

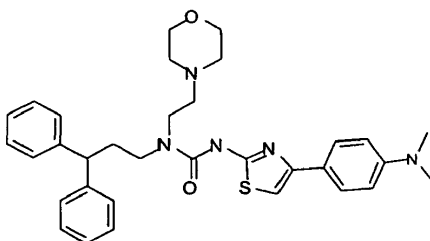
Se utilizó el método H para preparar el producto anterior de fórmula:



¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,70 (s, 1H, H_{isoxazol}), 7,35 (m, 4H, H aromático), 7,30 (m, 4H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H aromático), 6,72 (s, 1H, H_{thiazol}), 3,98 (t, 1H, CH), 3,75 (m, 6H, 3xCH₂), 3,42 (s ancho, 2H, CH₂), 3,26 (m, 6H, 3xCH₂), 2,30 (q, 2H, CH₂)
MS: 562,26⁺ (M+H)⁺

Ejemplo 33: 3-[4-(4-Dimetilamino-fenil)-tiazol-2-il]-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il)-urea

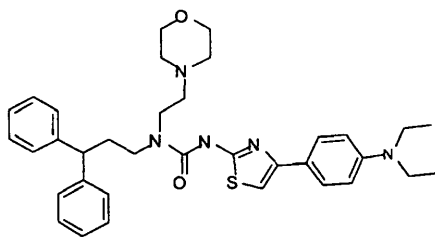
Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,70 (d, 2H, H aromático), 7,35 (m, 4H, H aromático), 7,30 (m, 4H, H aromático), 7,18 (m, 2H, H aromático), 7,10 (s, 1H, H_{thiazol}), 6,71 (d, 2H, H aromático), 3,98 (m, 1H, CH), 3,82 (m, 4H, 2xCH₂), 3,40 (m, 2H, CH₂), 3,25 (m, 2H, CH₂), 2,92 (s, 6H, NCH₃), 2,53 (m, 6H, CH₂), 2,30 (m, 2H, CH₂)
MS: 570,3⁺ (M+H)⁺

Ejemplo 34: 3-[4-(4-Dietilamino-fenil)-tiazol-2-il]-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il)-urea

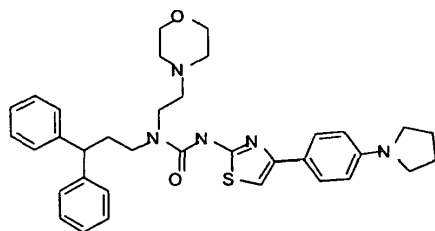
Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13,10 (s ancho, 1H, NH), 7,72 (d, 2H, H aromático), 7,30 (m, 8H, H aromático), 7,20 (m, 2H, H aromático), 6,80 (s, 1H, H_{thiazol}), 6,70 (d, 2H, H aromático), 4,15 (m, 4H, 2xCH₂), 4,00 (t, 1H, CH), 3,30-3,45 (m, 8H, 4xCH₂), 2,70 (m, 4H, CH₂), 2,60 (m, 2H, CH₂), 2,40 (q, 2H, CH₂), 1,20 (t, 6H, 2xCH₃), MS: 598,6⁺ (M+H)⁺

Ejemplo 35: 1-(3,3-Difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-[4-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-urea

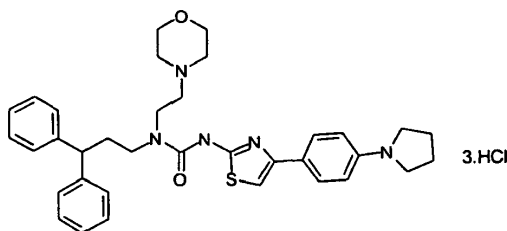
Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,68 (d, 2H, H aromático), 7,35 (m, 4H, H aromático), 7,30 (m, 4H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H aromático), 7,05 (s, 1H, H_{thiazol}), 6,54 (d, 2H, H aromático), 3,98 (t, 1H, CH), 3,82 (m, 4H, 2xCH₂), 3,42 (m, 2H, CH₂), 3,23 (m, 6H, 3xCH₂), 2,55 (m, 6H, 3xCH₂), 2,30 (q, 2H, CH₂), 1,95 (m, 4H, 2xCH₂), MS: 596,3⁺ (M+H)⁺, 594,4⁻ (M-H)⁻

Ejemplo 36: Trihidrocloruro de 1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-[4-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-urea

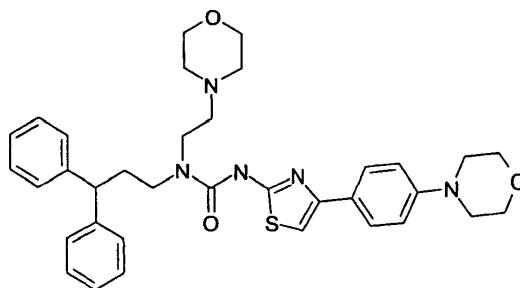
Se utilizó el método G para preparar el producto anterior de fórmula:



¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,00 (m, 1H, NH) 7,70 (d, 2H, H aromático), 7,40 (m, 4H, H aromático), 7,30 (m, 4H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H aromático), 7,15 (m, 1H, H_{thiazol}), 6,65 (m, 2H, H aromático), 4,10 (t, 1H, CH), 3,72-3,90 (m, 2H, CH₂), 3,10-3,25 (m, 6H, 3xCH₂), 2,35 (q, 2H, CH₂), 1,96 (s ancho, 4H, 2xCH₂), MS: 596,3⁺ (M+H-2HCl)⁺

Ejemplo 37: 1-(3,3-Difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-[4-(4-morfolin-4-il-fenil)-tiazol-2-il]-urea

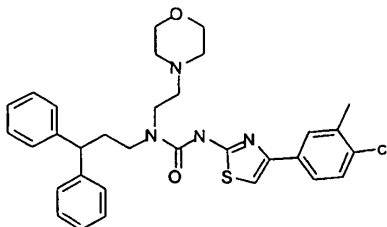
Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (d, 2H, H aromático), 7,30 (m, 8H, H aromático), 7,18 (m, 2H, H aromático), 6,95 (d, 2H, H aromático), 6,90 (s, 1H, H_{thiazol}), 4,20 (t, 4H, 2xCH₂), 4,10 (m, 1H, CH), 3,90 (m, 4H, 2xCH₂), 3,35 (m, 4H, 2xCH₂), 3,20 (m, 4H, 2xCH₂), 2,60-2,70 (m, 6H, 3xCH₂), 2,40 (m, 2H, CH₂)
MS: 612,4⁺ (M+H)⁺
Rf= 0,46 (sílice, CH₂Cl₂/AcOEt 4/1)

Ejemplo 38: 3-[4-(4-Cloro-3-metil-fenil)-thiazol-2-il]-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea

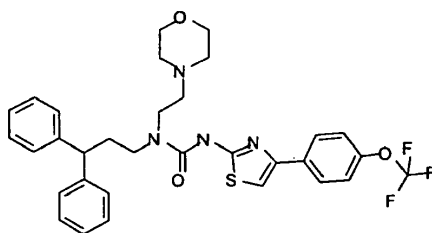
Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,00 (s ancho, 1H, NH), 7,88 (s, 1H, H aromático), 7,70 (d ancho, 1H, H aromático), 7,49 (s, 1H, H_{thiazol}), 7,42 (d, 1H, H aromático), 7,35 (m, 4H, H aromático), 7,30 (m, 4H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H aromático), 4,00 (t, 1H, CH), 3,82 (m, 4H, 2xCH₂), 3,41 (m, 2H, CH₂), 3,25 (m, 2H, CH₂), 2,55 (m, 6H, 3xCH₂), 2,30 (q, 2H, CH₂)
MS: 575,2⁺ (M+H)⁺

Ejemplo 39: 1-(3,3-Difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-thiazol-2-il]-urea

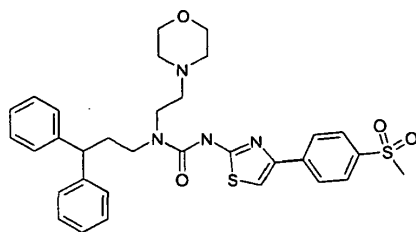
Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,00 (s ancho, 1H, NH), 7,98 (d, 2H, H aromático), 7,53 (s, 1H, H_{thiazol}), 7,40 (d, 2H, H aromático), 7,35 (m, 4H, H aromático), 7,30 (m, 4H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H aromático), 4,00 (t, 1H, CH), 3,80 (m, 4H, 2xCH₂), 3,42 (m, 2H, CH₂), 3,22 (m, 4H, 2xCH₂), 2,53 (m, 6H, 3xCH₂), 2,32 (q, 2H, CH₂)
MS: 611⁺ (M+H)⁺, 609⁻ (M-H)⁻

Ejemplo 40: 1-(3,3-Difenil-propil)-3-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-thiazol-2-il]-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea

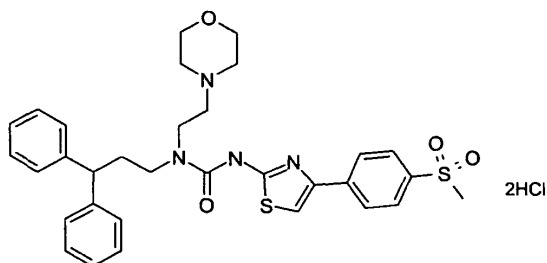
Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



5 ^1H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 8,20 (d, 2H, H aromático), 7,98 (d, 2H, H aromático), 7,62 (s, 1H, H_{tiazol}), 7,40 (m, 4H, H aromático), 7,30 (m, 4H, H aromático), 7,20 (m, 2H, H aromático), 4,05 (m, 5H, $2\times\text{CH}_2$, CH), 3,55 (m, 2H, CH_2), 3,39 (m, 2H, CH_2), 3,16 (s, 3H, CH_3), 2,73 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,43 (q, 2H, CH_2), MS: 605^+ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 603^- ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

10 **Ejemplo 40a: Dihidrocloreto de 1-(3,3-difenil-propil)-3-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-tiazol-2-il]-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea**

Se utilizó el método G para preparar el producto anterior de fórmula:

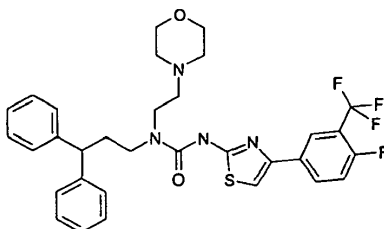


15 **NMR ^1H** (400 MHz, DMSO) δ 8,16 (d, 2H, H aromático), 7,98 (d, 2H, H aromático), 7,78 (s, 1H, H_{tiazol}), 7,40 (d, 4H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H aromático), 4,90-4,60 (s el, 1H, NH), 4,10 (t, 1H, CH), 3,98 (m, 2H, CH_2), 3,72 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,45 (m, 2H, CH_2), 3,32 (m, 2H, CH_2), 3,21 (m, 2H, CH_2), 3,20 (s, 3H, CH_3), 3,08 (m, 2H, CH_2), 2,38 (q, 2H, CH_2), MS: $604,98^+$ ($\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}$) $^+$

20

Ejemplo 41: 1-(3,3-Difenil-propil)-3-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea

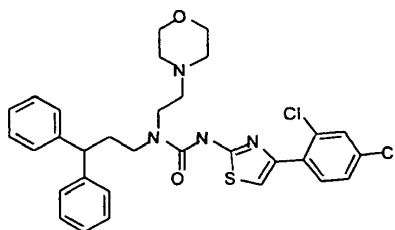
25 Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



30 ^1H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 8,32 (d ancho, 1H, H aromático), 8,25 (m, 1H, H aromático), 7,52 (s, 1H, H_{tiazol}), 7,49 (t, 1H, H aromático), 7,40 (m, 4H, H aromático), 7,31 (t, 4H, H aromático), 7,20 (t, 2H, H aromático), 4,05 (m, 5H, $2\times\text{CH}_2$, CH), 3,55 (m, 2H, CH_2), 3,39 (m, 2H, CH_2), 2,73 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,44 (q, 2H, CH_2), MS: $613,2^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, $614,2$ ($\text{M}+2\text{H}$) $^+$, $611,2^-$ ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

35 **Ejemplo 42: 3-[4-(2,4-Dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea**

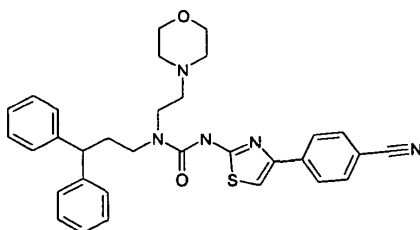
Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



¹H NMR (400 MHz, CD₃COCD₃) δ 8,01 (d, 1H, H aromático), 7,6 (d, 1H, H aromático), 7,55 (s, 1H, H_{tiazol}), 7,45 (dd, 1H, H aromático), 7,40 (m, 4H, H aromático), 7,31 (t, 4H, H aromático), 7,20 (t, 2H, H aromático), 4,07 (t, 1H, CH), 3,95 (m, 4H, 2xCH₂), 3,52 (m, 2H, CH₂), 3,38 (m, 2H, CH₂), 2,70 (m, 6H, 3xCH₂), 2,42 (q, 2H, CH₂), MS: 595,2⁺ (M+H)⁺, 593,2⁻ (M-H)⁻

Ejemplo 43: 3-[4-(4-Ciano-fenil)-tiazol-2-il]-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea

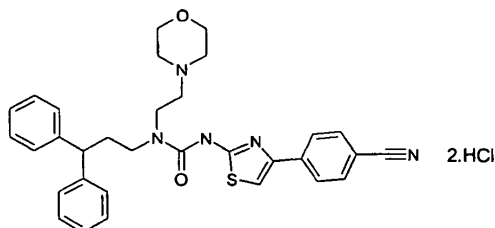
Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



¹H NMR (400 MHz, CD₃COCD₃) δ 8,12 (d, 2H, H aromático), 7,80 (d, 2H, H aromático), 7,60 (s, 1H, H_{tiazol}), 7,39 (m, 4H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H aromático), 4,05 (m, 5H, CH, 2xCH₂), 3,53 (m, 2H, CH₂), 3,39 (t, 2H, CH₂), 2,72 (m, 6H, 3xCH₂), 2,43 (q, 2H, CH₂), MS: 552,2⁺ (M+H)⁺, 553,2⁺ (M+2H)⁺, 550⁻ (M-H)⁻

Ejemplo 44: Dihidrocloruro de 3-[4-(4-ciano-fenil)-tiazol-2-il]-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea

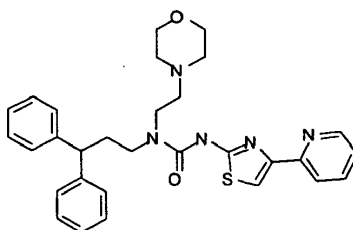
Se utilizó el método G para preparar el producto anterior de fórmula:



¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,10 (s ancho, 1H, NH), 8,10 (d, 2H, H aromático), 7,90 (d, 2H, H aromático), 7,80 (s, 1H, H_{tiazol}), 7,39 (m, 4H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H aromático), 4,10 (t, 1H, CH), 3,95 (m, 2H, CH₂), 3,75 (m, 4H, 2xCH₂), 3,45 (m, 2H, CH₂), 3,32 (m, 2H, CH₂), 3,22 (m, 2H, CH₂), 3,10 (m, 2H, CH₂), 2,35 (q, 2H, CH₂), MS: 552,2⁺ (M+H-2HCl)⁺

Ejemplo 45: 1-(3,3-Difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-urea

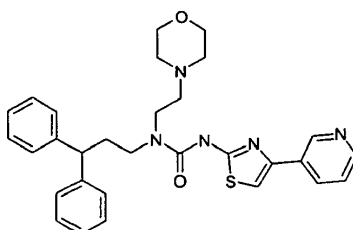
Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



5 ^1H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 8,60 (d, 1H, H aromático), 8,00 (d, 1H, H aromático), 7,85 (dt, 1H, H aromático), 7,70 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazol}}$), 7,40 (d, 4H, H aromático), 7,25-7,35 (m, 5H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H aromático), 4,08 (m, 5H, CH, $2 \times \text{CH}_2$), 3,55 (m, 2H, CH_2), 3,40 (m, 2H, CH_2), 2,65-2,74 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 2,40 (q, 2H, CH_2)
MS: 528,4⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺
Rf= 0.24 (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2)

10 **Ejemplo 46: 1-(3,3-Difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-urea**

Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:

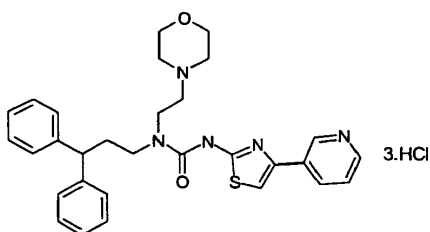


15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,10 (d, 1H, H aromático), 8,49 (dd, 1H, H aromático), 8,20 (dd, 1H, H aromático), 7,63 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazol}}$), 7,43 (dd, 1H, H aromático), 7,35 (m, 4H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,16 (t, 2H, H aromático), 3,98 (t, 1H, CH), 3,82 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3,43 (m, 2H, CH_2), 3,22 (m, 2H, CH_2), 2,55 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 2,30 (q, 2H, CH_2)
MS: 528,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 526,4 ($\text{M}-\text{H}$)⁻

20

25 **Ejemplo 47: Trihidrocloruro de 1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-urea**

Se utilizó el método G para preparar el producto anterior de fórmula:

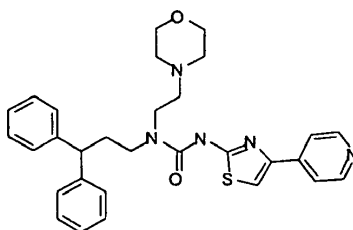


30 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,20 (s ancho, 1H, NH), 9,25 (s, 1H, H aromático), 8,85 (m, 2H, H aromático), 7,95 (m, 2H, H aromático), 7,40 (m, 4H, H aromático), 7,30 (m, 4H, H aromático), 7,16 (t, 2H, H aromático), 4,10 (t, 1H, CH), 3,95 (m, 2H, CH_2), 3,75 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3,42 (m, 2H, CH_2), 3,32 (m, 2H, CH_2), 3,21 (m, 2H, CH_2), 3,08 (m, 2H, CH_2), 2,35 (q, 2H, CH_2)
MS: 528,4⁺ ($\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}$)⁺

35

Ejemplo 48: 1-(3,3-Difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(4-piridin-4-il-tiazol-2-il)-urea

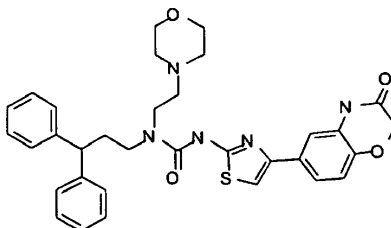
Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



¹H NMR (400 MHz, CD₃COCD₃) δ 8,60 (d, 2H, H aromático), 7,80 (d, 2H, H aromático), 7,70 (s, 1H, H_{thiazol}), 7,40 (d, 4H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H aromático), 4,08 (m, 5H, CH, 2xCH₂), 3,55 (m, 2H, CH₂), 3,40 (m, 2H, CH₂), 2,65-2,74 (m, 6H, 3xCH₂), 2,40 (q, 2H, CH₂)
MS: 528,4⁺ (M+H)⁺, 526,4⁻ (M-H)⁻
Rf = 0,61 (sílice, CH₂Cl₂/MeOH 95/5)

Ejemplo 49: 1-(3,3-Difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-[4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-tiazol-2-il]-urea

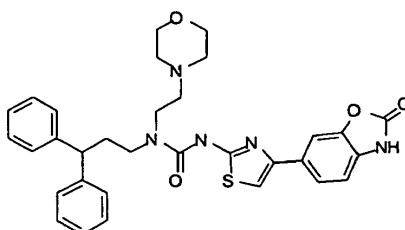
Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13,10 (s ancho, 1H, NH), 9,00 (s ancho, 1H, NH), 7,40 (m, 1H, H aromático), 7,25-7,30 (m, 9H, H aromático), 7,18 (m, 2H, H aromático), 6,90 (m, 1H, H aromático), 6,85 (s, 1H, H_{thiazol}), 4,70 (s, 2H, CH₂), 4,10 (m, 4H, CH₂), 4,00 (t, 1H, CH), 3,60 (m, 4H, 2xCH₂), 2,70 (m, 6H, 3xCH₂), 2,40 (m, 2H, CH₂)
MS: 598,4⁺ (M+H)⁺
Rf = 0,46 (sílice, CH₂Cl₂/AcOEt 3/1)

Ejemplo 50: 1-(3,3-Difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-tiazol-2-il]-urea

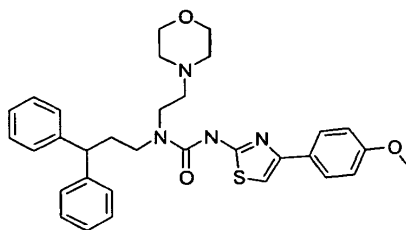
Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



MS: 584,4⁺ (M+H)⁺
Rf= 0,60 (sílice, CH₂Cl₂/AcOEt 1/1)

Ejemplo 51: 1-(3,3-Difenil-propil)-3-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea

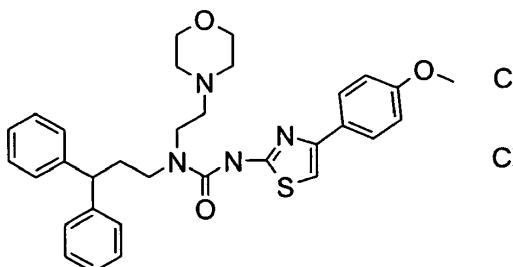
Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



5 ^1H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 7,90 (d, 2H, H aromático), 7,40 (d, 4H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H aromático), 7,12 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazol}}$), 6,95 (d, 2H, H aromático), 4,05 (m, 5H, CH, $2\times\text{CH}_2$), 3,82 (s, 3H, OCH_3), 3,50 (m, 2H, CH_2), 3,38 (m, 2H, CH_2), 2,70 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,43 (q, 2H, CH_2), MS: $557,21^+$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺
Rf = 0,75 (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97/3)

10 **Ejemplo 51a: Dihidrocloruro de 1-(3,3-difenil-propil)-3-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea**

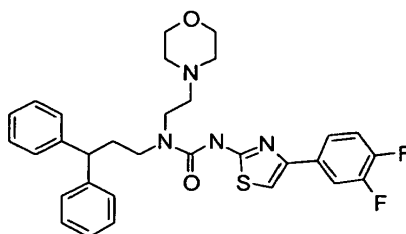
Se utilizó el método G para preparar el producto anterior de fórmula:



15 **NMR ^1H** (400 MHz, $\text{dmsO}-d_6$): ppm 2,36 (q, 2H, CH_2), 3,00-3,15 (m, 2H, CH_2), 3,18-3,27 (m, 2H, CH_2), 3,33 (t, 2H, CH_2), 3,38-3,50 (m, 2H, CH_2), 3,70-3,87 (m+s, 7H, CH_2+OCH_3), 3,88-4,02 (m, 2H, CH_2), 4,09 (t, 1H, CH), 6,98 (d, 2H, H aromático), 7,17 (t, 2H, H aromático), 7,26-7,33 (m, 5H, H aromático), 7,38 (d, 4H, H aromático), 7,82 (d, 2H, H aromático)
20 **MS:** $m/z = 557,20$ [$\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}$]⁺
TLC: Rf: 0,46 (eluyente: diclorometano/ Et_2O : 9/1)

25 **Ejemplo 52: 3-[4-(3,4-Difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-etil)-urea**

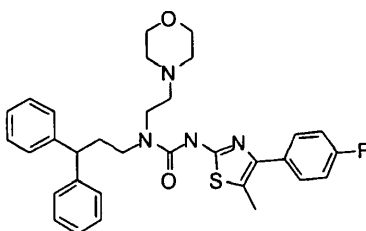
Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



30 ^1H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 7,83 (m, 1H, H aromático), 7,77 (m, 1H, H aromático), 7,38-7,26 (m, 10H, H aromático), 7,18 (m, 2H, H aromático), 4,02 (m, 5H, CH, $2\times\text{CH}_2$), 3,52 (m, 2H, CH_2), 3,38 (t, 2H, CH_2), 2,60 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,42 (q, 2H, CH_2)
35 MS: $563,17^+$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺
Rf = 0,62 (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 9/1)

Ejemplo 53: 1-(3,3-Difenil-propil)-3-[4-(4-fluoro-fenil)-5-metil-tiazol-2-il]-1-(2-morfolin-4-etil)-urea

Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:

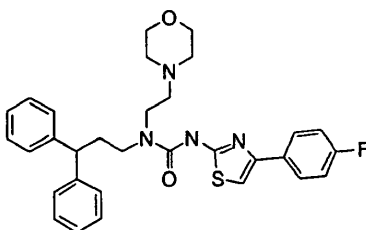


- 5 ^1H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 7,72 (m, 2H, H aromático), 7,40 (d, 4H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,18 (m, 4H, H aromático), 4,05 (t, 1H, CH), 3,95 (s ancho, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,50 (m, 2H, CH_2), 3,38 (t, 2H, CH_2), 2,65 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,50 (s, 3H, CH_3), 2,42 (q, 2H, CH_2),
 MS: 559,19⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺
 Rf = 0,62 (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 90/10)

10

Ejemplo 54: 1-(3,3-Difenil-propil)-3-[4-(4-(fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea

Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



15

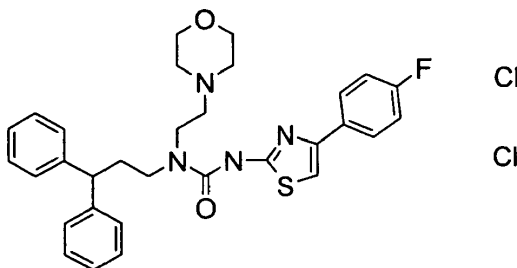
- 20 ^1H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 7,98 (2d, 2H, H aromático), 7,40 (d, 4H, H aromático), 7,30 (m, 5H, H aromático), 7,18 (m, 4H, H aromático), 4,03 (m, 5H, CH, CH_2), 3,51 (m, 2H, CH_2), 3,40 (m, 2H, CH_2), 2,70 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,43 (q, 2H, CH_2),
 MS: 545,16⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺
 Rf = 0,64 (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 9/1)

20

Ejemplo 54a: Dihidrocloreuro de 1-(3,3-difenil-propil)-3-[4-(4-(fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea

25

Se utilizó el método G para preparar el producto anterior de fórmula:



30

NMR ^1H (400 MHz, $\text{dmsO}-d_6$): ppm 2,37 (q, 2H, CH_2), 3,00-3,15 (m, 2H, CH_2), 3,17-3,26 (m, 2H, CH_2), 3,32 (t, 2H, CH_2), 3,37-3,50 (m, 2H, CH_2), 3,68-3,85 (m, 4H, CH_2), 3,89-4,03 (m, 2H, CH_2), 4,08 (t, 1H, CH), 7,17 (t, 2H, H aromático), 7,21-7,33 (m, 6H, H aromático), 7,38 (d, 4H, H aromático), 7,46 (s, 1H, H aromático), 7,92 (d, 1H, H aromático), 7,95 (d, 1H, H aromático)

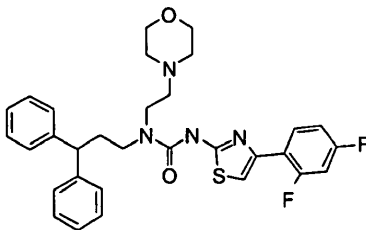
35

MS: m/z = 545,11 [$\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}$]⁺

TLC: Rf: 0,61 (eluyente: diclorometano/ Et_2O : 9/1)

Ejemplo 55: 3-[4-(2,4-Difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea

Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



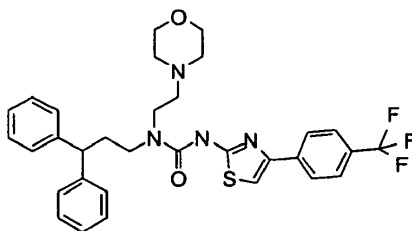
5

^1H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 8,16 (q, 1H, H aromático), 7,40 (d, 4H, H aromático), 7,30 (m, 5H, H aromático), 7,20 (m, 2H, H aromático), 7,10 (m, 2H, H aromático), 4,07 (t, 1H, CH), 4,00 (s ancho, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,52 (m, 2H, CH_2), 3,40 (m, 2H, CH_2), 2,70 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,43 (q, 2H, CH_2),
 MS: 563,14⁺ (M+H)⁺
 Rf = 0,66 (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 9/1)

10

Ejemplo 56: 1-(3,3-Difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-urea

15 Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:

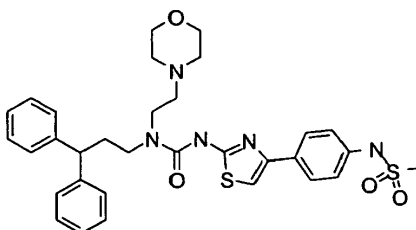


20 ^1H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 8,15 (d, 2H, H aromático), 7,72 (d, 2H, H aromático), 7,51 (s, 1H, H_{tiazol}), 7,40 (m, 4H, H aromático), 7,30 (m, 4H, H aromático), 7,20 (t, 2H, H aromático), 4,02 (m, 5H, CH, CH_2), 3,52 (m, 2H, CH_2), 3,39 (m, 2H, CH_2), 2,70 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,44 (q, 2H, CH_2),
 MS: 595,16⁺ (M+H)⁺
 Rf = 0,53 (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 9/1)

25

Ejemplo 57: N-(4-{2-[3-(3,3-Difenil-propil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-ureído]-tiazol-4-il}-fenil)-metanosulfonamida

Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



30

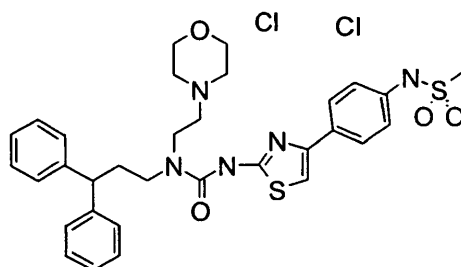
35 ^1H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 8,60 (s, 1H, NH), 7,42 (d, 2H, H aromático), 7,38 (m, 6H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,27 (s, 1H, H_{tiazol}), 7,20 (t, 2H, H aromático), 4,05 (m, 5H, CH, CH_2), 3,52 (m, 2H, CH_2), 3,39 (m, 2H, CH_2), 3,01 (s, 3H, CH_3), 2,70 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,44 (q, 2H, CH_2),
 MS: 620,23⁺ (M+H)⁺
 Rf = 0,54 (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1)

35

Ejemplo 57a: Dihidrocloruro de N-(4-{2-[3-(3,3-difenil-propil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-ureído]-tiazol-4-il}-fenil)-metanosulfonamida

40

Se utilizó el método G para preparar el producto anterior de fórmula:



5

NMR ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): ppm 2,31-2,42 (m, 2H, CH_2), 3,01 (s, 3H, CH_3), 3,04-3,15 (m, 2H, CH_2), 3,18-3,27 (m, 2H, CH_2), 3,28-3,38 (m, 2H, CH_2), 3,39-3,50 (m, 2H, CH_2), 3,68-3,83 (m, 4H, CH_2), 3,90-4,03 (m, 2H, CH_2), 4,08 (t, 1H, CH), 7,14-7,21 (m, 2H, H aromático), 7,22-7,34 (m, 6H, H aromático), 7,36-7,43 (m, 5H, H aromático), 7,85 (d, 2H, H aromático), 9,85-9,89 (m, 1H, NH)

10

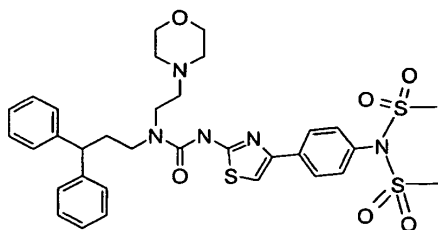
MS: $m/z = 620,26, 621,31$ [$\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}$] $^+$

TLC: Rf: 0,54 (eluyente: diclorometano/MeOH: 9/1)

Ejemplo 58: **N,N-(4-{2-[3-(3,3-Difenil-propil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-ureído]-tiazol-4-il}-fenil)-bis(metanosulfonil)amina**

15

Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



20

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,95 (d, 2H, H aromático), 7,61 (s, 1H, H_{tiazol}), 7,52 (d, 2H, H aromático), 7,32 (m, 4H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H aromático), 3,98 (t, 1H, CH), 3,85 (s ancho, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,51 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 3,42 (s ancho, 2H, CH_2), 3,25 (t, 2H, CH_2), 2,55 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2,40 (m, 2H, CH_2),

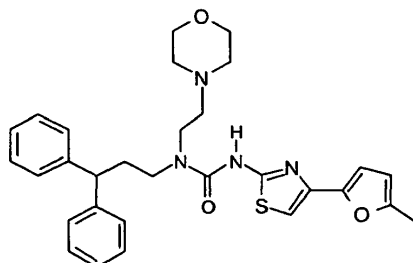
25

MS: 698,23 $^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Rf = 0,30 (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5)

Ejemplo 59: **1-(3,3-Difenil-propil)-3-[4-(5-metil-furan-2-il)-tiazol-2-il]-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea**

Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:

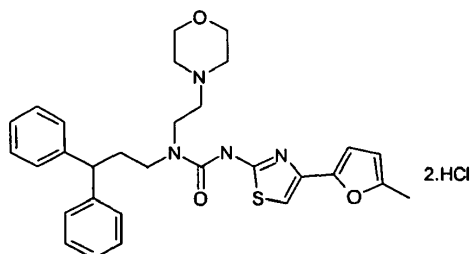


35

^1H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 7,38 (d, 4H, H aromático), 7,30 (t, 4H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H aromático), 6,95 (s, 1H, H_{tiazol}), 6,50 (d, 1H, H_{furan}), 6,12 (d, 1H, H_{furan}), 3,92-4,13 (m, 5H, CH_2 , CH), 3,51 (t, 2H, CH_2), 3,36 (t, 2H, CH_2), 2,57-2,78 (m, 6H, CH_2), 2,42 (q, 2H, CH_2), 2,33 (s, 3H, CH_3),

MS: 531,4⁺ (M+H)⁺R_f = 0,60 (CH₂Cl₂/MeOH 97/3)**Ejemplo 60: Dihidrocloruro de 1-(3,3-difenil-propil)-3-[4-(5-metil-furan-2-il)-tiazol-2-il]-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea**

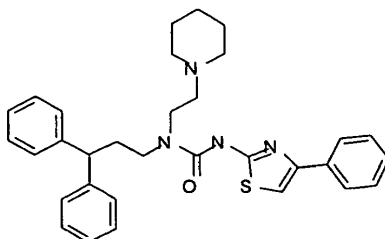
Se utilizó el método G para preparar el producto anterior de fórmula:



¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7,38 (d, 4H, H aromático), 7,32 (t, 4H, H aromático), 7,20 (t, 2H, H aromático), 7,03 (s, 1H, H_{tiazol}), 6,65 (d, 1H, H_{furano}), 6,16 (d, 1H, H_{furano}), 4,04-4,16 (m, 3H, CH₂, CH), 3,72-3,84 (m, 4H, CH₂), 3,58-3,69 (m, 2H, CH₂), 3,48 (t, 2H, CH₂), 3,37-3,40 (m, 2H, CH₂), 3,12-3,25 (m, 2H, CH₂), 2,51 (q, 2H, CH₂), 2,38 (s, 3H, CH₃)
MS: 531,3⁺ (M+H-2HCl)⁺

Ejemplo 61: 1-(3,3-Difenil-propil)-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-urea

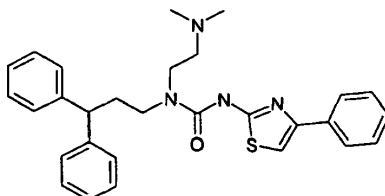
Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



¹H NMR (400 MHz, CD₃COCD₃) δ 7,95 (d, 2H, H aromático), 7,40 (m, 6H, H aromático), 7,30 (m, 6H, H aromático), 7,20 (m, 2H, H aromático), 4,08 (t, 1H, CH), 3,50 (m, 2H, CH₂), 3,38 (m, 2H, CH₂), 2,65 (m, 6H, 3xCH₂), 2,42 (q, 2H, CH₂), 2,00 (m, 4H, 2xCH₂), 1,60 (m, 2H, CH₂)
MS: 525,5⁺ (M+H)⁺
R_f = 0,29 (alúmina, heptano/AcOEt 9/1)

Ejemplo 62: 1-(2-Dimetilamino-etil)-1-(3,3-difenil-propil)-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-urea

Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:

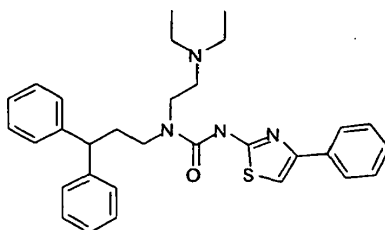


¹H NMR (400 MHz, CD₃COCD₃) δ 7,98 (d, 2H, H aromático), 7,40 (m, 6H, H aromático), 7,30 (m, 6H, H aromático), 7,18 (t, 2H, H aromático), 4,05 (t, 1H, CH), 3,48 (m, 2H, CH₂), 3,37 (m, 2H, CH₂), 2,70 (m, 2H, CH₂), 2,48 (m, 6H, 2xCH₃), 2,42 (q, 2H, CH₂)

MS: 485,4⁺ (M+H)⁺, 483,4⁻ (M-H)⁻
Rf = 0,20 (sílice, heptano/AcOEt 9/1)

Ejemplo 63: 1-(2-Dietilamino-etil)-1-(3,3-difenil-propil)-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-urea

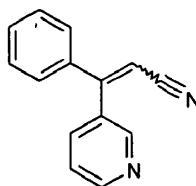
Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



¹H NMR (400 MHz, CD₃COCD₃) δ 7,93 (d, 2H, H aromático), 7,40 (m, 6H, H aromático), 7,30 (m, 6H, H aromático), 7,20 (t, 2H, H aromático), 4,08 (t, 1H, CH), 3,50 (m, 2H, CH₂), 3,38 (m, 2H, CH₂), 2,75 (m, 6H, 3xCH₂), 2,45 (q, 2H, CH₂), 1,21 (t, 6H, 2xCH₃)
MS: 513,5⁺ (M+H)⁺, 511,5⁻ (M-H)⁻
Rf= 0,80 (alúmina, CH₂Cl₂/AcOEt 1/1)

Ejemplo 64: 1-(2-Morfolin-4-il-etil)-1-(3-fenil-3-piridin-3-il-propil)-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-urea

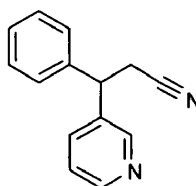
Etapas a): 3-Fenil-3-piridin-3-il-acrilonitrilo



El producto anterior se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente bajo "Síntesis de los ácidos 3, 1".

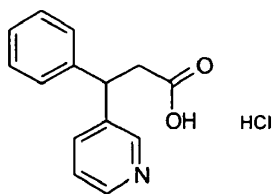
MS: 207,04⁺ (M+H)⁺, 248,08⁺ (M+H+CH₃CN)⁺
Rf = 0,44 y 0,37, 2 estereoisómeros (alúmina, heptano/AcOEt 4/1)

Etapas b): Fenil-3-piridin-3-il-propionitrilo



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,63-8,50 (m, 2H, H aromático), 7,58 (d, 1H, H aromático), 7,38 (t, 2H, H aromático), 7,34-7,22 (m, 4H, H aromático), 4,43 (t, 1H, CH), 3,09 (d, 2H, CH₂)
MS: 209,04⁺ (M+H)⁺, 250,08⁺ (M+H+CH₃CN)⁺
Rf= 0,12 (sílice, heptano/AcOEt 1/1)

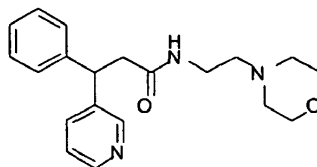
Etapas c): Hidrocloruro del ácido 3-fenil-3-piridin-3-il-propiónico



5 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,82 (m, 1H, H aromático); 8,64 (m, 1H, H aromático); 8,42 (m, 1H, H aromático); 7,87 (m, 1H, H aromático); 7,34 (m, 1H, H aromático); 7,24 (m, 1H, H aromático); 4,77 (m, 1H, CH); 3,27 (dd, 1H, CH_2); 3,20 (dd, 1H, CH_2),
MS: 228,04⁺ ($\text{M}+\text{H}-\text{HCl}$)⁺
Rf = 0,23 (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1)

10 **Etapla d): N-(2-Morfolin-2,3-il-etil)-3-fenil-3-piridin-3-il-propionamida**

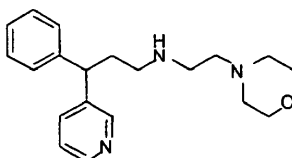
Se utilizó el método B para preparar el producto anterior de fórmula:



15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,59-8,50 (m, 1H, H aromático), 8,48-8,38 (m, 1H, H aromático), 7,55 (d, 1H, H aromático), 7,34-7,27 (t, 2H, H aromático), 7,26-7,17 (m, 4H, H aromático), 6,12-6,00 (m, 1H, NH), 4,63 (t, 1H, CH), 3,68-3,59 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,22 (q, 2H, CH_2), 2,93 (d, 2H, CH_2), 2,37-2,26 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$)
20 MS: 340,08⁺ ($\text{M}+\text{H}$)⁺
Rf= 0,29 (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1)

Etapla e): (2-Morfolin-4-il-etil)-(3-fenil-3-piridin-3-il-propil)-amina

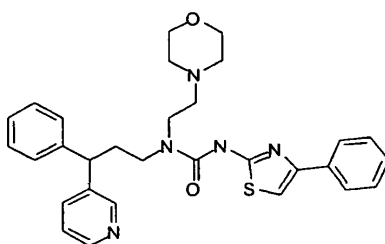
25 Se utilizó el método B, ruta a), para preparar el producto anterior de fórmula:



30 ^1H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 8,58 (s, 1H, H aromático); 8,39 (d, 1H, H aromático); 7,71 (d, 1H, H aromático); 7,40-7,23 (m, 5H, H aromático); 7,20 (t, 1H, H aromático); 4,21 (t, 1H, CH); 3,68-3,52 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$); 2,63 (t, 2H, CH_2); 2,55 (t, 2H, CH_2); 2,46-2,33 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$); 2,32-2,21 (m, 2H, CH_2),
MS: 228,04⁺ ($\text{M}+\text{H}-\text{HCl}$)⁺
Rf= 0,44 (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1)

35 **Etapla f): 1-(2-Morfolin-4-il-etil)-1-(3-fenil-3-piridin-3-il-propil)-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-urea**

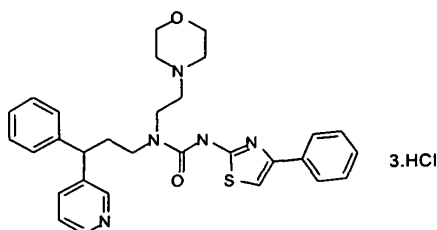
Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



¹H NMR (400 MHz, CD₃COCD₃) δ 8,63 (s, 1H, H aromático), 8,41 (d, 1H, H aromático), 7,95 (d, 2H, H aromático), 7,78 (d, 1H, H aromático), 7,45-7,27 (m, 9H, H aromático), 7,22 (t, 1H, H aromático), 4,14 (t, 1H, CH), 4,08-4,02 (m, 4H, CH₂), 3,55 (t, 2H, CH₂), 3,41 (t, 2H, CH₂), 2,77-2,68 (m, 6H, CH₂), 2,47 (q, 2H, CH₂)
MS: 528,28⁺ (M+H)⁺
Rf = 0,44 (sílice, CH₂Cl₂/MeOH 9/1)

Ejemplo 65: Trihidrocloruro de 1-(2-morfolin-4-il-etil)-1-(3-fenil-3-piridin-3-il-propil)-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-urea

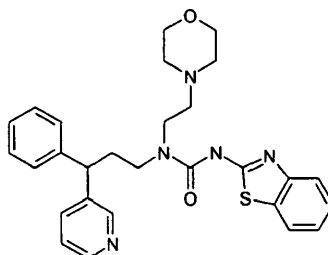
Se utilizó el método G para preparar el producto anterior de fórmula:



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,96-8,89 (m, 1H, H aromático), 8,68 (d, 2H, H aromático), 8,01 (t, 1H, H aromático), 7,79 (d, 2H, H aromático), 7,51-7,34 (m, 8H, H aromático), 7,27 (t, 1H, H aromático), 4,64-4,50 (m, 1H, CH), 4,10-3,98 (m, 2H, CH₂), 3,96-3,55 (m, 8H, 4xCH₂), 3,40-3,33 (m, 2H, CH₂), 3,23-3,11 (m, 2H, CH₂), 2,73-2,52 (m, 2H, CH₂)
MS: 528,29⁺ (M+H-3HCl)⁺
Rf = 0,4 (sílice, CH₂Cl₂/MeOH 9/1)

Ejemplo 66: 3-Benzotiazol-2-il-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1-(3-fenil-3-piridin-3-il-propil)-urea

Se utilizó un método análogo al del ejemplo 64 para preparar el producto anterior de fórmula:

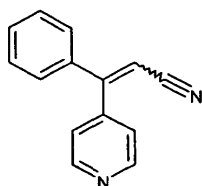


TLC: Rf: 0,45 (eluyente: diclorometano/MeOH: 90/10)
MS: m/z = 502,17 [M+H]⁺
¹H NMR (400 MHz, acetona d₆): ppm 2,43-2,55 (m, 2H, CH₂), 2,60-2,80 (m, 6H, CH₂), 3,42 (t, 2H, CH₂), 3,53-3,63 (m, 2H, CH₂), 3,90-4,07 (m, 4H, CH₂), 4,15 (t, 1H, CH), 7,18-7,25 (m, 2H, H aromático), 7,26-7,47 (m, 6H, H aromático), 7,65 (d, 1H, H aromático), 7,78 (d, 1H, H aromático), 7,83 (d, 1H, H aromático), 8,41 (d, 1H, H aromático), 8,63 (s, 1H, H aromático)

Ejemplo 67: 3-Benzotiazol-2-il-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1-(3-fenil-3-piridin-4-il-propil)-urea

Se utilizó el método para preparación del ejemplo 64 a fin de preparar el producto anterior de fórmula:

Etap a): 3-Fenil-3-piridin-4-il-acrilonitrilo



_(iso1/iso2)(proporción:3/2)

5

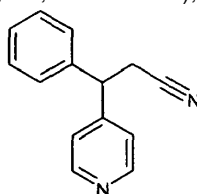
TLC (sobre placa de aluminio): Rf: 0,30 (iso 1) y 0,25 (iso 2) (eluyente: diclorometano/heptano: 1/1)

MS: m/z = 207,07 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, acetona d6): 1 iso 1 ppm 6,34 (s, 1H, CH), 7,38-7,56 (m, 7H, H aromático), 8,76 (d, 2H, H aromático)

10

¹H NMR (400 MHz, acetona d6): 1 iso 2 ppm 6,36 (s, 1H, CH), 7,34 (d, 2H, H aromático), 7,44-7,49 (m, 2H, H aromático), 7,54-7,59 (m, 3H, H aromático), 8,67 (d, 2H, H aromático)



3-fenil-3-piridin-4-il-propionitrilo

15

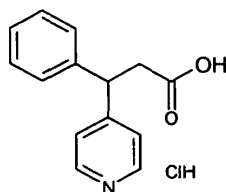
TLC: Rf: 0,13 (eluyente: heptano/AcOEt: 1/1)

MS: m/z = 209,04[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl3): ppm 3,07 (d, 2H, CH2), 4,37 (t, 1H, H aromático), 7,16-7,26 (m, 4H, H aromático), 7,30-7,43 (m, 3H, H aromático), 8,53-8,68 (m, 2H, H aromático)

20

Etap a b): Hidrocloruro del ácido 3-fenil-3-piridin-4-il-propiónico



25

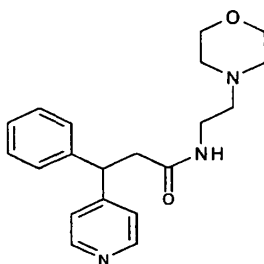
TLC: Rf: 0,25 (eluyente: diclorometano/MeOH/NH4OH: 90/10/0,5)

MS: m/z = 228,07[M+H-HCl]⁺

¹H NMR (400 MHz, MeOD): ppm 3,21 (dd, 1H, CH2), 3,39 (dd, 1H, CH2), 4,84 (dd, 1H, CH), 7,24-7,31 (m, 1H, H aromático), 7,33-7,43 (m, 4H, H aromático), 8,10 (d, 2H, H aromático), 8,69-8,79 (m, 2H, H aromático)

30

Etap a d): N-(2-Morfolin-4-il-etil)-3-fenil-3-piridin-4-il-propionamida



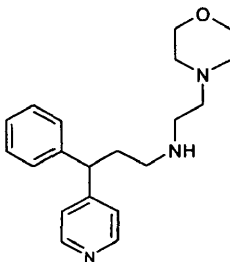
35

TLC: Rf: 0,23 (eluyente: diclorometano/MeOH/NH₄OH: 90/10/0,5)

MS: m/z = 340,18 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, acetona d₆): ppm 2,26 (t, 2H, CH₂), 2,27-2,34 (m, 4H, CH₂), 2,88-3,05 (m, 2H, CH₂), 3,20 (q, 2H, CH₂), 3,51-3,60 (m, 4H, CH₂), 4,60 (t, 1H, CH), 7,05-7,16 (m, 1H, NH), 7,18-7,24 (m, 1H, H aromático), 7,26-7,34 (m, 6H, H aromático), 8,45 (d, 2H, H aromático)

Etapla e): (2-Morfolin-4-il-etil)-(3-fenil-3-piridin-4-il-propil)-amina

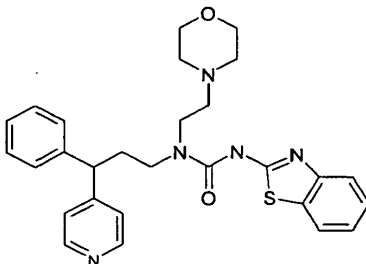


TLC: Rf: 0,45 (eluyente: diclorometano/MeOH/NH₄OH: 80/20/0,5)

MS: m/z = 326,20 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): ppm 2,26 (q, 2H, CH₂), 2,35-2,50 (m, 6H, CH₂), 2,57 (t, 2H, CH₂), 2,65 (t, 2H, CH₂), 3,65-3,76 (m, 4H, CH₂), 4,02 (t, 1H, CH), 7,13-7,36 (m, 7H, H aromático), 8,49 (d, 2H, H aromático)

Etapla f): 3-Benzotiazol-2-il-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1-(3-fenil-3-piridin-4-il-propil)-urea



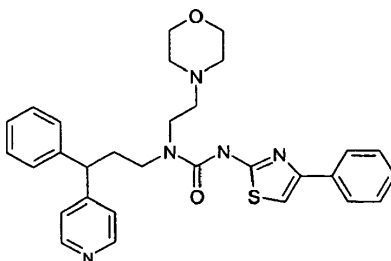
TLC: Rf: 0,51 (eluyente: diclorometano/MeOH/NH₄OH: 90/10/0,5)

MS: m/z = 502,20 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, acetona d₆): ppm 2,46 (q, 2H, CH₂), 2,58-2,78 (m, 6H, CH₂), 3,40 (t, 2H, CH₂), 3,52-3,58 (m, 2H, CH₂), 3,88-4,04 (m, 4H, CH₂), 4,11 (t, 1H, CH), 7,18-7,27 (m, 2H, H aromático), 7,30-7,45 (m, 7H, H aromático), 7,65 (d, 1H, H aromático), 7,83 (d, 1H, H aromático), 8,44-8,53 (m, 2H, H aromático)

Ejemplo 68: 1-(2-Morfolin-4-il-etil)-1-(3-fenil-3-piridin-4-il-propil)-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-urea

Se utilizó el método para preparación del ejemplo 64 a fin de preparar el producto anterior de fórmula:



TLC: Rf: 0,51 (eluyente: diclorometano/MeOH/NH₄OH: 90/10/0,5)

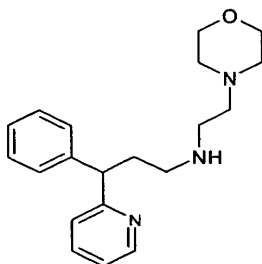
MS: $m/z = 528,21$ $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, acetona d_6): ppm 2,46 (q, 2H, CH_2), 2,62-2,78 (m, 6H, CH_2), 3,39 (t, 2H, CH_2), 3,50-3,57 (m, 2H, CH_2), 3,96-4,08 (m, 4H, CH_2), 4,10 (t, 1H, CH), 7,20-7,46 (m, 11H, H aromático), 7,95 (d, 2H, H aromático), 8,48 (d, 2H, H aromático)

Ejemplo 69: 3-Benzotiazol-2-il-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1-(3-fenil-3-piridin-4-il-propil)-urea

Se utilizó el método para preparación del ejemplo 64 a fin de preparar el producto anterior de fórmula:

Etap a): (2-Morfolin-4-il-etil)-(3-fenil-3-piridin-2-il-propil)-amina

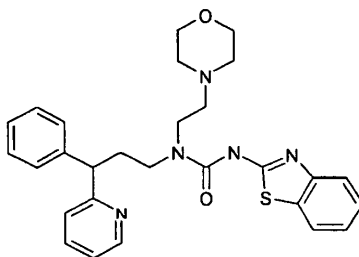


TLC: Rf: 0,48 (eluyente: diclorometano/MeOH/ NH_4OH : 80/20/0,5)

MS: $m/z = 326,23$ $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): ppm 2,26-2,36 (m, 2H, CH_2), 2,38-2,46 (m, 4H, CH_2), 2,48 (t, 2H, CH_2), 2,61 (t, 2H, CH_2), 2,68 (t, 2H, CH_2), 3,64-3,76 (m, 4H, CH_2), 4,19 (t, 1H, CH), 7,07-7,24 (m, 3H, H aromático), 7,26-7,38 (m, 4H, H aromático), 7,56 (t, 1H, H aromático), 8,57 (d, 1H, H aromático)

Etap b): 3-Benzotiazol-2-il-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1-(3-fenil-3-piridin-4-il-propil)-urea



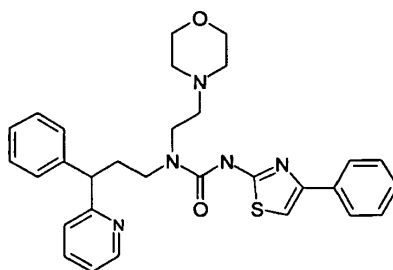
TLC: Rf: 0,56 (eluyente: diclorometano/MeOH/ NH_4OH : 90/10/0,5)

MS: $m/z = 502,02$ $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, acetona d_6): ppm 2,35-2,48 (m, 2H, CH_2), 2,52-2,77 (m, 6H, CH_2), 3,37-3,52 (m, 2H, CH_2), 3,52-3,60 (m, 2H, CH_2), 3,77-4,06 (m, 4H, CH_2), 4,20-4,32 (m, 1H, CH), 7,16-7,45 (m, 10H, H aromático), 7,63-7,78 (m, 2H, H aromático), 7,84 (d, 1H, H aromático), 8,45-8,75 (m, 1H, NH)

Ejemplo 70: 1-(2-Morfolin-4-il-etil)-1-(3-fenil-3-piridin-4-il-propil)-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-urea

Se utilizó el método para preparación del ejemplo 64 a fin de preparar el producto anterior de fórmula:



TLC: Rf: 0,63 (eluyente: diclorometano/MeOH/NH₄OH: 90/10/0,5)

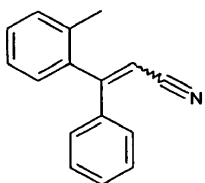
MS: m/z = 527,87 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, acetona d₆): ppm 2,33-2,46 (m, 2H, CH₂), 2,48-2,78 (m, 6H, CH₂), 3,33-3,49 (m, 2H, CH₂), 3,49-3,57 (m, 2H, CH₂), 3,81-4,13 (m, 4H, CH₂), 4,18-4,32 (m, 1H, CH), 7,15-7,51 (m, 12H, H aromático), 7,63-7,76 (m, 1H, H aromático), 7,93-8,05 (m, 2H, H aromático), 8,40-8,80 (m, 1H, NH)

Ejemplo 71: 3-Benzotiazol-2-il-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1-(3-fenil-3-o-tolil-propil)-urea

Etapla a): 3-Fenil-3-o-tolil-acrilonitrilo

Se utilizó el procedimiento del ejemplo 64 para preparar el producto anterior de fórmula:



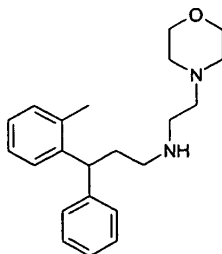
(mixtura iso1/iso2)(proporción 1/6)

TLC: Rf: 0,42 (iso 1) y 0,32 (iso 2) (eluyente: heptano/AcOEt: 4/1)

MS: paso de ionización

Etapla b): 2-(Morfolin-4-il-etil)-3-fenil-3-o-tolil-propil)-amina

Después de reducción de la función nitrilo a aldehído, se utilizó el método C para preparar el producto anterior de fórmula:



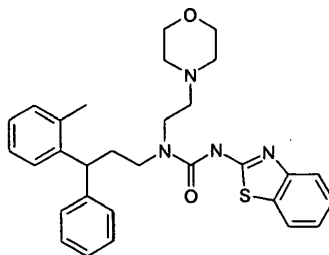
NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃): ppm 2,16 (q, 2H, CH₂), 2,21 (s, 3H, CH₃), 2,30-2,37 (m, 4H, CH₂), 2,38 (t, 2H, CH₂), 2,50-2,57 (m, 2H, CH₂), 2,59 (t, 2H, CH₂), 3,59-3,67 (m, 4H, CH₂), 4,14 (t, 1H, CH), 7,03-7,23 (m, 8H, H aromático), 7,29 (d, 1H, H aromático)

MS: m/z = 339,19 [M+H]⁺

TLC: Rf: 0,69 (eluyente: diclorometano/MeOH/NH₄OH: 80/20/0,5)

Etapla c): 3-Benzotiazol-2-il-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1-(3-fenil-3-o-tolil-propil)-urea

Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



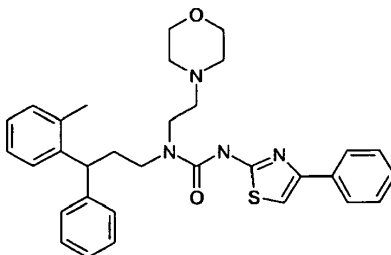
TLC: Rf: 0,28 (eluyente: diclorometano/Et₂O 90/10)

MS: m/z = 514,86 [M+H]⁺

NMR ¹H (400 MHz, acetona d₆): ppm 2,31 (s, 3H, CH₃), 2,35-2,46 (m, 2H, CH₂), 2,62-2,76 (m, 6H, CH₂), 3,35-3,50 (m, 2H, CH₂), 3,55 (q, 2H, CH₂), 3,90-4,05 (m, 4H, CH₂), 4,30 (t, 1H, CH), 7,08-7,40 (m, 10H, H aromático), 7,51 (d, 1H, H aromático), 7,65 (d, 1H, H aromático), 7,83 (d, 1H, H aromático)

Ejemplo 72: 1-(2-Morfolin-4-il-etil)-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-1-(3-fenil-3-o-tolil-propil)-urea

Se utilizó el método F, como se describe en el ejemplo 1, para preparar el producto anterior de fórmula:



TLC: Rf: 0,56 (eluyente: diclorometano/Et₂O: 90/10)

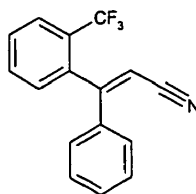
MS: m/z = 540,88 [M+H]⁺

NMR ¹H (400 MHz, acetona d₆): ppm 2,30 (s, 3H, CH₃), 2,33-2,45 (m, 2H, CH₂), 2,61-2,76 (m, 6H, CH₂), 3,33-3,46 (m, 2H, CH₂), 3,52 (q, 2H, CH₂), 3,95-4,13 (m, 4H, CH₂), 4,28 (t, 1H, CH), 7,08-7,35 (m, 10H, H aromático), 7,36-7,43 (m, 2H, H aromático), 7,51 (d, 1H, H aromático), 7,95 (d, 1H, H aromático)

Ejemplo 73: 3-Benzotiazol-2-il-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1-[3-fenil-3-(2-trifluorometil-fenil)-propil]-urea

Se utilizó el proceso descrito en el ejemplo 1.

Etap a): 3-Fenil-3-(2-trifluorometil-fenil)-acrilonitrilo



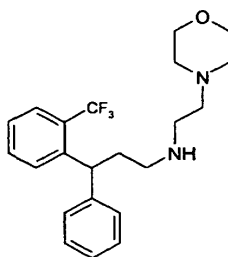
(1 isómero Z o E)

Se preparó el compuesto anterior de acuerdo con el método descrito arriba bajo "Síntesis de los ácidos 3, 1".

NMR ¹H (400 MHz, CDC13): ppm 6,09 (s, 1H, CH), 7,26 (d, 2H, H aromático), 7,34-7,47 (m, 4H, H aromático), 7,63 (t, 1H, H aromático), 7,72 (t, 1H, H aromático), 7,84 (d, 1H, H aromático) **MS:** m/z = 273,21 [M+H]⁺

TLC: Rf: 0,32 (eluyente: heptano/AcOEt: 4/1)

Etap a b): (2-Morfolin-4-il-etil)-[3-fenil-3-(2-trifluorometil-fenil)-propil]-amina



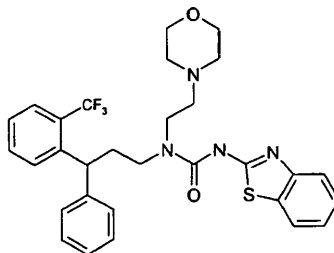
NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): ppm 2,22-2,33 (m, 1H, CH), 2,35-2,45 (m, 5H, CH_2+CH), 2,48 (t, 2H, CH_2), 2,57 (triplete de dobletes, 1H, CH), 2,67-2,78 (m, 3H, CH_2+CH), 3,63-3,74 (m, 4H, CH_2), 4,49 (t, 1H, CH), 7,21 (t, 1H, H aromático), 7,25-7,37 (m, 5H, H aromático), 7,48 (d, 2H, H aromático), 7,65 (d, 1H, H aromático)

MS: $m/z = 393,22 [\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: Rf: 0,39 (eluyente: diclorometano/MeOH/ NH_4OH : 90/10/0,5)

Etapla c): 3-Benzotiazol-2-il-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1-[3-fenil-3-(2-trifluorometil-fenil)-propil]-urea

Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



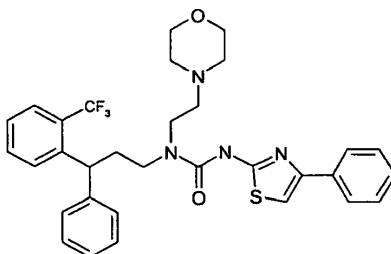
NMR ^1H (400 MHz, acetona d_6): ppm 2,33-2,45 (m, 1H, CH), 2,50-2,61 (m, 1H, CH), 2,62-2,82 (m, 6H, CH_2), 3,24-3,34 (m, 1H, CH), 3,47-3,63 (m, 3H, CH_2+CH), 3,89-4,05 (m, 4H, CH_2), 4,51 (t, 1H, CH), 7,18-7,26 (m, 2H, H aromático), 7,30-7,39 (m, 3H, H aromático), 7,41-7,48 (m, 3H, H aromático), 7,61-7,69 (m, 2H, H aromático), 7,70-7,77 (m, 2H, H aromático), 7,83 (d, 1H, H aromático),

MS: $m/z = 569,11 [\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: Rf: 0,48 (eluyente: diclorometano/ Et_2O : 90/10)

Ejemplo 74: 1-(2-Morfolin-4-il-etil)-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-1-[3-fenil-3-(2-trifluorometil-fenil)-propil]-urea

Se utilizó el método F, como se describe en el ejemplo 3, para preparar el producto anterior de fórmula:



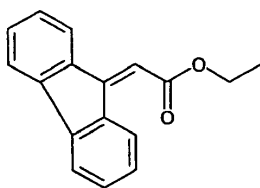
NMR ^1H (400 MHz, acetona d_6): ppm 2,33-2,44 (m, 1H, CH), 2,49-2,60 (m, 1H, CH), 2,63-2,82 (m, 6H, H aromático), 3,22-3,32 (m, 1H, CH), 3,46-3,57 (m, 3H, CH_2+CH), 3,97-4,13 (m, 4H, CH_2), 4,50 (t, 1H, CH), 7,22 (t, 1H, H aromático), 7,26-7,48 (m, 9H, H aromático), 7,66 (t, 1H, H aromático), 7,70-7,77 (m, 2H, H aromático), 7,95 (d, 2H, H aromático)

MS: $m/z = 595,11 [\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: Rf: 0,73 (eluyente: diclorometano/ Et_2O : 90/10)

Ejemplo 75: 3-Benzotiazol-2-il-1-[2-(9H-fluoren-9-il)-etil]-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea

Etapla a): Éster etílico del ácido fluoren-9-ilideno-acético



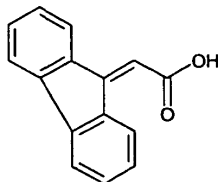
El compuesto anterior se sintetizó de acuerdo con el proceso descrito arriba bajo "Síntesis de amidas insaturadas 6, 5".

NMR ¹H (400 MHz, CDC13): ppm 1,42 (t, 3H, CH₃), 4,37 (q, 2H, CH₂), 6,77 (s, 1H, H alqueno), 7,24-7,47 (m, 7H, H aromático), 7,60-7,72 (m, 3H, H aromático), 8,92 (d, 1H, H aromático)

MS: m/z = 251,05 [M+H]⁺

TLC: Rf: 0,81 (eluyente: DCM)

Etapla b): Éster etílico del ácido fluoren-9-ilideno-acético



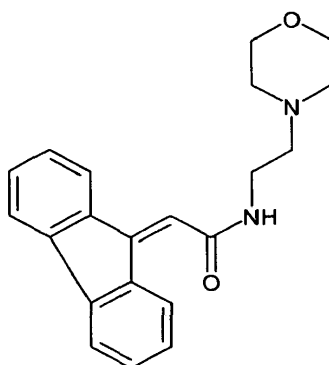
NMR ¹H (400 MHz, MeOD): ppm 6,87 (s, 1H, H alqueno), 7,26-7,33 (m, 2H, H aromático), 7,39-7,46 (m, 2H, H aromático), 7,71 (t, 2H, H aromático), 7,78 (d, 1H, H aromático), 8,76 (d, 1H, H aromático)

MS: m/z = 221,18 [M-H]⁻

TLC: Rf: 0,31 (eluyente: DCM/MeOH: 9/1)

Etapla c): 2-Fluoren-9-ilideno-N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida

Se utilizó el método B, ruta ba, para preparar el producto anterior de fórmula:



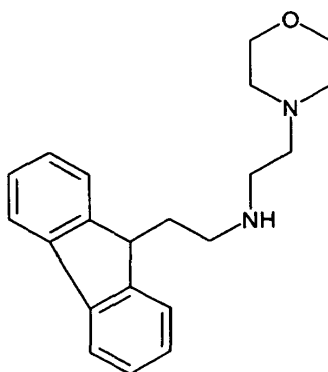
NMR ¹H (400 MHz, CDC13): ppm 2,44-2,55 (m, 4H, CH₂), 2,60 (t, 2H, CH₂), 3,58 (q, 2H, CH₂), 3,66-3,77 (m, 4H, CH₂), 6,44-6,57 (m, 1H, NH), 6,78 (s, 1H, H alqueno), 7,28 (t, 2H, H aromático), 7,40 (t, 2H, H aromático), 7,67 (d, 3H, H aromático), 8,60 (d, 1H, H aromático)

MS: m/z = 335,04 [M+H]⁺

TLC: Rf: 0,46 (eluyente: diclorometano/MeOH/NH₄OH: 90/10/0,5)

Etapla d): [2-(9H-fluoren-9-il)-etil]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina

Se utilizó el método B, ruta ba, para preparar el producto anterior de fórmula:



5 **NMR ^1H** (400 MHz, CDCl_3): ppm 2,30 (q, 2H, CH_2), 2,34-2,40 (m, 4H, CH_2), 2,41 (t, 2H, CH_2), 2,50 (t, 2H, CH_2), 2,61 (t, 2H, CH_2), 3,63-3,70 (m, 4H, CH_2), 4,09 (t, 1H, CH), 7,32 (t, 2H, H aromático), 7,39 (t, 2H, H aromático), 7,54 (d, 2H, H aromático), 7,77 (d, 2H, H aromático)

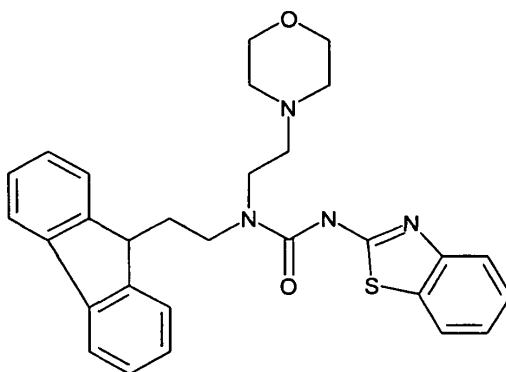
MS: $m/z = 323,27$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: Rf: 0,38 (eluyente: diclorometano/MeOH: 90/10)

10

Etapla e): 3-Benzotiazol-2-il-1-[2-(9H-fluoren-9-il)-etil]-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea

Se utilizó el método F para preparar el compuesto del título de fórmula:



15

20 **NMR ^1H** (400 MHz, acetona d_6): ppm 2,38 (q, 2H, CH_2), 2,60-2,80 (m, 6H, CH_2), 3,36 (t, 2H, CH_2), 3,48-3,56 (m, 2H, CH_2), 3,88-4,05 (m, 4H, CH_2), 4,12 (t, 1H, CH), 7,22 (t, 1H, H aromático), 7,31-7,46 (m, 5H, H aromático), 7,64 (d, 1H, H aromático), 7,74 (d, 2H, H aromático), 7,79-7,92 (m, 3H, H aromático),

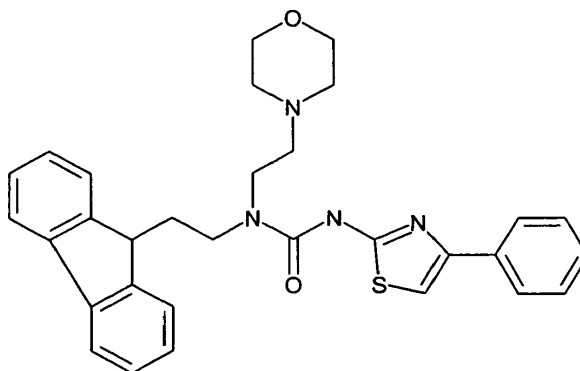
MS: $m/z = 499,14$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: Rf: 0,25 (eluyente: diclorometano/ Et_2O : 90/10)

25

Ejemplo 76: 1-[2-(9H-fluoren-9-il)-etil]-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-urea

Se utilizó el método F de una manera similar a la descrita en el ejemplo 75, para preparar el compuesto del título de fórmula:



5 **NMR ^1H** (400 MHz, acetona d_6): ppm 2,35 (q, 2H, CH_2), 2,60-2,80 (m, 6H, CH_2), 3,35 (t, 2H, CH_2), 3,44-3,56 (m, 2H, CH_2), 3,92-4,18 (m, 5H, $\text{CH}+\text{CH}_2$), 7,23-7,49 (m, 8H, H aromático), 7,73 (d, 2H, H aromático), 7,88 (d, 2H, H aromático), 7,95 (d, 2H, H aromático),

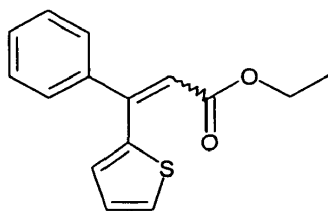
MS: $m/z = 525,14$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: Rf: 0,50 (eluyente: diclorometano/ Et_2O : 90/10)

10 **Ejemplo 77: 3-Benzotiazol-2-il-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1-(3-fenil-3-tiofen-2-il-propil)-urea**

Se preparó el compuesto del título de una manera similar a la descrita en el ejemplo 75.

15 **Etapa a): Éster etílico del ácido 3-fenil-3-tiofen-2-il-acrílico**



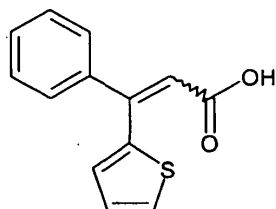
(mezcla de 2 isómeros Z y E) (proporción 1/1)

20 **NMR ^1H** (400 MHz, CDCl_3): ppm 1,12 (t, 3H, CH_3), 1,25 (t, 3H, CH_3), 4,05 (q, 2H, CH_2), 4,18 (q, 2H, CH_2), 6,22 (s, 1H, CH alqueno), 6,43 (s, 1H, CH alqueno), 6,88 (d, 1H, H aromático), 6,99 (t, 1H, H aromático), 7,08 (t, 1H, H aromático), 7,19 (d, 1H, H aromático), 7,27-7,33 (m, 2H, H aromático), 7,35-7,49 (m, 10H, H aromático)

MS: $m/z = 259,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: Rf: 0,64 (soporte: alúmina, eluyente: heptano/DCM: 2/1)

25 **Etapa b): Ácido 3-fenil-3-tiofen-2-il-acrílico**



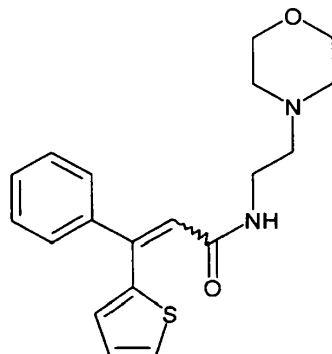
(mezcla de 2 isómeros Z y E) (proporción 1/1)

30 **NMR ^1H** (400 MHz, CDCl_3): ppm 6,17 (s, 1H, H alqueno), 6,41 (s, 1H, H alqueno), 6,90 (d, 1H, Har), 7,00 (t, 1H, Har), 7,08 (t, 1H, Har), 7,25 (d, 1H, H aromático), 7,27-7,34 (m, 2H, H aromático), 7,35-7,45 (m, 9H, H aromático), 7,48 (d, 1H, H aromático),

MS: m/z = 229,17 [M-H]⁻

TLC: Rf: 0,46 (**iso 1**) y 0,53 (**iso 2**) (eluyente: diclorometano/MeOH: 9/1)

Etapla c): N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-fenil-3-tiofen-2-il-acrilamida



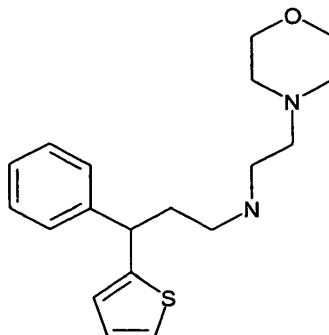
(mezcla de 2 isómeros Z y E) (proporción 1/1)

NMR ¹H (400 MHz, CDC13): ppm 2,19 (t, 2H, CH₂), 2,20-2,27 (m, 4H, CH₂), 2,28-2,40 (m, 6H, CH₂), 3,21 (q, 2H, CH₂), 3,33 (q, 2H, CH₂), 3,56-3,68 (m, 8H, CH₂), 5,61-5,73 (m, 1H, NH), 6,01-6,13 (m, 1H, NH), 6,32 (s, 1H, CH alqueno), 6,47 (s, 1H, CH alqueno), 6,80 (d, 1H, H aromático), 6,97 (t, 1H, H aromático), 7,07 (t, 1H, H aromático), 7,16 (d, 1H, H aromático), 7,30-7,50 (m, 12H, H aromático),

MS: m/z = 343,10 [M+H]⁺

TLC: Rf: 0,44 (eluyente: diclorometano/MeOH: 95/5)

Etapla d): (2-Morfolin-4-il-etil)-(3-fenil-3-tiofen-2-il-propil)-amina



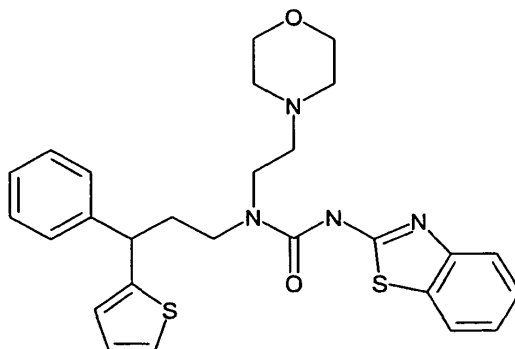
NMR ¹H (400 MHz, CDC13): ppm 2,18-2,38 (m, 2H, CH₂), 2,39-2,50 (m, 6H, CH₂), 2,56-2,70 (m, 4H, CH₂), 3,71 (t, 4H, CH₂), 4,25 (t, 1H, CH), 6,84 (d, 1H, H aromático), 6,92 (t, 1H, H aromático), 7,15 (d, 1H, H aromático), 7,19-7,35 (m, 4H, H aromático),

MS: m/z = 331,14 [M+H]⁺

TLC: Rf: 0,37 (eluyente: diclorometano/MeOH: 9/1)

Etapla e): 3-Benzotiazol-2-il-2-(2-morfolin-4-il-etil)-1-(3-fenil-3-tiofen-2-il-propil)-urea

De una manera similar a la descrita en el ejemplo 75, se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



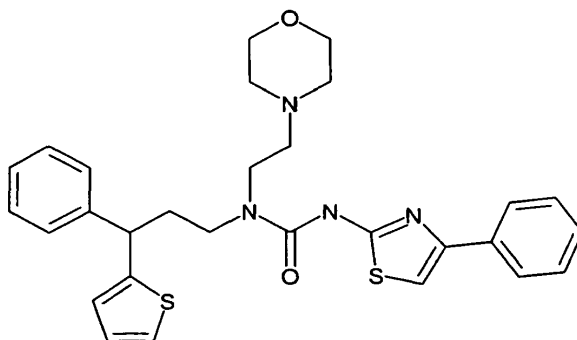
NMR ^1H (400 MHz, acetona d_6): ppm 2,37-2,54 (m, 2H, CH_2), 2,57-2,79 (m, 6H, CH_2), 3,32-3,50 (m, 2H, CH_2), 3,53-3,58 (m, 2H, CH_2), 3,87-4,07 (m, 4H, CH_2), 4,33 (t, 1H, CH), 7,46 (t, 1H, H aromático), 7,04 (s, 1H, H aromático), 7,18-7,44 (m, 8H, H aromático), 7,65 (d, 1H, H aromático), 7,83 (d, 1H, H aromático),

MS: $m/z = 507,10 [\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: Rf: 0,29 (eluyente: diclorometano/ Et_2O : 9/1)

Ejemplo 78: 1-(2-Morfolin-4-il-etil)-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-1-(3-fenil-3-tiofen-2-il-propil)-urea

De una manera similar a la del ejemplo 77, se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



NMR ^1H (400 MHz, acetona d_6): ppm 2,37-2,53 (m, 2H, CH_2), 2,64-2,84 (m, 6H, CH_2), 3,31-3,49 (m, 2H, CH_2), 3,51-3,57 (m, 2H, CH_2), 3,97-4,14 (m, 4H, CH_2), 4,33 (t, 1H, CH), 6,96 (t, 1H, H aromático), 7,03 (s, 1H, H aromático), 7,19-7,45 (m, 10H, H aromático), 7,96 (d, 2H, H aromático),

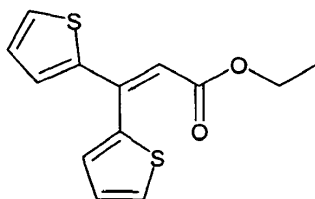
MS: $m/z = 533,12 [\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: Rf: 0,53 (eluyente: diclorometano/ Et_2O : 9/1)

Ejemplo 79: 3-Benzotiazol-2-il-1-(3,3-di-tiofen-2-il-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea

Se utilizó un procedimiento similar al del ejemplo 75 para preparar el compuesto del título.

Etapa a): Éster etílico del ácido 3,3-di-tiofen-2-il-acrílico

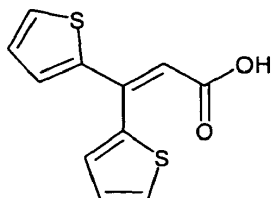


NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): ppm 1,20 (t, 3H, CH_3), 4,12 (q, 2H, CH_2), 6,42 (s, 1H, CH alqueno), 7,02 (t, 1H, H aromático), 7,07-7,13 (m, 2H, H aromático), 7,14-7,18 (m, 1H, H aromático), 7,38 (d, 1H, H aromático), 7,46 (d, 1H, H aromático)

MS: $m/z = 265,00$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: Rf: 0,61 (soporte: alúmina, eluyente: heptano/AcOEt: 8/1)

Etapa b): Ácido 3,3-di-tiofen-2-il-acrílico

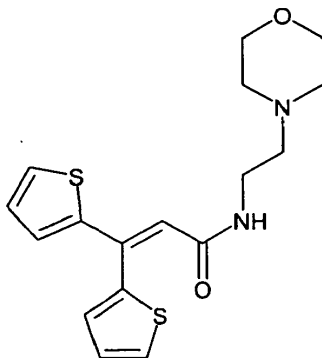


NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): ppm 6,38 (s, 1H, H alqueno), 7,05 (t, 1H, H aromático), 7,08-7,16 (m, 2H, H aromático), 7,18-7,22 (m, 1H, H aromático), 7,43 (d, 1H, H aromático), 7,48 (d, 1H, H aromático),

MS: $m/z = 235,11$ $[\text{M}-\text{H}]^-$

TLC: Rf: 0,41 (eluyente: diclorometano/MeOH: 9/1)

Etapa c): N-(2-morfolin-4-il-etil)-3,3-di-tiofen-3-il-acrilamida

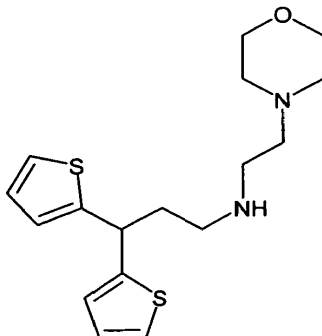


NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): ppm 2,24-2,36 (m, 6H, CH_2), 3,28 (q, 2H, CH_2), 3,64 (t, 4H, CH_2), 5,92-6,04 (m, 1H, NH), 6,48 (s, 1H, H alqueno), 6,98-7,03 (m, 2H, H aromático), 7,11 (t, 1H, H aromático), 7,21 (d, 1H, H aromático), 7,34 (d, 1H, H aromático), 7,46 (d, 1H, H aromático)

MS: $m/z = 349,06$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: Rf: 0,43 (eluyente: diclorometano/MeOH: 90/10)

Etapa d): (3,3-Di-tiofen-2-il-propil)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina



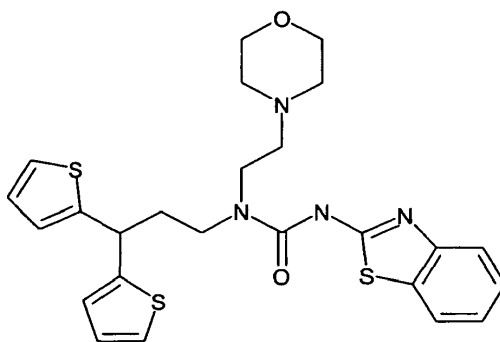
NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): ppm 2,33 (q, 2H, CH_2), 2,38-2,46 (m, 4H, CH_2), 2,48 (t, 2H, CH_2), 2,68 (q, 4H, CH_2), 3,71 (t, 4H, CH_2), 4,61 (t, 1H, CH), 6,89-6,96 (m, 4H, H aromático), 7,17 (d, 2H, H aromático),

MS: $m/z = 337,16$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: Rf: 0,39 (eluyente: diclorometano/MeOH: 9/1)

Etapla e): 3-Benzotiazol-2-il-1-(3,3-di-tiofen-2-il-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea

Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



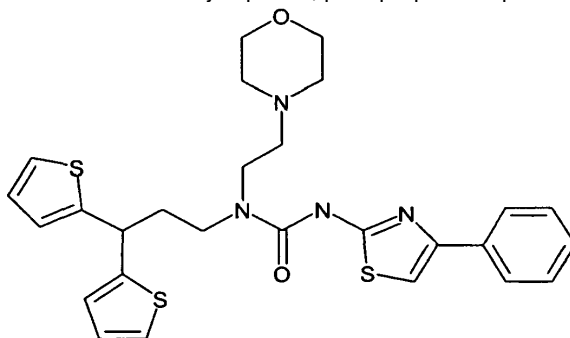
NMR ^1H (400 MHz, acetona d_6): ppm 2,46 (q, 2H, CH_2), 2,60-2,87 (m, 6H, CH_2), 3,47 (t, 2H, CH_2), 3,57 (t, 2H, CH_2), 3,88-4,09 (m, 4H, CH_2), 4,68 (t, 1H, CH), 6,96-7,00 (m, 2H, H aromático), 7,07 (s, 2H, H aromático), 7,22 (t, 1H, H aromático), 7,32 (d, 2H, H aromático), 7,36 (t, 1H, H aromático), 7,65 (d, 1H, H aromático), 7,84 (d, 1H, H aromático)

MS: $m/z = 513,09$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: Rf: 0,52 (eluyente: diclorometano/ Et_2O : 9/1)

Ejemplo 80: 1-(3,3-di-tiofen-2-il-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-urea

Se utilizó el método F, de manera similar a la del ejemplo 79, para preparar el producto anterior de fórmula:



NMR ^1H (400 MHz, acetona d_6): ppm 2,46 (q, 2H, CH_2), 2,65-2,84 (m, 6H, CH_2), 3,45 (t, 2H, CH_2), 3,55 (t, 2H, CH_2), 3,99-4,13 (m, 4H, CH_2), 4,68 (t, 1H, CH), 6,94-7,00 (m, 2H, H aromático), 7,07 (s, 2H, H aromático), 7,25-7,35 (m, 4H, H aromático), 7,41 (t, 2H, H aromático), 7,95 (d, 2H, H aromático),

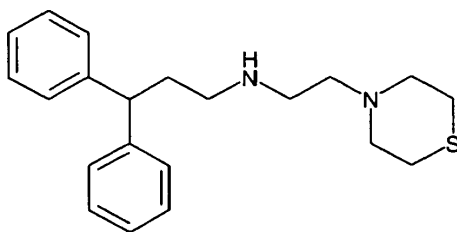
MS: $m/z = 539,11$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

TLC: Rf: 0,74 (eluyente: diclorometano/ Et_2O : 9/1)

Ejemplo 81: 3-Benzotiazol-2-il-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-urea

Etapla a): (3,3-Difenil-propil)-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-amina

Se utilizó el método B para preparar el producto anterior de fórmula:



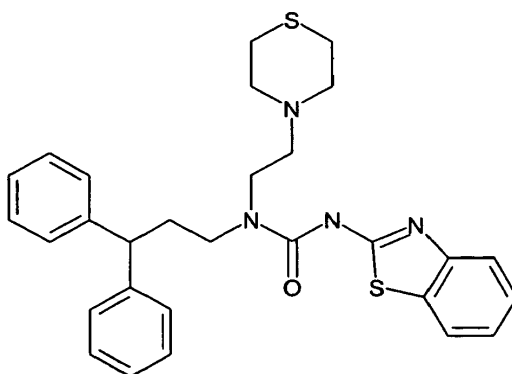
NMR ¹H (300 MHz, CDC13): ppm 2,20 (q, 2H, CH₂), 2,40 (t, 2H, CH₂), 2,46-2,64 (m, 12H, CH₂), 3,92 (t, 1H, CH), 7,06-7,24 (m, 10H, H aromático)

MS: m/z = 341,25 [M+H]⁺

TLC: Rf: 0,30 (eluyente: diclorometano/MeOH: 95/5)

Etapla b): 3-Benzotiazol-2-il-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-urea

Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



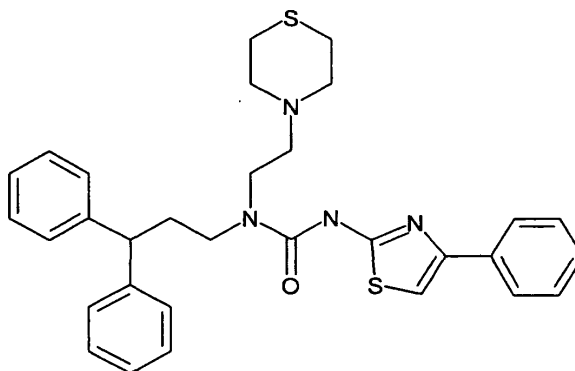
NMR ¹H (300 MHz, acetona d₆): ppm 2,44 (q, 2H, CH₂), 2,74 (t, 2H, CH₂), 2,92-2,99 (m, 4H, CH₂), 3,01-3,08 (m, 4H, CH₂), 3,38 (t, 2H, CH₂), 3,54 (t, 2H, CH₂), 4,07 (t, 1H, CH), 7,15-7,43 (m, 12H, H aromático), 7,63 (d, 1H, H aromático)

MS: m/z = 517,14 [M+H]⁺

TLC: Rf: 0,61 (eluyente: diclorometano/Et₂O: 95/5)

Ejemplo 82: 1-(3,3-Difenil-propil)-3,3-(4-fenil-tiazol-2-il)-1-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-urea

Se utilizó el método F, de una manera similar a la del ejemplo 81, para preparar el producto anterior de fórmula:



NMR ¹H (400 MHz, dmso d₆): ppm 2,22-2,37 (m, 2H, CH₂), 2,54-2,65 (m, 2H, CH₂), 2,75-2,90 (m, 4H, CH₂), 2,90-3,09 (m, 4H, CH₂), 3,16-3,29 (m, 2H, CH₂), 3,34-3,49 (m, 2H, CH₂), 3,98 (t, 1H, CH), 7,12-7,22 (m, 2H, H aromático)

aromático), 7,23-7,44 (m, 11H, H aromático), 7,48 (s, 1H, H aromático), 7,90-8,02 (m, 2H, H aromático)

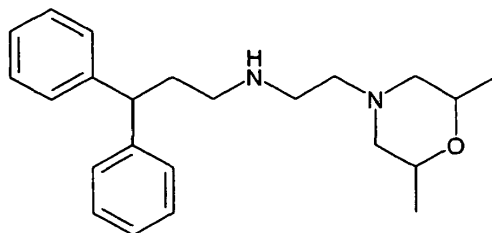
MS: m/z = 543,15 [M+H]⁺

TLC: Rf: 0,78 (eluyente: diclorometano/Et₂O: 95/5)

5 **Ejemplo 83: 3-Benzotiazol-2-il-1-[2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-etil]-1-(3,3-difenil-propil)-urea**

Etap a): 1-[2-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-etil]-(3,3-difenil-propil)-amina

Se utilizó el método B para preparar el producto anterior de fórmula:



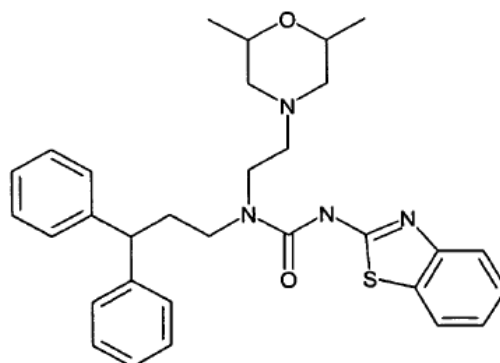
(mezcla de isómeros)

MS: m/z = 353,29 [M+H]⁺

TLC: Rf: 0,28 (eluyente: diclorometano/MeOH: 95/5)

Etap b): 3-Benzotiazol-2-il-1-[2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-etil]-1-(3,3-difenil-propil)-urea

Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



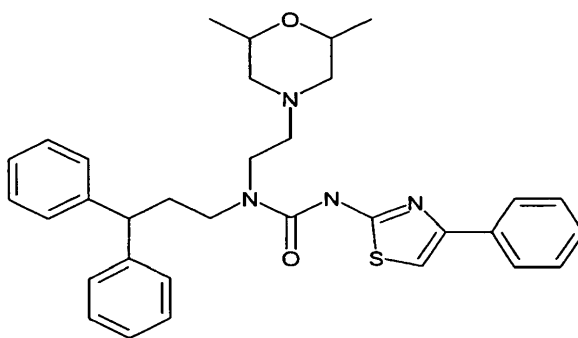
(mezcla de isómeros)

MS: m/z = 529,15 [M+H]⁺

TLC: Rf: 0,45 (eluyente: diclorometano/Et₂O: 90/10)

Ejemplo 84: 1-[2-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-etil]-1-(3,3-difenil-propil)-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-urea

Se utilizó el método F, de manera similar a la del ejemplo 83, para preparar el producto anterior de fórmula:

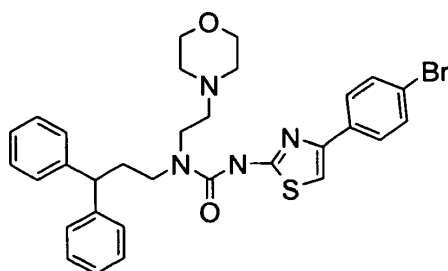


(mezcla de isómeros)

- 5 **MS:** $m/z = 555,19 [M+H]^+$
TLC: Rf: 0,66 (eluyente: diclorometano/Et₂O: 90/10)

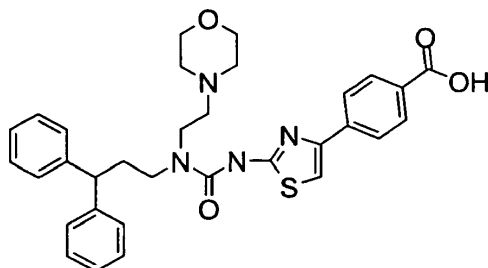
10 **Ejemplo 85:** 3-[4-(4-Bromo-fenil)-tiazol-2-il]-1-(3,3-difenil-propil)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-urea

Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:



- 15 **NMR ¹H** (400 MHz, dmsó-d₆): ppm 2,32 (q, 2H, CH₂), 2,45-2,62 (m, 6H, CH₂), 3,20-3,30 (m, 2H, CH₂), 3,38-3,48 (m, 2H, CH₂), 3,70-3,90 (m, 4H, CH₂), 3,99 (t, 1H, CH), 7,18 (t, 2H, H aromático), 7,25-7,40 (m, 8H, H aromático), 7,54 (s, 1H, H aromático), 7,61 (d, 2H, H aromático), 7,84 (d, 2H, H aromático)
MS: $m/z = 605,15, 607,16 [M+H]^+$
 20 **TLC:** Rf: 0,42 (eluyente: diclorometano/Et₂O: 9/1)

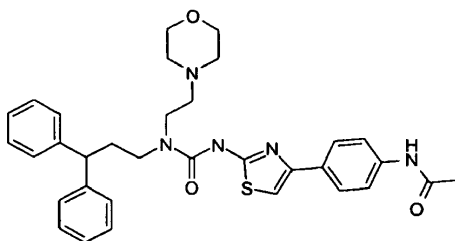
25 **Ejemplo 86:** Ácido 4-{2-[3-(3,3-difenil-propil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-ureído]-tiazol-4-il}-benzoico



- 30 **NMR ¹H** (400 MHz, dmsó-d₆): ppm 2,31 (q, 2H, CH₂), 2,47-2,60 (m, 6H, CH₂), 3,20-3,50 (m, 4H, CH₂), 3,75-3,90 (m, 4H, CH₂), 3,99 (t, 1H, CH), 7,18 (t, 2H, H aromático), 7,25-7,39 (m, 8H, H aromático), 7,64 (s, 1H, H aromático), 7,92-8,02 (m, 4H, H aromático)
MS: $m/z = 571,22 [M+H]^+$
TLC: Rf: 0,29 (eluyente: diclorometano/MeOH: 9/1)

Ejemplo 87: N-(4-{2-[3-(3,3-Difenil-propil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-ureido]-[4-tiazol-4-il]-fenil]-acetamida

Se utilizó el método F para preparar el producto anterior de fórmula:

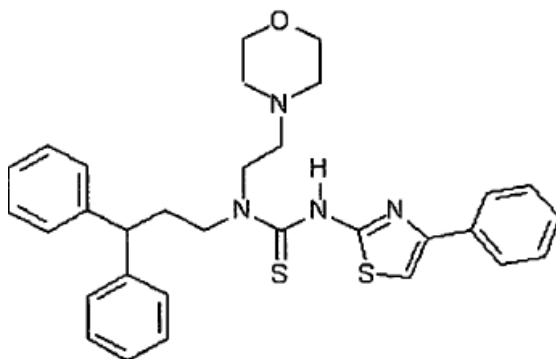


NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (d, 2H, H aromático), 7,47 (d, 2H, H aromático), 7,20 (8H, H aromático), 7,12 (m, 2H, H aromático), 6,89 (s, 1H, H_{tiazol}), 4,00 (m, 2H, CH₂), 3,87 (t, 1H, CH), 3,27 (m, 4H, 2xCH₂), 2,58 (m, 6H, 3xCH₂), 2,30 (q, 2H, CH₂), 2,10 (s, 3H, CH₃).

MS: 584⁺ (M+H)⁺

Ejemplo 88: 1-(3,3-Difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-ilet)-3-(4-feniltiazol-2-il)tiourea

Utilizando el método F, pero reemplazando 1,1'-carbonildiimidazol con 1,1'-tiocarbonildiimidazol, se obtuvo el producto siguiente:



NMR ¹H (400 MHz, dmsó d6): d 7,90-7,75 (m, 2H, Har), 7,47-7,22 (m, 12H, Har), 7,17 (t, 2H, Har), 4,01 (t, 1H, CH), 3,95-3,78 (m, 4H, CH₂), 3,75-3,60 (m, 4H, CH₂), 2,70-2,52 (m, 6H, CH₂), 2,48-2,35 (m, 2H, CH₂)

MS: 543,28⁺ (M+H)⁺

CCM: Rf: 0,70 (sílice: CH₂Cl₂/Et₂O: 9/1)

Ejemplo 89: Composiciones farmacéuticas

Se prepararon tabletas, que contenían

Producto del ejemplo 2 30 mg

Excipiente, suficiente para 1 g

Detalles del excipiente: almidón, talco, estearato de magnesio.

Se prepararon también soluciones inyectables a partir de los productos salificados.

Ejemplo 90:

Se prepararon tabletas, que contenían

5 Producto del ejemplo 17 50 mg

Excipiente, suficiente para 1 g

Detalles del excipiente: almidón, talco, estearato de magnesio.

10

Ejemplo 91: Actividad biológica

- Preparación de células paratiroides

15 Se extrajeron las glándulas paratiroides de terneros que habían sido sacrificados en un matadero en la región de Paris (Meaux): se extrajeron las glándulas muy rápidamente después del sacrificio, se despojaron de grasa, se lavaron con alcohol a 70°C (10 s) y se enjuagaron luego repetidamente con tampón PBS + antibióticos (4°C).

20 Se transportaron los paratiroides al laboratorio en un tampón PCB que contenía (mM) NaCl, 126; KCl, 4; MgCl₂, 1; Hepes, 20; glucosa, 5,6; CaCl₂, 1,25; pH 7,4.

25 Se desmenuzaron las glándulas en pequeños cubos de aproximadamente 1 a 2 mm con tijeras finas. Las células paratiroides se obtuvieron después de digestión con collagenasa A (1 mg/ml) y DNasa (20 µg/ml) en solución en solución en medio HAM's F12/DMEM (1:1) que contenía penicilina (10 unidades/ml), estreptomycin (10 µg/ml), gentamicina (4 µg/ml). La digestión se llevó a cabo mientras se agitaba en una estufa a 37°C, 5% CO₂ durante 75 min. Después de disociación, se recuperó el sobrenadante y se filtró sobre una tela de nailon de 100 µm de malla.

30 El filtrado se centrifugó luego a 120 g, se resuspendió el residuo y se lavó dos veces en un medio determinado, incubándose luego durante una noche a 37°C, 5% CO₂ en un medio adicional con ITS-1 (insulina, transferrina, selenio, BSA y ácido linolénico) al 1%.

35 Al día siguiente, se recuperaron las células, se centrifugaron, se sometieron a recuento y se resuspendieron en PCB, 2% BSA en el cual el MgCl₂ estaba reemplazado por (mM) K₂HPO₄, 0,7; KH₂PO₄, 0,7; MgSO₄, 1. Las células (1 a 2x10⁶/ml) se cargaron luego con 1 µM de Indo-1 AM durante 30 min a 37°C. Se centrifugaron las células y se resuspendieron en el mismo tampón sin Indo-1 durante 20 min. Las células se enjuagaron subsiguientemente en 0,5 mM PCB CaCl₂ y 0,5% BSA y se centrifugaron luego. El residuo se resuspendió en una proporción de 10x10⁶ células/ml en el mismo PCB. Mientras se determinaba el calcio, las células se diluyeron 5 veces en PCB 0,5 mM calcio precalentado a 37°C.

40 - Medida del calcio intracelular por espectrofluorimetría

45 La fluorescencia de las células cargadas con Indo-1 AM se midió a 37°C en un espectrofluorímetro (PTI) a una longitud de onda de excitación de 350 nm y dos longitudes de onda de emisión a 400 nm (para medir el calcio fijado) y 480 nm (para medir el calcio libre). La ratio de fluorescencia indicaba el nivel de calcio intracelular. La concentración de calcio intracelular se calculó después de medida de la fluorescencia máxima (F_{max}) con digitonina a 75 µM, la fluorescencia mínima (F_{min}) con EGTA a 12 mM y para una constante de disociación de 224 nM.

- Medida del calcio intracelular por obtención de imagen

50 Se prepararon las glándulas paratiroides y se digirieron de la manera descrita anteriormente. Se hizo que las células (2x10⁵) se adhirieran a cubreobjetos de vidrio y se incubaron luego durante una noche a 37°C, 5% CO₂ en medio adicional con ITS-1 (insulina, transferrina, selenio, BSA y ácido linolénico) al 1%.

55 Al día siguiente, se enjuagaron los cubreobjetos dos veces en PCB, 2% BSA en el cual el MgCl₂, se había reemplazado por (mM) K₂HPO₄, 0,7; KH₂PO₄, 0,7; MgSO₄, 1 y se cargaron luego con 1 µM de Indo-1 AM durante 30 min a 37°C. Se enjuagaron luego los cubreobjetos y se incubaron en el mismo tampón sin Indo-1 durante 20 min. Las células se enjuagaron luego en PCB 0,5 mM CaCl₂ antes de la medida de la fluorescencia.

60 La fluorescencia se midió utilizando un sistema de obtención de imágenes Aquacomos (Hamamatsu) acoplado a un microscopio TE300 invertido (NIKON). La fluorescencia se detectó utilizando una cámara CCD intensificada (C3077-Hamamatsu).

Se utilizó la ratio entre las imágenes obtenidas a 400 nM y 480 nM (excitación 360 nM) para calcular las concentraciones de calcio intracelular utilizando la constante de disociación del Indo (224 nm) y después de medir Fmin y Fmax.

- 5 - Evaluación *in vivo* de los compuestos de la presente invención:

I - Medida de PTH en ratas intactas

10 Después de permanecer en ayunas durante 16 horas, varias ratas macho (Sprague-Dawley, 250-300 g, Charles River Francia o CERJ) recibieron una administración oral de los compuestos a testar o su vehículo.

30 min o 2 h después de este bolo, los animales se sacrificaron por decapitación utilizando una guillotina.

15 Se recogió la sangre arterial y venosa a 4°C y se centrifugó en frío, después de lo cual se congelaron los sueros a -20°C.

Después de descongelación, se midió el nivel de PTH en suero (1-34 + 1-84) por un test radioinmunológico (kit IRMA, rata, Immunotopics).

20 Los resultados se muestran en la tabla siguiente.

Ejemplo No.	Dosis (mg/kg)	% reducción de PTH en el tiempo t, con relación al grupo sin tratar
2	30	-93% a los 30 min
40 a	10	-71% a las 2h
51 a	10	-78% a las 2h
54 a	10	-78% a las 2h
57 a	10	-86% a las 2h

II - Ratas con insuficiencia renal crónica

25 Se indujo insuficiencia renal crónica (CRF) en ratas macho (220-250 g, Sprague-Dawley, CERJ) por ablación de 5/6 de la masa renal total.

30 Después de anestesia (Imalgene 1000), se sometieron las ratas a exéresis del riñón derecho y ablación de ambos extremos de riñón izquierdo, lo que representaba aproximadamente los 2/3 del órgano). La incisión se cauterizó por aplicación de hielo seco. Para compensar la pérdida de volumen de sangre, los animales recibieron una inyección intravenosa de suero fisiológico.

35 Dos días después de la operación y durante el resto de la prueba, las ratas se alimentaron con una dieta estándar (UAR o Safe) y bebieron agua Volvic enriquecida en fosfato (1,2%) a discreción. La operación se llevó a cabo en las instalaciones del suministrador o en el laboratorio.

40 Diez días después de la nefrectomía, los animales que se habían mantenido en ayunas durante 16 horas se sometieron a la prueba.

Los compuestos a testar o su vehículo se administraron por vía oral 30 min antes del sacrificio.

45 La sangre arterial y venosa se encontraba a 4°C después de decapitación utilizando una guillotina y se centrifugó en frío. Los sueros se congelaron a -20°C.

Después de descongelación, se midió el nivel de PTH en suero (1-34 + 1-84) por un test radioinmunológico (kit IRMA, rata, Immunotopics).

50 Los resultados obtenidos a los 30 minutos se muestran en la tabla siguiente.

Ejemplo No.	Dosis (mg/kg)	% reducción de PTH a los 30 min con relación al grupo sin tratar
-------------	---------------	--

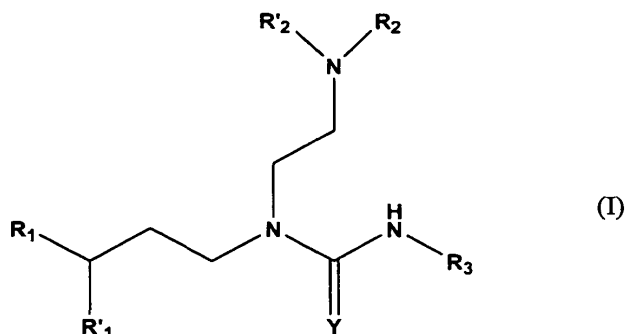
Ejemplo No.	Dosis (mg/kg)	% reducción de PTH a los 30 min con relación al grupo sin tratar
2	10	-84%
8	10	-80%
17	10	-90%
36	10	-98%
44	10	-88%
25	10	-74%
28	10	-91%
47	30	-96%
31	10	-85%
60	10	-87%

Los resultados obtenidos a las 2 horas se muestran en la tabla siguiente.

Ejemplo No.	Dosis (mg/kg)	% reducción de PTH a las 2 h con relación al grupo sin tratar
8	10	-90%
57 a	10	-93%

REIVINDICACIONES

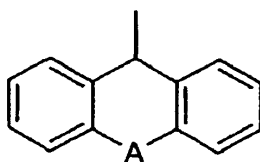
1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde:

Y es oxígeno o azufre;

R₁ y R'₁ son iguales o diferentes, y cada uno representa un grupo arilo, un grupo heteroarilo, o R₁ y R'₁, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman una estructura de anillos condensados de fórmula:



en la cual A representa un enlace simple, un grupo metileno, un grupo trimetileno, oxígeno, nitrógeno o azufre encontrándose dicho azufre opcionalmente en las formas sulfóxido o sulfona,

en donde cada uno de R₁ y R'₁, o dicha estructura de anillos condensados formada por ellos, está sustituido(a) opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo **c**

en donde el grupo **c** está constituido por: átomos de halógeno, grupos hidroxilo, carboxilo, alquilo lineal y ramificado, hidroxialquilo, haloalquilo, alquiltio, alquenilo, y alquinilo; grupos alcóxido lineales y ramificados; grupos tioalquilo lineales y ramificados; hidroxycarbonilalquilo; alquilcarbonilo; alcóxicarbonilalquilo; alcóxicarbonilo; trifluorometilo; trifluorometoxilo; -CN; -NO₂; grupos alquilsulfonilo opcionalmente en las formas sulfóxido o sulfona; en donde cualquier componente alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y cualesquiera componentes alquenilo o alquinilo tienen de 2 a 6 átomos de carbono,

y en donde, cuando existe más de un sustituyente, cada uno de dichos sustituyentes es igual o diferente,

R₂ y R'₂, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente con al menos un átomo de halógeno, grupo hidroxilo o alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,

o R₂ y R'₂, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo saturado o insaturado que contiene 4 ó 5 átomos de carbono y 0 ó 1 heteroátomo adicional, estando dicho heterociclo sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo 'c' arriba definido,

y en donde, cuando existe más de un sustituyente, dicho sustituyente es igual o diferente,

R₃ representa un grupo de fórmula:



en las cuales B representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, x es 0, 1 ó 2, y y' son iguales o diferentes, y cada uno es 0 ó 1, Ar y Ar' son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo arilo o heteroarilo, n y n' son iguales o diferentes, y cada uno es 1, cuando el y o y' con el que está asociado es 0, o es igual al número de posiciones que pueden estar sustituidas en el Ar o Ar' asociado cuando dicho y o y' es 1, el anillo condensado que contiene N_x es un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, y en donde R y R', que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un sustituyente seleccionado del grupo **a**,

en donde el grupo **a** está constituido por: átomos de halógeno; hidroxilo; carboxilo; grupos aldehído; grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, y haloalquinilo lineales y ramificados; grupos alcoxilo lineales y ramificados; grupos tioalquilo lineales y ramificados; grupos aralcoxi; grupos ariloxi; alcocixarbonilo; aralcoxicarbonilo; ariloxicarbonilo; hidroxicarbonilalquilo; alcocixarbonilalquilo; aralcoxicarbonilalquilo; ariloxicarbonilalquilo; perfluoroalquilo; perfluoroalcoxi; -CN; acilo; grupos amino, alquilamino, aralquilamino, arilamino, dialquilamino, diaralquilamino, diarilamino, acilamino, y diacilamino; grupos alcocixarbonilamino, aralcoxicarbonilamino, ariloxicarbonilamino, alquilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, y arilcarbonilamino; grupos alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, y arilaminocarbonilo; grupos alquilo sustituidos con un grupo amino, alquilamino, aralquilamino, arilamino, dialquilamino, diaralquilamino, diarilamino, acilamino, trifluorometilcarbonilamino, fluoroalquilcarbonilamino, o diacilamino; CONH₂; grupos alquil-, aralquil-, y aril-amido; alquiltio, ariltio y aralquiltio y las formas oxidadas sulfóxido y sulfona de los mismos; grupos sulfonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y aralquilsulfonilo; sulfonamida, alquilsulfonamida, haloalquilsulfonamida, di(alquilsulfonil)amino, aralquilsulfonamida, di(aralquilsulfonil)amino, arilsulfonamida, y di(arilsulfonil)amino; y grupos heterocíclico saturados e insaturados, siendo dichos grupos heterocíclico mono- o bi-cíclicos y estando sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo **b**,

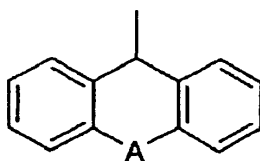
en donde el grupo **b** está constituido por: átomos de halógeno; hidroxilo; carboxilo; grupos aldehído; grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, y haloalquinilo lineales y ramificados; grupos alcoxilo lineales y ramificados; grupos tioalquilo lineales y ramificados; alcocixarbonilo; hidroxicarbonilalquilo; alcocixarbonilalquilo; perfluoroalquilo; perfluoroalcoxi; -CN; acilo, grupos amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, y diacilamino; grupos alquilo sustituidos con un grupo amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, o diacilamino; CONH₂; grupos alquilamido; alquiltio y las formas oxidadas sulfóxido y sulfona de los mismos; grupos sulfonilo y alquilsulfonilo; y grupos sulfonamida, alquilsulfonamida, y di(alquilsulfonil)amino,

en donde, en los grupos **a** y **b**, cualesquiera componentes alquilo contienen de 1 a 6 átomos de carbono, y cualesquiera componentes alquenilo o alquinilo contienen de 2 a 6 átomos de carbono, y están sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno o grupo hidroxilo, y en donde cualquier componente arilo es opcionalmente un grupo heteroarilo,

y sales y ésteres de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es oxígeno.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R₁ y R'₁ son iguales o diferentes, y cada uno representa un grupo arilo monocíclico, un grupo heteroarilo monocíclico, o R₁ y R'₁, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman una estructura de anillos condensados de fórmula:



en la cual A es como se define en la reivindicación 1,

5 en donde cada uno de R_1 y R'_1 , o dicha estructura de anillos condensados formada por ellos, está sustituido(a) opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo 'c' como se define en la reivindicación 1.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R_1 y R'_1 representan cada uno un radical fenilo, piridinilo o tienilo, o R_1 y R'_1 representa una estructura de anillos condensados como se define en la reivindicación 1,
10 en donde cada uno de R_1 y R'_1 , o dicha estructura de anillos condensados formada por ellos, está sustituido(a) opcionalmente como se define en la reivindicación 1.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 ó 4, en donde cada uno de R_1 y R'_1 , o dicha estructura de anillos condensados formada por ellos, está sustituido(a) opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo 'c': átomos de flúor y cloro, grupos hidroxilo, grupos alquilo lineales y ramificados, alquiltio, hidroxialquilo, y fluoroalquilo; grupos alcoxilo lineales y ramificados; trifluorometilo; trifluorometoxilo; -CN; grupos alquilcarbonilo; grupos alquilsulfonilo, y cualquier componente alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono,
15

y en donde, cuando existe más de un sustituyente, entonces cada uno de dichos sustituyentes es igual o diferente.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 ó 4, en donde cada uno de R_1 y R'_1 , o dicha estructura de anillos condensados formada por ellos, está sustituido(a) opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo constituido por: átomos de flúor y cloro, grupos hidroxilo, grupos alcoxi lineales o ramificados que contienen de 1 a 5 átomos de carbono, grupos alquilo lineales o ramificados que contienen de 1 a 5 átomos de carbono, grupos trifluorometilo y trifluorometoxi, y grupos -CN,
20
25

y en donde, cuando existe más de un sustituyente, entonces cada uno de dichos sustituyentes es igual o diferente.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde cada uno de R_1 y R'_1 representa un grupo fenilo, piridinilo, o tienilo opcionalmente sustituido.
30

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R_2 y R'_2 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo saturado que contiene 5, 6, ó 7 átomos de anillo, estando dicho heterociclo sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo 'c' definido en la reivindicación 1.
35

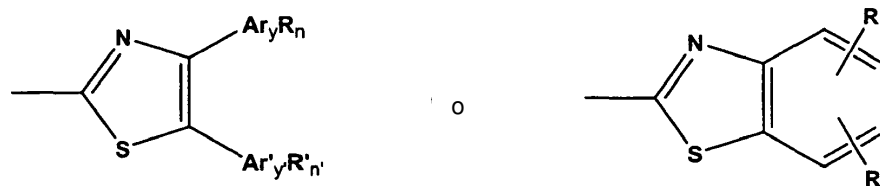
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R_2 y R'_2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un grupo metilo o etilo, o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, o piperidinilo, sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo constituido por: átomos de cloro, grupos hidroxilo, grupos trifluorometilo, grupos alcoxi, grupos hidroxialquilo, y grupos alquilo.
40

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R_2 y R'_2 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo morfolinilo sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo constituido por: grupos trifluorometilo y grupos alquilo.
45

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R_2 y R'_2 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo morfolinilo.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R_2 y R'_2 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo tiomorfolinilo.
50

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R_3 representa un grupo de fórmula:
55



en donde Ar, Ar', n, n', x, y, y', R, y R' son como se define en la reivindicación 1.

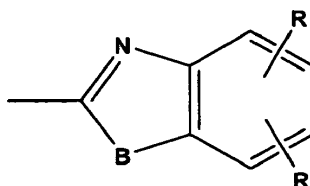
14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R₃ representa un grupo tiazolilo y al menos un y es 0.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde uno de Ar_y y Ar'_y es un grupo arilo o heteroarilo seleccionado del grupo constituido por: fenilo, naftilo, heteroarilos monocíclicos, y heteroarilos bicíclicos,

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde uno de Ar_y y Ar'_y se selecciona del grupo constituido por: grupos fenilo, naftilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, triazolilo, indolilo, pirrolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, y piridazinilo.

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde no más de dos de cada uno de R y R' en los grupos Ar_yR_n y Ar'_yR'_n, cuando uno o ambos de y e y' es(son) igual a 1, se selecciona de dichos sustituyentes **a**.

18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde R₃ representa un grupo de fórmula:



en donde B, R y R' son como se define en la reivindicación 1.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en donde B es un átomo de azufre.

20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde cada uno de R y R' se selecciona de hidrógeno y sustituyentes **a'**: átomos de flúor; átomos de cloro; grupos hidroxilo; grupos carboxilo; grupos aldehído; grupos alquilo, hidroxialquilo y fluoroalquilo lineales y ramificados; grupos alcoxilo lineales y ramificados; grupos tioalquilo lineales y ramificados; grupos alcoxycarbonilo; grupos bencilcarbonilo; grupos hidroxycarbonilalquilo; grupos alcoxycarbonilalquilo; grupos trifluorometilo; grupos trifluorometoxi; grupos -CN; grupos amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino y diacilamino; grupos alcoxycarbonilamino y alquilcarbonilamino; grupos alquilaminocarbonilo; grupos alquilo sustituidos con un grupo amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino o diacilamino; CONH₂; grupos alquilamido; alquiltio; alquilsulfóxido; grupos sulfonilo y alquilsulfonilo; grupos sulfonamida, alquilsulfonamida y di(alquilsulfonil)amino; trifluorometilsulfóxido; grupos trifluorometilsulfonilo; grupos trifluorometilsulfonamida y di(trifluorometilsulfonil)amino; alquilcarbonilalquilo; y grupos heterociclilo monocíclicos saturados, estando dichos grupos heterociclilo sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo **b** como se define en la reivindicación 1.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde cada uno de R y R' se selecciona de hidrógeno y sustituyentes **a''**: átomos de cloro; grupos hidroxilo; grupos carboxilo; alquilo e hidroxialquilo lineales y ramificados; grupos alcoxilo lineales y ramificados; grupos alcoxycarbonilo; grupos hidroxycarbonilalquilo; grupos alcoxycarbonilalquilo; grupos trifluorometilo; grupos trifluorometoxi; grupos -CN; grupos amino, alquilamino y dialquilamino; grupos alcoxycarbonilamino y alquilcarbonilamino; grupos alquilaminocarbonilo; grupos alquilo sustituidos con un grupo amino, alquilamino o dialquilamino; CONH₂; alquilcarbonilalquilo; alquiltio; grupos sulfonilo y alquilsulfonilo; grupos sulfonamida, alquilsulfonamida y di(alquilsulfonil)amino; trifluorometilsulfóxido; grupos trifluorometilsulfonilo; grupos trifluorometilsulfonamida y di(trifluorometilsulfonil)amino; grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo **b** como se define en la reivindicación 1.

22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los sustituyentes **b** se seleccionan de sustituyentes **b'** constituidos por: átomos de cloro; grupos hidroxilo; grupos alquilo, hidroxialquilo, y alcoxilo lineales y ramificados; grupos trifluorometilo; grupos trifluorometoxi; grupos -CN; grupos amino, alquilamino, y dialquilamino; grupos sulfonilo y alquilsulfonilo; y grupos sulfonamida, alquilsulfonamida, y di(alquilsulfonil)amino.
23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada uno de R y R' se selecciona de hidrógeno y el grupo constituido por sustituyentes **a''** como se definen en la reivindicación 22, y en donde cualesquiera grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, y tiomorfolinilo no están sustituidos adicionalmente.
24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde cualquier componente alquilo, alquenilo o alquinilo no tiene más de 4 átomos de carbono.
25. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde cualquier sustituyente alquilsulfonilo es un sustituyente metilsulfonilo.
26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:
- 3-(6-clorobenzotiazol-2-il)-1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-urea y el dihidrocloruro del mismo,
- 1-(3,3-difenilpropil)-3-(6-metoxibenzotiazol-2-il)-1-(2-morfolin-4-iletil)-urea,
- 1-(3,3-difenilpropil)-3-(4-metoxibenzotiazol-2-il)-1-(2-morfolin-4-iletil)-urea,
- 3-(4-clorobenzotiazol-2-il)-1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-urea y el dihidrocloruro del mismo,
- 3-benzotiazol-2-il-1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-urea y el dihidrocloruro del mismo,
- 1-(3,3-difenilpropil)-3-(5-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1-(2-morfolin-4-iletil)-urea,
- 1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-3-(4-oxazol-2-ilfenil)urea y el dihidrocloruro del mismo,
- 3-[4-(4-clorofenil)tiazol-2-il]-1-(3, 3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-urea y el dihidrocloruro del mismo,
- 1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-3-(4-p-toliltiazol-2-il)urea y el dihidrocloruro del mismo,
- éster etílico del ácido 5-{2-[3-(3,3-difenilpropil)-3-(2-morfolin-4-iletil)ureído]tiazol-4-il}-isoxazol-3-carboxílico y el dihidrocloruro del mismo,
- 1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-3-[4-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-tiazol-2-il]urea y el trihidrocloruro del mismo,
- 1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-3-[4-(4-morfolin-4-ilfenil)-tiazol-2-il]urea,
- 3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]-1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-urea y el dihidrocloruro del mismo,
- 1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-3-(4-piridin-2-iltiazol-2-il)urea,
- 1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-3-(4-piridin-3-iltiazol-3-il)urea y el trihidrocloruro del mismo,
- 1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)tiazol-2-il]urea,
- 1-(3,3-difenilpropil)-3-[4-(4-(fluorofenil)-5-metiltiazol-2-il)-1-(2-morfolin-4-iletil)urea y el dihidrocloruro del mismo,
- 1-(3,3-difenilpropil)-3-(4-(4-(fluorofenil)tiazol-2-il)-1-(2-morfolin-4-iletil)urea,
- 1-(3,3-difenilpropil)-3-[4-(5-metilfuran-2-il)tiazol-2-il]-1-(2-morfolin-4-iletil)urea y el dihidrocloruro del mismo,
- N-(4-{2-[3-(3,3-difenilpropil)-3-(2-morfolin-4-iletil)ureído]tiazol-4-il-fenil])metanosulfonamida y el dihidrocloruro del mismo,
- 3-benzotiazol-2-il-1-(2-morfolin-4-iletil)-1-(3-fenil-3-piridin-4-ilpropil)-urea,

- 1-(2-morfolin-4-iletíl)-1-(3-fenil-3-piridin-4-ilpropil)-3-(4-feniltiazol-2-il)urea,
N-(4-{2-[3-(3,3-difenilpropil)-3-(2-morfolin-4-iletíl)ureído]-[4-tiazol-4-il]fenil)-acetamida,
- 5 1-(3,3-difenilpropil)-3-[4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il]-1-(2-morfolin-4-iletíl)urea y el dihidrocloruro del mismo,
1-(3,3-difenilpropil)-3-[4-(4-metanosulfonilfenil)tiazol-2-il]-1-(2-morfolin-4-il-etil)urea y el dihidrocloruro del mismo
1-(3,3-difenilpropil)-3-[4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il]-1-(2-morfolin-4-iletíl)urea y el dihidrocloruro del mismo,
- 10 3-benzotiazol-2-il-1-(3,3-difenilpropil)-1-(2-tiomorfolin-4-iletíl)urea,
1-(3,3-difenilpropil)-3-(4-feniltiazol-2-il)-1-(2-tiomorfolin-4-iletíl)urea,
- 15 3-benzotiazol-2-il-1-[2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil]-1-(3,3-difenilpropil)urea,
1-[2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil]-1-(3,3-difenilpropil)-3-(4-feniltiazol-2-il)-urea,
1-(3,3-ditiofen-2-ilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletíl)-3-(4-feniltiazol-2-il)urea, y
- 20 3-benzotiazol-2-il-1-(3,3-ditiofen-2-ilpropil)-1-(2-morfolin-4-iletíl)urea.
27. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en terapia.
- 25 28. Una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26.
29. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos relacionados con comportamiento fisiológico anormal de receptores de iones inorgánicos y en particular del receptor de calcio.
- 30 30. Uso de acuerdo con la reivindicación 29, caracterizado porque el receptor de calcio se expresa en el paratiroides, el tiroides, las células óseas, las células renales, el pulmón, el cerebro, la glándula hipófisis, el hipotálamo, las células gastrointestinales, las células pancreáticas, las células de la piel, las células del sistema nervioso central o periférico y las células musculares lisas.
- 35 31. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de cánceres, en particular del paratiroides y del tracto digestivo.
- 40 32. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.
33. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades óseas y del metabolismo articular, en particular osteoporosis, osteopenia y enfermedad de Paget, artritis reumatoide y osteoartritis.
- 45 34. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la homeostasis anormal del calcio.
- 50 35. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la hiperplasia y el adenoma paratiroideo.
36. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la malabsorción intestinal.
- 55 37. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la litiasis biliar y la litiasis renal.
38. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento del hiperparatiroidismo.
- 60 39. Uso de acuerdo con la reivindicación 38, caracterizado porque se observa hiperparatiroidismo secundario en el evento de insuficiencia renal.

40. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la reducción del nivel de calcio ionizado en suero durante el tratamiento de la hipercalcemia.

5

41. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y más particularmente de la hipertensión.

10