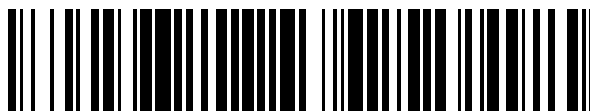


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 754**

51 Int. Cl.:

C07D 333/36	(2006.01) A61P 3/10	(2006.01) A61P 19/02	(2006.01)
A61K 31/381	(2006.01) A61P 7/00	(2006.01) C07D 409/12	(2006.01)
A61K 31/4436	(2006.01) A61P 7/06	(2006.01) A61P 27/00	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01) A61P 9/00		
A61K 31/444	(2006.01) A61P 9/10		
A61K 31/496	(2006.01) A61P 11/02		
A61K 31/5377	(2006.01) A61P 11/06		
A61P 1/00	(2006.01) A61P 13/12		
A61P 1/04	(2006.01) A61P 17/00		
A61P 1/16	(2006.01) A61P 17/06		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09750683 .6**
- 96 Fecha de presentación: **25.05.2009**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **2292611**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.03.2011**

54 Título: **Nuevos derivados de tiofendiamina con estructura urea**

30 Prioridad:
23.05.2008 JP 2008134902

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.10.2012

73 Titular/es:
**SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD (100.0%)
9-19, Shimoshinjo 3-chome Higashiyodogawa-ku
Osaka-shi Osaka 533-8651, JP**

72 Inventor/es:
**MOGI, HIROYUKI;
TAJIMA, HISASHI;
MISHINA, NORIKO;
YAMAZAKI, YUSUKE;
YONEDA, SHINJI;
WATANABE, KATSUHIKO;
FUJIKAWA, JUNKO y
YAMAMOTO, MINORU**

74 Agente/Representante:
AZNÁREZ URBIETA, Pablo

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 2 389 754 T3

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de tiofendiamina con estructura urea.

5 Campo Técnico

La presente invención se refiere a un nuevo derivado de tiofendiamina que tiene una estructura urea, o a una sal del mismo, que es útil como principio activo farmacéutico. El derivado tiene una actividad inhibitoria de la histona-desacetilasa y, por ello, se considera un agente profiláctico y/o terapéutico en aquellas enfermedades en las que un inhibidor de la histona-desacetilasa es efectivo. Además, el derivado tiene un efecto de cambio morfológico en las células de la malla trabecular y efectos reductores de la presión intraocular, así como es útil como agente profiláctico y/o terapéutico en aquellas enfermedades que se consideran asociadas a la circulación del humor acuoso y/o a la presión intraocular.

15 Estado de la Técnica Anterior

El ADN cromosómico eucariota se enrolla alrededor de las proteínas histona del núcleo, histonas H2A, H2B, H3 y H4, etc., formando una estructura básica denominada nucleosoma. Además, las estructuras del nucleosoma se reorganizan formando una estructura cromatina.

Las modificaciones post-traducción de las histonas están íntimamente relacionadas con la constitución de la estructura de la cromatina y, al igual que las modificaciones post-traducción, la acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinación y similares son bien conocidas.

Por ejemplo, se piensa que la acetilación de histonas está relacionada con la inducción transcripcional génica, con la replicación, la reparación y similares.

La acetilación de las histonas está regulada de forma reversible por una histona-acetiltransferasa (en adelante denominada "HAT") y una histona-desacetilasa (en adelante "HDAC").

Se cree que cuando se inhibe la HDAC, la acetilación de la histona por HAT mejora y, en consecuencia, la inducción transcripcional génica, la replicación, la reparación y similares se ven activadas, y, con ello, diversas enfermedades que se consideran asociadas a la proliferación celular, al envejecimiento y similares. Enfermedades tales como el cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades infecciosas pueden prevenirse y/o tratarse (Protein, Nucleic Acid and Enzyme, Vol. 51. No. 14 (2006), JP-A-2005-272419 y JP-T-2006-517532).

Son conocidos ejemplos típicos de inhibidores de HDAC son el ácido butírico, que tiene efectos sobre el arresto del ciclo celular, sobre la normalización y diferenciación de células transformadas y similares (J. Biol. Chem., 254, 1716-1723 (1979)), la tricostatina A, que es un metabolito microbiano y tiene efectos sobre el arresto del ciclo celular, sobre la inducción de la diferenciación y similares (Cancer Res., 47, 3688-3691 (1987), Exp. Cell Res., 177, 122-131 (1988) y J. Biol. Chem., 265, 17174-17179 (1990)), la trapoxina, un metabolito microbiano que tiene un efecto inhibitorio de la proliferación celular (J. Antibiotics, 43, 1524-1534 (1990) y J. Biol. Chem., 268, 22429-22435 (1993)) y similares.

Además, la circulación del humor acuoso en el ojo está estrechamente relacionada con la presión intraocular y una obstrucción de la circulación del humor acuoso afecta a la presión intraocular. En particular, cuando se dificulta la circulación del humor acuoso aumenta la presión intraocular provocando trastornos relacionados con la circulación del humor acuoso o la presión intraocular tales como glaucoma o hipertensión ocular.

En general, el humor acuoso es producido por la filtración o por el transporte activo de componentes plasmáticos y la mayoría del humor acuoso fluye hacia el exterior del globo ocular a través de la vía de salida trabecular. Por ello, es posible prevenir y/o tratar una enfermedad asociada a la circulación del humor acuoso o a la presión intraocular modificando la morfología de las células de la malla trabecular con un agente activo o similar con el fin de reducir la resistencia al flujo del humor acuoso, mejorando con ello su flujo de salida.

Como agentes activos que modifican la morfología de las células de la malla trabecular con el fin de mejorar el flujo del humor acuoso son conocidos, por ejemplo, la latrunculina A (un inhibidor de la polimerización de la actina), H-7 (un inhibidor de la miosina cadena ligera quinasa (MLCK)), Y-39983 (un inhibidor de la Rho-quinasa) (WO 1997/030701 y WO 2000/009162) y similares.

Por otra parte, en los documentos WO 2003/02448, 2004/052838, 2005/030704, 2005/030705 y 2007/100657 se describe un compuesto de estructura tiofendiamina o bencenodiamina como inhibidor de la proliferación celular tumoral. Sin embargo, no se existe una descripción específica relativa a un nuevo derivado de tiofendiamina con estructura urea.

65

Descripción de la Invención

Problemas a resolver

5 Es un asunto de gran interés estudiar la síntesis de un nuevo derivado de tiofendiamina con estructura urea o una sal del mismo, así como valorar sus efectos farmacológicos.

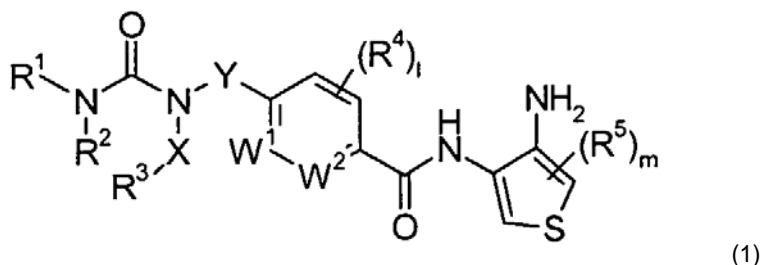
Medios para resolver los problemas

10 Los presentes inventores han llevado a cabo estudios de síntesis de una nueva estructura química, a saber, de un nuevo derivado de tiofendiamina con estructura urea o una sal del mismo y han conseguido crear un gran número de nuevos compuestos.

15 Además, como resultado de los estudios de los efectos farmacológicos de los derivados o de sus sales, los presentes inventores han encontrado que los derivados o sus sales presentan una actividad inhibidora de HDAC y, por tanto, son útiles como agentes preventivos y/o terapéuticos en aquellas enfermedades contra las cuales es efectivo un inhibidor de la HDAC. Como resultado se posteriores estudios, se ha encontrado que el derivado o una sal del mismo tiene efectos sobre los cambios morfológicos de las células de la malla trabecular y sobre la reducción de la presión intraocular, siendo por tanto útiles como agentes preventivos y/o terapéuticos en aquellas enfermedades asociadas a la circulación del humor acuoso y/o a la presión intraocular, lo que complementa la presente invención.

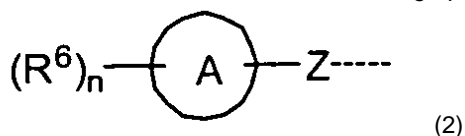
Así, la invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula general (1) siguiente o a una sal del mismo (en adelante, "el presente compuesto"), y a una composición farmacéutica que lo contiene.

25 Además, una realización preferente de la invención relativa al uso médico del mismo se refiere a un agente terapéutico y/o preventivo en aquellas enfermedades contra las cuales se considera efectivo el tratamiento con un inhibidor de HDAC, tales como cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades infecciosas, trastornos hematopoyéticos, fibrosis, trastornos cardiovasculares, enfermedades asociadas a la angiogénesis. Además, debido a que el presente compuesto tiene efectos en el cambio morfológico de las células de la malla trabecular y en la reducción de la presión intraocular, la invención también se refiere a un agente preventivo y/o terapéutico para aquellas enfermedades que se consideran asociadas a la circulación del humor acuoso y/o a presión intraocular, tales como glaucoma o hipertensión ocular.

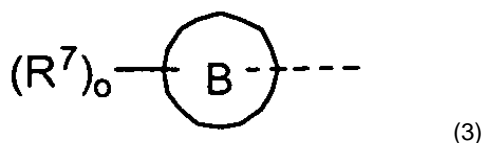


Donde

35 R¹ y R², idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo alquenilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo alquinilo inferior que puede tener un sustituyente o un grupo representado por la fórmula general (2) siguiente:



40 R³ representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo arilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo inferior que puede tener un sustituyente, -NR^aR^b o un grupo representado por la siguiente fórmula general (3):



45 R⁴ y R⁵, idénticos o diferentes, representan un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi;

- 5 R⁶ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo arilo que puede tener un sustituyente, un grupo heterocíclico que puede tener un sustituyente, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior que puede tener un sustituyente, un grupo mercapto, un grupo alquiltio inferior que puede tener un sustituyente, un grupo alquilcarbonilo que puede tener un sustituyente, un grupo amino, un grupo nitro o un grupo ciano;
- R⁷ representa un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi inferior que puede tener un sustituyente;
- 10 R^a y R^b, iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente;
- Anillo A: representa un hidrocarburo cíclico o un anillo heterocíclico;
- 15 Anillo B: representa un anillo heterocíclico que tiene unos o más heteroátomos seleccionados de entre el grupo consistente en nitrógeno y oxígeno en su anillo;
- X representa un grupo alquileo inferior que puede tener un sustituyente;
- 20 Y y Z, iguales o diferentes, representan un enlace simple o un grupo alquileo inferior que puede tener un sustituyente;
- W¹-W², representa N-CH, CH-N o CH-CH; y
- 25 l, m, n y o, iguales o diferentes, representan 0, 1, 2 o 3.

Estas definiciones se aplicarán de aquí en adelante.

Efectos ventajosos de la invención

- 30 La invención proporciona un nuevo derivado de tiofendiamina que tiene estructura urea o una sal del mismo que es útil como agente activo farmacéutico. El presente compuesto presenta una actividad inhibidora de HDAC y, por tanto, es útil como agente preventivo y/o terapéutico en aquellas enfermedades contra las cuales se considera efectivo un inhibidor de HDAC y, en particular, se espera sea efectivo como agente preventivo y/o terapéutico en el
- 35 cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades infecciosas, trastornos, hematopoyéticos, fibrosis, enfermedades cardiovasculares o asociadas a la angiogénesis. Además, debido a que el presente compuesto tiene efectos sobre el cambio morfológico de las células de la malla trabecular y en la reducción de la presión intraocular, se espera que sean agentes preventivos y/o terapéuticos para aquellas enfermedades que se consideran asociadas a la circulación del humor acuoso y/o a la presión intraocular,
- 40 tales como glaucoma o hipertensión ocular.

Mejor forma de realización de la invención

- 45 A continuación se describen detalladamente las definiciones de los términos y frases (átomos, grupos, anillos y similares) empleadas en la presente descripción.

"Átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o iodo.

- 50 "Grupo alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos específicos de éstos incluyen metilo, etilo n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo e isopentilo y similares.

- 55 "Grupo alqueno inferior" se refiere a un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos específicos de los mismos incluyen vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, isopropenilo, 2-metil-1-propenilo y 2-metil-2-butenilo y similares.

- 60 "Grupo alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos específicos de los mismos incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, isobutinilo e isopentinilo y similares.

- 65 "Grupo cicloalquilo inferior" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos específicos de los mismos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

"Grupo arilo" se refiere a un residuo de hidrocarburo aromático condensado formado por eliminación de un átomo de hidrógeno de un grupo hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico o tricíclico de 6 a 14 átomos de carbono. Ejemplos específicos de los mismos incluyen fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo y similares.

5 "Grupo alcoxi inferior" se refiere a un grupo formado por el reemplazo del átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo por un grupo alquilo inferior. Ejemplos específicos de los mismos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, n-pentoxi, n-hexiloxi, n-heptiloxi, n-octiloxi, isopropoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi e isopentoxi y similares.

10 "Grupo cicloalquilo inferior" se refiere a un grupo formado por el reemplazo del átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo por un grupo cicloalquilo inferior. Ejemplos específicos de los mismos incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, ciclooctiloxi.

15 "Grupo ariloxi" se refiere a un grupo formado por el reemplazo del átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo por un grupo arilo. Ejemplos específicos de los mismos incluyen fenoxi, naftoxi, antriloxi, fenantriloxi y similares.

20 "Grupo alquiltio inferior" se refiere a un grupo formado por el reemplazo del átomo de hidrógeno de un grupo mercapto por un grupo alquilo inferior. Ejemplos específicos de los mismos incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, n-butiltio, n-pentiltio, n-hexiltio, n-heptiltio, n-octiltio, isopropiltio, isobutiltio, sec-butiltio, tert-butiltio e isopentiltio y similares.

25 "Grupo alquilcarbonilo inferior" se refiere a un grupo formado por el reemplazo del átomo de hidrógeno de un grupo formilo por un grupo alquilo inferior. Ejemplos específicos de los mismos incluyen metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, n-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo, n-hexilcarbonilo, n-heptilcarbonilo, n-octilcarbonilo, isopropilcarbonilo, isobutilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, tert-butilcarbonilo e isopentilcarbonilo y similares.

30 "Grupo alcoxycarbonilo inferior" se refiere a un grupo formado por el reemplazo del átomo de hidrógeno de un grupo formilo por un grupo alcoxi inferior. Ejemplos específicos de los mismos incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, n-pentoxicarbonilo, n-hexiloxicarbonilo, n-heptiloxicarbonilo, n-octiloxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo e isopentoxicarbonilo y similares.

35 "Anillo heterocíclico" se refiere a un anillo monocíclico heterocíclico saturado o insaturado que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre en el anillo, o a un anillo heterocíclico policíclico condensado bicíclico o tricíclico.

40 Ejemplos específicos de "anillos heretocíclicos monocíclicos saturados" incluyen anillos aziridina, azetidina, pirrolidina, pirazolidina, imidazolidina, triazolidina, piperidina, hexahidropiridazina, hexahidropirimidina, piperazina, homopiperidina y homopiperazina y similares que tienen al menos un átomo de nitrógeno en el anillo, tetrahydrofurano y tetrahydropirano, anillos [1,4]dioxano, [1,2]dioxirano y similares que tienen al menos un átomo de oxígeno en el anillo, anillos tetrahydrotiofeno y tetrahydrotiopirano y similares que tienen al menos un átomo de azufre en el anillo, anillos oxazolidina, isoxazolidina y morfina y similares que tienen al menos un átomo de nitrógeno y uno de oxígeno en el anillo, y anillos tiazolidina, isotiazolidina y tiomorfolina y similares que tienen al menos un átomo de nitrógeno y uno de azufre en el anillo.

45 Además, tales anillos heterocíclicos monocíclicos saturados pueden estar condensados con un anillo bencénico o similar formando un anillo heterocíclico policíclico bicíclico o tricíclico condensado tal como anillos dihydroindol, dihydroindazol, dihydrobenzimidazol, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, tetrahydrocinnolina, tetrahydroftalazina, tetrahydroquinazolina, tetrahydroquinoxalina, 2,3-dihidro-1-benzofurano, 1,3-dihidro-2-benzofurano, cromano, isocromano, benzo[1,3]dioxol, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina, dihydrobenzotiofeno, dihydroisobenzotiofeno, tiocromano, isotiocromano, dihydrobenzoxazol, dihydrobenzisoxazol, dihydrobenzoxazina, dihydrobenzotiazol, dihydrobenzoisotiazol, dihydrobenzotiazina, xanteno, 4a-carbazol o perimidina y similares.

50 Ejemplos específicos de "anillos heterocíclicos monocíclicos insaturados" incluyen anillos dihidropirrol, pirrol, dihidropirazol, pirazol, dihydroimidazol, imidazol, dihydrotriazol, triazol, tetrahydropiridina, dihidropiridina, piridina, tetrahydropiridazina, dihidropiridazina, piridazina, tetrahydropirimidina, dihidropirimidina, pirimidina, tetrahydropirazina, dihidropirazina y pirazina y similares que tienen al menos un átomo de nitrógeno en el anillo, anillos dihydrofurano, furano, dihidropirano y pirano y similares que tienen al menos un átomo de oxígeno en el anillo, anillos dihydrotiofeno, tiofeno, dihydrotiopirano y tiopirano y similares que tienen al menos un átomo de azufre en el anillo, anillos dihydrooxazol, oxazol, dihydroisoxazol, isoxazol, dihydrooxazina y oxazina y similares que tienen al menos un átomo de nitrógeno y uno de oxígeno en el anillo, anillos dihydrotiazol, tiazol, dihydroisotiazol, isotiazol, dihydrotiazina y tiazina y similares que tienen al menos un átomo de nitrógeno y uno de azufre en el anillo.

65 Además, tales anillos heterocíclicos monocíclicos insaturados pueden estar condensados con un anillo bencénico o similar formando un anillo heterocíclico policíclico bicíclico o tricíclico condensado tal como anillos indol, indazol, benzimidazol, benzotiazol, dihydroquinolina, quinolina, dihydroisoquinolina, isoquinolina, fenantridina, dihydrocinnolina, cinnolina, dihydroftalazina, ftalazina, dihydroquinazolina, quinazolina, dihydroquinoxalina, quinoxalina,

benzofurano, isobenzofurano, cromeno, isocromeno, benzotiofeno, isobenzotiofeno, tiocromeno, isotiocromeno, benzoxazol, benzisoxazol, benzoxazina, benzotiazol, tetrahidrobenzotiazol, benzisotiazol, benzotiazina, fenoxantina, carbazol, β -carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, fenazina, fenotiazina o fenoxazina y similares.

5 Además, entre estos anillos heterocíclicos, en caso de un anillo heterocíclico que tiene dos átomos de hidrógeno sobre el mismo átomo de carbono, estos átomos de hidrógeno pueden sustituirse por un grupo oxo para formar una cetona heterocíclica tal como 2-pirrolidona, 4-piperidona, 4-tiazolidona, piran-4-(4H)-ona o pirazin-2-(3H)-ona, estando también estas cetonas incluidas en el alcance de los anillos heterocíclicos de la presente invención.

10 El concepto "anillo heterocíclico que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre el grupo consistente en átomos de nitrógeno y átomos de oxígeno en el anillo" se refiere a un anillo heterocíclico que tiene uno o más átomos de nitrógeno y/o átomos de oxígeno en el anillo de los correspondientes anillos heterocíclicos anteriormente mencionados.

15 "Grupo heterocíclico" se refiere al residuo obtenido por eliminación de un átomo de hidrógeno en un anillo heterocíclico.

"Hidrocarburo cíclico" se refiere a un hidrocarburo monocíclico saturado o insaturado o a un hidrocarburo bicíclico o tricíclico de 3 a 10 átomos de carbono.

20 Ejemplos específicos de hidrocarburos monocíclicos saturados incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano y similares.

Ejemplos específicos de hidrocarburos bicíclicos saturados incluyen octahidropentaleno, octahidroindeno, decahidronaftaleno y similares.

Ejemplos específicos de hidrocarburos tricíclicos saturados incluyen biciclo[2.2.1]heptano y similares.

30 Ejemplos específicos de hidrocarburos monocíclicos insaturados incluyen ciclopenteno, ciclohexeno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, benceno y similares.

Ejemplos específicos de hidrocarburos bicíclicos insaturados incluyen indano, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, naftaleno y similares.

35 "Grupo alquileo inferior" se refiere a un grupo alquileo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 8, preferentemente de 1 a 6, átomos de carbono. Ejemplos específicos de éstos incluyen metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, metilmetileno, etilmetileno y similares.

40 "Grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente", "grupo alquenilo inferior que puede tener un sustituyente", "grupo alquinilo inferior que puede tener un sustituyente", "grupo alcoxi inferior que puede tener un sustituyente", "grupo alquiltio inferior que puede tener un sustituyente", "grupo alquilcarbonilo inferior que puede tener un sustituyente", "grupo alcoxycarbonilo inferior que puede tener un sustituyente" y/o "grupo alquileo inferior que puede tener un sustituyente" se refieren a un "grupo alquilo inferior", un "grupo alquenilo inferior", un "grupo alquinilo inferior", un "grupo alcoxi inferior", un "grupo alquiltio inferior", un "grupo alquilcarbonilo inferior", un "grupo alcoxycarbonilo inferior" y/o un "grupo alquileo inferior" que presentan uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo nitro, ciano, oxo, $-OR^p$, $-SR^q$, $-COR^r$, $-COOR^s$, $-CONR^tR^u$ y $-NR^vR^w$.

50 "Grupo arilo que puede tener un sustituyente", "grupo heterocíclico que puede tener un sustituyente", "grupo cicloalquilo inferior que puede tener un sustituyente" y/o "grupo ariloxi que puede tener un sustituyente" se refieren a un "grupo arilo", un "grupo heterocíclico", un "grupo cicloalquilo inferior" y/o un "grupo ariloxi" que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, cicloalquilo inferior, arilo, un grupo heterocíclico, un grupo nitro, ciano, oxo, $-OR^p$, $-SR^q$, $-COR^r$, $-COOR^s$, $-CONR^tR^u$ y $-NR^vR^w$.

55 Aquí, R^p , R^q , R^r , R^s , R^t , R^u , R^v y R^w son iguales o diferentes y representan un grupo seleccionado de entre el consistente en un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, cicloalquilo inferior, arilo y un grupo heterocíclico.

60 "Grupo alquilo inferior que tiene un grupo hidroxilo como sustituyente" se refiere a un "grupo alquilo inferior" sustituido con uno o más grupos hidroxilo.

"Grupo alquilo inferior que tiene un grupo alcoxi inferior como sustituyente" se refiere a un "grupo alquilo inferior" sustituido con uno o más grupos alcoxi inferior.

65

"Grupo alquilo inferior que tiene un grupo alcoxicarbonilo como sustituyente" se refiere a un "grupo alquilo inferior" sustituido con uno o más grupos alcoxicarbonilo inferior.

5 Con respecto al término "múltiples grupos" tal como se emplea en la presente invención, los respectivos grupos pueden ser iguales o diferentes, siendo el número de grupos preferentemente 2 o 3, en particular 2. Además, también están incluidos en el concepto de "grupo" los átomos de hidrógeno y halógeno.

10 En la invención, cuando "l", "m", "n" y/u "o" representan 2 o 3, los respectivos múltiples grupos representados por R⁴, R⁵, R⁶ o R⁷ pueden ser iguales o diferentes. Ocasionalmente, cuando "l", "m", "n" y/u "o" representan 0, los respectivos grupos representados por R⁴, R⁵, R⁶ y/o R⁷ no están presentes. Esto es, los compuestos no están sustituidos.

"Inhibidor de HDAC" tal como se emplea en esta invención se refiere a una composición farmacéutica que inhibe HDAC, mejorando con ello la acetilación de histonas y análogos, para mostrar un efecto farmacológico.

15 Tal como se emplea en la presente invención, el concepto "enfermedad contra la cual se considera efectivo un inhibidor de HDAC" se refiere a una enfermedad de la que se espera que un inhibidor de HDAC tenga un efecto terapéutico y/o preventivo. Ejemplos específicos de tales enfermedades incluyen cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, infecciosas, trastornos hematopoyéticos, fibrosis, enfermedades cardiovasculares y similares.

20 Ejemplos más específicos de estas enfermedades incluyen cánceres tales como leucemia aguda, leucemia crónica, linfomas malignos, mielomas múltiples, cáncer de colon, tumores cerebrales, cáncer de cabeza y cuello, de mama, de pulmón, esofaríngeo, de estómago, de hígado, de la vesícula biliar, del conducto biliar, de páncreas, carcinoma de células de los islotes, carcinoma de células renales, carcinoma adeno-cortical, cáncer de vejiga, de próstata, tumores testiculares, cáncer de ovario, de útero, coriocarcinoma, cáncer de tiroides, tumor carcinoide maligno, cáncer de piel, melanomas malignos, osteosarcomas, sarcoma de tejidos blandos, neuroblastomas, tumor de Wilms y retinoblastomas; enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias tales como artritis reumatoide, nefritis, diabetes, lupus sistémico eritematoso, linfadenopatía linfoproliferativa autoinmune humana, linfadenopatía inmunoblástica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias hepáticas, psoriasis, osteoartropatías, artritis juvenil crónica, rechazos de injertos, asma, hepatitis alcohólica, síndrome de Sjogren, espondilitis anquilosante, glomerulonefritis membranosa, dolor de los discos intervertebrales, dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, queratitis, conjuntivitis, uveítis, degeneración macular asociada a la edad, retinopatías diabéticas y edema macular diabético; enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson, de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración espinocerebelar, enfermedades de la poliglutamina, degeneración estriatonigral, parálisis supranuclear progresiva, distonía de torsión, distonía cervical, temblor familiar, síndrome de Gilles de la Tourette, Enfermedad difusa de los cuerpos de Lewy, enfermedad de Pick, hemorragia intracerebral, esclerosis lateral primaria, atrofia muscular espinal, esclerosis lateral amiotrófica, neuropatía intersticial hipertrófica, retinitis pigmentosa, atrofia óptica hereditaria, paraplejía espástica hereditaria, ataxia progresiva y síndrome de Shy-Drager; enfermedades infecciosas tales como infecciones fúngicas (por ejemplo por *Candida*), infecciones bacterianas, virales (incluyendo herpes simplex), infecciones por protozoos (por ejemplo malaria), toxoplasmosis y coccidiosis; trastornos hematopoyéticos tales como anemia, anemia falciforme y talasemia; fibrosis tales como fibrosis hepática, quística y vascular; enfermedades cardiovasculares tales como fallo cardíaco, restenosis, arterioesclerosis e hipertrofia cardíaca; y enfermedades asociadas a la angiogénesis tales como los cánceres anteriormente citados, artritis reumatoide, psoriasis, degeneración macular asociada a la edad y

45 retinopatías diabéticas.

50 En este contexto, las enfermedades específicas mencionadas anteriormente se describen con el propósito de mejorar la comprensión de la invención, sin limitar el alcance de la misma, no existiendo una particular limitación en cuanto a las enfermedades en las cuales se considera que un inhibidor de HDAC pueda ser efectivo.

Además, en caso de que existan familias y/o subtipos de HDAC en la presente invención, tales familias y/o subtipos también están incluidos dentro del alcance del HDAC de la invención.

55 El término "enfermedades asociadas a la circulación del humor acuoso y/o a la presión intraocular" tal como se utiliza aquí no está particularmente limitado siempre que la enfermedad se considere asociada a en cuanto a la circulación del humor acuoso y/o a la presión intraocular, ejemplos preferentes de las mismas incluyen glaucomas e hipertensión ocular.

60 Las sales del presente compuesto no están particularmente limitadas, tratándose de sales farmacéuticamente aceptables y ejemplos de las mismas incluyen sales con ácidos inorgánicos tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico o fosfórico; sales con ácidos orgánicos tales como los ácidos acético, fumárico, maleico, succínico, cítrico, tatárico, adípico, glucónico, glucoheptanoico, glucurónico, tereftálico, metanosulfónico, láctico, hipúrico, 1,2-etanodisulfónico, isotiónico, lactobiónico, oleico, palmoico, poligalacturónico, esteárico, tánico, trifluorometanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluensulfónico, lauril sulfato, metil sulfato, ácido naftalenosulfónico, ácido sulfosalicílico o similares; sales de amonio cuaternarias con bromuro de metilo, yoduro de

65

5 metilo o similares; sales con iones haluro tales como bromuro, cloruro, yoduro o similares; sales con metales alcalinos como litio, sodio, potasio o similares; sales con metales alcalinotérreos como calcio, magnesio o similares; sales con metales como hierro, zinc o similares; sales con amoniaco; y sales con aminas orgánicas como trietilendiamina, 2-aminoetanol, 2,2-iminobis(etanol), 1-desoxi-1-(metilamino)-2-D-sorbitol, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, procaína, N,N-bis(fenilmetil)-1,2-etanodiamina o similares.

En caso de existir isómeros geométricos u ópticos del presente compuesto, tales isómeros también están incluidos en el alcance de la invención.

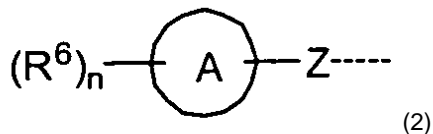
10 Además, el presente compuesto puede estar en forma de hidrato o solvato.

Además, en caso de que exista una tautomería de protones en el compuesto, los isómeros tautómeros del mismo también pertenecen a la invención.

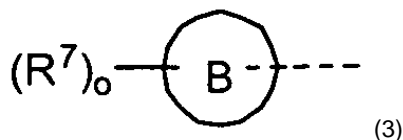
15 En caso de existir polimorfismos cristalinos y grupos de polimorfismos cristalinos (sistemas cristalinos polimorfos) en el presente compuesto, estos polimorfismos cristalinos y grupos de polimorfismos cristalinos también están incluidos en la invención. Aquí, los grupos de polimorfismos cristalinos (sistemas cristalinos polimorfos) se refieren a las formas cristalinas individuales cuando las respectivas fases de formación del cristal cambian debido a las condiciones de producción, cristalización, almacenamiento o similar de estos cristales, y a sus estados (los estados también incluyen un estado en formulación) y todos los procesados de los mismos.

a) Ejemplos de los presentes compuestos incluyen aquellos con los grupos definidos a continuación y sales de los mismos, representados por la fórmula general (1), así como sales de los mismos:

25 a1) R^1 y R^2 , iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo alqueno inferior que puede tener un sustituyente, un grupo alquino inferior que puede tener un sustituyente o un grupo representado por la fórmula general (2);



30 y/o a2) R^3 representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo arilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo carboxilo, alcoxycarbonilo inferior que puede tener un sustituyente, $-NR^aR^b$ o un grupo representado por la fórmula general (3) siguiente



35 y/o (a3) R^4 y R^5 , iguales o diferentes, representan un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi inferior

40 y/o (a4) R^6 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo arilo que puede tener un sustituyente, un grupo heterocíclico que puede tener un sustituyente, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior que puede tener un sustituyente, un grupo mercapto, alquiltio inferior que puede tener un sustituyente, alquilcarbonilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo amino, nitro o ciano;

45 y/o (a5) R^7 representa un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente, a grupo hidroxilo o un grupo alcoxi inferior que puede tener un sustituyente;

50 y/o (a6) R^a y R^b , iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente;

y/o (a7) el anillo A representa un hidrocarburo cíclico o un anillo heterocíclico; y/o (a8) el anillo B representa un anillo heterocíclico con uno o más heteroátomos seleccionados de entre el grupo consistente en un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno en el anillo;

55 y/o (a9) X representa un grupo alqueno inferior que puede tener un sustituyente;

(a10) Y y Z, iguales o diferentes, representan un enlace simple o un grupo alquileo inferior que puede tener un sustituyente;

y/o

(a11) W^1-W^2 representa N-CH, CH-N or CH-CH;

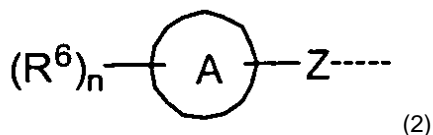
y/o

(a12) l, m, n y o, iguales o diferentes, representan 0, 1, 2 o 3.

Así, ejemplos de los presentes compuestos incluyen, según los compuestos representados por la fórmula general (1), aquellos que comprenden uno, o una combinación de dos o más, seleccionados del grupo consistente en los anteriores (a1), (a2), (a3), (a4), (a5), (a6), (a7), (a8), (a9), (a10), (a11) y (a12), así como sales de los mismos.

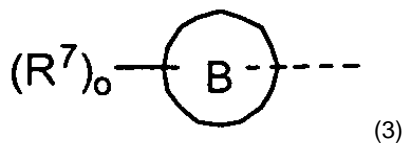
b) Ejemplos preferentes de los presentes compuestos incluyen aquellos donde los respectivos grupos son tal como se definen a continuación, así como sales de los mismos, en los compuestos representados por la fórmula general (1) y sus sales:

(b1) R^1 y R^2 , iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior que tiene un grupo alcoxi inferior (preferentemente propoxi) como sustituyente, un grupo alquilo inferior que tiene un grupo alcoxycarbonilo inferior (preferentemente etoxycarbonilo) como sustituyente, un grupo alquileo inferior, un grupo alquinilo inferior o un grupo representado por la siguiente fórmula general (2);



y/o

(b2) R^3 representa un grupo hidroxilo, alcoxi inferior, cicloalquilo inferior, arilo, carboxilo, alcoxycarbonilo inferior, $-NR^aR^b$ o un grupo representado por la siguiente fórmula general (3);



y/o

(b3) R^6 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior con un hidroxilo como sustituyente, un grupo alquilo inferior con un grupo alcoxi inferior como sustituyente, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo hidroxilo, alcoxi inferior, mercapto, alquiltio inferior, alquilcarbonilo inferior, un grupo amino, nitro o ciano;

y/o

(b4) R^7 representa un grupo alquilo o alcoxi inferior;

y/o

(b5) R^a y R^b iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

y/o

(b6) el anillo A representa un hidrocarburo cíclico o un anillo heterocíclico;

y/o

(b7) el anillo B representa un anillo heterocíclico con uno o más heteroátomos seleccionados de entre el grupo consistente en nitrógeno y oxígeno, en el anillo;

y/o

(b8) X representa un grupo alquileo inferior;

y/o

(b9) Y y Z, iguales o diferentes, representan un enlace simple o un grupo alquileo inferior;

y/o

(b10) W^1-W^2 representa CH-N o CH-CH;

y/o

(b11) l y m representan 0;

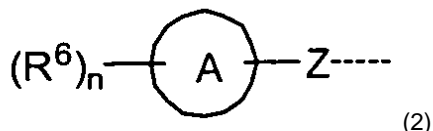
y/o

(b12) n y o, iguales o diferentes, representan 0, 1, 2 o 3.

Así, ejemplos preferentes de los presentes compuestos incluyen, en aquellos representados por la fórmula general (1), compuestos que comprenden uno, o una combinación de dos o más, seleccionados de entre el grupo consistente en los anteriormente citados (b1), (b2), (b3), (b4), (b5), (b6), (b7), (b8), (b9), (b10), (b11) y (b12), así como sales de los mismos. Las condiciones elegidas también pueden estar combinadas con la condición a).

- c) Otros ejemplos preferentes de los presentes compuestos incluyen aquellos donde los respectivos grupos son como se definen a continuación, y sales de los mismos, en los compuestos representados por la fórmula general (1), y sales de los mismos:

5 (c1) R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior con un grupo alcoxi inferior (preferentemente isopropoxi) como sustituyente, un grupo alquilo inferior con un grupo alcoxycarbonilo inferior (preferentemente etoxycarbonilo) como sustituyente o un grupo representado por la siguiente fórmula general (2);



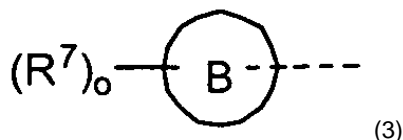
10

y/o

(c2) R^2 representa un átomo de hidrógeno;

y/o

(c3) R^3 representa $-NR^aR^b$ o un grupo representado por la siguiente fórmula general (3);



15

y/o

(c4) R^6 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior con un hidroxilo como sustituyente, un grupo arilo, un grupo alcoxi inferior o alquilcarbonilo inferior;

20

y/o

(c5) R^7 representa un grupo alquilo inferior;

y/o

(c6) R^a y R^b representan un grupo alquilo inferior;

y/o

25

(c7) el anillo A representa un hidrocarburo cíclico o un anillo heterocíclico;

y/o

(c8) el anillo B representa un anillo heterocíclico con uno o más heteroátomos seleccionados de entre el grupo consistente en nitrógeno y oxígeno, en el anillo;

y/o

30

(c9) X e Y representan un grupo alquilenos inferior;

y/o

(c10) Z representa un enlace simple o un grupo alquilenos inferior;

y/o

35

(c11) W^1-W^2 representa CH-N o CH-CH;

y/o

(c12) l y m representan 0;

y/o

(c13) n representa 0, 1 o 2;

y/o

40

(c14) o representa 0 o 1.

Así, ejemplos preferentes de los presentes compuestos incluyen, en aquellos representados por la fórmula general (1), compuestos que comprenden uno, o una combinación de dos o más, seleccionados de entre el grupo consistente en los anteriormente citados (c1), (c2), (c3), (c4), (c5), (c6), (c7), (c8), (c9), (c10), (c11), (c12), (c13) y (c14), así como sales de los mismos. Las condiciones elegidas también pueden estar combinadas con las condiciones a) y/o (b).

45

- d) Ejemplos preferentes del anillo A incluyen los siguientes anillos.

50

El anillo A representa ciclopentano, ciclohexano, benceno, indano, tiofeno, furano, benzo[1,3]dioxol, 2,3-dihidro-1-benzofurano, tiazol, 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina o piridina.

Además, son especialmente preferentes aquellos compuestos que satisfacen la condición (d) y los requisitos de las anteriores condiciones (a), (b), (c) y/o la siguiente condición (e), o sales de los mismos.

55

- e) Ejemplos preferentes del anillo B incluyen los siguientes anillos.

El anillo B representa pirrolidina, piperazina o morfolina.

Además, son especialmente preferentes aquellos compuestos que satisfacen la condición (e) y los requisitos de las anteriores condiciones (a), (b), (c) y/o (d), o sales de los mismos.

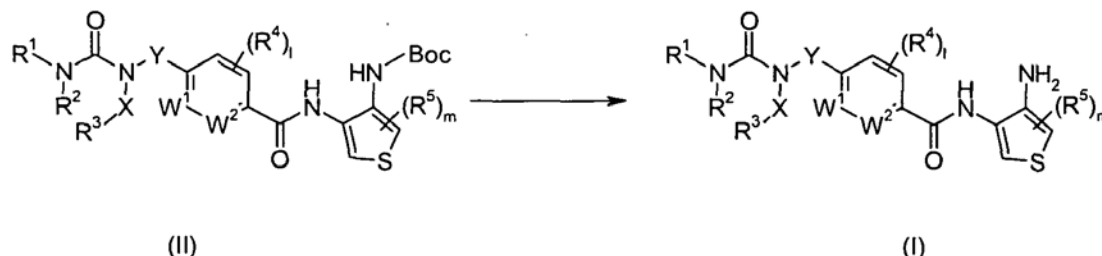
- 5 f) Ejemplos específicos particularmente preferentes de los presentes compuestos incluyen los siguientes, o sales de los mismos:
- 10 • Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1-(2-dimetilaminoetil)ureidometil]piridin-2-carboxílico,
 - N-(4-aminotiofen-3-yl)-4-[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureidometil]benzamida,
 - Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(tiofen-3-il)ureidometil]piridin-2-carboxílico,
 - Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-fenetilureidometil]piridin-2-carboxílico,
 - 15 • Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(3-dimetilaminopropil)-3-(tiofen-3-il)ureidometil]piridin-2-carboxílico,
 - Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-ciclopentil-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureidometil]piridin-2-carboxílico,
 - Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-isopropilureidometil]piridin-2-carboxílico,
 - 20 • Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-isopropil-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]ureidometil]piridin-2-carboxílico,
 - Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-[4-(morfolin-4-il)butil]-3-fenetilureidometil]piridin-2-carboxílico,
 - Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-ciclopentil-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]ureidometil]piridin-2-carboxílico,
 - Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[2-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)etil-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]ureidometil]piridin-2-carboxílico,
 - 25 • Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-[4-(morfolin-4-il)butil]-3-propilureidometil]piridin-2-carboxílico,
 - Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-etoxicarbonilmetil-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureidometil]piridin-2-carboxílico,
 - Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(tiazol-2-il)ureidometil]piridin-2-carboxílico,
 - 30 • y Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-ureidometil]piridin-2-carboxílico.

Los presentes compuestos se pueden preparar de acuerdo con los siguientes métodos. Cada proceso específico para la preparación de estos compuestos se describe detalladamente en los siguientes ejemplos (sección de Ejemplos de Producción). Además, el término "Boc" empleado en las siguientes vías de síntesis representa un grupo tert-butoxicarbonilo. En caso de que en R¹, R², R³, R⁴, R⁵ en el siguiente esquema estén presentes un átomo de oxígeno, de nitrógeno, de azufre o similares, éstos podrán protegerse o desprotegerse mediante los métodos habitualmente aplicados.

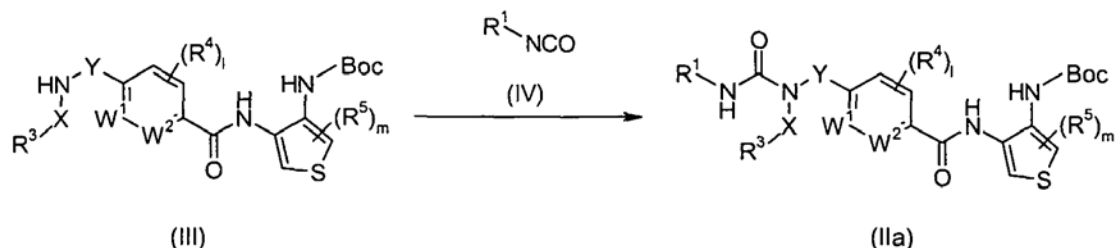
Los procesos para la preparación de los presentes compuestos se dividen en general en los métodos descritos a continuación, pudiéndose seleccionar el más adecuado según el tipo de sustituyente.

1. El presente compuesto (I) se pueden sintetizar según la vía de síntesis 1. Concretamente, el compuesto (I) se puede obtener por tratamiento del compuesto (II) en un disolvente orgánico, tal como metanol, en presencia de una solución ácida, tal como ácido clorhídrico-acetato de etilo, a una temperatura de 0°C hasta temperatura ambiente, durante 30 minutos a 24 h.

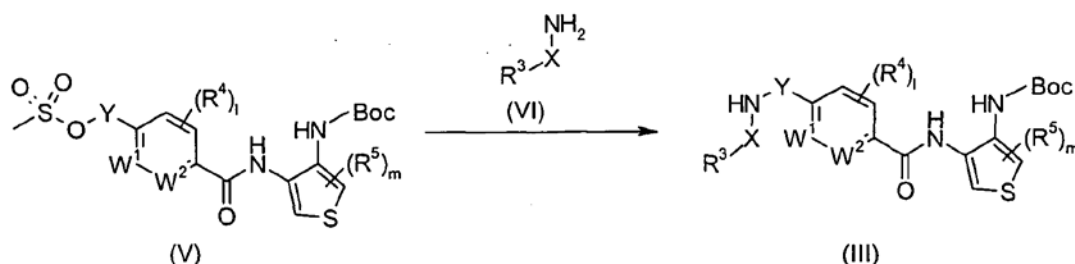
Vía de síntesis 1



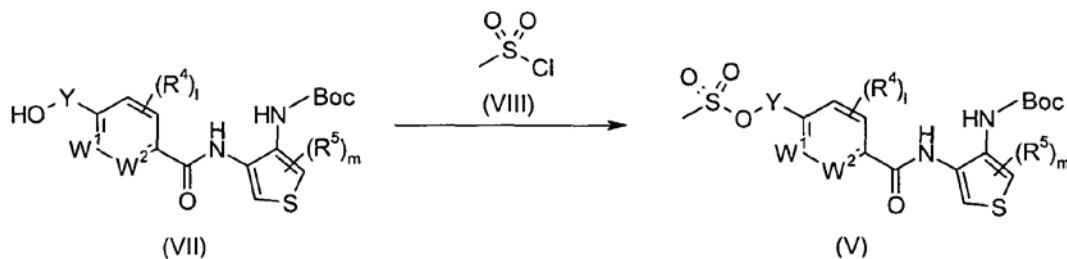
El compuesto (IIa, R²=H) se puede obtener de acuerdo con la vía de síntesis 1-1. En concreto, se puede obtener por reacción del compuesto (III) con un isocianato (IV) en un disolvente orgánico, como diclorometano, a 0°C-temperatura ambiente, durante 30 minutos a 24 horas.

Vía de síntesis 1-1

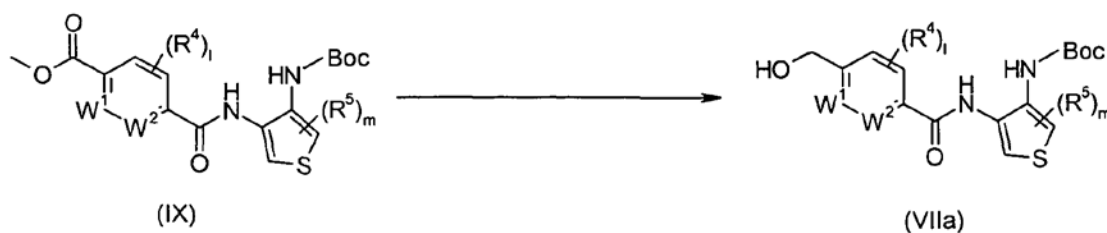
El compuesto (III) puede sintetizarse según la vía de síntesis 1-2. Concretamente, se puede obtener por reacción del sulfonato (V) con una amina (VI) en un disolvente orgánico, tal como acetonitrilo, a 0°C-temperatura ambiente, durante 30 minutos a 24 horas.

Vía de síntesis 1-2

El compuesto (V) puede sintetizarse según la vía de síntesis 1-3. Concretamente, se puede obtener por reacción del compuesto (VII) con el cloruro de metanosulfonilo (VIII) en un disolvente orgánico, tal como diclorometano, en presencia de una base, tal como trietilamina, a 0°C-temperatura ambiente, durante 30 minutos a 3 horas.

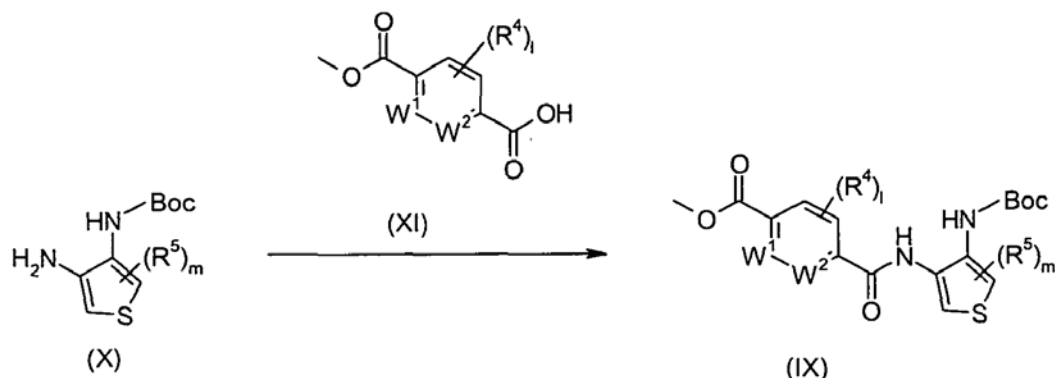
Vía de síntesis 1-3

El compuesto (VIIa, Y=CH₂) puede sintetizarse según la vía de síntesis 1-4. Concretamente, se puede obtener por tratamiento del compuesto (IX) en un disolvente orgánico, tal como tetrahidrofurano (en adelante "THF"), en presencia de un agente reductor, tal como borohidruro de litio, a 0°C-temperatura ambiente, durante 30 minutos a 24 horas.

Vía de síntesis 1-4

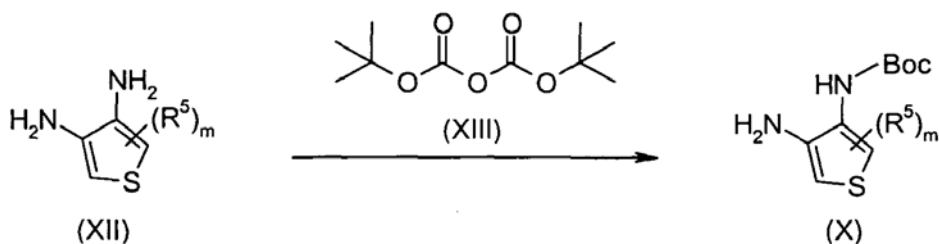
El compuesto (IX) puede sintetizarse según la vía de síntesis 1-5. Concretamente, se puede obtener por reacción del compuesto (X) con el compuesto (XI) en un disolvente orgánico, tal como N,N-dimetilformamida (en adelante "DMF"), en presencia de un reactivo de condensación, tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (en adelante "HATU"), y una base tal como N-metilmorfolina, a temperatura ambiente, durante 1 a 24 horas.

Vía de síntesis 1-5



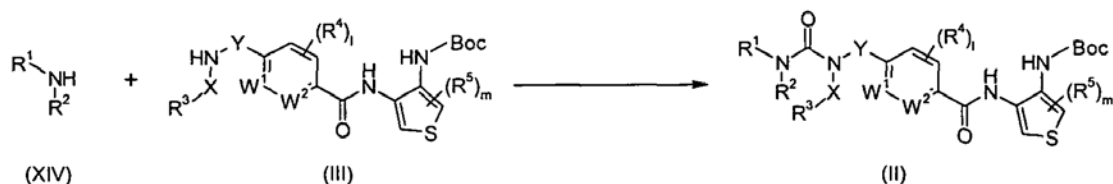
El compuesto (X) puede sintetizarse según la vía de síntesis 1-6. Concretamente, se puede obtener por reacción del compuesto (XII) con dicarbonato de di-tert-butilo (XIII) en un disolvente orgánico, tal como THF, en presencia de una base tal como trietilamina, a -20°C - temperatura, durante 1 a 24 horas.

Vía de síntesis 1-6



10 2. El compuesto (II) puede sintetizarse según la vía de síntesis 2. Concretamente, se puede obtener por reacción del compuesto (III) con una amina (XIV) en un disolvente orgánico, tal como THF, en presencia de un reactivo para la formación de urea, tal como 1,1'-carbonildiimidazol, a $0-60^{\circ}\text{C}$, durante 30 minutos a 24 horas.

Vía de síntesis 2



15 La actividad farmacológica del presente compuesto se describe en detalle en los siguientes Ejemplos, "Ensayos farmacológicos". Como resultado de los estudios sobre la actividad inhibidora de HDAC del presente compuesto utilizando el Kit
 20 HDAC Fluorimetric Assay/Drug Discovery (fabricado por BIOMOL, Inc.) según protocolo del mismo, se encontró que estos compuestos tenían una excelente actividad inhibidora de HDAC. Es decir, el presente compuesto es útil como agente preventivo y/o terapéutico en aquellas enfermedades contra las cuales se considera que un inhibidor de HDAC es efectivo, en particular considerándose como potencial agente preventivo y/o terapéutico particularmente en cánceres, enfermedades autoinmunes, inflamatorias, infecciosas, trastornos hematopoyéticos, fibrosis, enfermedades cardiovasculares, enfermedades asociadas a la angiogénesis o similares.

25 Igualmente, como resultado de estudiar los efectos de los cambios morfológicos por estos compuestos sobre las células de la malla trabecular, esto es, los efectos de los cambios morfológicos por estos compuestos sobre las células de la malla trabecular en un sistema de ensayo empleando el coeficiente de forma celular (en lo que sigue denominado "CSI") descrito en The Journal of Clinical Investigation, 103, 1141-1150 (1999) como índice, se encontró
 30 que el presente compuesto tiene un excelente efecto de cambio morfológico sobre las células de la malla trabecular.

Además, como resultado de estudiar los efectos del presente compuesto sobre la reducción de la presión intraocular mediante su administración intracameral a conejos blancos japoneses macho con el fin de confirmar un efecto real de disminución de la presión intraocular, se confirma que el presente compuesto tiene un efecto reductor de la

misma. Es decir, el presente compuesto tiene un efecto de cambio morfológico sobre las células de la malla trabecular y un efecto reductor de la presión intraocular, siendo por tanto un agente preventivo y/o terapéutico potencial para una enfermedad asociada a la circulación del humor acuoso y/o la presión intraocular, tal como glaucoma o hipertensión ocular.

5 El presente compuesto se puede administrar tanto vía oral como parenteral. Ejemplos de formas de administración incluyen tabletas, cápsulas, granulados, polvos, inyecciones oculares y colirios, pudiendo prepararse éstas por una amplia variedad de técnicas conocidas.

10 Por ejemplo, una preparación oral tal como una tableta, cápsula, granulado o polvo se puede obtener mediante la adición opcional de una cantidad necesaria de excipientes, tales como lactosa, manitol, almidón, celulosa cristalina, anhídrido silícico ligero, carbonato cálcico o hidrogenofosfato cálcico; lubricantes tales como ácido esteárico, estearato de magnesio o talco; ligantes, tales como almidón, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o polivinilpirrolidona; disgregantes como carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa de baja sustitución o citrato de calcio; agentes de revestimiento, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol o resinas de silicona; estabilizantes tales como para-hidroxibenzoato de etilo o alcohol bencílico; correctores tales como endulzantes, acidificantes o aromatizantes; o similares.

20 Similarmente, se puede obtener una preparación parenteral, tal como inyecciones oculares o colirios, opcionalmente añadiendo una cantidad necesaria de agentes de tonicidad tales como cloruro sódico, glicerina concentrada, propilenglicol, polietilenglicol, cloruro potásico, sorbitol o manitol; tampones, como fosfato sódico, hidrogenofosfato sódico, acetato sódico, ácido cítrico, ácido acético glacial o trometamol; surfactantes tales como polisorbato 80, esterato de polioxi 40 o aceite de castor 60 polioxi etileno hidrogenado; estabilizantes tales como citrato sódico o edetato sódico, conservantes como cloruro de benzalconio, parabeno, cloruro de benzetonio, para-hidroxibenzoato éster, benzoato sódico, clorobutanol

25 o ácido sórbico; agentes de ajuste del pH como ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido acético glacial, hidróxido sódico, carbonato sódico o bicarbonato sódico; agentes calmantes como alcohol bencílico; o similares.

30 La dosis del presente compuesto se seleccionará adecuadamente dependiendo de los síntomas, la edad, la forma de administración o similares. Por ejemplo, en caso de una preparación oral, en general la dosis se puede administrar en una cantidad de 0,01 a 1.000 mg, preferentemente de 1 a 100 mg, al día, en una única dosis o en varias divididas. Igualmente, en caso de un colirio, se puede administrar una preparación que contiene el presente compuesto a una concentración general del 0,0001 al 10% (peso/vol), preferentemente del 0,01 al 5% (peso/vol), en una dosis única o en varias dosis divididas.

35 A continuación se describen Ejemplos de producción, ejemplos de preparación y Resultados de los ensayos farmacológicos de los presentes compuestos. Sin embargo, estos ejemplos sólo tienen el propósito de comprender mejor la invención y no son limitativos de su alcance.

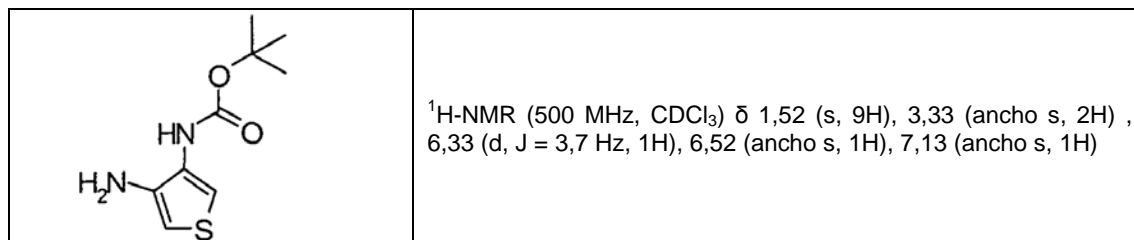
40 Ejemplos de Producción

Ejemplo de referencia 1:

3-amino-4-t-butoxicarbonilaminotiofeno (Compuesto de referencia nº 1-1)

45 Bajo enfriamiento con hielo, se añadió dicarbonato de di-t-butilo (0,16 g, 0,72 mmol) a una solución de diclorhidrato de 3,4-diaminotiofeno (0,13g, 0,71 mmol) y trietilamina (0,29 ml, 2,1 mmol) en THF (4,0 ml) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (40 ml) a la solución de reacción y se extrajo el sistema dos veces con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se

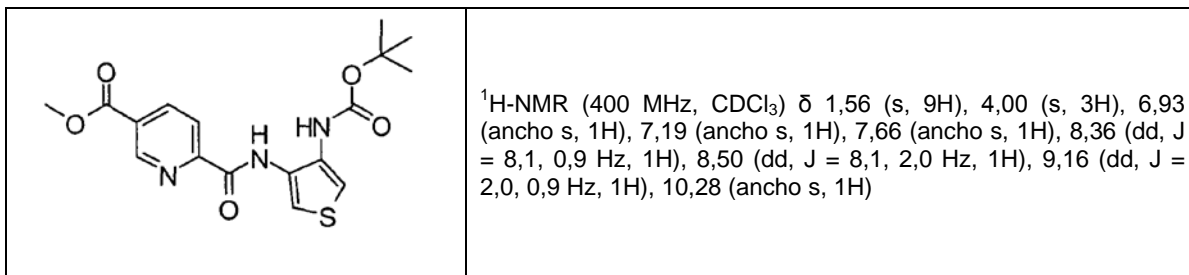
50 purificó por cromatografía en columna se gel de sílice (hexano -acetato de etilo), dando 87 mg del compuesto del título como un sólido marrón (Rendimiento 58%).



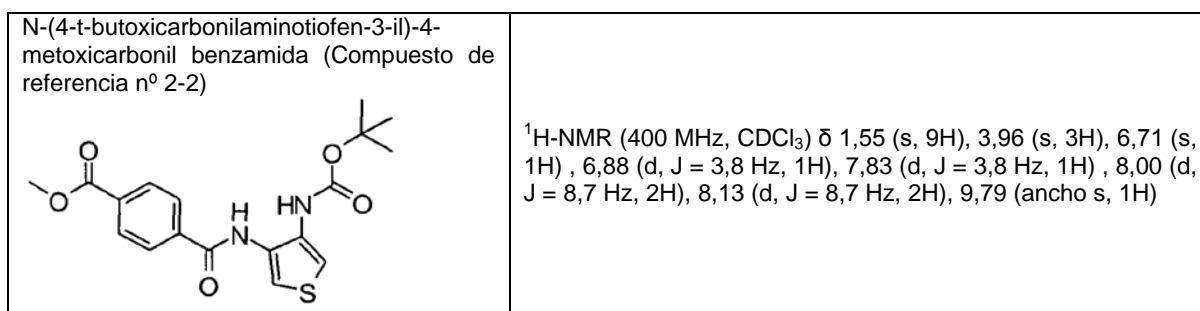
Ejemplo de referencia 2:

55 Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilaminotiofen-3-il)-5-metoxicarbonil-piridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 2-1)

- 5 Se añadió HATU (1,3 g, 3,5 mmol) a una solución de 3-amino-4-t-butoxicarbonilaminotiofeno (Compuesto de referencia nº 1-1, 0,68 g, 3,2 mmol), ácido 5-metoxicarbonilpiridin-2-carboxílico (0,64 g, 3,5 mmol) y N-metilmorfolina (0,70 ml, 6,4 mmol) en DMF (20 ml) y luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (0,30 l) y acetato de etilo (0,40 l) y se eliminaron por filtración los insolubles, dando 0,50 g del compuesto del título como un sólido amarillo pálido. El filtrado se dividió y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se obtuvo un sólido, que se recogió por filtración con acetato de etilo (30 ml) dando 0,30 g del compuesto del título como un sólido marrón pálido (Rendimiento 67%).

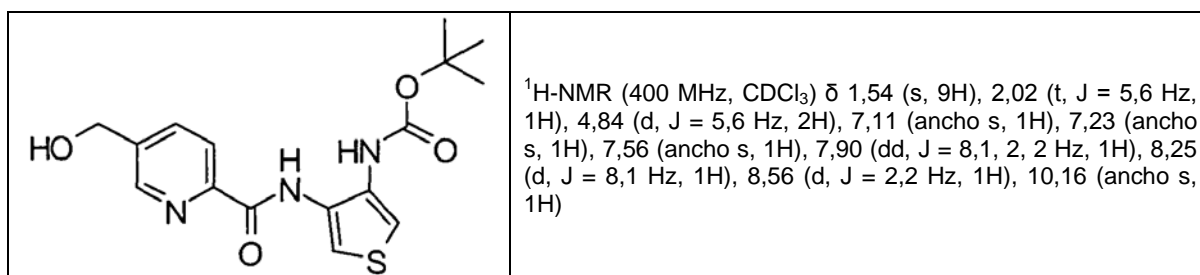


- 10 El siguiente Compuesto de referencia nº 2-2 se obtuvo por un método similar al del Compuesto de referencia nº 2-1, empleando cualquiera de los compuestos seleccionados de entre el Compuesto de referencia 1-1 y compuestos comerciales disponibles.

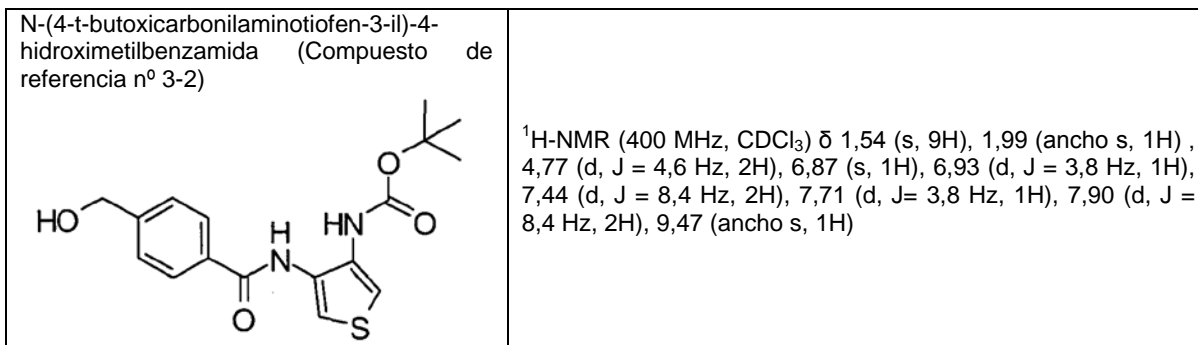


- 15 **Ejemplo de referencia 3:**
Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilaminotiofen-3-il)-5-hidroxitilpiridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 3-1)

- 20 Se añadió, bajo enfriamiento con hielo, tetrahidrobtorato de litio (1,5 g, 70 mmol) a una mezcla de amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilaminotiofen-3-il)-5-metoxicarbonilpiridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 2-1, 24 g, 64 mmol) en THF (1,3 l) - 1,4-dioxano (1,3 l), y después la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante una noche. Se añadió entonces tetrahidrobtorato de litio (0,30 g, 14 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Bajo enfriamiento con hielo se le añadió agua (0,40 l) y una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (25 ml). Se filtraron los precipitados y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. Se añadió agua (0,30 l) al mismo y los precipitados se filtraron y secaron a presión reducida, dando 21 g del compuesto de referencia como un sólido amarillo pálido (Rendimiento 95%).



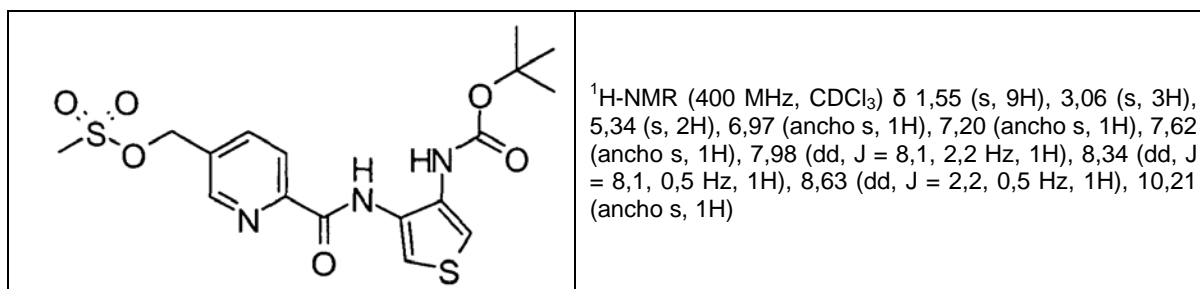
- 30 El siguiente Compuesto de referencia nº 3-2 se obtuvo por un método similar al del Compuesto de referencia nº 3-1, empleando cualquiera de los compuestos seleccionados de entre el Compuesto de referencia 2-2 y compuestos comerciales disponibles.



Ejemplo de referencia 4:

5 **Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilaminotiofen-3-il)-5-metanosulfonil-oximetilpiridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 4-1)**

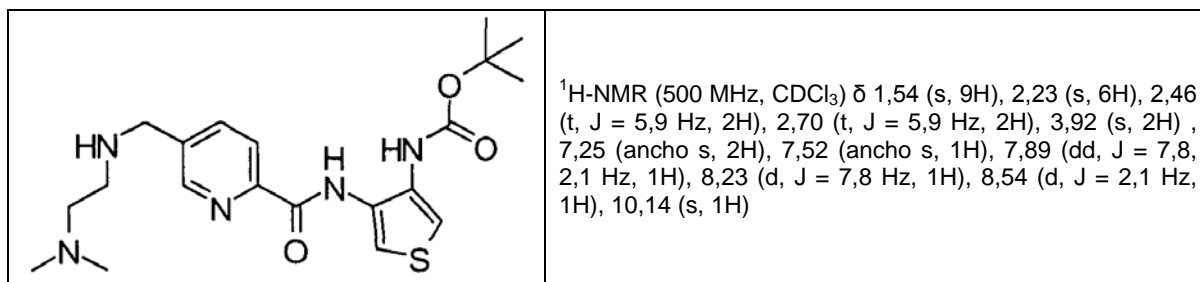
10 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (71 ml, 0,92 mmol), bajo enfriamiento con hielo, a una solución de amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilaminotiofen-3-il)-5-hidroxi-metilpiridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 3-1, 0,32 g, 0,93 mmol) y trietilamina (0,32 ml, 2,3 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml), y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas. Se le añadió entonces agua (0,15 l) y acetato de etilo (0,15 l) y el sistema se dividió. La capa orgánica se lavó con salmuera (0,15 l), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se evaporó el disolvente a presión reducida, dando 0,36 g del compuesto del título como un sólido amarillo (Rendimiento 91%).



15 **Ejemplo de referencia 5:**

20 **Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilaminotiofen-3-il)-5-(2-dimetilaminoetil-aminometil)piridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 5-1)**

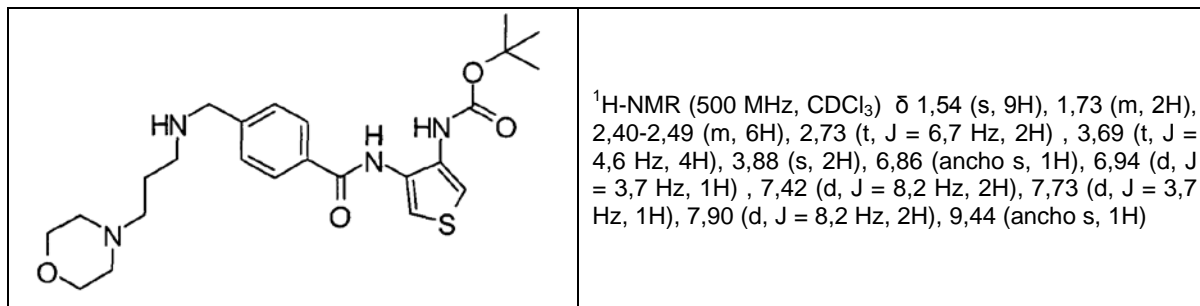
25 Se disolvió amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilaminotiofen-3-il)-5-metanosulfoniloximetilpiridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 4-1, 0,36 g, 0,83 mmol) y N,N-dimetiletilenodiamina (0,46 ml, 4,2 mmol) en diclorometano anhidro (5,0 ml) - acetonitrilo anhidro (5,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la solución de reacción se añadió acetato de etilo (0,10 l) y agua (0,10 l) y se dividió la mezcla. La capa orgánica se lavó con salmuera (0,10 l), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), dando 98 mg del compuesto del título como un producto amorfo marrón (Rendimiento 28%).



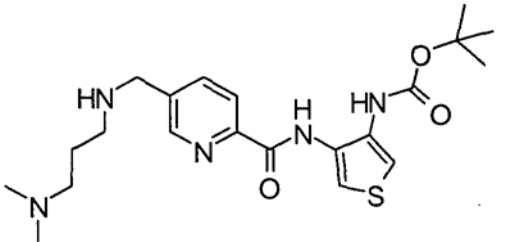
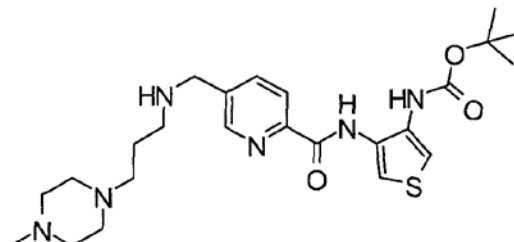
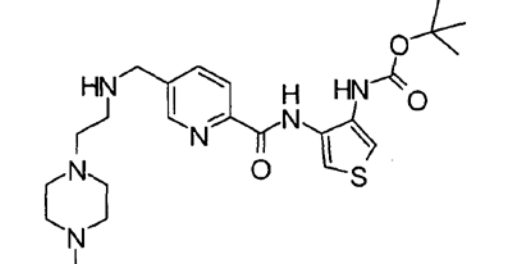
30 **N-(4-t-butoxicarbonilaminotiofen-3-il)-4-[3-(morfolin-4-il)propilaminometil]-benzamida (Compuesto de referencia nº 5-2)**

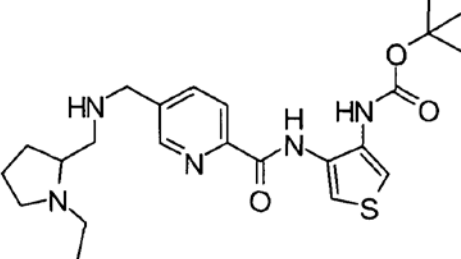
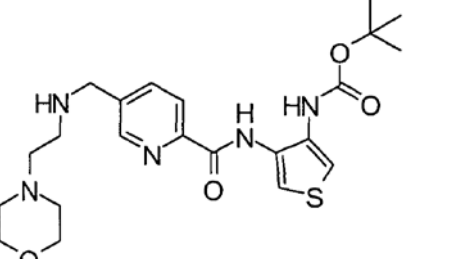
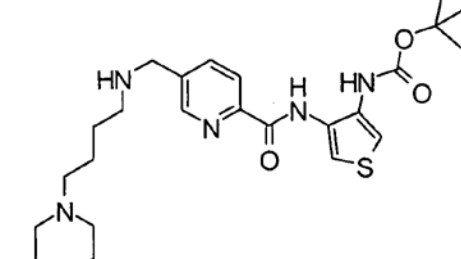
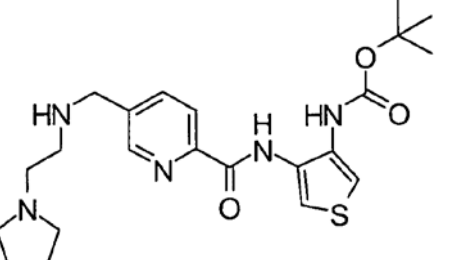
Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,37 ml, 4,8 mmol), bajo enfriamiento con hielo, a una solución de N-(4-t-butoxicarbonilaminotiofen-3-il)-4-hidroxi-metil-benzamida (Compuesto de referencia nº 3-2, 1,51 g, 4,3 mmol) y

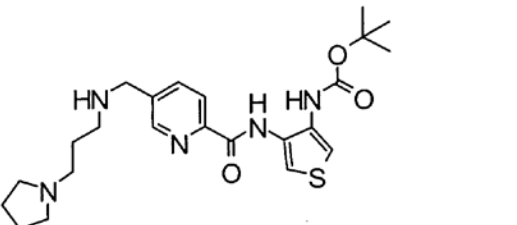
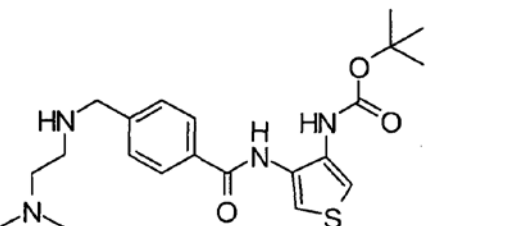
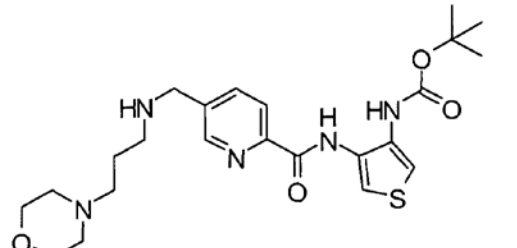
- 5 trietilamina (1,5 ml, 11 mmol) en diclorometano anhidro (70 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 horas. Se añadió entonces acetonitrilo (50 ml) y N-(3-aminopropil)morfolina (3,1 ml, 21 mmol) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió entonces agua (0,20 l) y acetato de etilo (0,20 l) a la solución de reacción y se dividió la mezcla. La capa orgánica se lavó con salmuera (0,20 l), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se evaporó el disolvente a presión reducida. el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna se gel de sílice (cloroformo-metanol), para dar 0,81 g del compuesto del título como un aceite amarillo (Rendimiento 39%).



- 10 Los siguientes Compuestos de referencia nº 5-3 a 5-12 se obtuvieron por un método similar al de los Compuestos de referencia nº 5-1 o 5-2, empleando cualquiera de los compuestos seleccionados de entre los Compuestos de referencia 3-2, 4-1 y compuestos comerciales disponibles.

<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-(3-dimetilamino-propilaminometil)piridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 5-3)</p> 	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,51 (s, 9H), 1,51-1,58 (m, 2H), 2,09 (s, 6H), 2,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,49-2,51 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 7,22 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 9,30 (ancho s, 1H), 10,48 (ancho s, 1H)
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propilaminometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 5-4)</p> 	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,54 (s, 9H), 1,74 (m, 2H), 1,92 (ancho s, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,46 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,50 (ancho s, 4H), 2,71 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 7,18-7,28 (m, 2H), 7,52 (ancho s, 1H), 7,89 (dd, $J = 8,1, 2,2$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 10,15 (s, 1H)
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etilaminometil]piridin-2-carboxílico (Comp. de referencia nº 5-5)</p> 	$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,54 (s, 9H), 2,28 (s, 3H), 2,46 (ancho s, 8H), 2,52 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,70 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 7,20 (ancho s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,52 (ancho s, 1H), 7,88 (dd, $J = 7,9, 2,1$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 10,14 (s, 1H)

<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-(1-etilpirrolidin-2-il)etilaminometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 5-6)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,09 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,66-1,79 (m, 3H), 1,90 (m, 1H), 2,11-2,25 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,59 (dd, J = 11,3, 5,8 Hz, 1H), 2,66 (dd, J = 11,3, 4,0 Hz, 1H), 2,79 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,90 (d, J = 14, 4 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 7,18 (ancho s, 2H), 7,51 (ancho s, 1H), 7,88 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,14 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-[2-(morfolin-4-il)etilaminometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 5-7)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,54 (s, 9H), 2,43 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 2,52 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,92 (s, 2H), 7,25 (ancho s, 1H), 7,26 (ancho s, 1H), 7,53 (ancho s, 1H), 7,88 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,14 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-[4-(morfolin-4-il)butilaminometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 5-8)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,53-1,58 (m, 4H), 1,54 (s, 9H), 2,34 (m, 2H), 2,43 (m, 4H), 2,65 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,90 (s, 2H), 7,19 (ancho s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,52 (ancho s, 1H), 7,88 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 10,14 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-[2-(pirrolidin-1-il)etilaminometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 5-9)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,54 (s, 9H), 1,80 (ancho s, 4H), 2,55 (ancho s, 4H), 2,67 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 7,20 (ancho s, 2H), 7,51 (ancho s, 1H), 7,89 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 7,9, 0,6 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 10,14 (s, 1H)</p>

<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-[3-(pirrolidin-1-il)-propilaminometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto referencia nº 5-10)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,54 (s, 9H), 1,71-1,79 (m, 6H), 2,48-2,54 (m, 6H), 2,70 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 7,19 (ancho s, 2H), 7,52 (ancho s, 1H), 7,87 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 10,14 (s, 1H)</p>
<p>N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-4-(2-dimetilaminoetilaminometil)-benzamida (Comp. referencia nº 5-11)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,54 (s, 9H), 2,24 (s, 6H), 2,48 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 6,95 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 9,41 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-[3-(morfolin-4-il)-propilaminometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 5-12)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,54 (s, 9H), 1,72 (m, 2H), 2,39-2,48 (m, 6H), 2,70 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,90 (s, 2H), 7,18 (ancho s, 1H), 7,24 (ancho s, 1H), 7,53 (ancho s, 1H), 7,88 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 7,9, 0,7 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 10,14 (ancho s, 1H)</p>

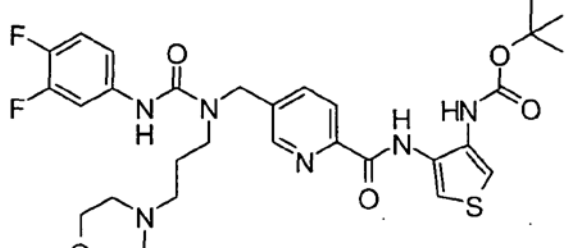
Ejemplo de referencia 6:

Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilaminotiofen-3-il)-5-[3-(3,4-difluorofenil)-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 6-1)

5

Se añadió isocianato de 3,4-difluorofenilo (15 ml, 0,13 mmol) a una solución de amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilaminotiofen-3-il)-5-[3-(morfolin-4-il)-propilaminometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 5-12, 43 mg, 0,091 mmol) en diclorometano (2,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), dando 53 mg del compuesto del título como un sólido incoloro (Rendimiento 92%).

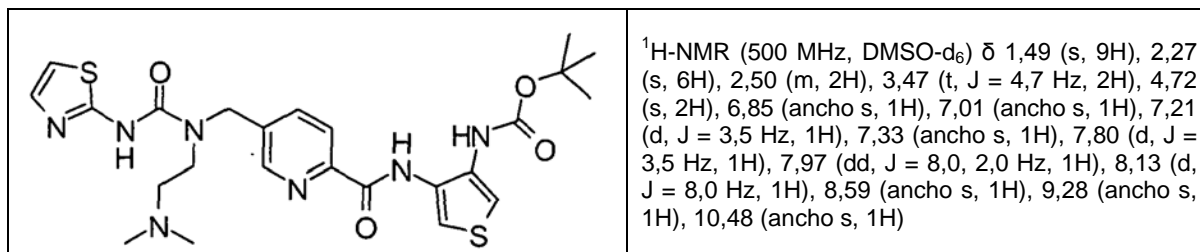
10

	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,53 (s, 9H), 1,79 (m, 2H), 2,43-2,51 (m, 6H), 3,37 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 4,63 (s, 2H), 7,00-7,13 (m, 3H), 7,24 (ancho s, 1H), 7,46-7,57 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 10,14 (s, 1H)</p>
---	---

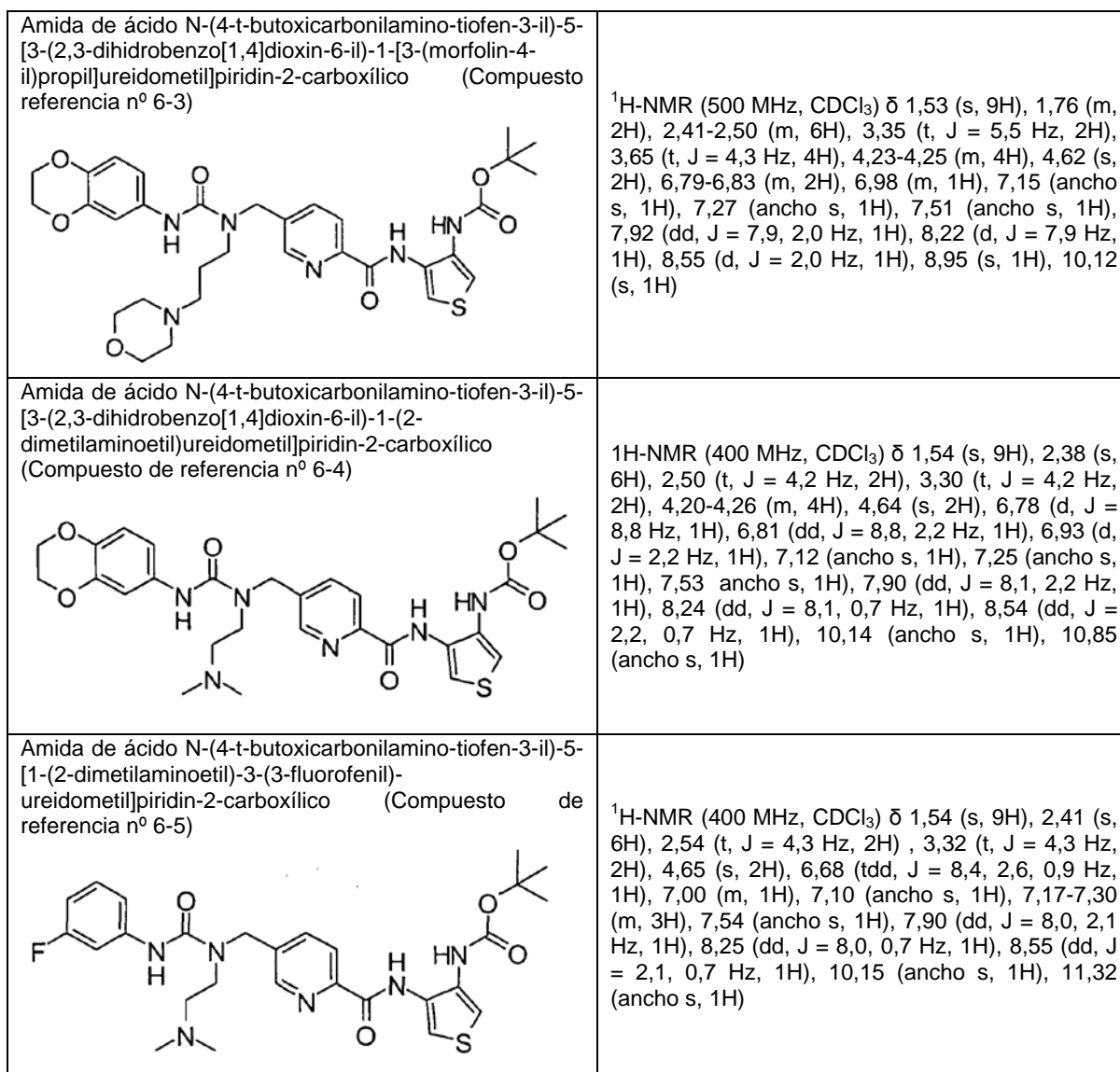
Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilaminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilamino-etil)-3-(tiazol-2-il)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 6-2)

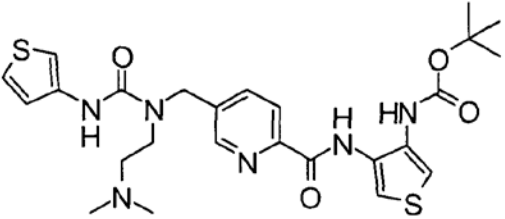
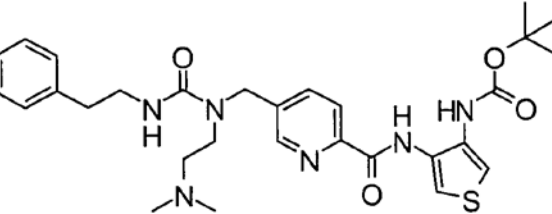
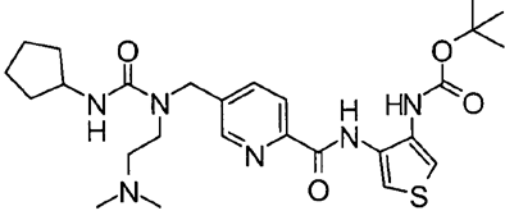
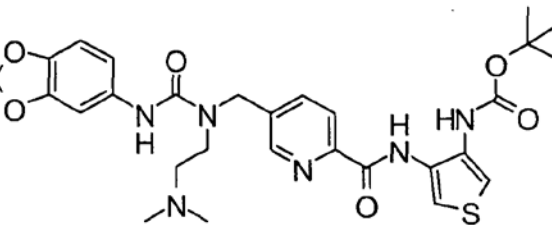
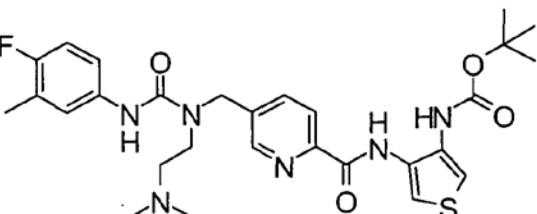
15

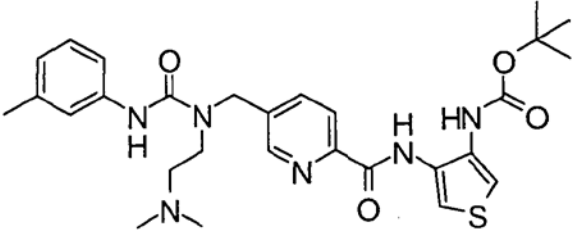
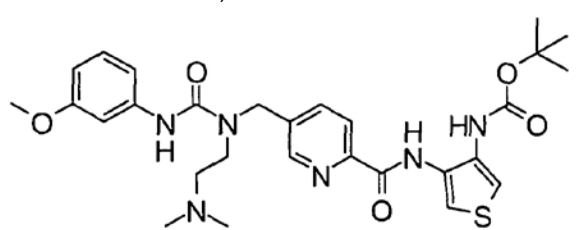
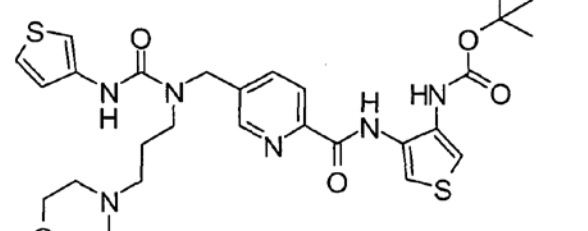
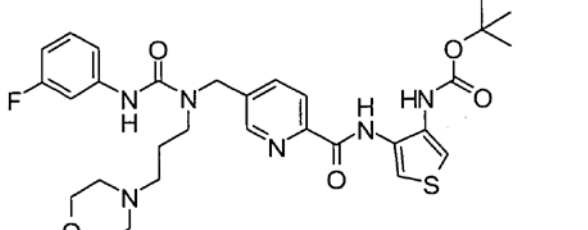
- 5 Bajo enfriamiento con hielo se disolvió N,N'-carbonildiimidazol (0,10 g, 0,64 mmol) y 2-aminotiazol (63 mg, 0,63 mmol) en THF (2,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción se añadió amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-(2-dimetilaminoetil)piridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 5-1, 79 mg, 0,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante una noche. Se añadió agua (30 ml), el sistema se extrajo con acetato de etilo dos veces (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroforno-metanol) para dar 91 mg del compuesto del título como un producto amorfo incoloro (Rendimiento 84%).

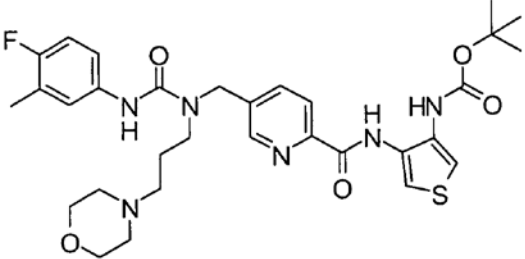
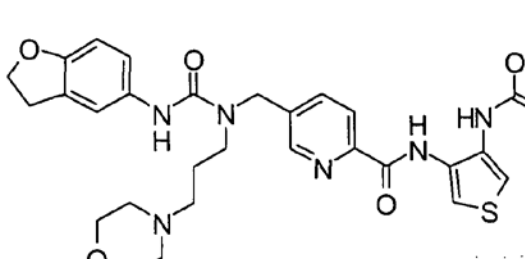
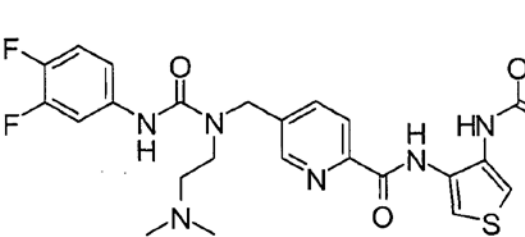
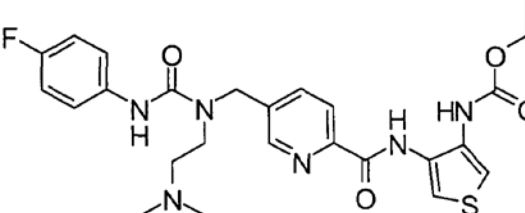


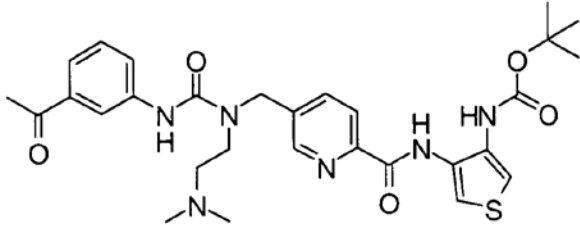
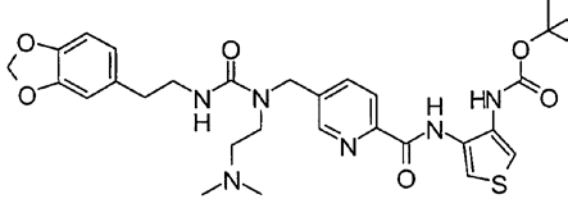
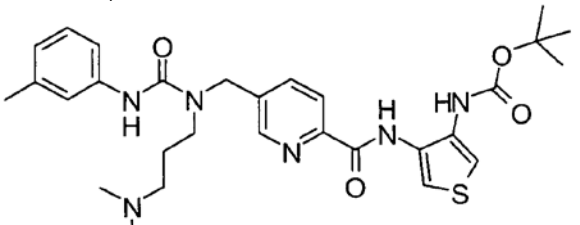
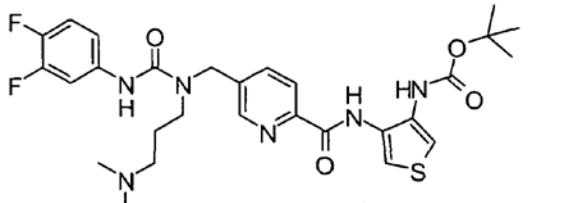
- 10 Los siguientes Compuestos de referencia nº 6-3 a 6-120 se obtuvieron por un método similar al de los Compuestos de referencia nº 6-1 o 6-2, empleando cualquiera de los compuestos seleccionados de entre los Compuestos de referencia 5-1 a 5-12 y compuestos comerciales disponibles.

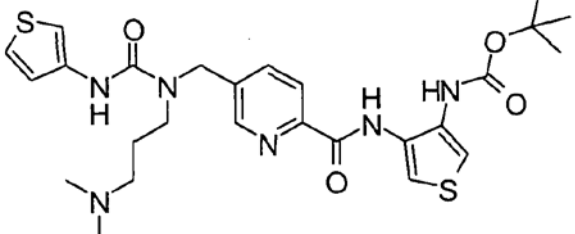
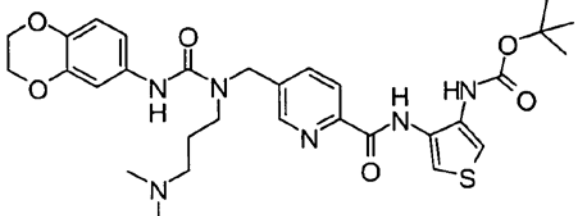
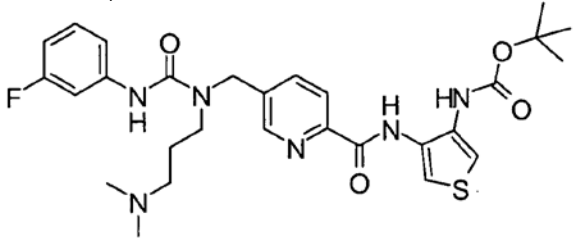
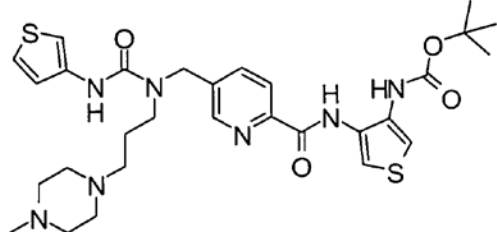


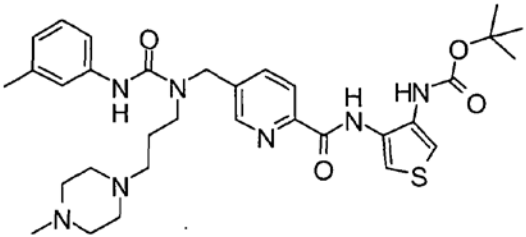
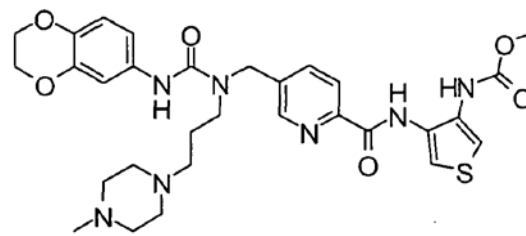
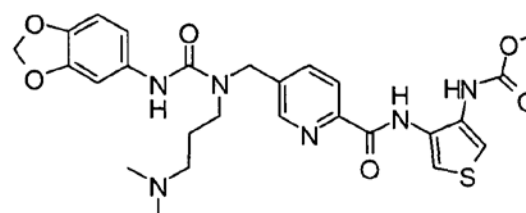
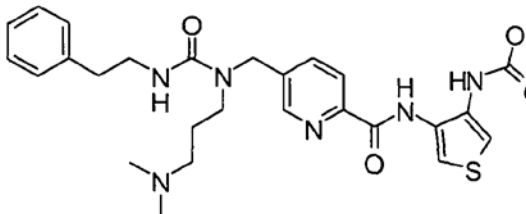
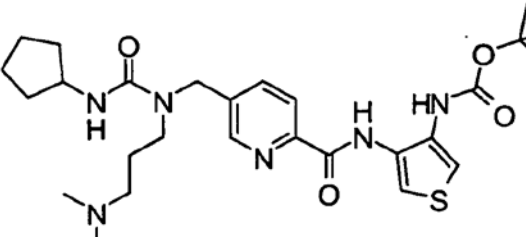
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(tiofen-3-il)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 6-6)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,54 (s, 9H), 2,39 (s, 6H), 2,52 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,31 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,87 (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 7,12 (ancho s, 1H), 7,21 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,30 (dd, J=3,4, 1,3 Hz, 1H), 7,53 (ancho s, 1H), 7,90 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,1, 0,6 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 10,14 (s, 1H), 11,51 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-fenetilureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 6-7)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,54 (s, 9H), 2,04 (s, 6H), 2,30 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,52 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 7,14 (ancho s, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 3H), 7,52 (ancho s, 1H), 7,74 (ancho s, 1H), 7,81 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 8,22 (d, J=8,0Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-[3-ciclopentil-1-(2-dimetilaminoetil)-ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 6-8)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,37 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,56-1,68 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,38 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,06 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 7,11 (ancho s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,51 (ancho s, 1H), 7,84 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,9Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido 5-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-1-(2-dimetilaminoetil)ureidometil]-N-(4-t-butoxicarbonilaminotiofen-3-il)piridin-2-carboxílico (Compuesto referencia nº 6-9)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,54 (s, 9H), 2,38 (s, 6H), 2,51 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,31 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,65 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,13 (ancho s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,54 (ancho s, 1H), 7,90 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,0, 0,7 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 10,14 (s, 1H), 10,94 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(4-fluor-3-metilfenil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 6-10)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,54 (s, 9H), 2,26 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 2,39 (s, 6H), 2,53 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,32 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,91 (t, J=9,0 Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,11 (ancho s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,54 (ancho s, 1H), 7,91 (dd, J = 7,9, 2,2 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 7,9, 0,7 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 10,14 (s, 1H), 10,96 (s, 1H)</p>

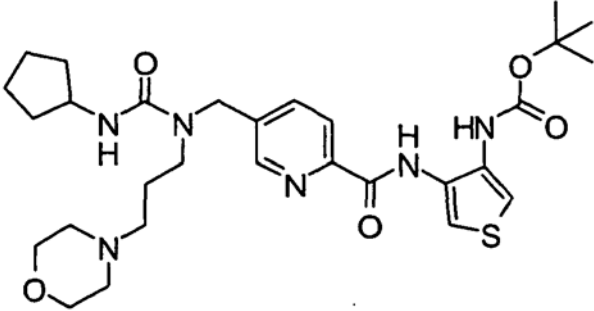
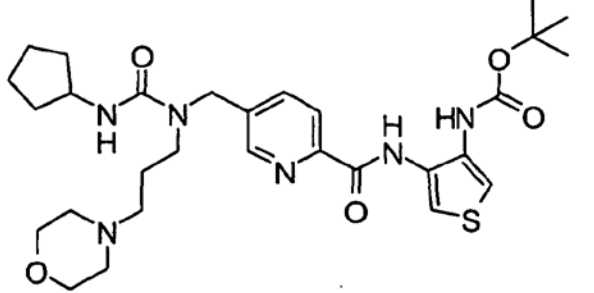
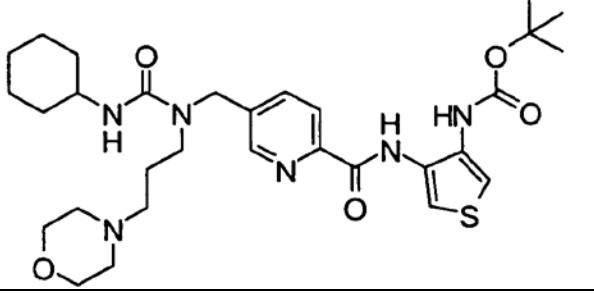
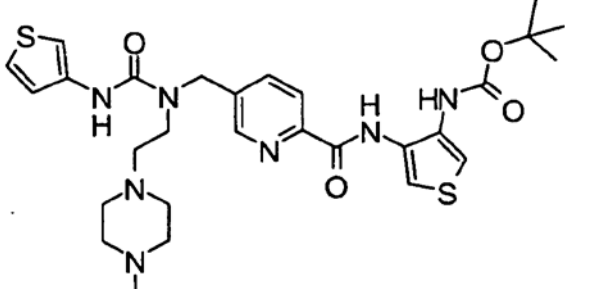
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(3-metilfenil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 6-11)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,54 (s, 9H), 2,34 (s, 3H), 2,40 (s, 6H), 2,53 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,33 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 6,82 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,15 (ancho s, 1H), 7,17 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,24 (ancho s, 1H), 7,29 (ancho s, 1H), 7,53 (ancho s, 1H), 7,92 (dd, $J = 7,9, 2,1$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 10,14 (s, 1H), 10,97 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(3-metoxifenil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 6-12)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,54 (s, 9H), 2,40 (s, 6H), 2,52 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,33 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 6,56 (ddd, $J = 8,2, 2,3, 0,9$ Hz, 1H), 6,84 (ddd, $J = 8,2, 2,3, 0,9$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,15 (ancho s, 1H), 7,18 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,53 (ancho s, 1H), 7,91 (dd, $J = 8,0, 2,2$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 8,0, 0,7$ Hz, 1H), 8,55 (dd, $J = 2,2, 0,7$ Hz, 1H), 10,15 (s, 1H), 11,13 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-[1-[3-(morfolin-4-il)propil]-3-(tiofen-3-il)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 6-13)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,53 (s, 9H), 1,77 (m, 2H), 2,42-2,50 (m, 6H), 3,36 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,72 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 4,64 (s, 2H), 7,10 (dd, $J = 5,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 7,52 (ancho s, 1H), 7,91 (dd, $J = 8,0, 1,9$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 9,22 (ancho s, 1H), 10,12 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[3-(3-fluorofenil)-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 6-14)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,53 (s, 9H), 1,79 (m, 2H), 2,44-2,51 (m, 6H), 3,38 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,71 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 4,64 (s, 2H), 6,78 (tdd, $J = 8,3, 2,5, 0,8$ Hz, 1H), 7,01-7,15 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,41 (dt, $J = 11,1, 2,2$ Hz, 1H), 7,53 (ancho s, 1H), 7,91 (dd, $J = 8,0, 1,9$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 10,14 (ancho s, 1H)</p>

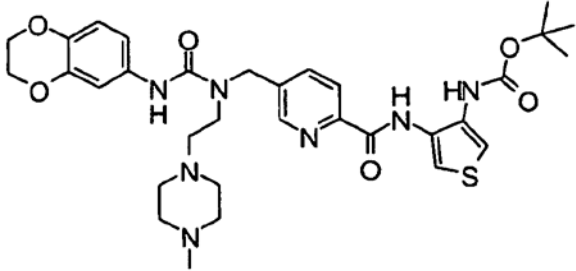
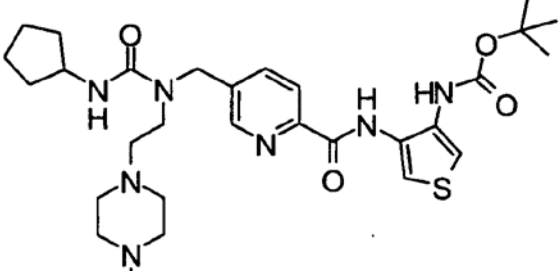
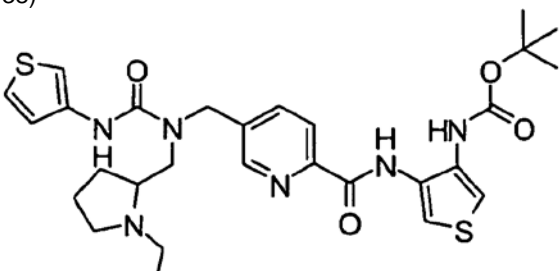
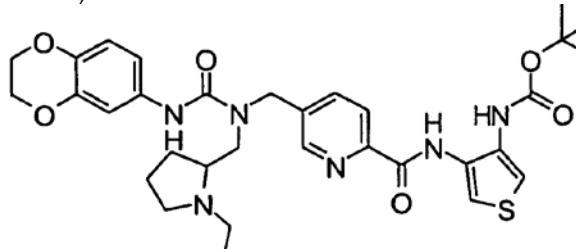
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[3-(4-fluor-3-metilfenil)-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 6-15)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,53 (s, 9H), 1,78 (m, 2H), 2,27 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 2,41-2,51 (m, 6H), 3,37 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,63 (s, 2H), 6,95 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,21-7,31 (m, 3H), 7,53 (ancho s, 1H), 7,91 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 7,9, 0,5 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 2,1, 0,5 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 10,12 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 6-16)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,53 (s, 9H), 1,77 (m, 2H), 2,44 (ancho s, 4H), 2,48 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,21 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,57 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,14 (ancho s, 1H), 7,21-7,29 (m, 1H), 7,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (ancho s, 1H), 7,93 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 7,9, 0,5 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 2,1, 0,5 Hz, 1H), 8,99 (ancho s, 1H), 10,12 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[3-(3,4-difluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 6-17)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,54 (s, 9H), 2,40 (s, 6H), 2,54 (m, 2H), 3,32 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,98-7,17 (m, 2H), 7,24 (ancho s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,55 (ancho s, 1H), 7,89 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 10,15 (s, 1H), 1,30 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(4-fluorofenil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 6-18)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,54 (s, 9H), 2,40 (s, 6H), 2,53 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 3,33 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,98 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,12 (ancho s, 1H), 7,25 (ancho s, 1H), 7,30 (dd, J = 8,9, 4,7 Hz, 2H), 7,53 (ancho s, 1H), 7,91 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,14 (s, 1H), 11,06 (s, 1H)</p>

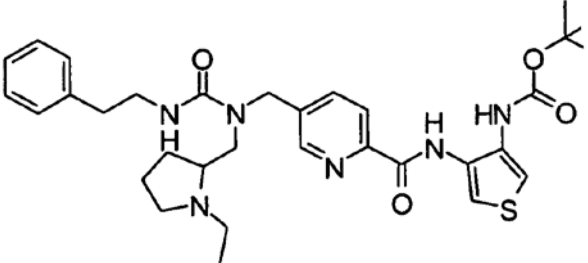
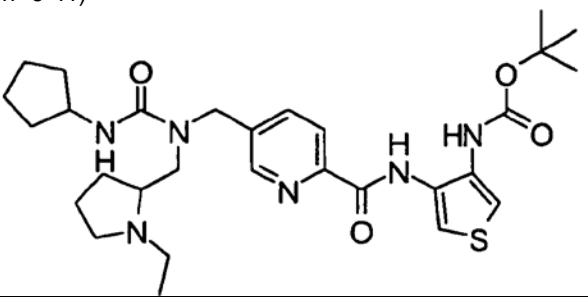
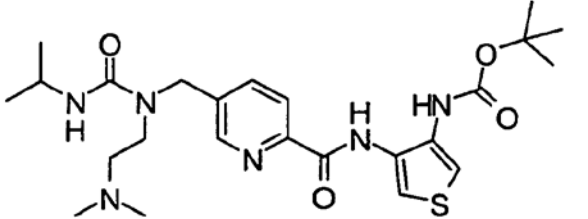
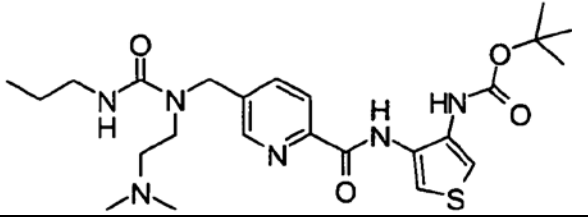
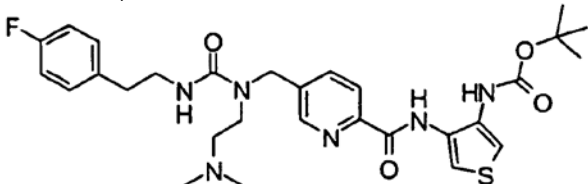
<p>Amida de ácido 5-[3-(3-acetilfenil)-1-(2-dimetilaminoetil)ureidometil]-N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-19)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,54 (s, 9H), 2,43 (s, 6H), 2,56 (t, $J = 4,1$ Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 3,35 (t, $J = 4,1$ Hz, 2H), 4,67 (s, 2H), 7,10 (ancho s, 1H), 7,25 (ancho s, 1H), 7,39 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,54 (ancho s, 1H), 7,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,66 (ddd, $J = 8,0, 1,0, 0,5$ Hz, 1H), 7,89-7,93 (m, 2H), 8,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 10,15 (s, 1H), 11,43 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido 5-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-1-(2-dimetilaminoetil)ureidometil]-N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-20)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,54 (s, 9H), 2,11 (s, 6H), 2,33 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 2,75 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,14 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,46 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,66 (dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,17 (ancho s, 2H), 7,52 (ancho s, 1H), 7,61 (ancho s, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,1, 2,1$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 8,1, 0,6$ Hz, 1H), 8,44 (dd, $J = 2,1, 0,6$ Hz, 1H), 10,13 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-amino-tiofen-3-il)-5-[1-(3-dimetilaminopropil)-3-(3-metilfenil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-21)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,49 (s, 9H), 1,70 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,27 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,76 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,12 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 8,1, 1,6$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 9,30 (ancho s, 1H), 9,61 (anchos, 1H), 10,49 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-amino-tiofen-3-il)-5-[3-(3,4-difluorofenil)-1-(3-dimetilaminopropil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-22)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,49 (s, 9H), 1,70 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,26 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,35 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,67 (ddd, $J = 13,8, 7,4, 2,7$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 9,30 (ancho s, 1H), 9,95 (ancho s, 1H), 10,48 (ancho s, 1H)</p>

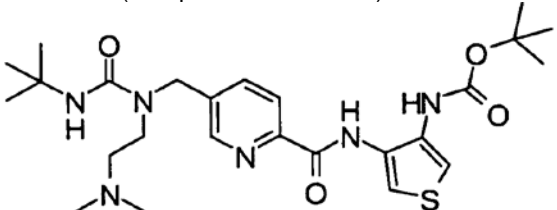
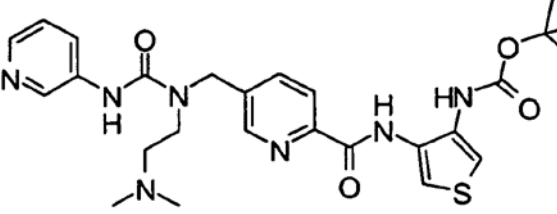
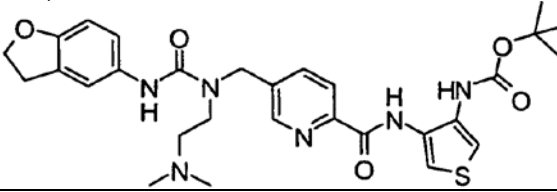
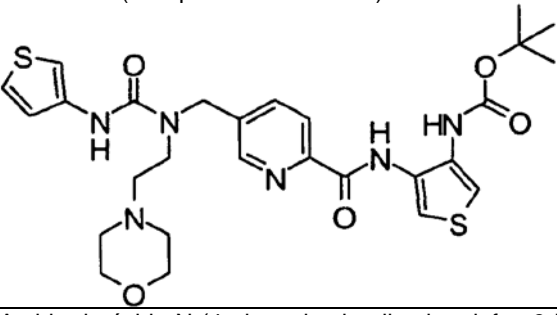
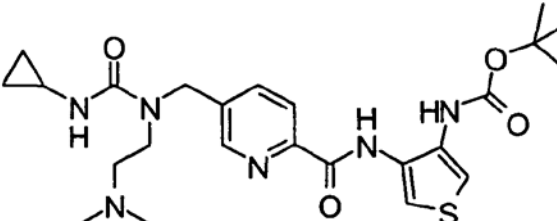
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-(3-dimetilamino-propil)-3-(tiofen-3-il)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-23)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,49 (s, 9H), 1,68 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,25 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,33 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 7,04 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 3,2, 1,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 5,1, 3,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,29 (ancho s, 1H), 10,06 (ancho s, 1H), 10,48 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[3-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1-(3-dimetilaminopropil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto referencia nº 6-24)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,50 (s, 9H), 1,67 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 2,25 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,30 (m, 2H), 4,17-4,21 (m, 4H), 4,60 (s, 2H), 6,73 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,30 (ancho s, 1H), 9,43 (s, 1H), 10,49 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-(3-dimetilaminopropil)-3-(3-fluorofenil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-25)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,49 (s, 9H), 1,71 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,27 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,35 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,75 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,48 (dt, J = 12,4, 2,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,29 (ancho s, 1H), 10,00 (ancho s, 1H), 10,49 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-[1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-3-(tiofen-3-il)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-26)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,53 (s, 9H), 1,76 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,46 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,49 (ancho s, 8H), 3,34 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 7,13 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 3,4, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (ancho s, 1H), 7,91 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,34 (s, 1H), 10,12 (s, 1H)</p>

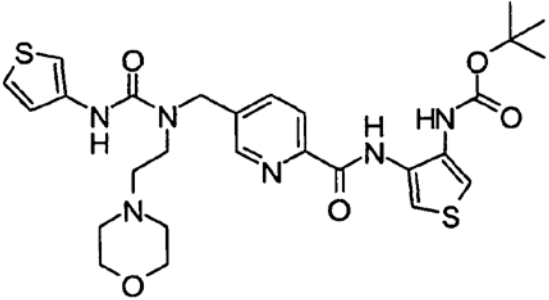
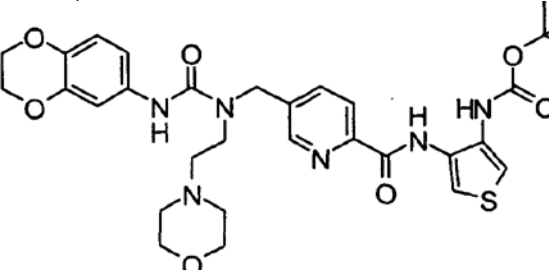
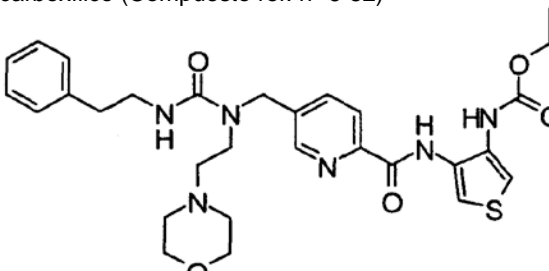
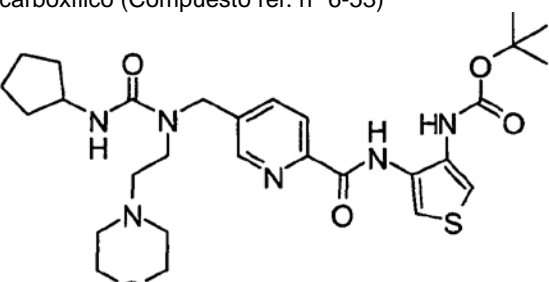
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-[3-(3-metilfenil)-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]ureidometil]-piridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 6-27)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,53 (s, 9H), 1,77 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,46 (ancho s, 8H), 2,47 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,90 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,11-7,31 (m, 4H), 7,20 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (ancho s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 10,13 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[3-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-28)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,53 (s, 9H), 1,75 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,40 (ancho s, 4H), 2,46 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,48 (ancho s, 4H), 3,33 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,23-4,25 (m, 4H), 4,61 (s, 2H), 6,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,15-7,29 (m, 2H), 7,51 (ancho s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 10,12 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido 5-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-1-(3-dimetilaminopropil)ureidometil]-N-(4-t-butoxicarbonilaminotiofen-3-il)piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-29)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,50 (s, 9H), 1,68 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 2,25 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,34 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,72 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,29 (ancho s, 1H), 9,50 (ancho s, 1H), 10,48 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-[1-(3-dimetilaminopropil)-3-fenilureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-30)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,50 (s, 9H), 1,53 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 2,13 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,30 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 7,11 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,18-7,22 (m, 4H), 7,29 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,29 (ancho s, 1H), 10,48 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-[3-ciclopentil-1-(3-dimetilaminopropil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-31)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,34 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,57 (m, 2H), 1,59-1,64 (m, 4H), 1,84 (m, 2H), 2,11 (s, 6H), 2,16 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,89 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 6,89 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,29 (ancho s, 1H), 10,48 (ancho s, 1H)</p>

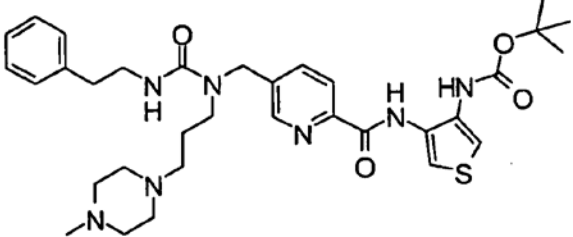
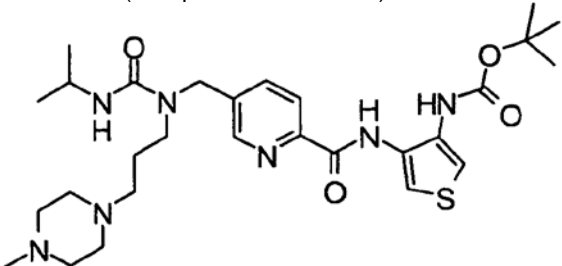
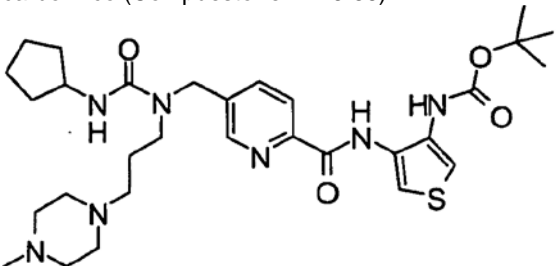
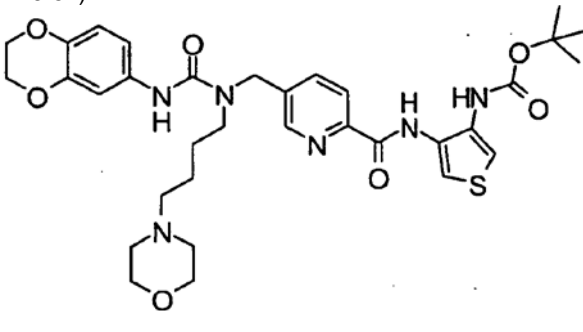
<p>Amida de ácido 5-[3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-iletil)-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureidometil]-N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-32)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,53 (s, 9H), 1,63 (m, 2H), 2,27-2,37 (m, 6H), 2,77 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,44 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 3,60 (ancho s, 4H), 4,56 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,64 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (ancho s, 1H), 7,23 (ancho s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,0, 0,5 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 2,2, 0,5 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-[3-ciclopentil-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-33)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,35 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,61 (m, 2H), 1,69 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 2,37 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,44 (ancho s, 4H), 3,20 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,11 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 5,91 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,12 (ancho s, 1H), 7,24 (ancho s, 1H), 7,52 (ancho s, 1H), 7,84 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-[3-ciclohexil-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-34)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,12 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,60-1,79 (m, 6H), 1,99 (m, 2H), 2,37 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,44 (ancho s, 4H), 3,21 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,76 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,56 (s, 2H), 5,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (ancho s, 2H), 7,52 (ancho s, 1H), 7,84 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 0,12 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-[1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-3-(tiofen-3-il)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-35)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,54 (s, 9H), 2,32 (s, 3H), 2,53 (ancho s, 4H), 2,56 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 2,65 (ancho s, 4H), 3,34 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 7,12 (ancho s, 1H), 7,15 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 5,1, 3,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 3,2, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (ancho s, 1H), 7,90 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,36 (s, 1H)</p>

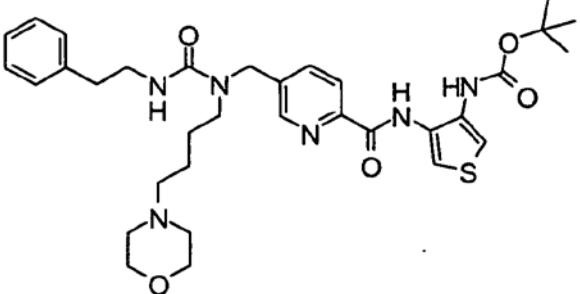
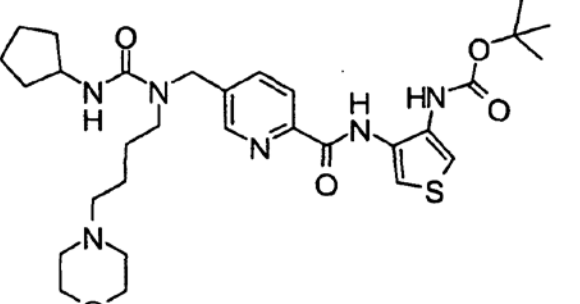
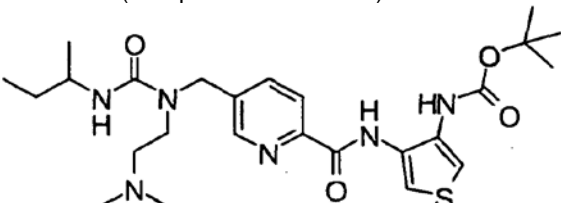
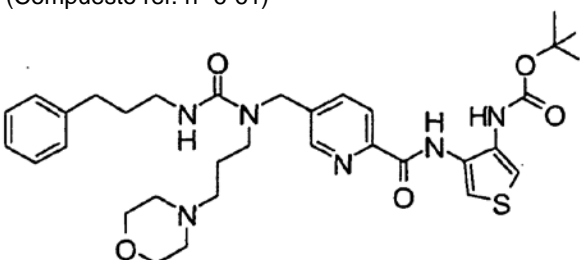
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[3-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]ureidometil]-piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-36)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,54 (s, 9H), 2,31 (s, 3H), 2,51 (ancho s, 4H), 2,55 (t, $J = 4,3$ Hz, 2H), 2,63 (ancho s, 4H), 3,34 (t, $J = 4,3$ Hz, 2H), 4,22-4,26 (m, 4H), 4,63 (s, 2H), 6,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,14 (ancho s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,53 (ancho s, 1H), 7,91 (dd, $J = 8,1, 2,0$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,85 (s, 1H), 10,13 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-[3-ciclopentil-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-37)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,43 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,61 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,44 (ancho s, 4H), 2,45 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 2,54 (ancho s, 4H), 3,20 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 4,11 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 7,06 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,16 (ancho s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,52 (ancho s, 1H), 7,84 (dd, $J = 7, 9, 2,1$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 10,12 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-[1-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-3-(tiofen-3-il)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-38)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,54 (m, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,75-1,94 (m, 3H), 2,49 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 3,18-3,34 (m, 3H), 4,51 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,82 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 5,1, 1,4$ Hz, 1H), 7,13 (ancho s, 2H), 7,21 (dd, $J = 5,1, 3,4$ Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,52 (ancho s, 1H), 7,91 (dd, $J = 8,1, 2,0$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 11,77 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-[3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-1-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-39)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,10 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,61 (m, 1H), 1,73-1,96 (m, 3H), 2,47 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 3,18-3,34 (m, 3H), 4,20-4,28 (m, 4H), 4,51 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,76 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 8,8, 2,3$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,15 (ancho s, 1H), 7,25 (ancho s, 1H), 7,53 (ancho s, 1H), 7,91 (dd, $J = 8,1, 2,1$ Hz, 1H), 8,23 (dd, $J = 8,1, 0,7$ Hz, 1H), 8,55 (dd, $J = 2,1, 0,7$ Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 11,18 (s, 1H)</p>

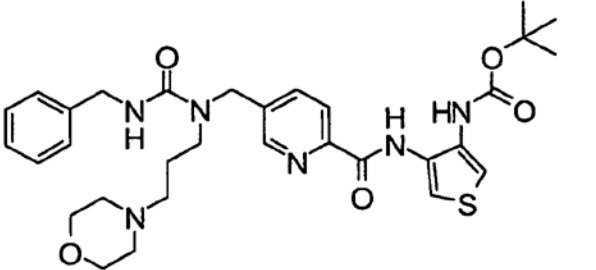
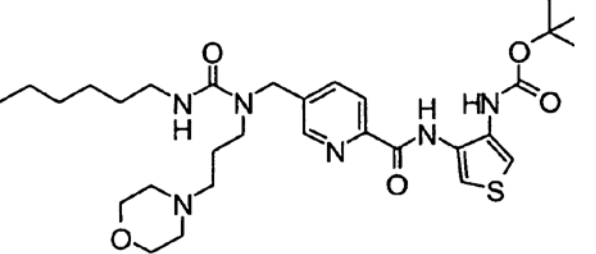
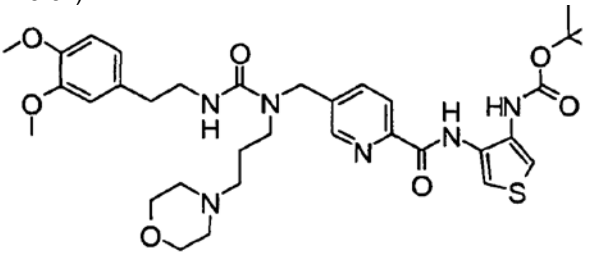
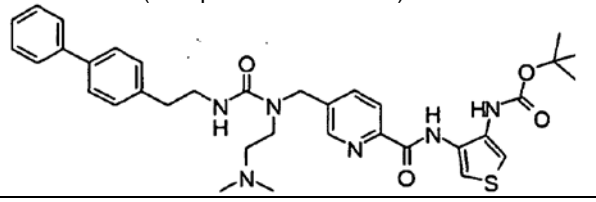
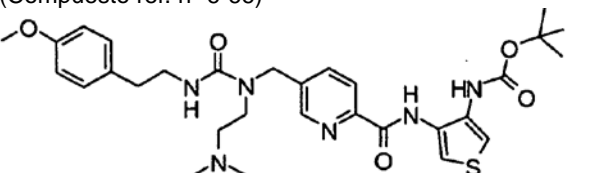
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-[1-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-3-fenilureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-40)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,39-1,80 (m, 4H), 1,53 (s, 9H), 2,07-2,25 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,77-2,90 (m, 3H), 3,08 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 4,43 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,11-7,32 (m, 7H), 7,51 (ancho s, 1H), 7,81 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,50 (ancho s, 1H), 10,12 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-[3-ciclopentil-1-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-41)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,39 (m, 2H), 1,46-1,87 (m, 8H), 1,54 (s, 9H), 1,98 (m, 2H), 2,29-2,45 (m, 2H), 2,70-2,80 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 3,13 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,04 (m, 1H), 4,41 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,14 (ancho s, 2H), 7,51 (ancho s, 1H), 7,86 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,0, 0,6 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-isopropilureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-42)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,05 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,50 (s, 9H), 2,14 (s, 6H), 2,32 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,74 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 7,06 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,29 (ancho s, 1H), 10,48 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-propilureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-43)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,41, (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 2,13 (s, 6H), 2,31 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,26 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 6,95 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,30 (ancho s, 1H), 10,48 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(4-fluorofenil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-44)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,49 (s, 9H), 2,07 (s, 6H), 2,25 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,27 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 6,95 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,19-7,22 (m, 3H), 7,81 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,29 (ancho s, 1H), 10,48 (ancho s, 1H)</p>

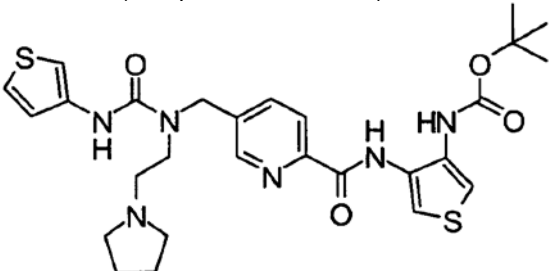
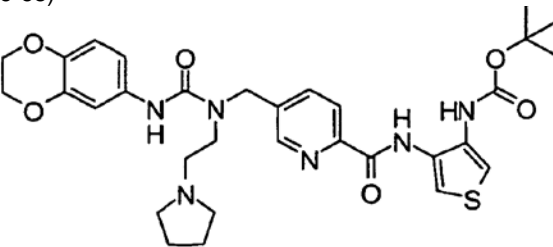
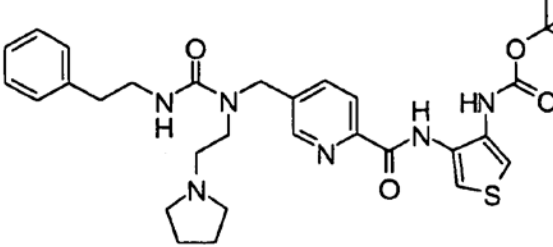
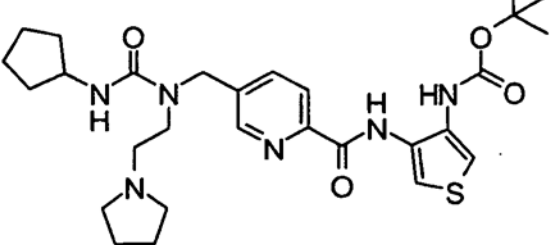
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[3-t-butil-1-(2-dimetilaminoetil)-ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-45)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,26 (s, 9H) , 1,50 (s, 9H), 2,17 (s, 6H), 2,34 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,52 (s, 2H), 7,21 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,81 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,29 (ancho s, 1H), 10,49 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(piridin-3-il)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-46)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,49 (s, 9H), 2,27 (s, 6H), 2,48 (m, 2H), 3,45 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,69 (s, 2H), 7,22 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 7,28 (ddd, J = 8,3, 4,6, 0,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,85 (ddd, J = 8,3, 2,6, 1,5 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 2,6, 0,7 Hz, 2H), 8,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,29 (ancho s, 1H), 10,49 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-(2-dimetilaminoetil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-47)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,50 (s, 9H), 2,24 (s, 6H), 2,45 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,39 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,47 (t, J = 8,7 Hz, 2H) , 4,65 (s, 2H), 6,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,30 (ancho s, 1H), 9,76 (ancho s, 1H), 10,49 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-hexilureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-48)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,85 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,21-1,26 (m, 6H), 1,39 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 2,13 (s, 6H) , 2,31 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,02 (m, 2H) , 3,27 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 6,90 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,29 (ancho s, 1H), 10,48 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[3-ciclopropil-1-(2-dimetilaminoetil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-49)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0,30-0,35 (m, 2H), 0,52-0,58 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 2,12 (s, 6H), 2,29 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,39 (m, 1H), 3,22 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,22 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,29 (ancho s, 1H), 10,48 (ancho s, 1H)</p>

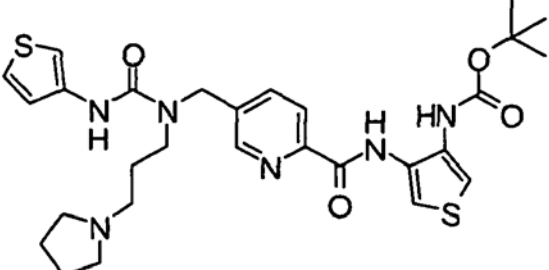
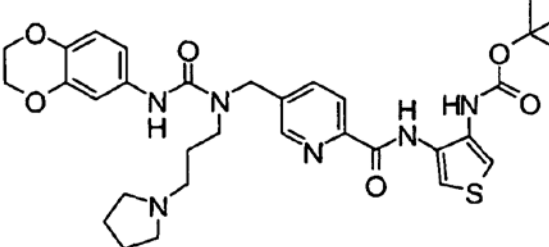
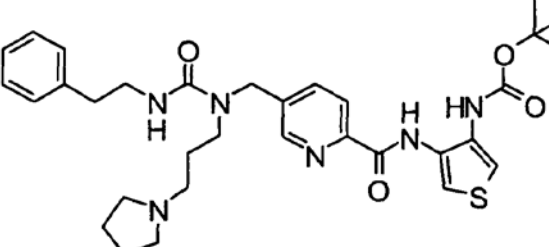
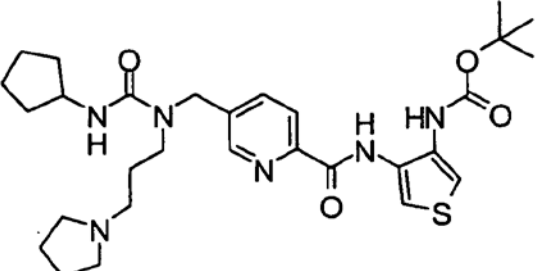
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-[1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(tiofen-3-il)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-50)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,54 (s, 9H), 2,57 (t, $J = 4,3$ Hz, 2H), 2,62 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 3,36 (t, $J = 4,3$ Hz, 2H), 3,78 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 4,66 (s, 2H), 7,11 (dd, $J = 5,1, 1,4$ Hz, 1H), 7,15 (ancho s, 1H), 7,24 (ancho s, 1H), 7,26 (dd, $J = 5,1, 3,2$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 3,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,54 (ancho s, 1H), 7,90 (dd, $J = 8,1, 2,2$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J = 8,1, 0,7$ Hz, 1H), 8,54 (dd, $J = 2,2, 0,7$ Hz, 1H), 10,14 (ancho s, 1H), 10,22 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)-5-[3-(2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxin-6-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]ureidometil]-piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-51)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,54 (s, 9H), 2,56 (t, $J = 4,3$ Hz, 2H), 2,60 (ancho s, 4H), 3,35 (t, $J = 4,3$ Hz, 2H), 3,76 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 4,22-4,26 (m, 4H), 4,64 (s, 2H), 6,81 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,12 (ancho s, 1H), 7,24 (ancho s, 1H), 7,53 (ancho s, 1H), 7,91 (dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 9,68 (ancho s, 1H), 10,14 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-amino-tiofen-3-il)-5-[1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-fenilureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-52)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,54 (s, 9H), 2,30 (t, $J = 4,4$ Hz, 4H), 2,36 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H), 2,86 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,16 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H), 3,45 (ancho s, 4H), 3,50 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,59 (s, 2H), 7,12 (ancho s, 1H), 7,19-7,31 (m, 6H), 7,47 (ancho s, 1H), 7,53 (ancho s, 1H), 7,82 (dd, $J = 8,1, 2,1$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 10,13 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonil-amino-tiofen-3-il)-5-[3-ciclopentil-1-[2-(morfolin-4-il)etil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-53)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,40 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,58-1,73 (m, 4H), 2,05 (m, 2H), 2,46 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H), 2,51 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 3,23 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H), 3,72 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 4,11 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 6,85 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,11 (ancho s, 1H), 7,25 (ancho s, 1H), 7,53 (ancho s, 1H), 7,85 (dd, $J = 7,9, 2,1$ Hz, 1H), 8,23 (dd, $J = 7,9, 0,6$ Hz, 1H), 8,49 (dd, $J = 2,1, 0,6$ Hz, 1H), 10,13 (ancho s, 1H)</p>

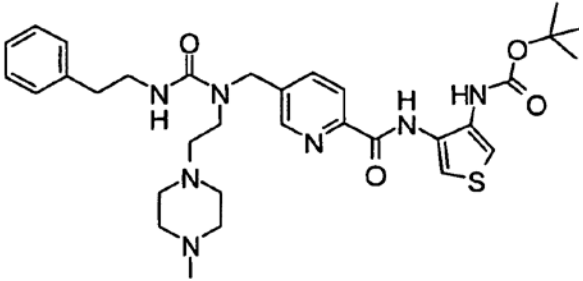
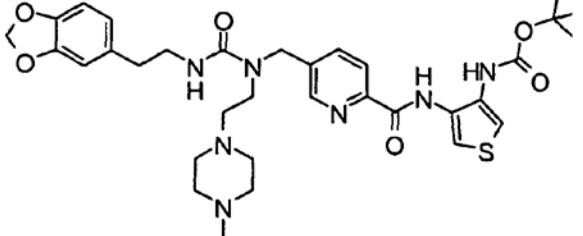
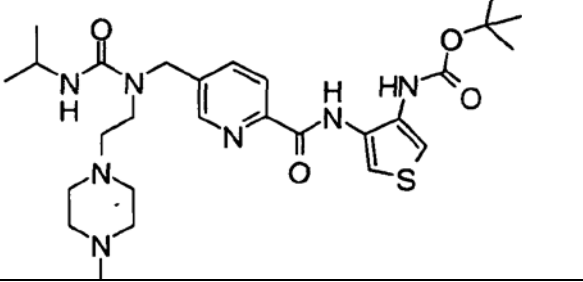
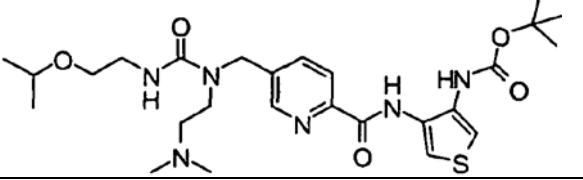
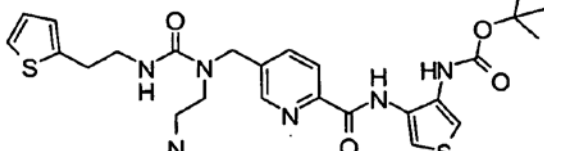
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-3-fenilureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-54)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,53 (s, 9H), 1,61 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,31 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,32 (ancho s, 8H), 2,87 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,13 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,48 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 7,17 (ancho s, 1H), 7,20-7,24 (m, 3H), 7,26-7,31 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 7,52 (ancho s, 1H), 7,78 (dd, $J = 7,9, 2,1$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 10,13 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[3-isopropil-1-[3-(4-metil-piperazin-1-il)propil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-55)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,21 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 1,54 (s, 9H), 1,67 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,36 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,49 (ancho s, 8H), 3,18 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,01 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 6,04 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,16 (ancho s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,51 (ancho s, 1H), 7,84 (dd, $J = 7,9, 2,1$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 10,12 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[3-ciclopentil-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-56)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,39 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,60 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 4H), 2,05 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,36 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,47 (ancho s, 8H), 3,19 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 6,05 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,15 (ancho s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,51 (ancho s, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,1, 2,0$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 10,12 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[3-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1-[4-(morfolin-4-il)butil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-57)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,52 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,69 (m, 2H), 2,38 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,41 (m, 4H), 3,28 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 3,63 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 4,22-4,25 (m, 4H), 4,66 (s, 2H), 6,61 (m, 1H), 6,75 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,11 (ancho s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,54 (ancho s, 1H), 7,88 (dd, $J = 8,1, 2,2$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 10,13 (s, 1H)</p>

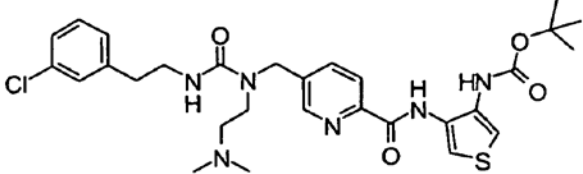
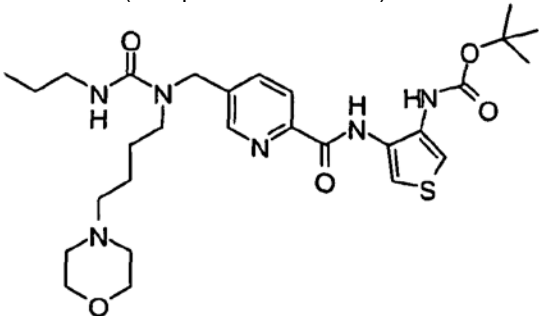
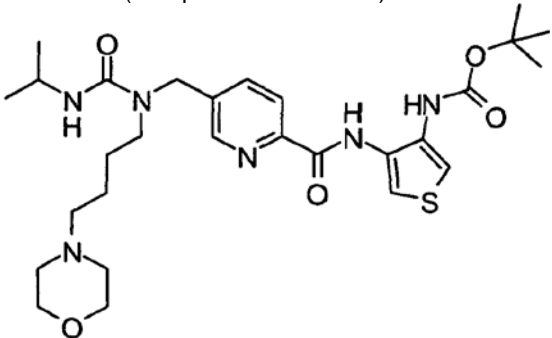
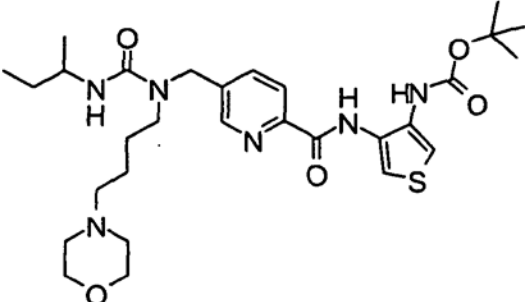
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-[4-(morfolin-4-il)butil]-3-fenilureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-58)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,39 (m, 2H) , 1, 48 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 2,24 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,32 (m, 4H), 2,85 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,54 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,57 (s, 2H), 4,75 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,14 (ancho s, 1H), 7,17 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 3H), 7,54 (ancho s, 1H), 7, 7 5 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[3-ciclopentil-1-[4-(morfolin-4-il)butil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-59)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,54-1,65 (m, 6H), 2,00 (m, 2H), 2,32 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,40 (m, 4H), 3,16 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,14 (m, 1H), 4,35 (d, J = 6,9 Hz, 1H) , 4,58 (s, 2H), 7,11 (ancho s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,54 (ancho s, 1H), 7,80 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[3-sec-butil-1-(2-dimetilamino-etil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-60)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0,83 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,39 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 2,14 (s, 6H), 2,32 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 6,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,49 (ancho s, 1H), 9,29 (ancho s, 1H), 10,48 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-[3-(morfolin-4-il)propil]-3-(3-fenilpropil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-61)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,53 (s, 9H), 1,64 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 2,35 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,41 (ancho s, 4H), 2,68 (t, J = 7,5 Hz, 2H) , 3, 17 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,27 (td, J = 7,5, 5, 6 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,56 (s, 2H), 7,07 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,19 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,27 (t, J = 7,1 Hz, 2H) , 7,28 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 7,9, 0,6 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H)</p>

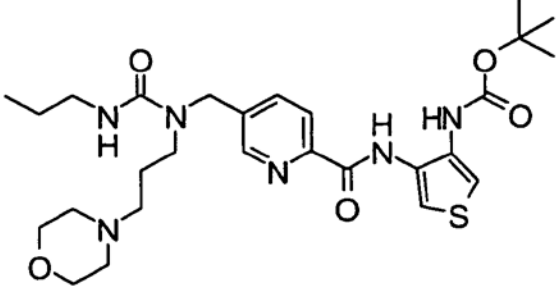
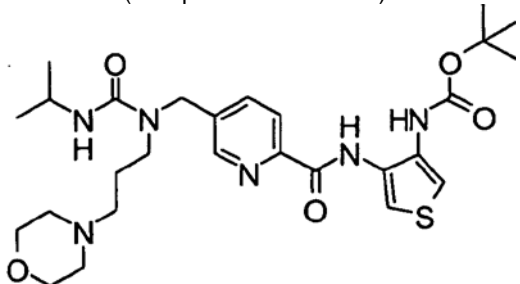
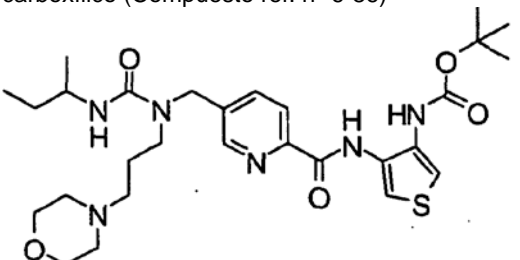
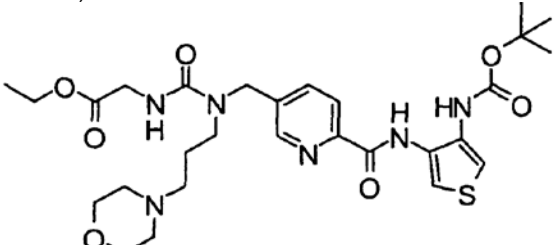
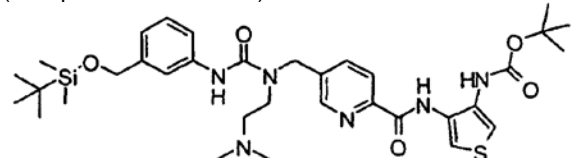
<p>Amida de ácido 5-[3-bencil-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureidometil]-N-(4-t-butoxicarbonil-aminotiofen-3-il)piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-62)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,54 (s, 9H), 1,67 (m, 2H), 2,25 (ancho s, 4H), 2,34 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,29 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,40 (ancho s, 4H), 4,49 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 7,12 (ancho s, 1H), 7,15 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,28-7,36 (m, 4H), 7,52 (ancho s, 1H), 7,57 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 7,9, 0,6 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[3-hexil-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-63)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0,89 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,29-1,36 (m, 6H), 1,51 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,66 (m, 2H), 2,38 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,44 (ancho s, 4H), 3,19-3,24 (m, 4H), 3,73 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,57 (s, 2H), 6,99 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,15 (ancho s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,52 (ancho s, 1H), 7,84 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-(3-(3,4-dimetoxifenetil)-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-64)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,52 (s, 9H), 1,63 (m, 2H), 2,34 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,34 (m, 4H), 2,81 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,61 (ancho s, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 6,72-6,76 (m, 2H), 6,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (ancho s, 1H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,57 (ancho s, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 10,19 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(4-fenilfenetil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-65)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,49 (s, 9H), 2,07 (s, 6H), 2,27 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,78 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,58 (s, 2H), 6,98 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,33 (dt, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,82 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,30 (ancho s, 1H), 10,50 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(4-metoxifenetil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-66)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,50 (s, 9H), 2,08 (s, 6H), 2,27 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,66 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,56 (s, 2H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,92 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,80-7,83 (m, 2H), 8,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,29 (ancho s, 1H), 10,49 (ancho s, 1H)</p>

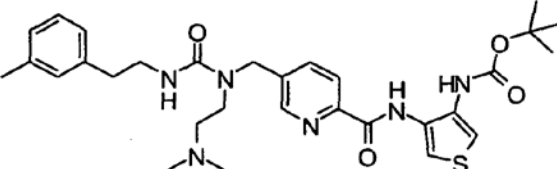
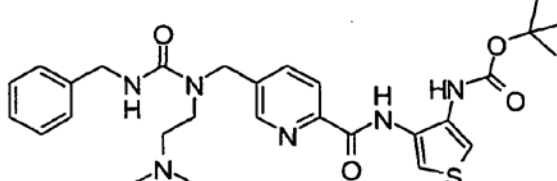
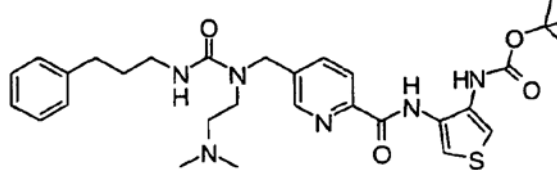
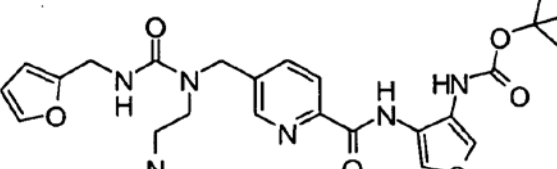
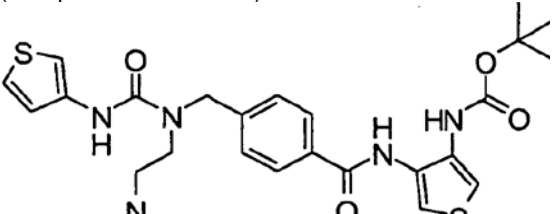
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-3-(tiofen-3-il)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-67)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,54 (s, 9H), 1,90 (m, 4H), 2,65-2,76 (m, 6H), 3,34 (t, $J = 4,3$ Hz, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,91 (dd, $J = 5,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,11 (ancho s, 1H), 7,21 (dd, $J = 5,1, 3,3$ Hz, 1H), 7,24 (ancho s, 1H), 7,28 (dd, $J = 3,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,90 (dd, $J = 8,1, 2,2$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J = 8,1, 0,6$ Hz, 1H), 8,54 (dd, $J = 2,2, 0,6$ Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 11,28 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[3-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-68)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,54 (s, 9H), 1,89 (ancho s, 4H), 2,63-2,75 (m, 6H), 3,34 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H), 4,20-4,27 (m, 4H), 4,64 (s, 2H), 6,77 (dd, $J = 8,8, 0,5$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 8,8, 2,1$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 2,1, 0,5$ Hz, 1H), 7,13 ancho s, 1H), 7,25 (ancho s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,91 (dd, $J = 8,0, 2,1$ Hz, 1H), 8,23 (dd, $J = 8,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,54 (dd, $J = 2,1, 0,6$ Hz, 1H), 10,14 (s, 1H), 10,63 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[3-fenil-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-69)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,54 (s, 9H), 1,65 (ancho s, 4H), 2,40 (ancho s, 4H), 2,53 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,83 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,17 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,46 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,59 (s, 2H), 7,04-7,32 (m, 7H), 7,52 (ancho s, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,1, 2,2$ Hz, 1H), 7,83 (ancho s, 1H), 8,22 (dd, $J = 8,1, 0,6$ Hz, 1H), 8,48 (dd, $J = 2,2, 0,6$ Hz, 1H), 10,13 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[3-ciclopentil-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-70)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,33 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,56-1,70 (m, 4H), 1,79 (ancho s, 4H), 1,99 (m, 2H), 2,53-2,62 (m, 6H), 3,21 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 4,09 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 7,15 (ancho s, 1H), 7,25 (ancho s, 1H), 7,52 (ancho s, 1H), 7,80 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 7,9, 2,0$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 7,9, 0,5$ Hz, 1H), 8,49 (dd, $J = 2,0, 0,5$ Hz, 1H), 10,13 (s, 1H)</p>

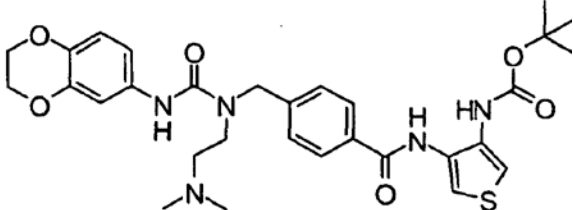
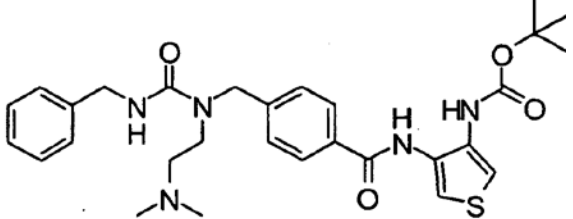
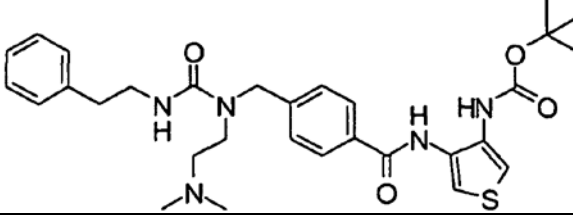
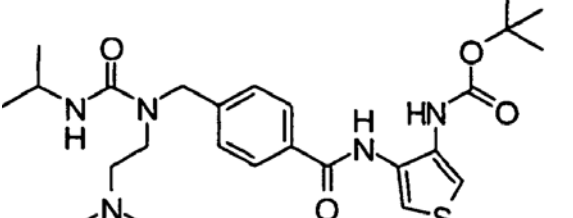
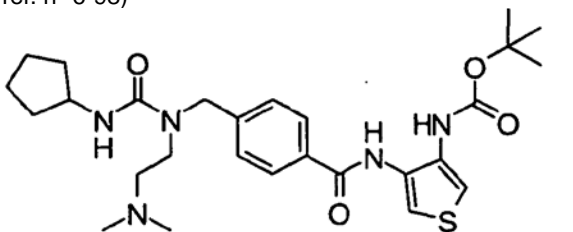
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-[3-(pirrolidin-1-il)propil]-3-(tiofen-3-il)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-71)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,53 (s, 9H), 1, 73 (m, 2H), 1,89 (m, 4H), 2,52-2,61 (m, 6H), 3,38 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,96 (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 7,14(ancho s, 1H), 7,20 (dd, J = 5,1, 3,2 Hz, 1H), 7,27 (ancho s, 1H), 7,30 (dd, J = 3,2, 1,3 Hz, 1H), 7,51 (ancho s, 1H), 7,91 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,1, 0,5 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 2,1, 0,5 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H), 10,25 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[3-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1-[3-(pirrolidin-1-il)propil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-72)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,53 (s, 9H), 1,72 (m, 2H), 1,84 (ancho s, 4H), 2,50-2,59 (m, 6H) , 3,38 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,20-4,26 (m, 4H), 4,61 (s, 2H), 6,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,16 (ancho s, 1H), 7,24 (ancho s, 1H), 7,51 (ancho s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,73 (s, 1H), 10,12 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[3-fenil-1-[3-(pirrolidin-1-il)propil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-73)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,53 (s, 9H), 1,58 (m, 2H), 1,69 (ancho s, 4H), 2,34-2,46 (m, 6H), 2,82 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,19 (t, J=5,6Hz, 2H), 3,44 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 7,15 (ancho s, 1H), 7,18-7,24 (m, 3H), 7,25-7,32 (m, 3H), 7,51 (ancho s, 1H), 7,80 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 7,88 (ancho s, 1H), 8,22 (dd, J = 8,0, 0,7 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[3-ciclopentil-1-[3-(pirrolidin-1-il)propil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-74)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,29 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,56-1,71 (m, 6H), 1,80 (ancho s, 4H), 2,05 (m, 2H), 2,45 (t, J = 6,0 Hz, 2H) , 2, 4 9 (ancho s, 4H), 3,23 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,03 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 7,07 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,17 (ancho s, 1H), 7,24 (ancho s, 1H), 7,51 (ancho s, 1H), 7,86 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,0, 0,6 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H)</p>

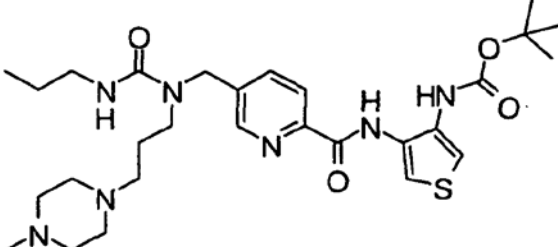
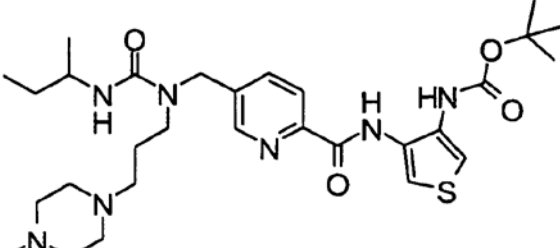
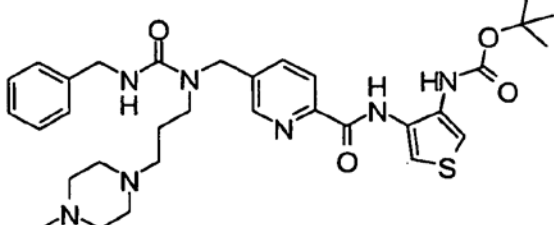
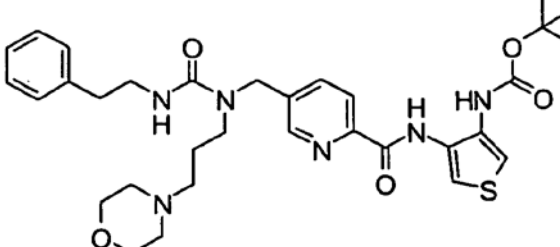
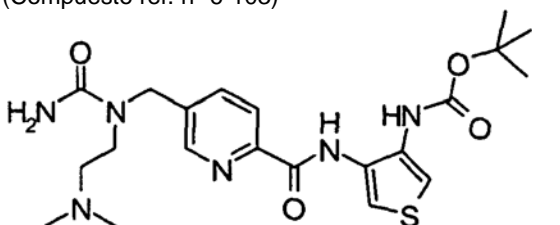
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-3-fenilureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-75)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,54 (s, 9H), 2,22 (ancho s, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,38 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,39 (ancho s, 4H), 2,87 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,48 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 4,59 (s, 2H), 7,14 (ancho s, 1H), 7,20-7,23 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,30 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,53 (ancho s, 1H), 7,74 (ancho s, 1H), 7,81 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido 5-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]ureidometil]-N-(4-t-butoxicarbonilamino)tiofen-3-il]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-76)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,53 (s, 9H), 2,25 (s, 3H), 2,26 (ancho s, 4H), 2,41 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 2,42 (ancho s, 4H), 2,78 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,44 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,58 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,65 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (ancho s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,52 (ancho s, 1H), 7,69 (ancho s, 1H), 7,81 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[3-isopropil-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-77)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,54 (s, 9H), 2,30 (s, 3H), 2,45 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,47 (ancho s, 4H), 2,54 (ancho s, 4H), 3,20 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,99 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 7,04 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,15 (ancho s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,52 (ancho s, 1H), 7,84 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-isopropiloxietil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-78)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,08 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,51 (s, 9H), 2,13 (s, 6H), 2,32 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,26 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 6,97 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,50 (ancho s, 1H), 10,48 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-[2-(tiofen-2-il)etil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-79)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,50 (s, 9H), 2,09 (s, 6H), 2,29 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,30 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,94 (dd, J = 5,2, 3,7 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,28 (ancho s, 1H), 10,48 (ancho s, 1H)</p>

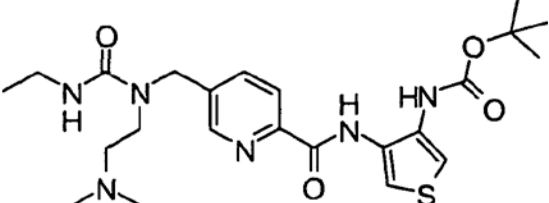
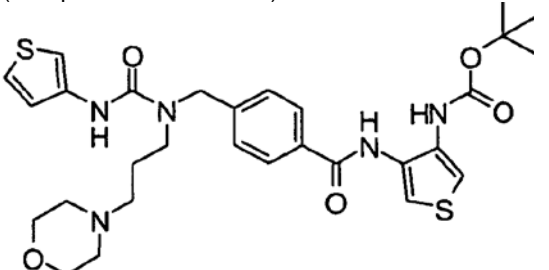
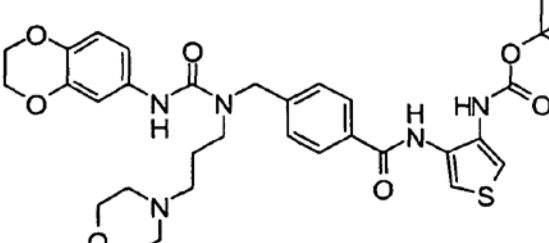
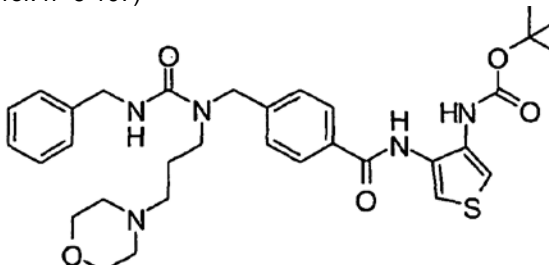
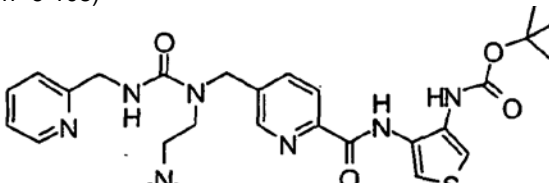
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[3-(3-clorofenetil)-1-(2-dimetilaminoetil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-80)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,50 (s, 9H) , 2,06 (s, 6H), 2,25 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 6,8 Hz, 2H) , 3,22 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,29 (m, 2H), 4,56 (s, 2H) , 6,96 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,23-7,33 (m, 3H), 7,81 (m, 1H), 7,82 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,29 (ancho s, 1H), 10,48 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-[4-(morfolin-4-il)butil]-3-propilureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-81)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,51-1,63 (m, 4H), 1,54 (s, 9H), 2,35 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,41 (m, 4H) , 3,17 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,25 (td, J = 7,0, 5,9 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,61 (s, 2H) , 4,78 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,11 (ancho s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,54 (ancho s, 1H), 7,82 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[3-isopropil-1-[4-(morfolin-4-il)butil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-82)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,17 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,49 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,58 (m, 2H) , 2,33 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,41 (m, 4H), 3,16 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,03 (m, 1H), 4,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 7,11 (ancho s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,54 (ancho s, 1H) , 7,80 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 10,14 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[3-sec-butil-1-[4-(morfolin-4-il)butil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-83)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,43-1,52 (m, 4H), 1,54 (s, 9H), 1,59 (m, 2H), 2,33 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,40 (m, 4H), 3,17 (m, 2H), 3,70 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,85 (m, 1H), 4,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 7,11 (ancho s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,54 (ancho s, 1H), 7,80 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H)</p>

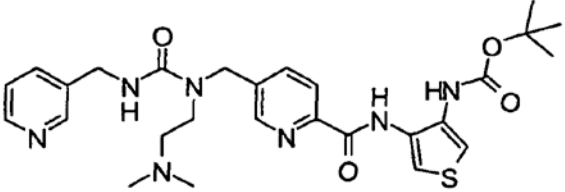
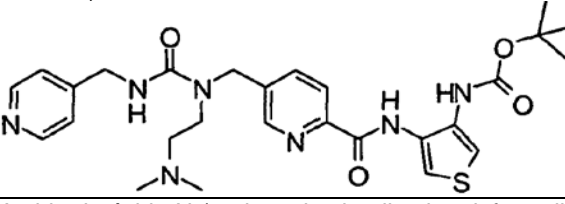
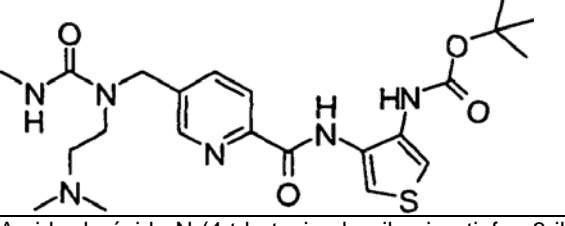
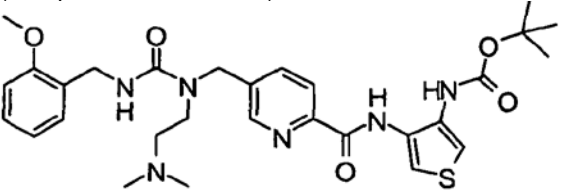
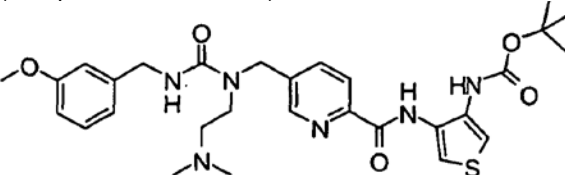
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-[3-(morfolin-4-il)propil]-3-propilureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-84)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,55 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 2,38 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,44 (ancho s, 4H), 3,16-3,24 (m, 4H), 3,73 (t, J=4,5 Hz, 4H), 4,57 (s, 2H), 7,04 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,12 (ancho s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,9, 0,6 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[3-isopropil-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-85)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,20 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,54 (s, 9H), 1,68 (m, 2H), 2,37 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,45 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,20 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,02 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 5,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12 (ancho s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,52 (ancho s, 1H), 7,84 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[3-sec-butil-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-86)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,68 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,42 (m, 4H), 3,18 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,81 (m, 1H), 4,52 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,12 (ancho s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,52 (ancho s, 1H), 7,84 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[3-etoxicarbonilmetil-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-87)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,70 (m, 2H), 2,47 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,48 (ancho s, 4H), 3,30 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,68 (ancho s, 4H), 3,93 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,21 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,59 (s, 2H), 7,16 (ancho s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,50 (ancho s, 1H), 7,85 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,10 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilaminotiofen-3-il)-5-[3-(3-t-butildimetilsiloximetilfenil)-1-(2-dimetilaminoetil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-88)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0,08 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 1,49 (s, 9H), 2,28 (s, 6H), 2,47 (m, 2H), 3,41 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 4,66 (ancho s, 4H), 6,87 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,19-7,22 (m, 2H), 7,27-7,30 (m, 2H), 7,81 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,59 (ancho s, 1H), 9,29 (ancho s, 1H), 10,29 (ancho s, 1H), 10,48 (ancho s, 1H)</p>

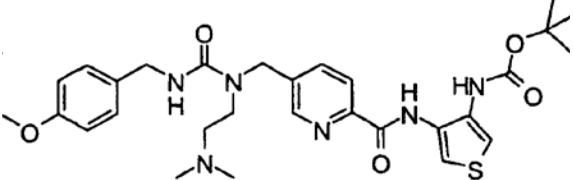
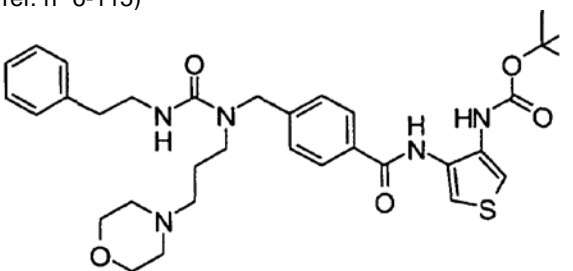
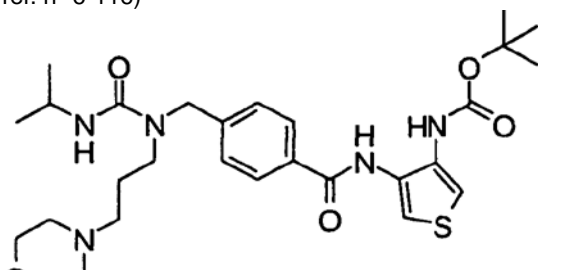
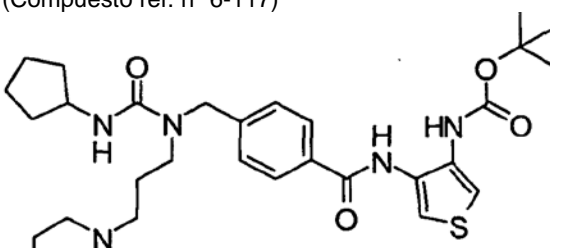
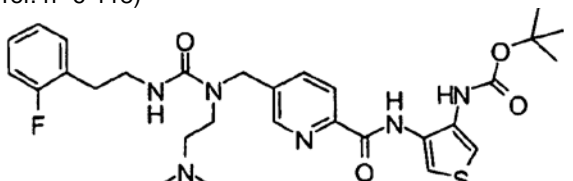
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(3-metilfenetil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-89)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,49 (s, 9H), 2,07 (s, 6H), 2,25-2,27 (m, 5H), 2,69 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,28 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 6,98-7,06 (m, 4H), 7,14-7,22 (m, 2H), 7,81-7,84 (m, 2H), 8,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,29 (ancho s, 1H), 10,48 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido 5-[3-bencil-1-(2-dimetilaminoetil)ureidometil]-N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-90)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,50 (s, 9H), 2,09 (s, 6H), 2,34 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,22-4,27 (m, 4H), 4,62 (s, 2H), 6,42 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,13-7,34 (m, 6H), 7,81 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,29 (ancho s, 1H), 10,48 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(3-fenilpropil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-91)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,48 (s, 9H), 1,68 (m, 2H), 2,13 (s, 6H), 2,32 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 6,94 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 7,15-7,21 (m, 4H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,81 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,29 (ancho s, 1H), 10,48 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(furan-2-ilmetil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-92)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,50 (s, 9H), 2,10 (s, 6H), 2,32 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,29 (m, 2H), 4,24 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 6,17 (m, 1H), 6,36-6,38 (m, 2H), 7,22 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,81 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,30 (ancho s, 1H), 10,48 (ancho s, 1H)</p>
<p>N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-4-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(tiofen-3-il)ureidometil]-benzamida (Compuesto ref. nº 6-93)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,52 (s, 9H), 2,36 (s, 6H), 2,45 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,29 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,88 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 5,1, 3,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 3,2, 1,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 9,48 (ancho s, 1H), 11,41 (s, 1H)</p>

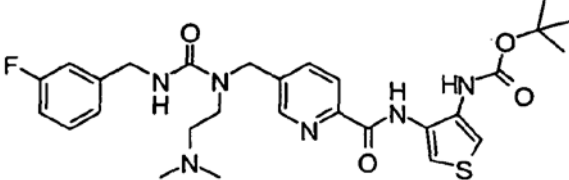
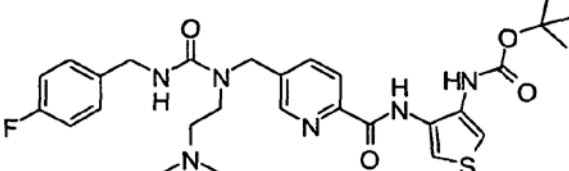
<p>N-(4-t-butoxicarbonilaminotiofen-3-il)-4-[3-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1-(2-dimetilaminoetil)ureidometil]benzamida (Compuesto ref. nº 6-94)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,53 (s, 9H), 2,35 (s, 6H), 2,43 (t, J = 4,1 Hz, 2H), 3,30 (t, J = 4,1 Hz, 2H), 4,20-4,25 (m, 4H), 4,62 (s, 2H), 6,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,98 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 9,44 (ancho s, 1H), 10,76 (s, 1H)</p>
<p>4-[3-bencil-1-(2-dimetilaminoetil)ureidometil]-N-(4-t-butoxicarbonilaminotiofen-3-il)benzamida (Compuesto ref. nº 6-95)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,54 (s, 9H), 2,03 (s, 6H), 2,32 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,21 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,39 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 6,80 (ancho s, 1H), 6,96 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,31-7,33 (m, 4H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,22 (ancho s, 1H), 9,39 (ancho s, 1H)</p>
<p>N-(4-t-butoxicarbonilaminotiofen-3-il)-4-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-fenetilureidometil]-benzamida (Compuesto ref. nº 6-96)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,52 (s, 9H), 2,04 (s, 6H), 2,27 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,51 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 7,00 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,10 (ancho s, 1H), 7,18-7,21 (m, 3H), 7,26-7,32 (m, 4H), 7,42 (ancho s, 1H), 7,72 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 9,50 (ancho s, 1H)</p>
<p>N-(4-t-butoxicarbonilaminotiofen-3-il)-4-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-isopropilureidometil]-benzamida (Compuesto ref. nº 6-97)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,12 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,52 (s, 9H), 2,23 (s, 6H), 2,34 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,89 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 7,03 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,25 (ancho s, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,72 (ancho s, 1H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 9,52 (ancho s, 1H)</p>
<p>N-(4-t-butoxicarbonilaminotiofen-3-il)-4-[3-ciclopentil-1-(2-dimetilaminoetil)ureidometil]-benzamida (Compuesto ref. nº 6-98)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,55-1,68 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,34 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,06 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 7,04 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,25 (ancho s, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,85 (ancho s, 1H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 9,53 (ancho s, 1H)</p>

<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-3-propilureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-99)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,56 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,37 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,46 (ancho s, 8H), 3,18-3,22 (m, 4H), 4,57 (s, 2H), 7,14 (ancho s, 1H), 7,21 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,51 (ancho s, 1H), 7,84 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 10,11 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilaminotiofen-3-il)-5-[3-sec-butil-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]ureidometil]-piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-100)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,67 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,46 (ancho s, 8H), 3,16 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 4,52 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,14 (ancho s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,51 (ancho s, 1H), 7,84 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido 5-[3-bencil-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]ureidometil]-N-(4-t-butoxicarbonilaminotiofen-3-il)piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-101)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,53 (s, 9H), 1,67 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,29 (ancho s, 8H), 2,35 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,50 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 7,08-7,19 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,28-7,35 (m, 4H), 7,51 (ancho s, 1H), 7,79 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-[3-(morfolin-4-il)propil]-3-fenetilureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-102)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,54 (s, 9H), 1,61 (m, 2H), 2,24-2,32 (m, 6H), 2,86 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,52 (ancho s, 4H), 4,58 (s, 2H), 7,15 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,18-7,24 (m, 5H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,52 (ancho s, 1H), 7,80 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,14 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-103)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,51 (s, 9H), 2,12 (s, 6H), 2,32 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,26 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 6,12 (s, 2H), 7,22 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,29 (ancho s, 1H), 10,48 (ancho s, 1H)</p>

<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-etilureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-104)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,02 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,51 (s, 9H), 2,13 (s, 6H), 2,31 (t, J=6,2Hz, 2H), 3,07 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 6,92 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8, 50 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,29 (ancho s, 1H), 10,48 (ancho s, 1H)</p>
<p>N-(4-t-butoxicarbonilaminotiofen-3-il)-4-[1-[3-(morfolin-4-il)propil]-3-(tiofen-3-il)ureidometil]-benzamida (Compuesto ref. nº 6-105)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,52 (s, 9H), 1,72 (m, 2H), 2,39-2,49 (m, 6H), 3,34 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,62 (s, 2H), 6,93 (ancho s, 1H), 6,97 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 5,2, 3,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 3,1, 1,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 9,08 (ancho s, 1H), 9,41 (ancho s, 1H)</p>
<p>N-(4-t-butoxicarbonilaminotiofen-3-il)-4-[3-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureidometil]benzamida (Compuesto ref. nº 6-106)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,52 (s, 9H), 1,71 (m, 2H), 2,38-2,47 (m, 6H), 3,34 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,19-4,27 (m, 4H), 4,61 (s, 2H), 6,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,98 (ancho s, 1H), 6,99 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,77 (ancho s, 1H), 9,41 (ancho s, 1H)</p>
<p>4-[3-bencil-1-[3-(morfolin-4-il)propil]-ureidometil]-N-(4-t-butoxicarbonilaminotiofen-3-il)benzamida (Compuesto ref. nº 6-107)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,53 (s, 9H), 1,62 (m, 2H), 2,24 (ancho s, 4H), 2,31 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 5, 8 Hz, 2H), 3,41 (ancho s, 4H), 4,49 (d, J=5,5Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,91 (ancho s, 1H), 6,97 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,23-7,34 (m, 5H), 7,38 (ancho s, 1H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,2Hz, 2H), 9,41 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(piridin-2-ilmetil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-108)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,50 (s, 9H), 2,13 (s, 6H), 2,38 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,35 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,35 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 7,21-7,26 (m, 3H), 7,54 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,74 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7, 81 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,54 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,28 (ancho s, 1H), 10,48 (ancho s, 1H)</p>

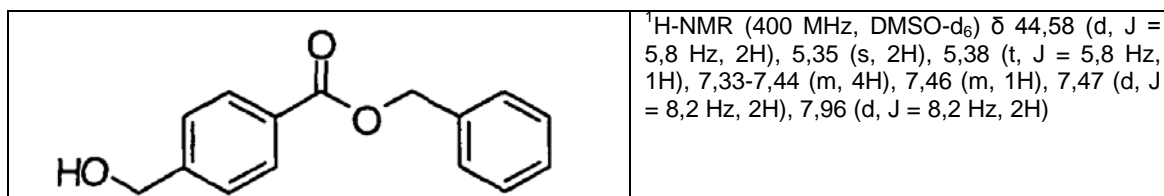
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(piridin-3-ilmetil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-109)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,50 (s, 9H), 2,09 (s, 6H), 2,33 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,33 (m, 2H), 4,27 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 7,22 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,1, 2,1$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,43 (dd, $J = 4,9, 1,7$ Hz, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,51 (ancho s, 1H), 9,29 (ancho s, 1H), 10,48 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(piridin-4-ilmetil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-110)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,50 (s, 9H), 2,13 (s, 6H), 2,36 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,35 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,27 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 7,21-7,23 (m, 3H), 7,53 (ancho s, 1H), 7,81 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 8,52 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,30 (ancho s, 1H), 10,48 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-metilureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-111)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,51 (s, 9H), 2,12 (s, 6H), 2,30 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,60 (d, $J = 4,3$ Hz, 3H), 3,26 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 6,66 (m, 1H), 7,22 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 9,28 (anchos, 1H), 10,47 (anchos, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-metoxibencil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-112)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,50 (s, 9H), 2,10 (s, 6H), 2,35 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,23 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,89 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 7,5, 0,9$ Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,22 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,33 (ancho s, 1H), 7,81 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 8,1, 1,7$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 9,29 (ancho s, 1H), 10,48 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(3-metoxibencil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-113)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,50 (s, 9H), 2,10 (s, 6H), 2,35 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,24 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,76-6,81 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,22 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 8,1, 1,7$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 9,29 (ancho s, 1H), 10,47 (ancho s, 1H)</p>

<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(4-metoxibencil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-114)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,50 (s, 9H), 2,09 (s, 6H), 2,33 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,29 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,18 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,51 (ancho s, 1H), 9,29 (ancho s, 1H), 10,48 (ancho s, 1H)</p>
<p>N-(4-t-butoxicarbonilaminotiofen-3-il)-4-[1-[3-(morfolin-4-il)propil]-3-fenetilureidometil]-benzamida (Compuesto ref. nº 6-115)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,53 (s, 9H), 1,56 (m, 2H), 2,24-2,30 (m, 6H), 2,85 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,47 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 3,53 (ancho s, 4H), 4,55 (s, 2H), 6,86 (ancho s, 1H), 6,88 (ancho s, 1H), 6,97 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,17-7,23 (m, 3H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 9,43 (ancho s, 1H)</p>
<p>N-(4-t-butoxicarbonilaminotiofen-3-il)-4-[3-isopropil-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureidometil]-benzamida (Compuesto ref. nº 6-116)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,53 (s, 9H), 1,65 (m, 2H), 2,34 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,43 (ancho s, 4H), 3,22 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 4,01 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 5,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,96 (ancho s, 1H), 6,98 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 9,44 (ancho s, 1H)</p>
<p>N-(4-t-butoxicarbonilaminotiofen-3-il)-4-[3-(ciclopentil-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureidometil]benzamida (Compuesto ref. nº 6-117)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,32 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,55-1,69 (m, 6H), 2,02 (m, 2H), 2,34 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,42 (ancho s, 4H), 3,23 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,11 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 5,55 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,90 (ancho s, 1H), 6,97 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 9,44 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-fluorofenetil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-118)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,49 (s, 9H), 2,07 (s, 6H), 2,26 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,30 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 7,00 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,09-7,15 (m, 2H), 7,22 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,82 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,28 (ancho s, 1H), 10,48 (ancho s, 1H)</p>

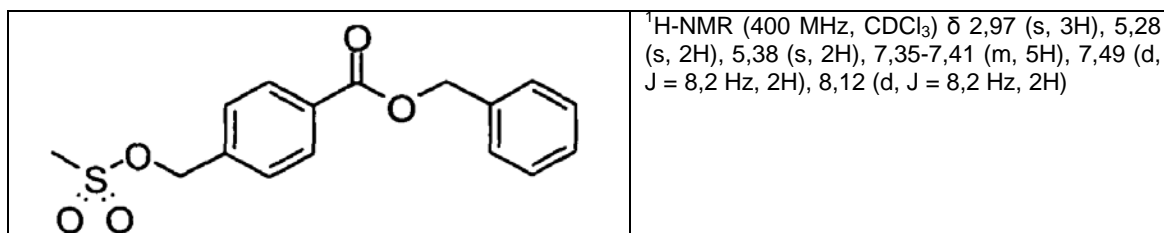
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-(1-(2-dimetilaminoetil)-3-(3-fluorobencil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-119)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,50 (s, 9H), 2,11 (s, 6H), 2,35 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,27 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H) 7,01-7,08 (m, 3H), 7,21 (d J = 3,7 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,49 (t, J = 5,4Hz, 1H) , 7,81 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,51 (ancho s, 1H), 9,28 (ancho s, 1H), 10,48 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilamino-tiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(4-fluorobencil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto ref. nº 6-120)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,50 (s, 9H), 2,09 (s, 6H), 2,33 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,29 (m, 2H), 4,23 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 7,12 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,50 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J=3,7Hz, 1H) , 7,88 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,29 (ancho s, 1H), 10,48 (ancho s, 1H)</p>

Ejemplo de referencia 7:**Bencil éster de ácido 4-hidroximetilbenzoico (Compuesto de referencia nº 7-1)**

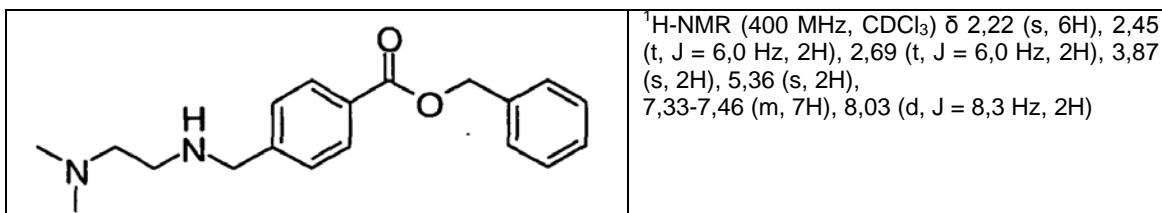
- 5 A una suspensión de ácido 4-hidroximetilbenzoico (10 g, 66 mmol) y carbonato de cesio (11 g, 34 mmol) en una mezcla de disolventes (DMF 0.10 l-metanol 30 ml - agua 30ml), se añadió bromuro de bencilo (7,8 ml, 66 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió agua (0,50 l) y acetato de etilo (0,50 l) y la mezcla se dividió. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (0,30 l) y agua (0.30 l) dos veces respectivamente. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y entonces el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se filtró y se secó a 35°C a presión reducida, dando 13 g del compuesto de referencia del título como un sólido blanco (Rendimiento 81%).

**Ejemplo de referencia 8:****Bencil éster de ácido 4-metanosulfonyloximetilbenzoico (Compuesto de referencia nº 8-1)**

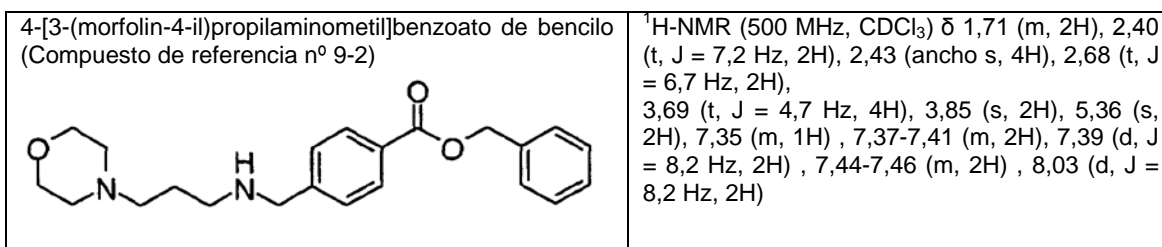
- 15 Bajo enfriamiento con hielo, se añadió cloruro de metanosulfonylo (2,1 ml, 27 mmol) a una solución de bencil éster de ácido 4-hidroximetilbenzoico (Compuesto de referencia nº 7-1, 6,0 g, 24,8 mmol) y trietilamina (7,6 ml, 54 mmol) en diclorometano (60 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. A la solución de reacción se añadió salmuera (0,30 l) y la mezcla de extrajo con cloroformo (0,15 l) cuatro veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 5,8 g del compuesto de referencia del título como un aceite amarillo (Rendimiento 73%).

**Ejemplo de referencia 9:****Bencil éster de ácido 4-(2-dimetilaminoetilaminometil)benzoico (Compuesto de referencia nº 9-1)**

- 5 A una solución de bencil éster de ácido 4-metanosulfoniloximetilbenzoico (Compuesto de referencia nº 8-1, 2,3 g, 7,2 mmol) y trietilamina (3,0 ml, 22 mmol) en DMF (10 ml) se añadió N,N-dimetiletilenodiamina (0,90 ml, 8,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces se añadió a la solución de reacción una disolución acuosa de bicarbonato sódico saturada (0,15 l) y se extrajo el sistema con cloroformo (0,10 l) tres veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente bajo presión reducida, para dar 1,2 g of una mezcla que incluía el compuesto de referencia como un aceite amarillo.



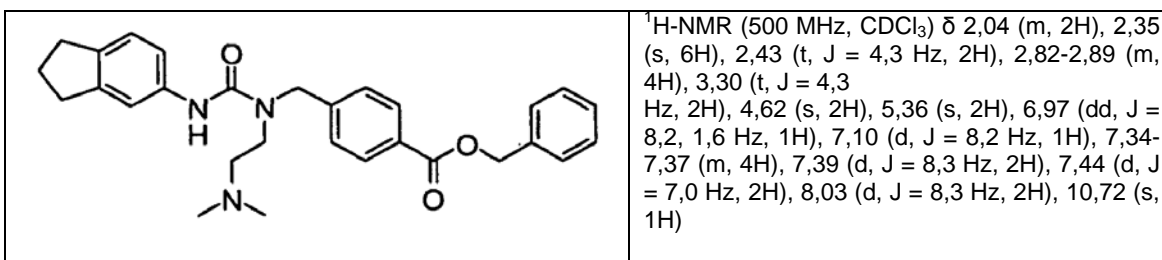
- 10 El siguiente Compuesto de referencia 9-2 se obtuvo a partir del compuesto de referencia 8-1 y otros compuestos comerciales por un método similar al del compuesto de referencia 9-1.



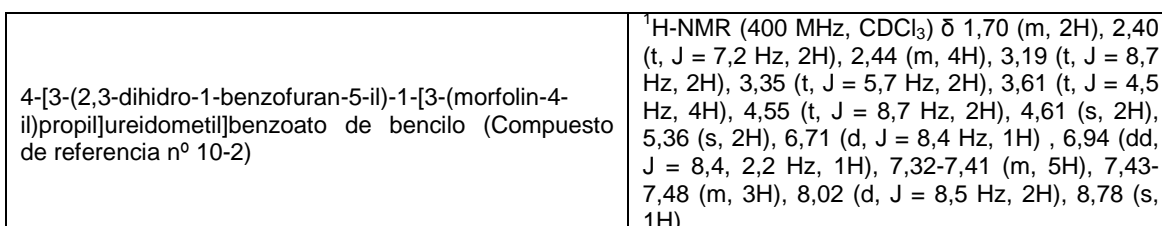
Ejemplo de referencia 10:

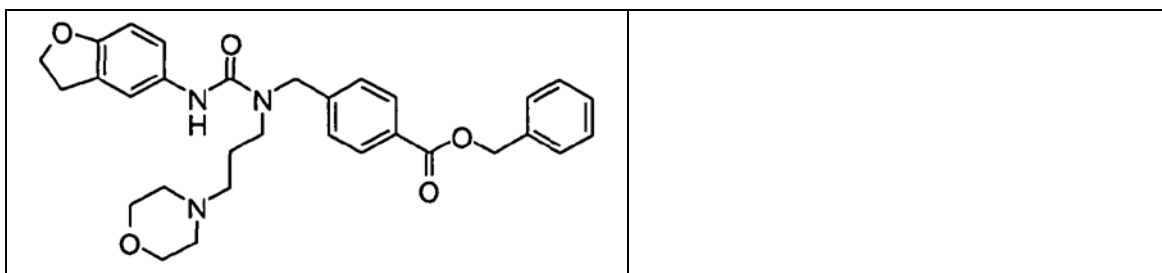
- 15 **Bencil éster de ácido 4-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(indan-5-il)ureidometil]-benzoico (Compuesto de referencia nº 10-1)**

- 20 Se añadió indan-5-il-isocianato (0,62 ml, 4,3 mmol) a una solución de una mezcla que incluía 4-(2-dimetilaminoetilaminometil)benzoato de bencilo (Compuesto de referencia nº 9-1, 1,2 g, 3,8 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para dar 0,98 g del compuesto de referencia del título como un aceite incoloro (Rendimiento 29% en 2 pasos).



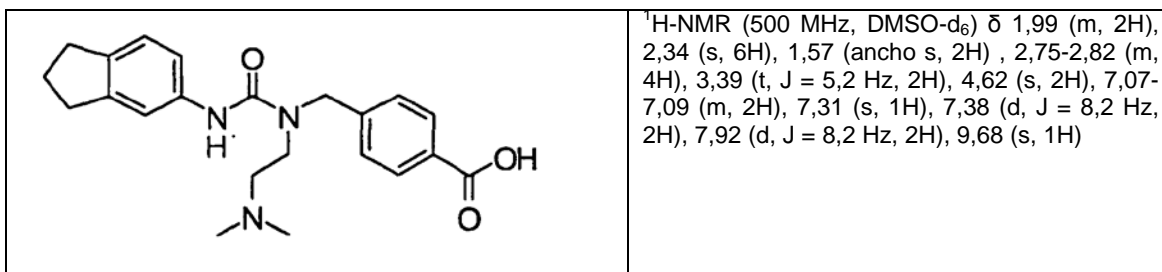
- 25 El siguiente Compuesto de referencia 10-2 se obtuvo a partir del compuesto de referencia 9-2 y otros compuestos comerciales por un método similar al del compuesto de referencia 10-1.



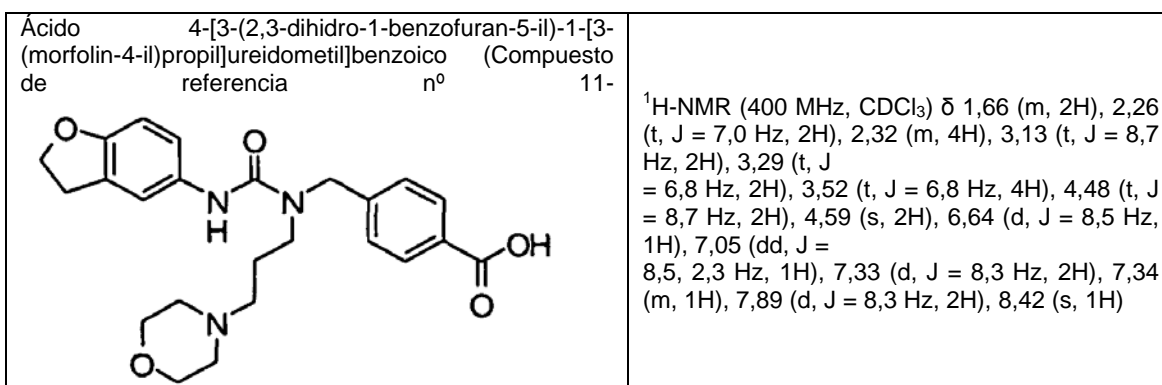
**Ejemplo de referencia 11:****Ác. 4-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(indan-5-il)ureidometil]benzoico (Compuesto de referencia nº 11-1)**

- 5 A una solución de 4-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(indan-5-il)ureidometil]benzoato de bencilo (Compuesto de referencia nº 10-1, 0,97 g, 2,1 mmol) en metanol (20 ml) se añadió paladio/carbono al 10% (0,10 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 29 horas bajo atmósfera de hidrógeno. Se retiraron por filtración los insolubles y el filtrado se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se filtró con acetato de etilo para dar 0,78 g del compuesto de referencia del título cuantitativamente en forma de un sólido blanco.

10



El siguiente Compuesto de referencia 11-2 se obtuvo a partir del compuesto de referencia 10-2 y otros compuestos comerciales por un método similar al del compuesto de referencia 11-1.

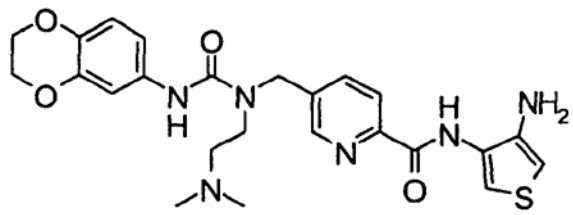


15

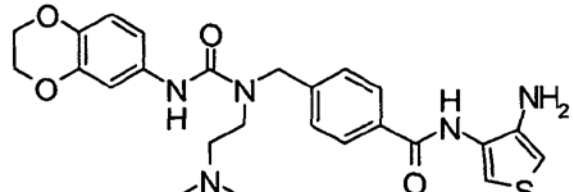
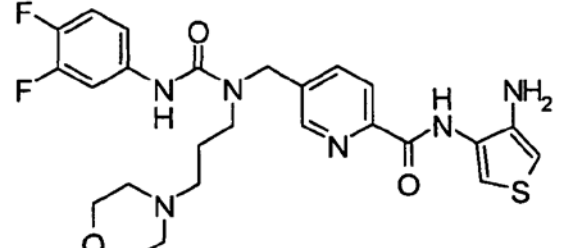
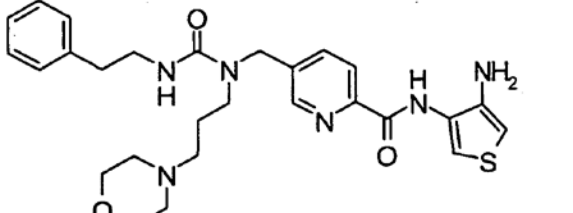
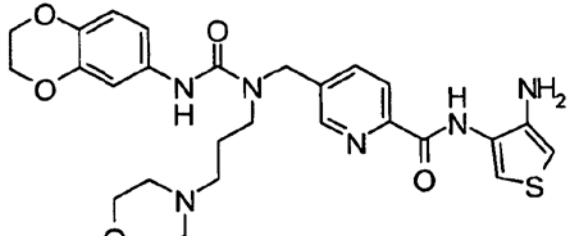
Ejemplo 1:**Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1-(2-dimetilaminoetil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-1)**

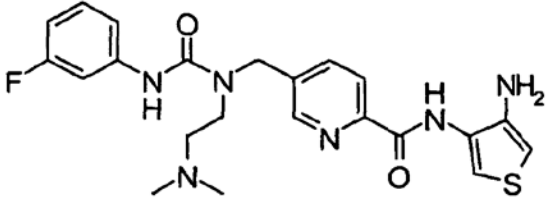
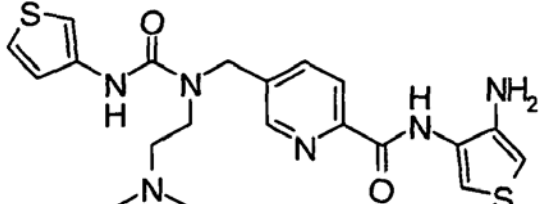
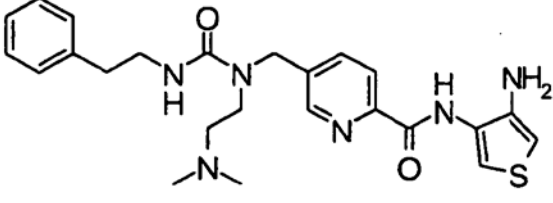
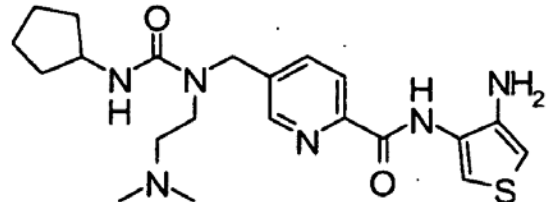
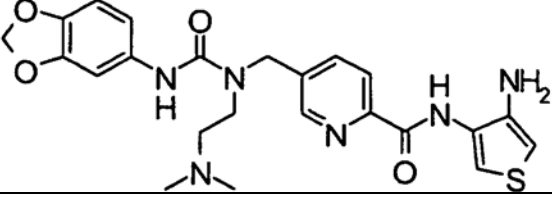
- 20 A una solución de amida de ácido N-(4-t-butoxicarbonilaminotiofen-3-il)-5-[3-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1-(2-dimetilaminoetil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia nº 6-4, 60 mg, 0,10 mmol) en una mezcla de disolventes acetato de etilo (2,0 ml) - metanol (3,0 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4,0M - acetato de etilo (5,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió una mezcla de cloroformo (0,10 l) y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (0,15 l) y el sistema se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera (0,10 l). Esta capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para dar 38 mg del compuesto del título como un producto amorfo anaranjado (Rendimiento 77%).

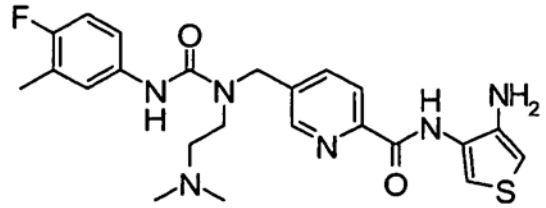
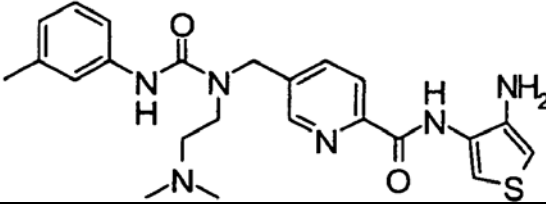
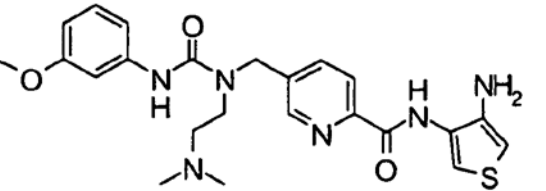
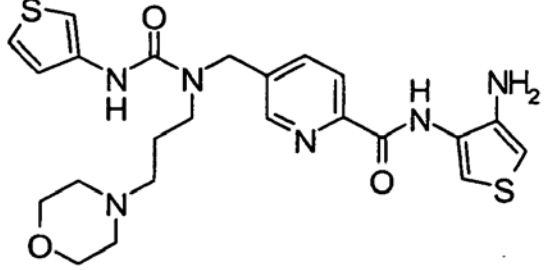
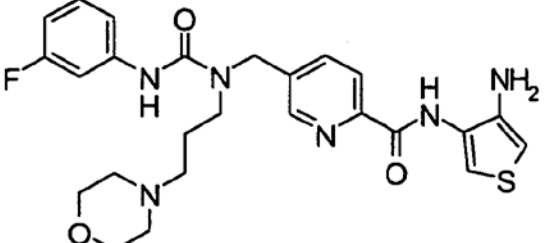
25

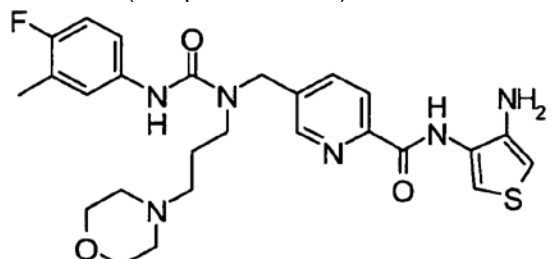
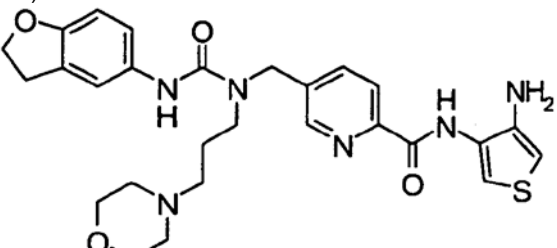
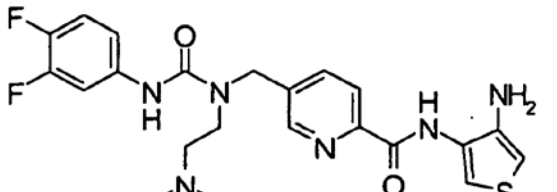
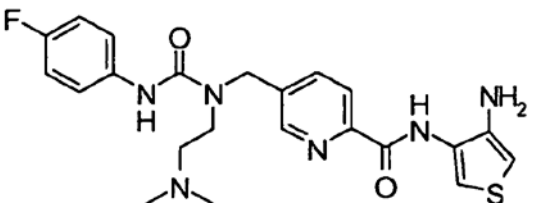
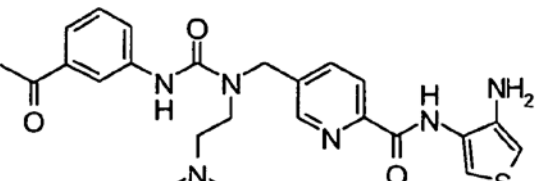
	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2,38 (s, 6H), 2,50 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 3,31 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 3,54 (ancho s, 2H), 4,20-4,27 (m, 4H), 4,64 (s, 2H), 6,40 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,0, 0,7 Hz, 1H), 8,57 (cd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 10,05 (ancho s, 1H), 10,84 (ancho s, 1H)
---	--

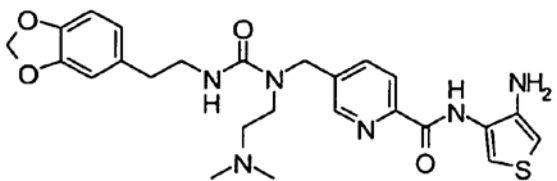
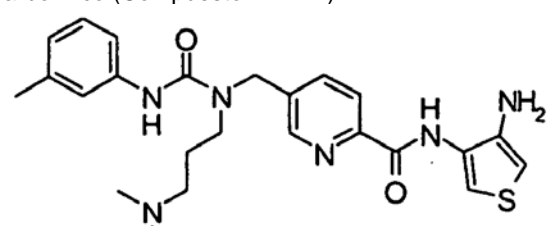
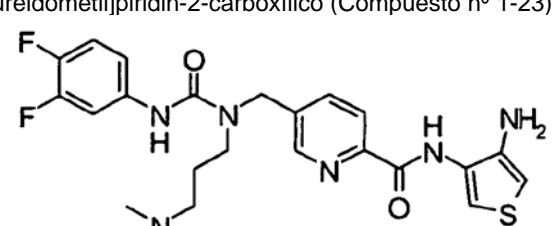
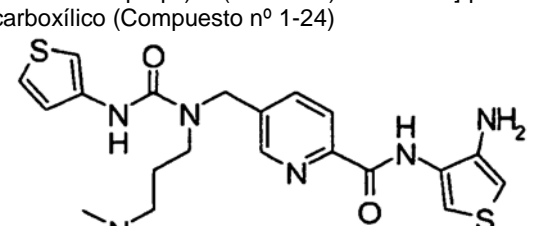
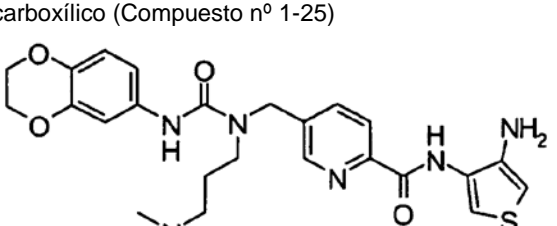
Los siguientes Compuestos (nº 1-2 a 1-120) se obtuvieron utilizando cualquiera de los compuestos nº 6-1 a 6-3, 6-5 a 6-120 por un método similar al del compuesto nº 1-1.

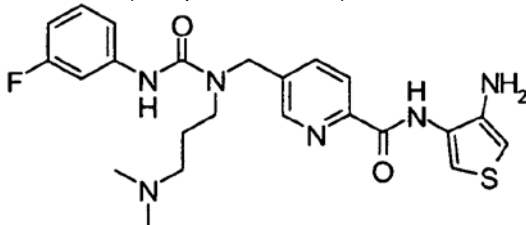
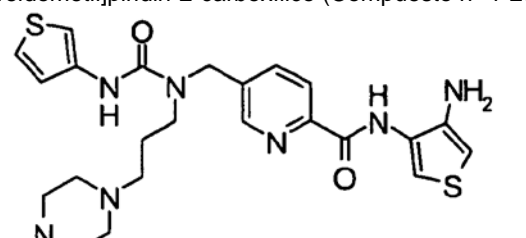
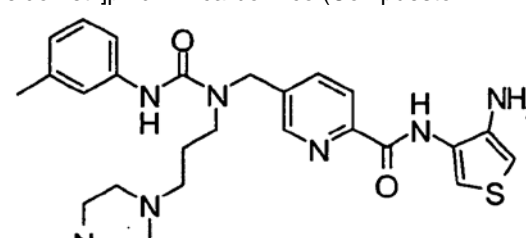
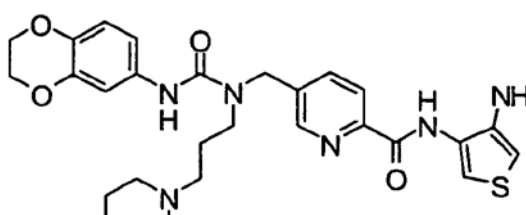
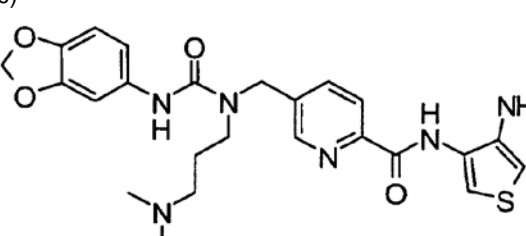
<p>N-(4-aminotiofen-3-il)-4-[3-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1-(2-dimetilaminoetil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-2)</p> 	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2,35 (s, 6H), 2,45 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,30 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 4,20-4,26 (m, 4H), 4,60 (s, 2H), 6,45 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,77 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,26 (s, 1H), 10,79 (s, 1H)
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-(3,4-difluorofenil)-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-3)</p> 	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,79 (m, 2H), 2,40-2,53 (m, 6H), 3,37 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,54 (ancho s, 2H), 3,67 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 4,63 (s, 2H), 6,40 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,01-7,15 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,62 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 10,04 (s, 1H)
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-[3-(morfolin-4-il)propil]-3-fenetilureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-4)</p> 	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,60 (m, 2H), 2,24-2,33 (m, 6H), 2,87 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,45-3,56 (m, 8H), 4,58 (s, 2H), 6,40 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,18-7,25 (m, 3H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,62 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,1, 0,5 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 2,1, 0,5 Hz, 1H), 10,05 (s, 1H)
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-5)</p> 	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,76 (m, 2H), 2,42-2,50 (m, 6H), 3,36 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,54 (ancho s, 2H), 3,65 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,23-4,25 (m, 4H), 4,62 (s, 2H), 6,39 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,79-6,84 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 7,61 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 7,9, 2,2 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 7,9, 0,7 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 10,04 (s, 1H)

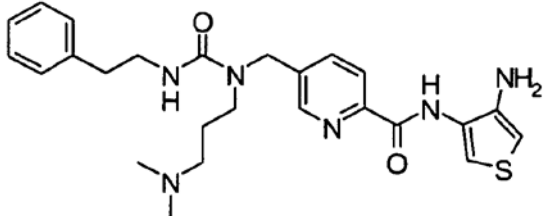
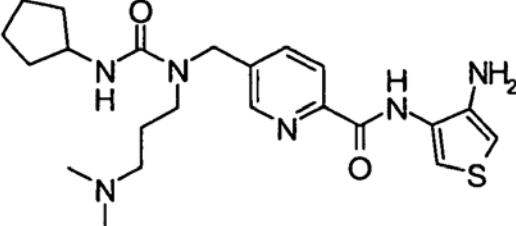
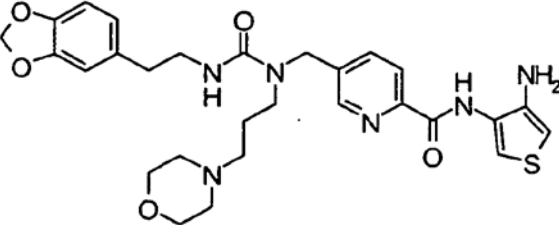
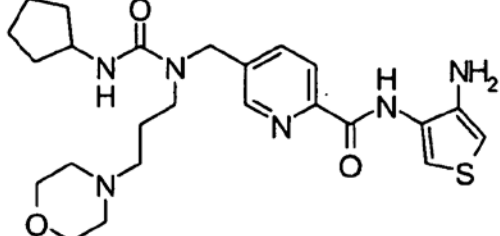
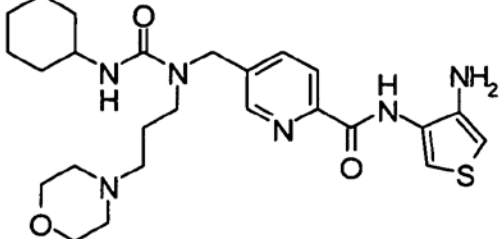
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(3-fluorofenil)ureidometil]-piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-6)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2,41 (s, 6H), 2,54 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 3,33 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 3,54 (ancho s 2H), 4,66 (s, 2H), 6,40 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,68 (tdc, J = 8,4, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,18-7,31 (m, 2H), 7,63 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,0, 0,7 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 10,05 (s, 1H), 11,32 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(tiofen-3-il)ureidometil]-piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-7)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2,39 (s, 6H), 2,52 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,31 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,40 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 3,4, 1,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,1, 0,6 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 10,04 (s, 1H), 11,49 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-fenilureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-8)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2,04 (s, 6H), 2,30 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,52 (td, J = 7,0, 5,5 Hz, 2H), 3,53 (ancho s, 2H), 4,58 (s, 2H), 6,40 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,19-7,24 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,62 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,72 (ancho s, 1H), 7,80 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 10,05 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-ciclopentil-1-(2-dimetilaminoetil)ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-9)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,39 (m, 2H), 1,58-1,68 (m, 4H), 1,96 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,39 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 4,07 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 6,40 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,0, 0,7 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 10,04 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-1-(2-dimetilaminoetil)-ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-10)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2,38 (s, 6H), 2,51 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,32 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,40 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 10,05 (s, 1H), 10,95 (s, 1H)</p>

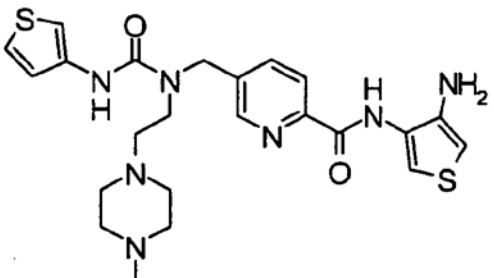
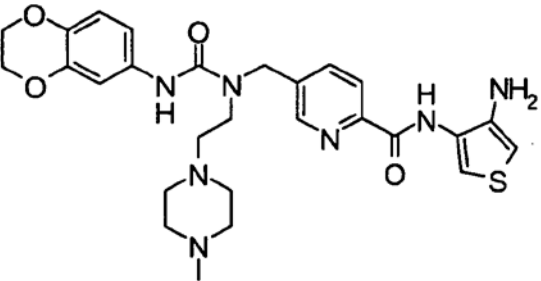
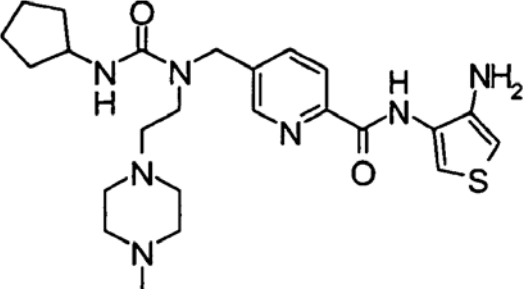
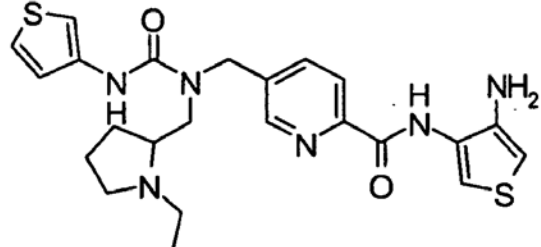
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(4-fluor-3-metilfenil)ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-11)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2,26 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 2,39 (s, 6H), 2,53 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,33 (t, J=4,3 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,40 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 89 Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,62 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 10,05 (s, 1H), 10,95 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(3-metilfenil)ureidometil]-piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-12)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2,34 (s, 3H), 2,40 (s, 6H), 2,52 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,33 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 6,40 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 (ancho s, 1H), 7,62 (d, J = 3, 4Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 10,05 (s, 1H), 10,97 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(3-metoxifenil)ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-13)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2,40 (s, 6H), 2,52 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,33 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 6,40 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,56 (ddd, J = 8,2, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 6,84 (ddd, J = 8,2, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,0, 0,7 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 10,05 (s, 1H), 11,12 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-[3-(morfolin-4-il)propil]-3-(tiofen-3-il)ureidometil]-piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-14)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,77 (m, 2H), 2,44-2,50 (m, 6H), 3,36 (t, J = 5, 6 Hz, 2H), 3,53 (ancho s, 2H), 3,72 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,64 (s, 2H), 6,40 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 5,1, 3,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 3,2, 1,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,0, 0,7 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 9,24 (ancho s, 1H), 10,04 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-(3-fluorofenil)-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-15)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,79 (m, 2H), 2,44-2,52 (m, 6H), 3,38 (t, J = 5, 6 Hz, 2H), 3,53 (ancho s, 2H), 3,71 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,64 (s, 2H), 6,40 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,78 (tdd, J = 8,3, 2,6, 0,8 Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,41 (dt, J = 11,1, 2,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,03 (ancho s, 1H), 10,04 (ancho s, 1H)</p>

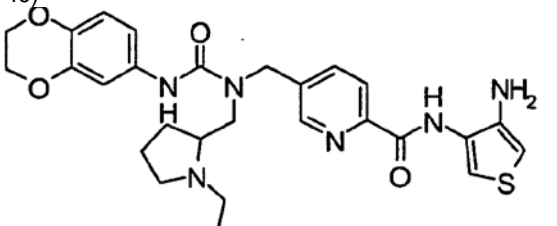
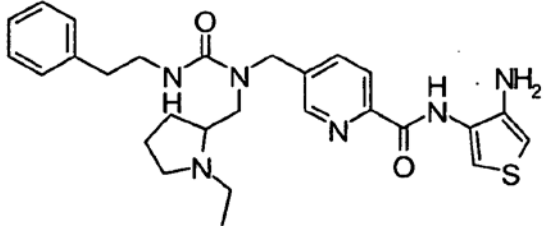
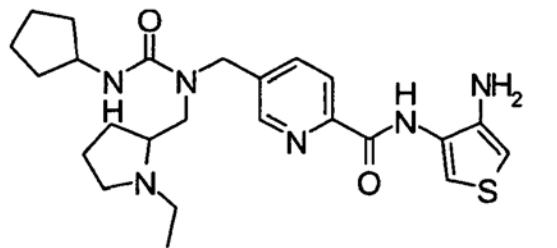
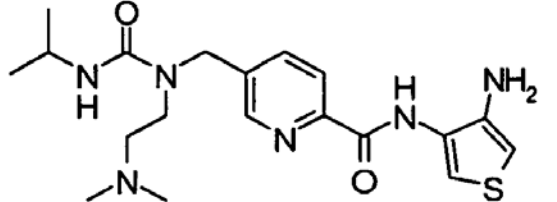
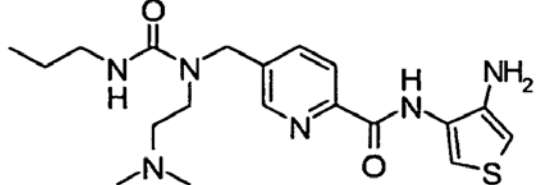
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-(4-fluor-3-metilfenil)-1-[3-(morfolin-4-il)propil]-ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-16)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,78 (m, 2H), 2,27 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 2,42-2,51 (m, 6H), 3,38 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,54 (ancho s, 2H), 3,64 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 4,63 (s, 2H), 6,40 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 6,6, 2,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 9,00 (ancho s, 1H), 10,04 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-17)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,77 (m, 2H), 2,44 (ancho s, 4H), 2,48 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,21 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,54 (ancho s, 2H), 3,61 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 4,57 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,40 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 9,00 (ancho s, 1H), 10,04 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-(3,4-difluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-18)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,40 (s, 6H), 2,54 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 3,32 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 3,52 (anchos, 2H), 4,64 (s, 2H), 6,40 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,91 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,39 (ddd, J = 12,7, 7,2, 2,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,0, 0,7 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 10,04 (s, 1H), 11,28 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(4-fluorofenil)ureidometil]-piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-19)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,40 (s, 6H), 2,53 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,53 (ancho s, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,40 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 8,9, 4,9 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 10,04 (s, 1H), 11,07 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido 5-[3-(3-acetilfenil)-1-(2-dimetilaminoetil)ureidometil]-N-(4-aminotiofen-3-il)piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-20)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,43 (s, 6H), 2,56 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 3,36 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 3,53 (ancho s, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,40 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 7,9, 1,5, 1,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,66 (ddd, J = 7,9, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 7,89-7,93 (m, 2H), 8,25 (dd, J = 8,1, 0,5 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 2,2, 0,5 Hz, 1H), 10,05 (s, 1H), 11,42 (s, 1H)</p>

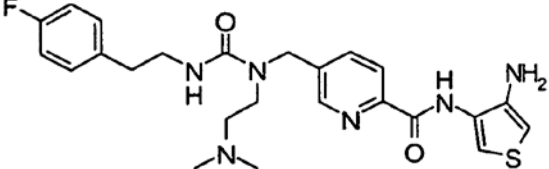
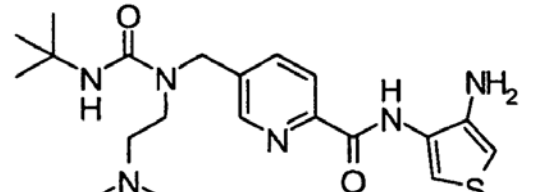
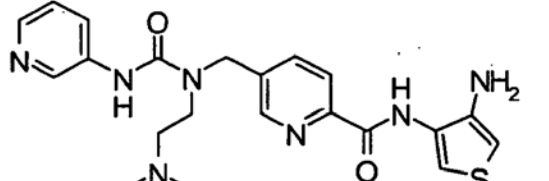
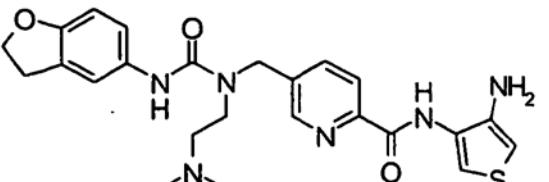
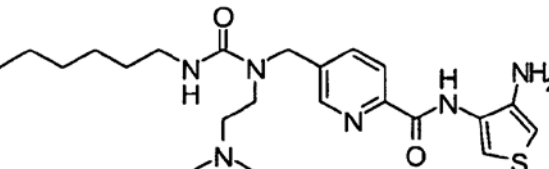
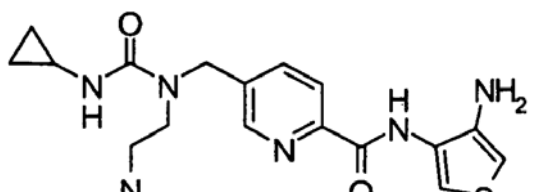
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)etil]-1-(2-dimetilaminoetil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-21)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2,11 (s, 6H), 2,33 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,46 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,55 (ancho s, 2H), 4,58 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,39 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (ancho s, 1H), 7,62 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 7,9, 0,6 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 10,05 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(3-dimetilaminopropil)-3-(3-metilfenil)ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-22)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSD-d₆) δ 1,71 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,28 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,36 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 6,27 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,65 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,62 (ancho s, 1H), 10,19 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-(3,4-difluorofenil)-1-(3-dimetilaminopropil)-ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-23)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,71 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,27 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,36 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 6,27 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,65 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,97 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,95 (ancho s, 1H), 10,19 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(3-dimetilaminopropil)-3-(tiofen-3-il)ureidometil]-piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-24)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,69 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,27 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,33 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 6,27 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 3,3, 1,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 5,1, 3,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 10,07 (ancho s, 1H), 10,19 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-1-(3-dimetilaminopropil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-25)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,68 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 2,26 (t, J=6,3 Hz, 2H), 3,33 (m, 2H), 4,16-4,21 (m, 4H), 4,60 (s, 2H), 4,81 (ancho s, 2H), 6,27 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,44 (ancho s, 1H), 10,18 (ancho s, 1H)</p>

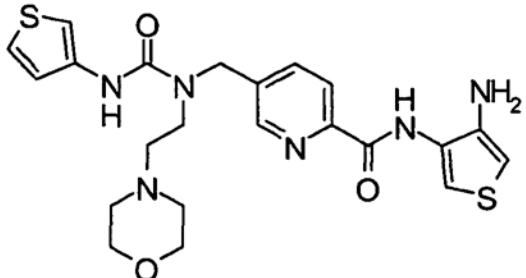
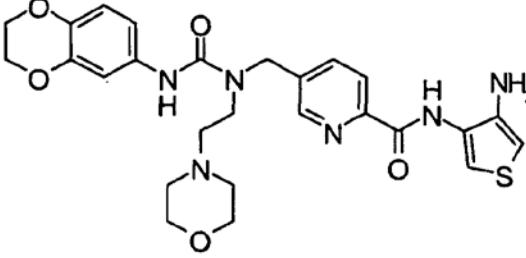
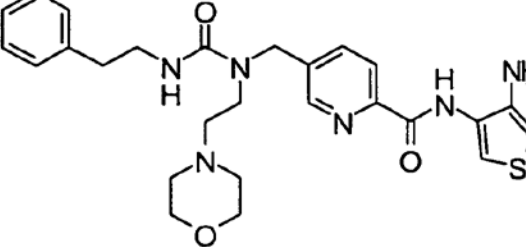
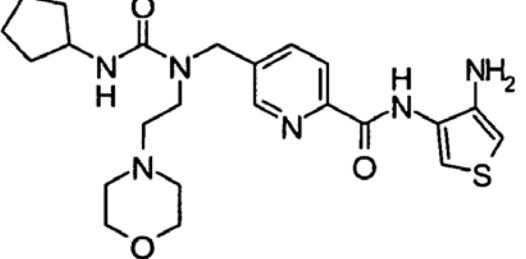
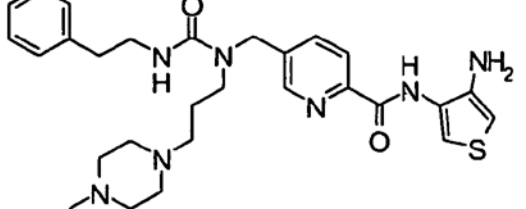
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(3-dimetilaminopropil)-3-(3-fluorofenil)ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-26)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,72 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,28 (t, J = 6,2Hz, 2H), 3,36 (t, J = 6,2, Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 6,27 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,74 (m, 1H) , 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,49 (dt, J = 12,5, 2,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,98 (dd, J=8,1, 2,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,03 (anchos, 1H), 10,19 (ancho s,1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-3-(tiofen-3-il)-ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-27)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,76 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,46 (m, 2H), 2,49 (ancho s, 8H), 3,34 (m, 2H), 3,53 (ancho s, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,39 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,62 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 10,04 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-(3-metilfenil)-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-28)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,77 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,46 (ancho s, 8H), 2,47 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,53 (ancho s, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,38 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,7 Hz, 1H) , 7,26-7,31 (m, 2H) , 7,61 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 10,04 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-29)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,75 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,41 (ancho s, 8H), 2,46 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,55 (ancho s, 2H) , 4,23-4,25 (m, 4H), 4,60 (s, 2H), 6,38 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,0 Hz,1H), 9,03 (s 1H), 10,04 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-1-(3-dimetilamino-propil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-30)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,69 (m, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,26 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,33 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,81 (ancho s, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,27 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H) , 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 8,1, 0,6 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 9,52 (ancho s, 1H), 10,19 (ancho s, 1H)</p>

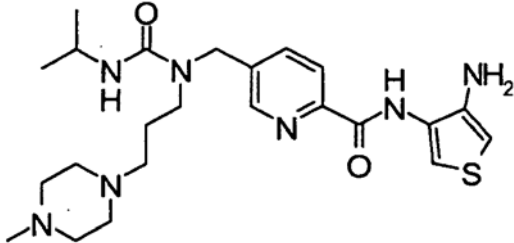
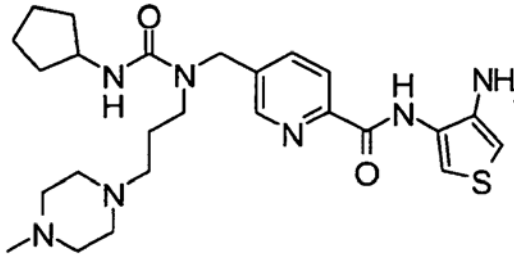
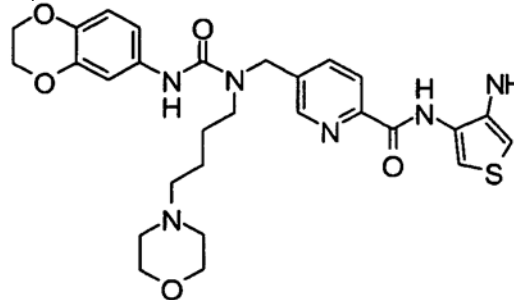
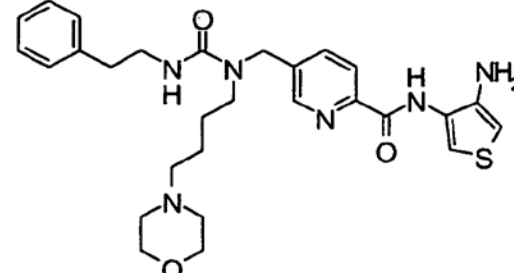
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(3-dimetilaminopropil)-3-fenilureidometil]-piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-31)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,55 (m, 2H), 2,05 (s, 6H), 2,14 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,30 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,81 (ancho s, 2H), 6,28 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,18-7,22 (m, 3H), 7,29 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 8,5 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 10,19 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-i l)-5-[3-ciclopentil-1-(3-dimetilaminopropil)ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-32)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,35 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,11 (s, 6H), 2,17 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,91 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,80 (ancho s, 2H), 6,27 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 10,18 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-i l)-5-[3-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-i l)etil]-1-[3-(morfolin-4-i l)propil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-33)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,62 (m, 2H), 2,29-2,36 (m, 6H), 2,78 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,44 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 3,56 (ancho s, 2H), 3,60 (ancho s, 4H), 4,57 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,39 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,07 (ancho s, 1H), 7,62 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 7,9, 0,6 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 10,05 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-i l)-5-[3-ciclopentil-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-34)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,35 (m, 2H), 1,56-1,72 (m, 6H), 2,06 (m, 2H), 2,37 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,44 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,21 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,54 (ancho s, 2H), 3,74 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 4,11 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 5,91 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,4011(d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,0, 0,7 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 10,04 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-i l)-5-[3-ciclohexil-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-35)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,11 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 1,62-1,71 (n, 4H), 1,75 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 1,99 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 2,36 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,44 (ancho s, 4H), 3,21 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,54 (ancho s, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,76 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 4,56 (s, 2H), 5,86 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,03 (s, 1H)</p>

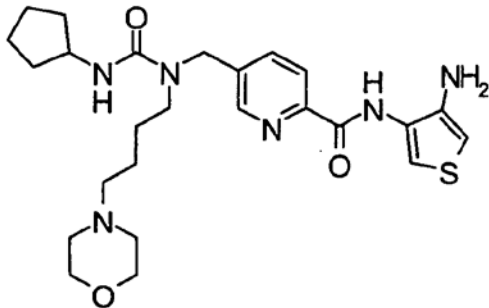
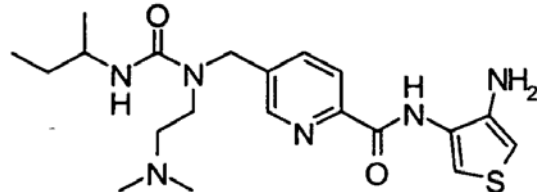
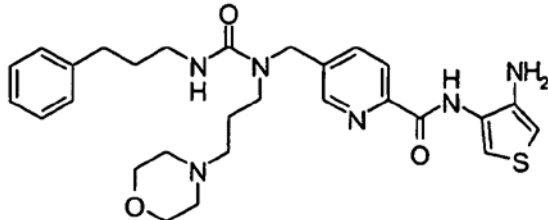
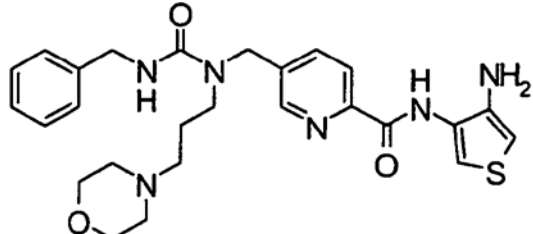
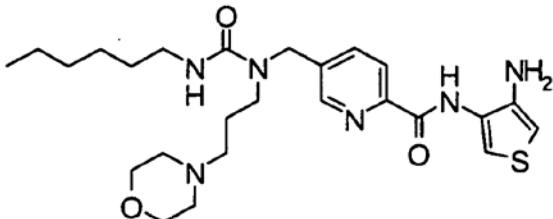
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-3-(tiofen-3-il)ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-36)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2,32 (s, 3H), 2,52 (ancho s, 4H), 2,56 (t, $J = 4,3$ Hz, 2H), 2,64 (ancho s, 4H), 3,34 (t, $J = 4,3$ Hz, 2H), 3,55 (ancho s, 2H), 4,64 (s, 2H), 6,38 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 5,1, 1,4$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 5,1, 3,2$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 3,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 10,03 (s, 1H), 10,34 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-37)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2,30 (s, 3H), 2,51 (ancho s, 4H), 2,55 (t, $J = 4,3$ Hz, 2H), 2,63 (ancho s, 4H), 3,34 (t, $J = 4,3$ Hz, 2H), 3,54 (ancho s, 2H), 4,21-4,26 (m, 4H), 4,63 (s, 2H), 6,39 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 7,9, 2,1$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 9,84 (s, 1H), 10,04 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-ciclopentil-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-38)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,42 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,43 (ancho s, 4H), 2,44 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 2,53 (ancho s, 4H), 3,20 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,54 (ancho s, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 6,38 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,1, 2,2$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,90 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 10,03 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-3-(tiofen-3-il)ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-39)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 1,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,75-1,94 (m, 3H), 2,41-2,55 (m, 2H), 2,77-2,89 (m, 2H), 3,18-3,32 (m, 3H), 3,54 (ancho s, 2H), 4,51 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 4,82 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 5,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 5,1, 3,2$ Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,62 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 8,1, 2,2$ Hz, 1H), 8,23 (dd, $J = 8,1, 0,6$ Hz, 1H), 8,57 (dd, $J = 2,2, 0,6$ Hz, 1H), 10,05 (s, 1H), 11,77 (s, 1H)</p>

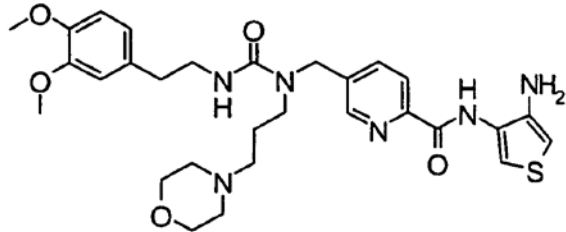
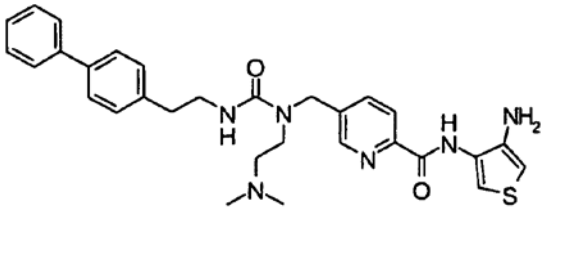
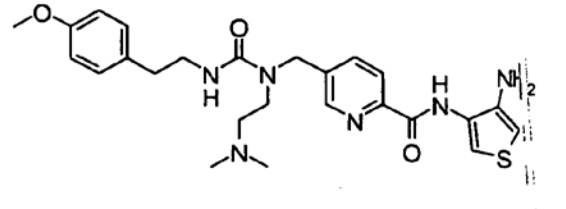
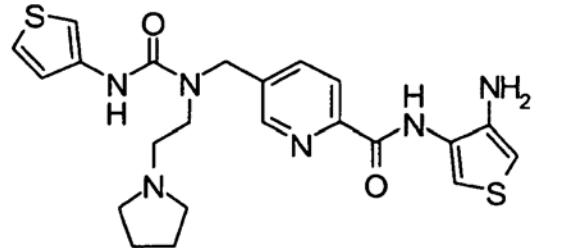
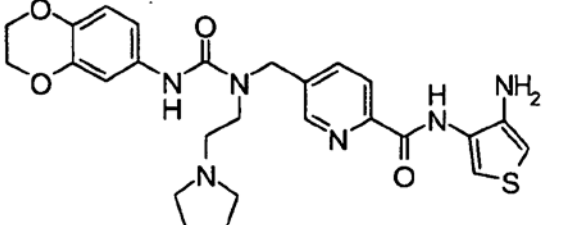
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-40)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,09 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,53 (m, 1H), 1,74-1,96 (m, 3H), 2,41-2,55 (m, 2H), 2,76-2,89 (n, 2H), 3,19-3,35 (m, 3H), 3,58 (ancho s, 2H), 4,20-4,26 (m, 4H), 4,52 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,1, 0,6 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 10,05 (s, 1H), 11,17 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-3-fenilureidometil]-piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-41)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,39-1,82 (m, 4H), 2,06-2,26 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,75-2,91 (m, 3H), 3,08 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,52 (ancho s, 2H), 3,60 (m, 1H), 4,43 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,19-7,32 (m, 5H), 7,62 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,51 (ancho s, 1H), 10,05 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-ciclopentil-1-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-42)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,39 (m, 2H), 1,45-1,87 (m, 8H), 1,98 (m, 2H), 2,27-2,44 (m, 2H), 2,69-2,80 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 3,14 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,54 (ancho s, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,41 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,0, 0,7 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 10,04 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-isopropilureidometil]-piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-43)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,06 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 2,15 (s, 6H), 2,33 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,74 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,80 (ancho s, 2H), 6,27 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 10,18 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-propilureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-44)</p> 	<p>¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 0,83 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,41 (m, 2H), 2,14 (s, 6H), 2,33 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,27 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,80 (ancho s, 2H), 6,27 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,18 (ancho s, 1H)</p>

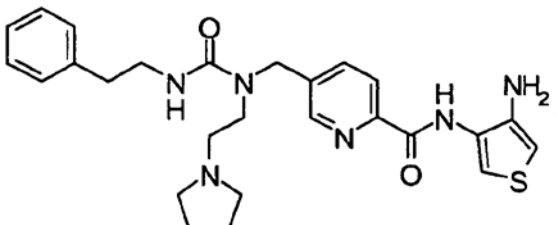
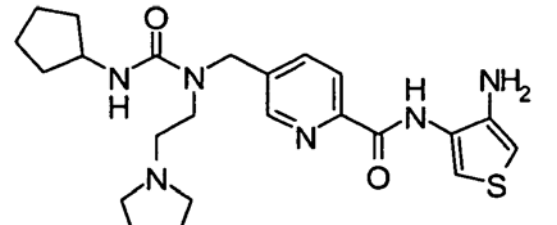
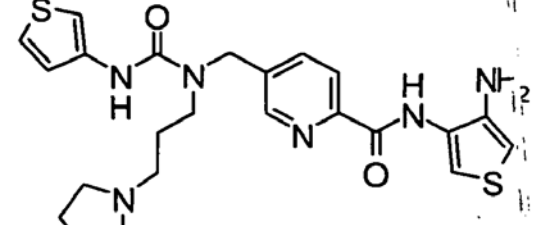
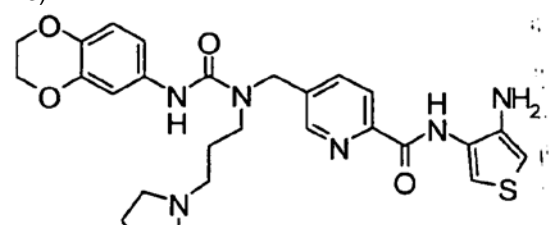
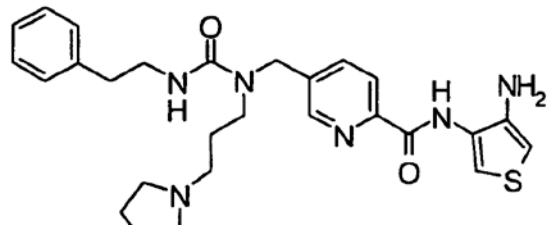
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(4-fluorofenil)ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-45)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,07 (s, 6H), 2,27 (m, 2H), 2,72 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,28 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,80 (ancho s, 2H), 6,28 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,65 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 10,19 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-i l)-5-[3-t-butil-1-(2-dimetilaminoetil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-46)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (s, 9H), 2,17 (s, 6H), 2,35 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,81 (ancho s, 2H), 6,27 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,65 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,1Hz, 1H), 8,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,18 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-i l)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(piridin-3-il)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-47)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 6H), 2,51 (m, 2H), 3,46 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,80 (ancho s, 2H), 6,27 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,86 (ddd, J = 8,3, 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,6Hz, 1H), 8,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,19 (ancho s, 1H), 10,54 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-i l)-5-[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-(2-dimetilaminoetil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-48)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,25 (s, 6H), 2,46 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,47 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,81 (ancho s, 2H), 6,27 (d, J=3,7 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 8, 13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,79 (ancho s, 1H), 10,19 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-i l)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-hexilureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-49)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,851 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,24 (ancho s, 6H), 1,39 (m, 2H), 2,14 (s, 6H), 2,33 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,27 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,81 (ancho s, 2H), 6,27 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,0, 0,7 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 10,18 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-i l)-5-[3-ciclopropil-1-(2-dimetilaminoetil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-50)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,32-0,36 (m, 2H), 0,54-0,58 (m, 2H), 2,13 (s, 6H), 2,30-2,33 (m, 3H), 3,23 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,81 (ancho s, 2H), 6,27 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,22 (ancho s, 1H), 7,65 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 10,18 (ancho s, 1H)</p>

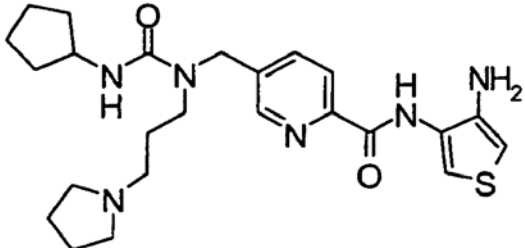
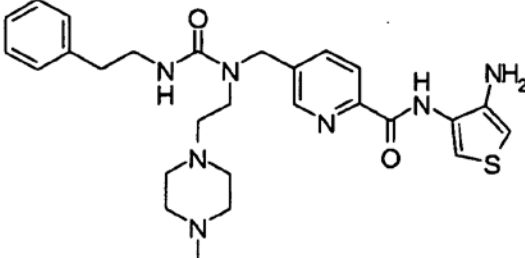
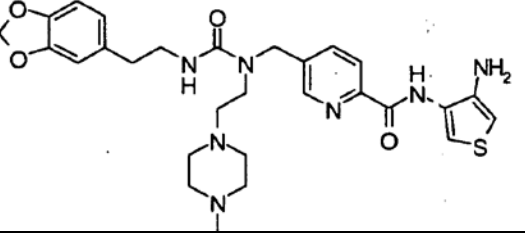
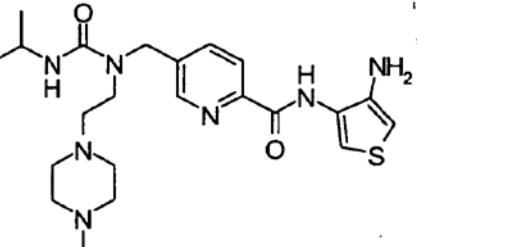
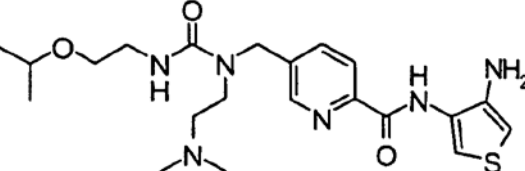
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(tiofen-3-il)ureidometil]-piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-51)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2,57 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,36 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,55 (ancho s, 2H), 3,78 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 4,67 (s, 2H), 6,40 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 3,2, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,0, 0,6 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 2,0, 0,6 Hz, 1H), 10,03 (ancho s, 1H), 10,22 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-1-[2-morfolin-4-il)etil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-52)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2,56 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,36 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,57 (ancho s, 2H), 3,76 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 4,21-4,28 (m, 4H), 4,64 (s, 2H), 6,40 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 2,0, 0,7 Hz, 1H), 9,68 (ancho s, 1H), 10,04 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-fenilureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-53)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2,30 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 2,36 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,45 (ancho s, 4H), 3,50 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,55 (ancho s, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,40 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,18-7,23 (m, 3H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,45 (ancho s, 1H), 7,62 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 10,04 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-ciclopentil-1-[2-(morfolin-4-il)etil]ureidometil]-piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-54)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,40 (m, 2H), 1,57-1,73 (m, 4H), 2,05 (m, 2H), 2,45 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,50 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,23 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,54 (ancho s, 2H), 3,71 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,11 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 6,40 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,0, 0,6 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 10,03 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-3-fenilureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-55)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,60 (n, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,31 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,32 (ancho s, 8H), 2,87 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,48 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 3,53 (ancho s, 2H), 4,56 (s, 2H), 6,39 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,20-7,25 (m, 3H), 7,27-7,35 (m, 3H), 7,62 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 10,05 (s, 1H)</p>

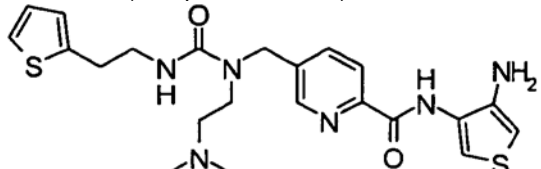
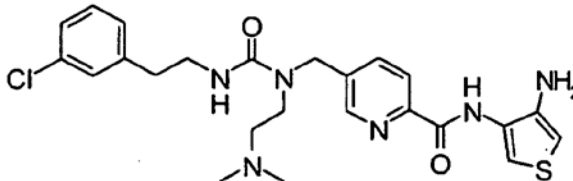
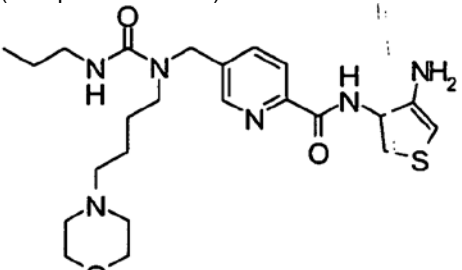
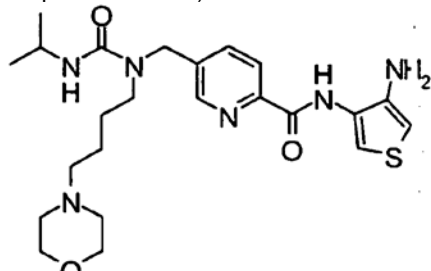
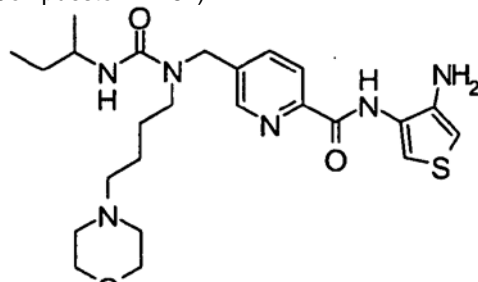
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-isopropil-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-56)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,21 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,67 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,36 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,49 (ancho s, 8H), 3,19 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,57 (ancho s, 2H), 4,01 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 6,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,04 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-ciclopentil-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-57)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,38 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,64-1,73 (m, 4H), 2,05 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,36 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,47 (ancho s, 8H), 3,19 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,54 (ancho s, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 6,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,04 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1-[4-(morfolin-4-il)butil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-58)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1,52 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 2,37 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,40 (m, 4H), 3,28 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,55 (ancho s, 2H), 3,63 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 4,22-4,24 (m, 4H), 4,65 (s, 2H), 6,39 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,74 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,03 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-[4-(morfolin-4-il)butil]-3-fenilureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-59)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,39 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 2,24 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,33 (m, 4H), 2,85 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,53 (ancho s, 2H), 3,54 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,57 (s, 2H), 4,77 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,29 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,03 (s, 1H)</p>

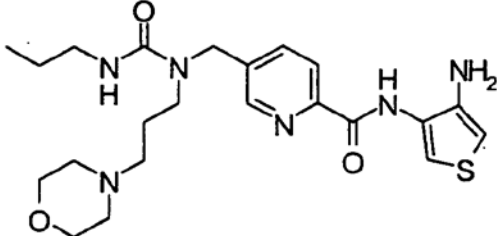
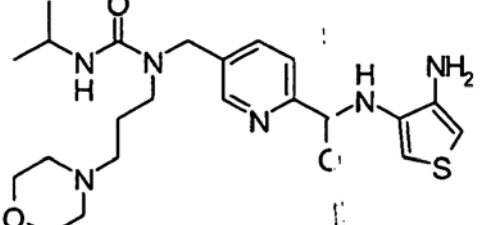
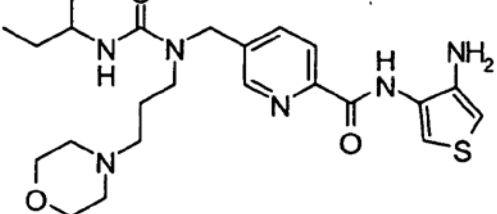
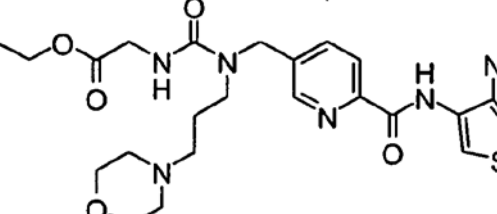
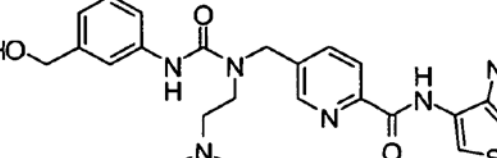
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-ciclopentil-1-[4-(morfolin-4-il)butil]ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-60)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,32 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,53-1,65 (m, 6H), 2,00 (m, 2H), 2,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,39 (m, 4H), 3,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,55 (ancho s, 2H), 3,69 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 4,13 (m, 1H), 4,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 6,38 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 7,9$, 2,1 Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 10,02 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-sec-butil-1-(2-dimetilaminoetil)ureidometil]-piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-61)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0,83 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,03 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,40 (m, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,34 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 4,80 (ancho s, 2H), 6,27 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,0$, 1,9 Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 10,18 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(3-(morfolin-4-il)propil]-3-(3-fenilpropil)ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-62)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (MHz,) δ</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-bencil-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureidometil]-piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-63)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,67 (m, 2H), 2,25 (t, $J = 4,0$ Hz, 4H), 2,34 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,29 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,39 (ancho s, 4H), 3,54 (s, 2H), 4,49 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,40 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,12-7,28 (m, 2H), 7,31-7,34 (m, 3H), 7,57 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,1$, 2,2 Hz, 1H), 8,23 (dd, $J = 8,1$, 0,7 Hz, 1H), 8,56 (dd, $J = 2,2$, 0,7 Hz, 1H), 10,04 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-hexil-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureidometil]-piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-64)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,27-1,34 (m, 6H), 1,52 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 2,38 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,44 (ancho s, 4H), 3,18-3,24 (m, 4H), 3,55 (ancho s, 2H), 3,73 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 4,57 (s, 2H), 6,39 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,98 (ancho s, 1H), 7,61 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,1$, 2,2 Hz, 1H), 8,21 (dd, $J = 8,0$, 0,7 Hz, 1H), 8,52 (dd, $J = 2,1$, 0,7 Hz, 1H), 10,03 (s, 1H)</p>

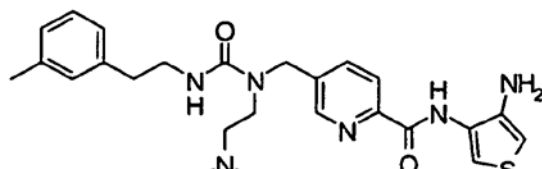
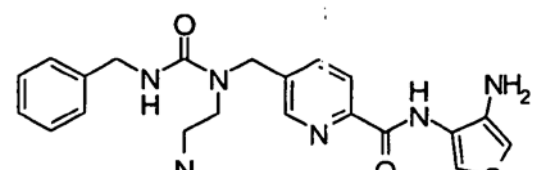
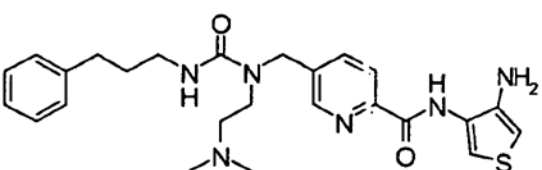
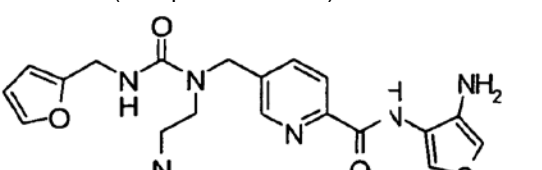
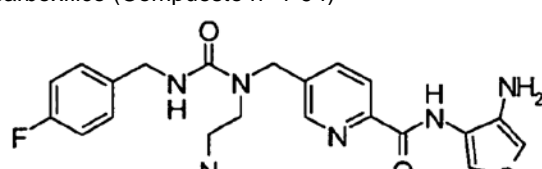
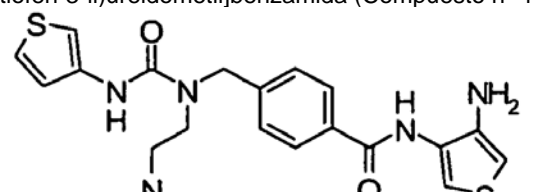
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-(3,4-dimetoxifenetil)-1-[3-(morfolin-4-il)propil]-ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-65)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$(400MHz, CDCl_3) δ 1,62 (m, 2H), 2,30-2,34 (m, 6H), 2,81 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,46 (m, 2H), 3, 54 (ancho s, 2H), 3,60 (ancho s, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,57 (s, 2H), 6,39 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,64 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,0, 0,7 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 10,07 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(4-fenilfenetil)ureidometil]-piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-66)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,07 (s, 6H), 2,28 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,26 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,32 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,81 (ancho s, 1H), 6,28 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,99 (ancho s, 1H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,65 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,0, 0,7 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 10,20 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(4-metoxifenetil)ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-67)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2,08 (s, 6H), 2,27 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,22-3,25 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 4,56 (s, 2H), 4,80 (ancho s, 2H), 6,27 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,92 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 10,19 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-3-(tiofen-3-il)ureidometil]-piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-68)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,90 (ancho s, 4H), 2,66-2,75 (m, 6H), 3,35 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,51 (ancho s, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,40 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 5,0, 3,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 3,2, 1,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,04 (s, 1H), 11,24 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1-[2-pirrolidin-1-il)etil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-69)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,89 (ancho s, 4H), 2,65-2,74 m, 6H), 3,34 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,53 (ancho s, 2H), 4,20-4,26 (m, 4H), 4,64 (s, 2H), 6,39 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,6, 2, 2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,04 (s, 1H), 10,60 (s, 1H)</p>

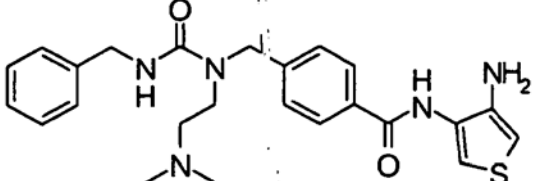
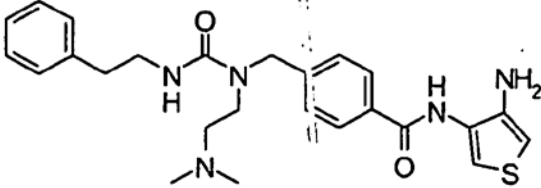
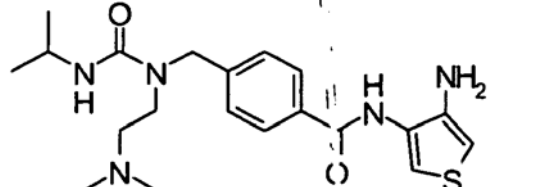
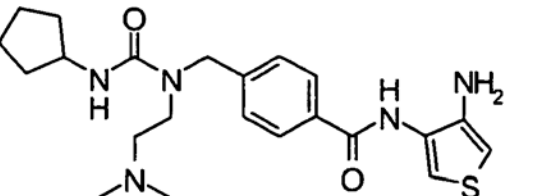
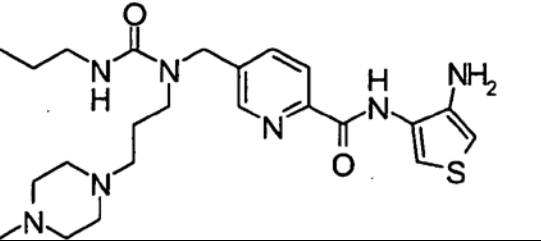
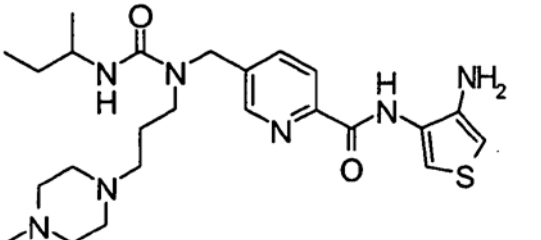
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-fenetil-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]ureidometil]-piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-70)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,66 (m, 4H), 2,42 (ancho s, 4H), 2,53 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,37 (ancho s, 2H), 3,46 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,58 (s, 2H), 6,39 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,19-7,24 (m, 3H), 7,29 (m, 2H), 7,62 (d, J=3,5Hz, 1H), 7,76 (ancho s, 1H), 7,79 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 8,0, 0,7 Hz, 1H), 8,49 (dd, J= 2,2, 0,7 Hz, 1H), 10,05 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-ciclopentil-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]ureidometil]-piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-71)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,34 (m, 2H), 1,54-1,69 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 2,00 (m, 2H), 2,54-2,62 (m, 6H), 3,21 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,54 (ancho s, 2H), 4,07 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 6,39 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,0, 0,6 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 10,04 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-[3-(pirrolidin-1-il)propil]-3-(tiofen-3-il)ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-72)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,72 (m, 2H), 1,88 (m, 4H), 2,51-2,60 (m, 6H), 3,39 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,52 (ancho s, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,39 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 5,1, 3,3 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 3,3, 1,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 10,04 (s, 1H), 10,25 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1-[3-(pirrolidin-1-il)propil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-73)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,72 (m, 2H), 1,84 (m, 4H), 2,48-2,60 (m, 6H), 3,39 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,54 (ancho s, 2H), 4,20-4,26 (m, 4H), 4,61 (s, 2H), 6,39 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 9,73 (s, 1H), 10,05 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-fenetil-1-[3-(pirrolidin-1-il)propil]ureidometil]-piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-74)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,60 (ancho s, 2H), 1,70 (ancho s, 4H), 2,41 (ancho s, 6H), 2,83 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,20 (ancho s, 2H), 3,45 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,53 (ancho s, 2H), 4,56 (s, 2H), 6,40 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,19-7,23 (m, 3H), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,62 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,87 (ancho s, 1H), 8,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 10,05 (s, 1H)</p>

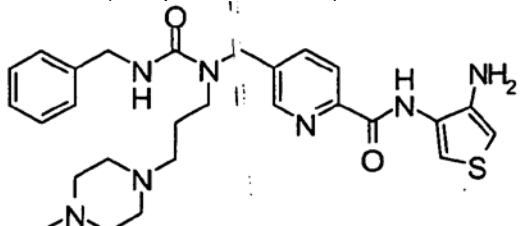
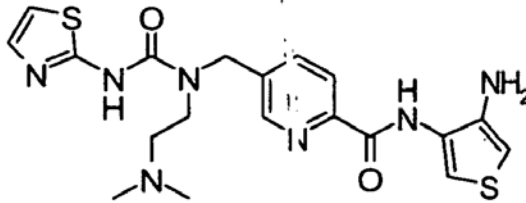
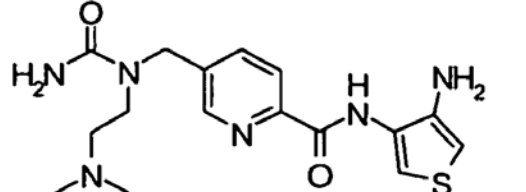
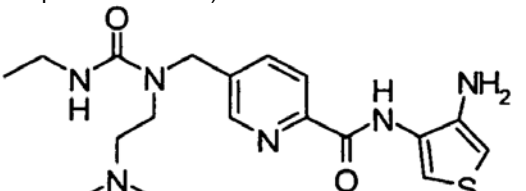
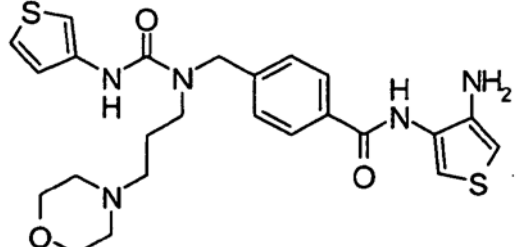
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-ciclopentil-1-[3-(pirrolidin-1-il)propil]ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-75)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,31 (m, 2H), 1,54-1,71 (m, 6H), 1,80 (ancho s, 4H), 2,05 (m, 2H), 2,44 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,49 (ancho s, 4H), 3,24 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,53 (ancho s, 2H), 4,03 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 6,39 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,04 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-3-fenilureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-76)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2,21 (ancho s, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,39 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 2,40 (ancho s, 4H), 2,88 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,49 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 3,57 (ancho s, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,40 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,20-7,24 (m, 3H), 7,30 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,73 (ancho s, 1H), 7,80 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 10,05 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[2-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)etil]-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-77)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2,24 (s, 3H), 2,28 (ancho s, 4H), 2,40 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,42 (ancho s, 4H), 2,78 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,43 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 3,56 (ancho s, 2H), 4,58 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,39 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,65 (ancho s, 1H), 7,80 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 10,04 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-isopropil-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-78)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,23 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,45 (t, J = 4, 6 Hz, 2H), 2,47 (ancho s, 4H), 2,55 (ancho s, 4H), 3,21 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,56 (ancho s, 2H), 4,00 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 6,40 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 10,04 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-isopropiloxietil)ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-79)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,07 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 2,14 (s, 6H), 2,33 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,27 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,53 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,79 (ancho s, 2H), 6,28 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 3, 7 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 10,18 (ancho s, 1H)</p>

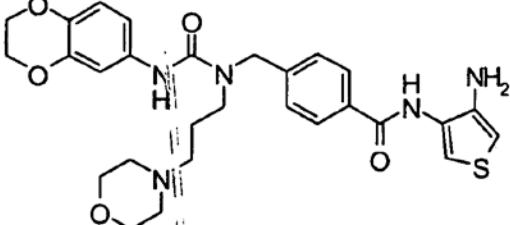
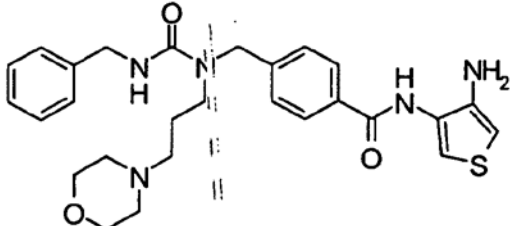
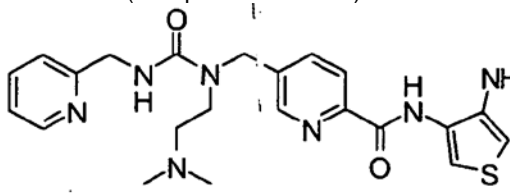
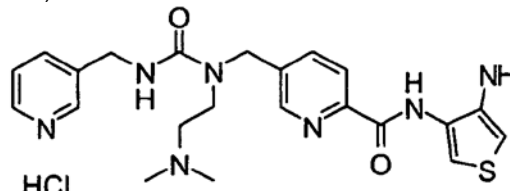
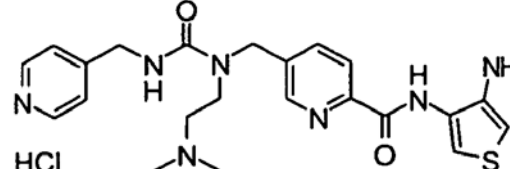
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-[2-(tiofen-2-il)etil]ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-80)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,11 (s, 6H), 2,32 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,26 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,30 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,80 (ancho s, 2H), 6,28 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,10 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,19 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-(3-clorofenetil)-1-(2-dimetilaminoetil)ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-81)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,07 (s, 6H), 2,26 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,30 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,81 (ancho s, 2H), 6,28 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,16 (dt, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,24-7,33 (m, 3H), 7,65 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 10,19 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-[4-(morfolin-4-il)butil-3-propilureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-82)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,50-1,63 (m, 4H), 2,34 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,41 (m, 4H), 3,17 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,24 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 3,56 (ancho s, 2H), 3,70 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 4,60 (s, 2H), 4,82 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,03 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-isopropil-1-[4-(morfolin-4-il)butil]ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-83)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,17 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,48 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 2,33 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,41 (m, 4H), 3,17 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,55 (ancho s, 2H), 3,71 (m, 4H), 4,02 (m, 1H), 4,26 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 6,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 10,03 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-sec-butil-1-[4-(morfolin-4-il)butil]ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-84)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,43-1,51 (m, 4H), 1,59 (m, 2H), 2,33 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,40 (m, 4H), 3,18 (m, 2H), 3,56 (ancho s, 2H), 3,70 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,85 (m, 1H), 4,24 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 10,03 (s, 1H)</p>

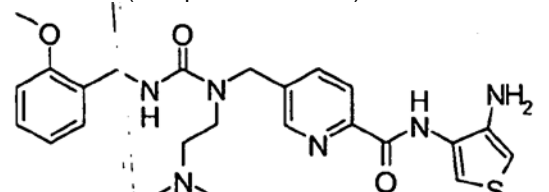
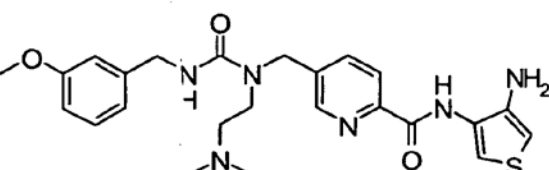
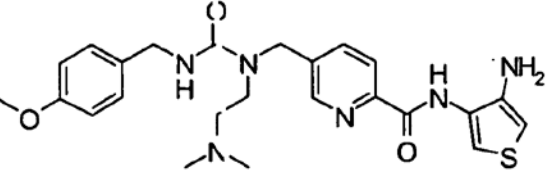
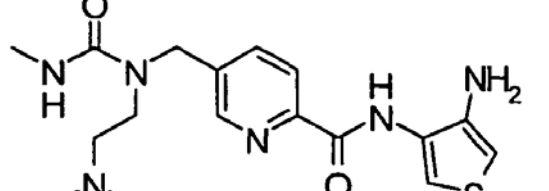
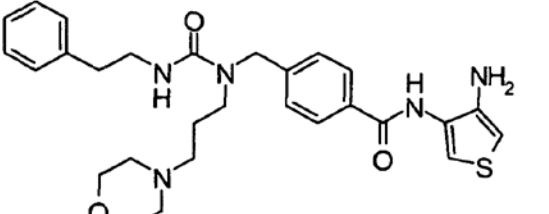
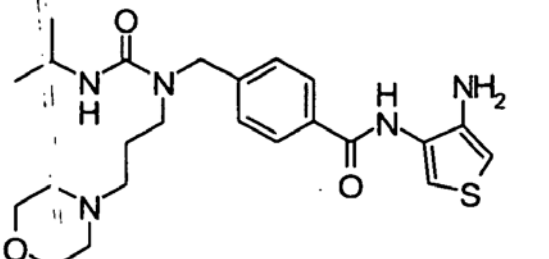
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-[3-(morfolin-4-il)propil-3-propil]ureidometil]-piridin-2-carboxílico (Compound No,1-85)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,54 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 2,38 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,44 (ancho s, 4H), 3,17-3,24 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 3,73 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,57 (s, 2H), 6,39 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 10,03 (s, 1H)</p>
<p>N-(4-Aminotiofen-3-il)-5-[3-i sopropil-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureidometil]piridine-2-carboxílico (Compuesto nº 1-86)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,20 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,68 (m, 2H), 2,36 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,44 (ancho s, 4H), 3,20 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,75 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 4,02 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 5,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 10,03 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-sec-butil-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-87)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,44 (m, 4H), 3,18 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,74 (t, J = 4,0 Hz, 4H), 3,81 (m, 1H), 4,53 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 7,9, 2,2 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 7,9, 0,7 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 10,03 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-etoxicarbonilmetil-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-88)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,70 (m, 2H), 2,47 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,48 (ancho s, 4H), 3,30 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,68 (ancho s, 4H), 3,94 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,39 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,94 (ancho s, 1H), 8,21 (dd, J = 7,9, 0,7 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 2,0, 0,7 Hz, 1H), 10,03 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-(1-(2-dimetilaminoetil)-3-(3-hidroximetilfenil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-89)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,27 (s, 6H), 2,48 (m, 2H), 3,43 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 5,13 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,66 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7,9, 0,6 Hz, 1H), 8,67 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 10,19 (ancho s, 2H)</p>

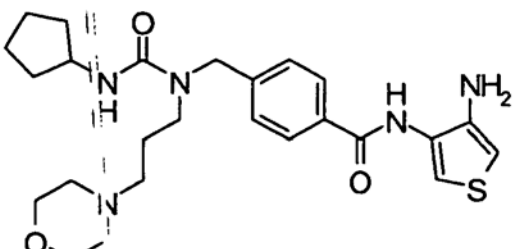
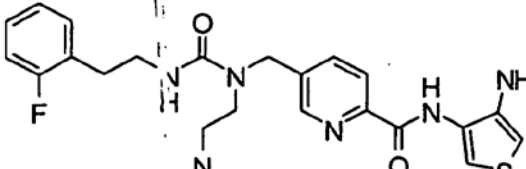
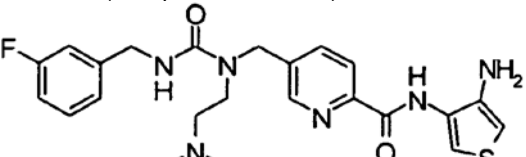
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(3-metilfenil)ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-90)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,07 (s, 6H), 2,26-2,29 (m, 5H), 2,69 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,28 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,80 (ancho s, 2H), 6,28 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,97-7,01 (m, 4H), 7,16 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,19 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-bencil-1-(2-dimetilaminoetil)ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-91)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,17 (s, 6H), 2,51 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,80 (ancho s, 2H), 6,27 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,95 (ancho s, 1H), 7,15-7,20 (m, 3H), 7,27 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,1, 0,5 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 2,2, 0,5 Hz, 1H), 10,18 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(3-fenilpropil)ureidometil]-piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-92)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,17 (s, 6H), 2,51 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,80 (ancho s, 2H), 6,27 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,95 (ancho s, 1H), 7,15-7,20 (m, 3H), 7,27 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,1, 0,5 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 2,2, 0,5 Hz, 1H), 10,18 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-8-(furan-2-ilmetil)ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-93)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,10 (s, 6H), 2,33 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,29 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,24 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,80 (ancho s, 2H), 6,17 (dd, J = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 3,1, 1,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,61 (ancho s, 1H), 7,65 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,18 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(4-fluorobencil)ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-94)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,10 (s, 6H), 2,34 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,30 (m, 2H), 4,23 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,81 (ancho s, 2H), 6,28 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,51 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,18 (ancho s, 1H)</p>
<p>N-(4-aminotiofen-3-il)-4-[1-(2-dimetilamino-etil)-3-(tiofen-3-il)ureidometil]benzamida (Compuesto nº 1-95)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,37 (s, 6H), 2,48 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,31 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,39 (anchos, 2H), 4,64 (s, 2H), 6,47 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 5,1, 3,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 3,2, 1,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H), 11,37 (ancho s, 1H)</p>

<p>N-(4-aminotiofen-3-il)-4-[3-bencil-1-(2-dimetilaminoetil)ureidometil]benzamida (Compuesto nº 1-96)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,04 (s, 6H), 2,34 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,47 (ancho s, 2H), 4,38 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 4,58 (s, 2H), 6,46 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,30-7,35 (m, 4H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,26 (ancho s, 2H)</p>
<p>N-(4-aminotiofen-3-il)-4-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-fenetilureidometil]benzamida (Compuesto nº 1-97)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,05 (s, 6H), 2,28 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,41 (ancho s, 2H), 3,52 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 6,47 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,17-7,24 (m, 3H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,43 (ancho s, 1H), 7,56 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H)</p>
<p>N-(4-aminotiofen-3-il)-4-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-isopropilureidometil]benzamida (Compuesto nº 1-98)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,14 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 2,24 (s, 6H), 2,37 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,50 (ancho s, 2H), 3,90 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 6,46 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,65 (ancho s, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,24 (ancho s, 1H)</p>
<p>N-(4-aminotiofen-3-il)-4-[3-ciclopentil-1-(2-dimetilaminoetil)ureidometil]benzamida (Compuesto nº 1-99)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (m, 2H), 1,53-1,68 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,36 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,48 (ancho s, 2H), 4,08 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 6,46 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,79 (ancho s, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,25 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-3-propilureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-100)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,37 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,47 (ancho s, 8H), 3,18-3,23 (m, 4H), 3,55 (ancho s, 2H), 4,56 (s, 2H), 6,39 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,61 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 10,03 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-sec-butil-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-101)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,42-1,59 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,48 (ancho s, 8H), 3,17 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,55 (ancho s, 2H), 3,80 (m, 1H), 4,52 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,03 (s, 1H)</p>

<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-bencil-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-102)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,67 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,31 (ancho s, 8H), 2,35 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,55 (ancho s, 2H), 4,50 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,39 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,30-7,35 (m, 4H), 7,62 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 10,05 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(tiazol-2-il)ureidometil]-piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-103)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,28 (s, 6H), 2,50 (m, 2H), 3,49 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,80 (ancho s, 2H), 6,27 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 10,19 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-104)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,12 (s, 6H), 2,32 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,26 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,80 (ancho s, 2H), 6,11 (s, 2H), 6,27 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 10,18 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-etilureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-105)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,02 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,13 (s, 6H), 2,32 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,07 (m, 2H), 3,26 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,81 (ancho s, 2H), 6,27 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,1, 0,5 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 2,0, 0,5 Hz, 1H), 10,18 (ancho s, 1H)</p>
<p>N-(4-aminotiofen-3-il)-4-[1-[3-(morfolin-4-il)propil]-3-(tiofen-3-il)ureidometil]benzamida (Compuesto nº 1-106)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,74 (m, 2H), 2,41-2,50 (m, 6H), 3,36 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,53 (ancho s, 2H), 3,72 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,63 (s, 2H), 6,48 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 5,1, 3,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 3,3, 1,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,16 (s, 1H), 9,10 (s, 1H)</p>

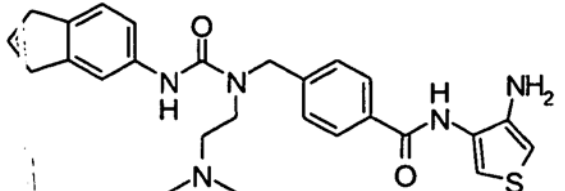
<p>N-(4-aminotiofen-3-il)-4-[3-(dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureidometil]benzamida (Compuesto nº 1-107)</p> 	<p>2,3-</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,72 (m, 2H), 2,40-2,48 (m, 6H), 3,35 (t, J = 5, 6 Hz, 2H), 3,48 (ancho s, 2H), 3,65 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,21-4,26 (m, 4H), 4,60 (s, 2H), 6,45 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2, 4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,78 (s, 1H)</p>
<p>N-(4-aminotiofen-3-il)-4-[3-bencil-1-[3-morfolin-4-il)propil]ureidometil]benzamida (Compuesto nº 1-108)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,64 (m, 2H), 2,25 (ancho s, 4H), 2,32 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,29 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,41 (ancho s, 6H), 4,49 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,48 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,31-7,34 (m, 5H), 7,40 (ancho s, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,18 (s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(piridin-2-ilmetil)ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-109)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,20 (s, 6H), 2,50 (m, 2H), 3,39 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,36 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,81 (ancho s, 2H), 6,28 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,56 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,74 (td, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 8,0, 0,6 Hz, 1H), 8,49 (ddd, J = 4,9, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 8,62 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 10,19 (ancho s, 1H)</p>
<p>Clorhidrato de amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(piridin-3-ilmetil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-110)</p>  <p>HCl</p>	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,78 (d, J = 4,6 Hz, 6H), 3,27 (m, 2H), 3,69 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,71 (s, 2H), 7,55 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,91-7,95 (m, 2H), 8,02 (dd, J = 7,9, 5,7 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,87 (ancho s, 1H), 10,62 (ancho s, 1H), 10,67 (ancho s, 1H)</p>
<p>Clorhidrato de amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(piridin-4-ilmetil)ureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-111)</p>  <p>HCl</p>	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,79 (d, J = 4,9 Hz, 6H), 3,29 (m, 2H), 3,71 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,52 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 7,47 (ancho s, 1H), 7,82 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,93-7,98 (m, 4H), 8,18 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 10,57 (ancho s, 1H), 10,67 (ancho s, 1H)</p>

<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-metoxibencil)ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-112)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,10 (s, 6H), 2,36 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,33 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,23 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,80 (ancho s, 2H), 6,28 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (ancho s, 1H), 7,65 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 10,19 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(3-metoxibencil)ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-113)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,11 (s, 6H), 2,36 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,24 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,80 (ancho s, 2H), 6,28 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,76-6,82 (m, 3H), 7,21 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,18 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(4-metoxibencil)ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-114)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,10 (s, 6H), 2,35 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,31 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,18 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,80 (ancho s, 2H), 6,28 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,18 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-metilureidometil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-115)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,15 (s, 6H), 2,35 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,59 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 3,28 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,80 (ancho s, 2H), 6,27 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,67 (m, 1H), 7,64 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 10,18 (ancho s, 1H)</p>
<p>N-(4-aminotiofen-3-il)-4-[1-[3-(morfolin-4-il)propil]-3-fenetilureidometil]benzamida (Compuesto nº 1-116)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,55 (m, 2H), 2,22-2,32 (m, 6H), 2,86 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,39 (ancho s, 2H), 3,48 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 3,53 (ancho s, 4H), 4,56 (s, 2H), 6,48 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,92 (ancho s, 1H), 7,18-7,24 (m, 3H), 7,30 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,18 (ancho s, 1H)</p>
<p>N-(4-aminotiofen-3-il)-4-[3-isopropil-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureidometil]benzamida (Compuesto nº 1-117)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,66 (m, 2H), 2,35 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,44 (ancho s, 4H), 3,23 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,41 (ancho s, 2H), 3,75 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 4,02 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 5,61 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,19 (ancho s, 1H)</p>

<p>N-(4-aminotiofen-3-il)-4-[3-ciclopentil-1-[3-(morfolin-4-il)propilureidometil]benzamida (Compuesto nº 1-118)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (m, 2H), 1,50-1,73 (m, 6H), 2,04 (m, 2H), 2,35 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,43 (ancho s, 4H), 3,23 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,41 (ancho s, 2H), 3,73 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 4,11 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 5,63 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,20 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-fluorofenil)ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-119)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,07 (s, 6H), 2,27 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,29 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,81 (ancho s, 2H), 6,28 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,10-7,16 (m, 2H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,65 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,19 (ancho s, 1H)</p>
<p>Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(3-fluorobencil)ureido-metil]piridin-2-carboxílico (Compuesto nº 1-120)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,11 (s, 6H), 2,36 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,35 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,27 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,80 (ancho s, 2H), 6,28 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,01-7,09 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 7,51 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,0, 0,6 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 10,18 (ancho s, 1H)</p>

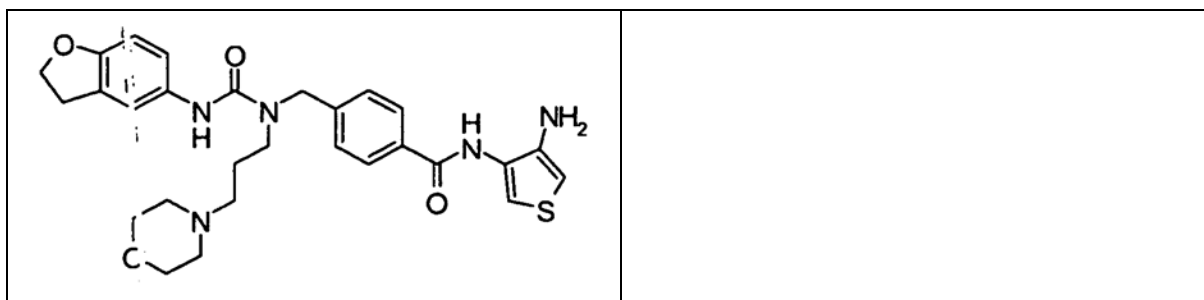
Ejemplo 2:**N-(4-aminotiofen-3-il)-4-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(indan-5-il)ureidometil]-benzamida (Compuesto nº 2-1)**

- 5 Una solución de ácido 4-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(indan-5-il)ureidometil]benzoico (Compuesto de referencia nº 11-1, 77 mg, 0,20 mmol), diclorhidrato de 3,4-diaminotiofeno (45 mg, 0,24 mmol), N,N-diisopropiletamina (77 ml, 0,44 mmol) y HATU (90 mg, 0,24 mmol) en DMF (2,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se añadió agua (30 ml) y el sistema se extrajo con acetato de etilo (30 ml) tres veces. La capa orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía (cloroformo-metanol) en columna de gel de sílice (gel de sílice modificado con NH), dando 55 mg del compuesto del título como un producto amorfo marrón (Rendimiento 58%).
- 10

	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,99 (m, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,50 (m, 2H), 2,79 (m, 4H), 3,38 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 6,13 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31 (ancho s, 1H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 9,64 (ancho s, 1H), 9,91 (ancho s, 1H)</p>
---	--

- 15 Empleando el Compuesto de referencia nº 1-2 y otros compuestos comerciales se obtuvo el siguiente Compuesto nº 2-2 mediante un método similar al del Compuesto nº 2-1.

<p>N-(4-aminotiofen-3-il)-4-[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-[3-(morfolin-4-il)propil]-ureidometil]benzamida (Compuesto nº 2-2)</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,72 (m, 2H), 2,43 (m, 4H), 2,45 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,61 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,56 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,42 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,86 (s, 1H)</p>
---	---



Ejemplos de preparación

A continuación se describen ejemplos de preparación de los presentes compuestos.

5	1) Tableta (en 150 mg)	
	El presente compuesto	1 mg
	Lactosa	100 mg
	Almidón de maíz	40 mg
	Carboximetilcelulosa de calcio	4,5 mg
10	Hidroxiopropilcelulosa	4 mg
	Estearato de magnesio	0,5 mg

Una tableta de la formulación citada se recubrió con 3 mg de una agente de revestimiento (por ejemplo un agente de revestimiento convencional como hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol o una resina de silicona), con lo que se obtuvo la tableta deseada. También se pueden obtener las tabletas deseadas cambiando apropiadamente los tipos y/o cantidades del presente compuesto y aditivos.

	2) Cápsula (en 150 mg)	
	El presente compuesto	5 mg
	Lactosa	135 mg
	Carboximetilcelulosa de calcio	4,5 mg
	Hidroxiopropilcelulosa	4 mg
20	Estearato de magnesio	1,5 mg

La cápsula deseada se puede obtener mediante el cambio adecuado de los tipos y/o cantidades de los presentes compuestos y aditivos.

	3) Colirio (en 100 ml)	
	El presente compuesto	100 mg
	Cloruro sódico	900 mg
	Polisorbato 80	500 mg
	Hidróxido sódico	c.s.
	Ácido clorhídrico	c.s.
35	Agua purificada estéril	c.s.

El colirio deseado se puede obtener mediante el cambio adecuado de los tipos y/o cantidades de los presentes compuestos y aditivos.

Ensayos farmacológicos

40 1. Test de Evaluación de la actividad Inhibidora de HDAC

Mediante el kit de ensayo fluorométrico de HDAC/Drug Discovery Kit (fabricado por Biomol), se midió la actividad inhibidora de HDAC de los compuestos de la invención de acuerdo con el protocolo del fabricante. El kit contiene 45 Tampón, extracto de HeLa nuclear (incluye HDAC), Sustrato, Desarrollador y Tricostatina A (un inhibidor de HDAC).

Preparación de la composición solución del ensayo

El compuesto a ensayar se disolvió en sulfóxido de dimetilo (en adelante DMSO), preparándose una solución de 2 50 mg/ml. A continuación, la solución resultante se diluyó con el Tampón, que contenía DMSO al 5%, se preparó así la solución del compuesto a ensayar a 150 mM.

Test: Método y procedimiento de medida

1) Se adicionó la solución del compuesto a ensayar a una placa de cultivo de 384 pocillos a razón de 2 ml por pocillo.

5 2) Se diluyó el extracto de HeLa nuclear 30 veces con el Tampón. La solución resultante se añadió en una cantidad de 3 ml por pocillo y se llevó a cabo la incubación a 37°C durante 2 horas.

10 3) Se diluyó el Sustrato 500 veces con el Tampón. La solución resultante se añadió en una cantidad de 5 ml por pocillo (la concentración final del compuesto a ensayar era de 30 mM) y se llevó a cabo la incubación a 37°C durante 10 minutos.

4) Se diluyó el Desarrollador 20 veces con el Tampón y se le añadió Tricostatina A (2 mM). La solución resultante se añadió en una cantidad de 10 ml por pocillo y entonces se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos.

15 5) Se midió la intensidad de fluorescencia de cada pocillo mediante un contador multi-etiqueta ARVO (fabricado por Wallac) con excitación a 360 nm y emisión a 460 nm.

20 6) Se obtuvieron datos de control a partir del mismo experimento, excepto que se añadió Tampón conteniendo DMSO al 5% DMSO en vez de la solución del compuesto a ensayar como en el proceso 1) a 5) mencionado anteriormente.

7) Se obtuvo un dato blanco a partir del mismo experimento, excepto que se añadió Tampón con DMSO al 5% en vez de la solución del compuesto a ensayar y que se añadió el Tampón en vez de extracto de Hela nuclear como se ha mencionado anteriormente, en 1) a 5).

25 *Ecuación para el cálculo de la tasa de inhibición para la enzima*

La tasa de inhibición para la enzima (%) se calculó mediante la siguiente ecuación.

$$\text{Inhib. enz. (\%)} = 100 \times (1 - \text{l. fluor. comp. a ensayar} - \text{l. fluor. blanco} / \text{l. fluor. control} - \text{l. fluor. blanco})$$

Resultados

30 Como ejemplos de resultados del ensayo se muestran en la Tabla I los resultados de la tasa de inhibición de los compuestos respectivos (Compuesto nº 1-1, nº 1-7, nº 1-8, nº 1-18, nº 1-24, nº 1-34, nº 1-43, nº 1-56, nº 1-59, nº 1-71, nº 1-77, nº 1-82, nº 1-88, nº 1-103, nº 1-104, nº 2-2).

35

Tabla I

Compuesto nº 1-1	97
Compuesto nº 1-7	100
Compuesto nº 1-8	96
Compuesto nº 1-18	97
Compuesto nº 1-24	100
Compuesto nº 1-34	97
Compuesto nº 1-43	100
Compuesto nº 1-56	97
Compuesto nº 1-59	97
Compuesto nº 1-71	100
Compuesto nº 1-77	100
Compuesto nº 1-82	96
Compuesto nº 1-88	95
Compuesto nº 1-103	97
Compuesto nº 1-104	97
Compuesto nº 2-2	93

Cuando la tasa de inhibición es superior al 100%, en la Tabla I se muestra el valor 100%.

2. Test de Evaluación del efecto de cambio morfológico sobre las células de la malla trabecular

Como método para evaluar el cambio morfológico celular se empleó un sistema de evaluación que usa el Índice de Forma Celular (en adelante CSI) tal como se muestra en The Journal of Clinical Investigation, 103, 1141-1150 (1999). Así, de acuerdo con el método descrito en dicho documento, se evaluó el efecto de cambio morfológico sobre las células de la malla trabecular de los compuestos de la invención.

Células empleadas

Se empleó la línea celular de células de malla trabecular humana (aquí células TM-1) descritas en Investigative Ophthalmology & Visual Science, 43, 151-161 (2002).

Preparación de reactivos

Medio de cultivo 1: se preparó un reactivo por adición de suero fetal bovino (10%), L-glutamina (2mM), anfotericina B (2,5 mg/ml) y gentamicina (25 mg/ml) a un medio modificado de Dulbecco Modified Eagle Medium (en adelante D-MEM).

Medio de cultivo 2: se preparó un reactivo por adición de suero fetal bovino (3%), L-glutamina (2 mM), anfotericina B (2,5 mg/ml) y gentamicina (25 mg/ml) a D-MEM.

Líquido de tinción celular: se preparó una mezcla líquida de Calceína-AM (16 mM) y Hoechst 33342 (40 mM) diluyendo una solución de Calceína-AM (reactivo de tinción citoplasmático, fabricado por Dojindo Laboratories) y una solución de Hoechst 33342 (reactivo de tinción nuclear, fabricado por Dojindo Laboratories) con D-MEM que contenía L-glutamina (2 mM), anfotericina B (2,5 mg/ml) y gentamicina (25 mg/ml).

Preparación de las células

Células TM-1 subcultivadas a 37°C en atmósfera de dióxido de carbono gas al 8% se trataron con una solución de tripsina/EDTA (0,05% tripsina y 0,53 mM de etilendiaminatetraacetato de tetrasodio) 24 horas antes de llevar a cabo un tratamiento con un medicamento como se describe más abajo y se sembraron en placas de cultivo de 96 pocillos. Se empleó el medio de cultivo 1 para el subcultivo de las células. El medio de cultivo 2 se empleó para el cultivo celular tras la siembra de las células en la placa.

Preparación de la solución del compuesto a ensayar

Se disolvió el compuesto a ensayar en DMSO, obteniéndose una solución 5 mM. Entonces, la solución resultante se diluyó con el medio de cultivo 2, preparándose una solución del compuesto de ensayo 200 mM.

Preparación de la solución del compuesto de control positivo

De Investigative Ophthalmology & Visual Science, 42, 137-144 (2001) se conoce que Y-27632, que un inhibidor de la Rho-quinasa, induce un cambio morfológico en las células de la malla trabecular. Por tanto, se empleó Y-27632 (producido según el método descrito en WO90/05723) como control positivo, y se disolvió en DMSO de la misma forma que el compuesto a ensayar, preparándose una solución 5 mM. Entonces, la solución resultante se diluyó con el medio de cultivo 2, obteniéndose una solución 200 mM del compuesto de control positivo.

Método de ensayo y de medida

1) A una placa de cultivo de 96 pocillos se adicionaron 95 ml ($1,5 \times 10^4$ células/ pocillo) de una solución de células TM-1 ajustada a una densidad celular de $1,6 \times 10^4$ células/ml.

2) se llevó a cabo la incubación a 37°C en atmósfera de dióxido de carbono gas al 8% durante 24 horas.

3) Se añadió una cantidad de 5 ml por pocillo de la solución del compuesto a ensayar o del control positivo (la concentración final del compuesto a ensayar o del control positivo era de 10 mM). Como control se empleó el medio de cultivo 2 conteniendo DMSO (4%), añadiéndose razón de 5 ml per pocillo.

4) Se llevó a cabo la incubación en atmósfera de dióxido de carbono gas al 8% durante 24 horas.

5) Se añadió el líquido de tinción celular a razón de 10 ml por pocillo.

6) Se incubó a 37°C en atmósfera de dióxido de carbono gas al 8% durante 1 hora para teñir las células.

7) Se adicionó una solución al 37% de formaldehído a razón de 10 ml por pocillo.

8) Se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora para fijar las células.

9) Se llevó a cabo un lavado con fosfato tamponado con salino.

10) Usando un lector Array Scan Vti HCS (fabricado por Cellomics), se capturaron imágenes de las células teñidas amplificadas 20 veces en 80 campos (10 campos x 8 pocillos) para cada grupo de adición del compuesto a ensayar.

11) se calculó el CSI para cada célula y se obtuvo el valor medio para cada grupo de adición del compuesto a ensayar.

Cálculo de la ecuación para CSI

El CSI se calculó mediante la siguiente ecuación:
 $CSI = 4\pi \times (\text{área celular} / (\text{perímetro celular})^2)$

Resultados

5 Como ejemplos de resultados del ensayo se muestran en la Tabla II los resultados de los valores de CSI de los compuestos ensayados respectivos (Compuesto nº 1-1, nº 1-7, nº 1-8, nº 1-18, nº 1-24, nº 1-34, nº 1-43, nº 1-56, nº 1-59, nº 1-71, nº 1-77, nº 1-82, nº 1-88, nº 1-103, nº 1-104, nº 2-2, Y-27632).

10

Tabla II

Control	0,694
Compuesto nº 1-1	0,527
Compuesto nº 1-7	0,523
Compuesto nº 1-8	0,548
Compuesto nº 1-18	0,519
Compuesto nº 1-24	0,509
Compuesto nº 1-34	0,516
Compuesto nº 1-43	0,522
Compuesto nº 1-56	0,422
Compuesto nº 1-59	0,500
Compuesto nº 1-71	0,481
Compuesto nº 1-77	0,515
Compuesto nº 1-82	0,507
Compuesto nº 1-88	0,539
Compuesto nº 1-103	0,496
Compuesto nº 1-104	0,505
Compuesto nº 2-2	0,555
Y-27632	0,627

3. Test de Evaluación del efecto de disminución de la presión intraocular

15 Para evaluar el efecto de la disminución de la presión intraocular de los compuestos de la invención, se llevó a cabo un ensayo de evaluación de la disminución de la presión intraocular por la administración intracameral de un medicamento en conejos blancos de Japón macho.

Preparación del líquido de administración de los compuestos a ensayar

20 Se disolvió el compuesto a ensayar en un suero salino fisiológico que contenía DMSO al 0,5%, obteniéndose el líquido de administración con el compuesto de ensayo a 1mM.

Método de ensayo y de medida

25 En cada ojo de los conejos blancos se instiló una gota ocular al 0,4% de clorhidrato de oxibuprocaina para la anestesia local y entonces se midió la presión intraocular mediante un tonómetro de aplanamiento. Posteriormente, mediante una jeringuilla equipada con una aguja de calibre 30, se administró vía intracameral el líquido de administración del compuesto de ensayo (20 µl) en cada ojo. Como control para el compuesto de ensayo se empleó la administración intracameral de 20 µl del vehículo (suero salino fisiológico al 0,5% de DMSO). Después de un
 30 cierto periodo de tiempo desde la administración del compuesto de ensayo o del vehículo, se instiló una gota de clorhidrato de oxibuprocaina al 0,4% para la anestesia local, midiéndose entonces la presión intraocular con un tonómetro de aplanamiento.

Cálculo de la ecuación de la tasa de reducción de la presión intraocular

35 Se evaluó el efecto de la disminución de la presión intraocular de cada compuesto de ensayo mediante el cálculo de la tasa de disminución de la presión intraocular. La tasa de disminución de la presión intraocular (%) se calculó mediante la siguiente ecuación:

Tasa de disminución de la P.I. (%) = $100 \times ((\text{Valor medio de la P.I. del grupo control}) - (\text{valor medio de la P.I. de cada grupo de administración del compuesto de ensayo})) / (\text{Valor medio de la P.I. del grupo control})$

Resultados y discusión

5 Como ejemplo de los resultados del ensayo, en la Tabla III se muestra la tasa de disminución de la presión intraocular de los respectivos grupos (un grupo consiste en 9 casos) 9 horas después de la administración de los compuestos de ensayo (Compuestos 1-43 y 1-82).

10

Tabla III

Compuesto de ensayo	Tasa de disminución de la presión intraocular
Compuesto nº 1-43	7
Compuesto nº 1-82	25

15

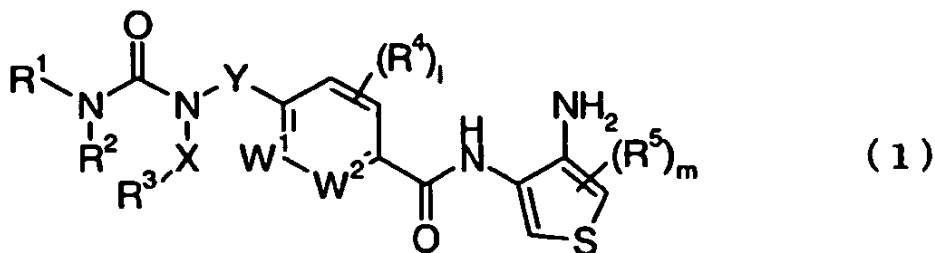
20

25

Como se observa en la Tabla I, los compuestos de la invención tiene una excelente actividad inhibidora de HDAC y se entiende que son útiles como agentes preventivos y/o terapéuticos en aquellas enfermedades donde se considera que un inhibidor de HDAC es útil en el tratamiento de, por ejemplo, cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades infecciosas, trastornos hematopoyéticos, fibrosis, trastornos cardiovasculares, enfermedades asociadas a la angiogénesis. Además, como se observa en la Tabla II, los compuestos de la invención tienen un excelente efecto de cambio morfológico celular sobre las células de la malla trabecular igual a o superior al de Y-27632, usado como control positivo (un CSI inferior indica un mayor cambio morfológico en la Tabla II). Además, como se observa en la Tabla III, los compuestos de la invención tienen un excelente efecto de disminución de la presión intraocular en modelos de ensayo animal. Así, lo presentes compuestos pueden utilizarse como agentes de disminución de la presión intraocular y se entiende que son útiles como agentes preventivos y/o terapéuticos en aquellas enfermedades asociadas a la circulación del humor acuoso y/o a la presión intraocular, en particular como agentes preventivos y/o terapéuticos para el glaucoma, la hipertensión ocular y similares.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la siguiente fórmula general (1) o una sal del mismo:

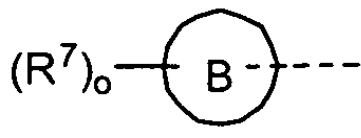


5 donde

R^1 y R^2 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, un grupo alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, un grupo alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente o un grupo representado por la fórmula general (2) siguiente:



R^3 representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquiloxi de 3 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, un grupo ariloxi que puede tener un sustituyente, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo donde el grupo alcoxi tiene de 1 a 8 átomos de carbono, que puede tener un sustituyente, $-NR^aR^b$ o un grupo representado por la siguiente fórmula general (3):



R^4 y R^5 , idénticos o diferentes, representan un átomo de halógeno, un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono;

R^6 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, un grupo arilo que puede tener un sustituyente, un grupo heterocíclico que puede tener un sustituyente, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, un grupo mercapto, un grupo alquilio de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, un grupo alquilcarbonilo donde el grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono, que puede tener un sustituyente, un grupo amino, un grupo nitro o un grupo ciano;

R^7 representa un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente;

R^a y R^b , iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente;

Anillo A: representa un hidrocarburo cíclico o un anillo heterocíclico;

Anillo B: representa un anillo heterocíclico que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre el grupo consistente en nitrógeno y oxígeno en su anillo;

X representa un grupo alquileo de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente;

Y representa un enlace simple o un grupo alquileo de 1 a 8 átomos de carbono;

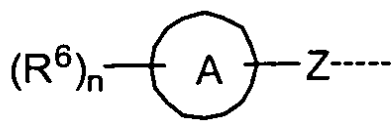
Z representa un enlace simple o un grupo alquileo de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente;

W^1 - W^2 , representa N-CH, CH-N o CH-CH; y

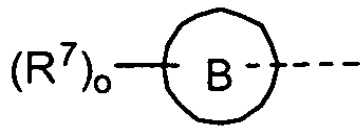
l, m, n y o, iguales o diferentes, representan 0, 1, 2 o 3.

2. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, caracterizado porque, en la fórmula general (1),

R^1 y R^2 , iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono que tiene un grupo alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono como sustituyente, un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono que tiene un grupo alcoxycarbonilo, donde el grupo alcoxi tiene de 1 a 8 átomos de carbono, como sustituyente, un grupo alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono o un grupo representado por la siguiente fórmula general (2);



R³ representa un grupo hidroxilo, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquiloxi de 3 a 8 átomos de carbono, ariloxi, carboxilo, alcocarbonilo donde el grupo alcoxi tiene de 1 a 8 átomos de carbono, -NR^aR^b o un grupo representado por la siguiente fórmula general (3);



R⁶ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono con un hidroxilo como sustituyente, un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono con un grupo alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono como sustituyente, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo hidroxilo, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, mercapto, alquiltio de 1 a 8 átomos de carbono, alquilcarbonilo donde el grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo amino, nitro o ciano;

R⁷ representa un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono;

R^a y R^b, iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

el anillo A representa un hidrocarburo cíclico o un anillo heterocíclico;

el anillo B representa un anillo heterocíclico con uno o más heteroátomos seleccionados de entre el grupo consistente en nitrógeno y oxígeno, en el anillo;

X representa un grupo alquileo de 1 a 8 átomos de carbono;

Y y Z, iguales o diferentes, representan un enlace simple o un grupo alquileo de 1 a 8 átomos de carbono;

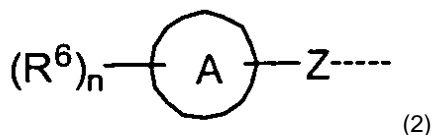
W¹-W² representa CH-N o CH-CH;

l y m representan 0; y

n y o, iguales o diferentes, representan 0, 1, 2 o 3.

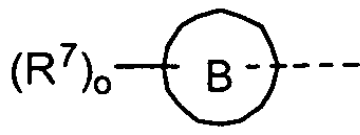
3. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque, en la fórmula general (1),

R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono con un grupo alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono como sustituyente, un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono con un grupo alcocarbonilo donde el grupo alcoxi tiene de 1 a 8 átomos de carbono como sustituyente, o un grupo representado por la siguiente fórmula general (2);



R² representa un átomo de hidrógeno;

R³ representa -NR^aR^b o un grupo representado por la siguiente fórmula general (3);



R⁶ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono con un hidroxilo como sustituyente, un grupo arilo, un grupo alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono o alquilcarbonilo donde el grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono;

R⁷ representa un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

R^a y R^b representan un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

el anillo A representa un hidrocarburo cíclico o un anillo heterocíclico;

el anillo B representa un anillo heterocíclico con uno o más heteroátomos seleccionados de entre el grupo consistente en nitrógeno y oxígeno, en el anillo;

X e Y representan un grupo alquileo de 1 a 8 átomos de carbono;

Z representa un enlace simple o un grupo alquileo de 1 a 8 átomos de carbono;

W¹-W² representa CH-N o CH-CH;

l y m representan 0;

n representa 0, 1 o 2; y

o representa 0 o 1.

4. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque, en la fórmula general (1), el anillo A representa ciclopentano, ciclohexano, benceno, indano, tiofeno, benzo[1,3]dioxol, 2,3-dihidro-1-benzofurano, tiazol, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina o piridina.
5. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 3, caracterizado porque, en la fórmula general (1), el anillo A representa ciclopentano, ciclohexano, benceno, indano, tiofeno, benzo[1,3]dioxol, 2,3-dihidro-1-benzofurano, tiazol, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina o piridina.
- 10 6. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque, en la fórmula general (1), el anillo B representa pirrolidina, piperazina o morfina.
7. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 3, caracterizado porque, en la fórmula general (1), el anillo B representa pirrolidina, piperazina o morfina.
- 15 8. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona de entre Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1-(2-dimetilaminoetil)ureidometil]piridin-2-carboxílico, N-(4-aminotiofen-3-yl)-4-[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureidometil]benzamida, Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(tiofen-3-il)ureidometil]piridin-2-carboxílico, Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-fenetilureidometil]piridin-2-carboxílico, Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(3-dimetilaminopropil)-3-(tiofen-3-il)ureidometil]piridin-2-carboxílico, Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-ciclopentil-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureidometil]piridin-2-carboxílico, Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-isopropilureidometil]piridin-2-carboxílico, Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-isopropil-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]ureidometil]piridin-2-carboxílico, Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-[4-(morfolin-4-il)butil]-3-fenetilureidometil]piridin-2-carboxílico, Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-ciclopentil-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]ureidometil]piridin-2-carboxílico, Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[2-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)etil]-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]ureidometil]piridin-2-carboxílico, Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-[4-(morfolin-4-il)butil]-3-propilureidometil]piridin-2-carboxílico, Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[3-etoxicarbonilmetil-1-[3-(morfolin-4-il)propil]ureidometil]piridin-2-carboxílico, Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(tiazol-2-il)ureidometil]piridin-2-carboxílico, y Amida de ácido N-(4-aminotiofen-3-il)-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-ureidometil]piridin-2-carboxílico.
- 20 9. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en el compuesto o una sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 25 10. Agente de disminución de la presión intraocular que comprende al menos un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en el compuesto o una sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 como un ingrediente activo.
- 30 11. Agente terapéutico y/o preventivo para una enfermedad asociada a la circulación del humor acuoso y/o a la presión intraocular que comprende al menos un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en el compuesto o una sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 como un ingrediente activo.
- 35 12. Al menos un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en el compuesto o una sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en un método de inhibición de la histona desacetilasa.
- 40 13. Al menos un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en el compuesto o una sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en un método para prevenir y/o tratar una enfermedad contra la cual se considera efectivo un inhibidor de la histona desacetilasa.
- 45 14. Al menos un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en el compuesto o una sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en un método de disminución de la presión intraocular.
- 50
- 55
- 60

15. Al menos un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en el compuesto o una sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en un método para prevenir y/o tratar una enfermedad asociada a la circulación del humor acuoso y/o a la presión intraocular.