

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 470 681**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2009** **E 09776906 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014** **EP 2307425**

54 Título: **Derivados de Imidazotiadiazol**

30 Prioridad:

29.07.2008 EP 08013574

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

24.06.2014

73 Titular/es:

MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es:

HOELZEMANN, GUENTER;
GREINER, HARTMUT;
ROSSIGNOL, EMILIE y
SWINNEN, DOMINIQUE

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 470 681 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de Imidazotiadiazol

Antecedentes de la invención

5 La invención tenía por objeto hallar nuevos compuestos con valiosas propiedades, en particular aquellas que se pueden utilizar para la preparación de medicamentos.

La presente invención hace referencia a compuestos y al uso de compuestos en los que la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señales por parte de las quinasas, en particular de los receptores de quinasas de TGF-beta, desempeña un papel, además de a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y al uso de los compuestos para el tratamiento de enfermedades inducidas por quinasas.

10 El factor de crecimiento transformante beta es el prototipo de la superfamilia TGF-beta, una familia de factores de crecimiento pleiotróficos altamente conservados, que llevan a cabo importantes funciones tanto durante el desarrollo embrionario, como también en el organismo adulto. En los mamíferos se han identificado tres isoformas de TGF-beta (TGF-beta 1, 2 y 3), siendo TGF-beta 1 la isoforma más frecuente (Kingsley (1994) Genes Dev 8:133-146). TGF-beta 3 se expresa, por ejemplo, sólo en células mesenquimales, mientras que el TGF-beta 1 se encuentra

15 en células mesenquimales y epiteliales. El TGF-beta se sintetiza como una preproteína y se libera en una forma inactiva en la matriz extracelular (Derynck (1985) Nature 316: 701-705; Bottinger (1996) PNAS 93: 5877-5882). Además de la prorrégión separada, a la que también se denomina péptido asociado a latencia (LAP, por sus siglas en inglés) y que queda asociada con la región madura, una de las 4 isoformas de las proteínas de unión a TGF-beta latente (LTBP 1-4) puede también unirse a TGF-beta (Gentry (1988) Mol Cell Biol 8: 4162-4168, Munger (1997) Kinsey Int 51: 1376-1382). La activación del complejo inactivo que es necesaria para el desarrollo de la acción biológica del TGF-beta aún no se ha aclarado completamente. Sin embargo, es sin duda alguna necesario un procesamiento proteolítico, por ejemplo mediante plasmina, transglutaminasa plasmática o trombospondina (Munger (1997) Kinsey Int 51: 1376-1382). El ligando activado TGF-beta actúa de mediador en su acción biológica a través

20 de tres receptores TGF-beta en la membrana, los receptores de tipo I y de tipo II de expresión ubicua y los receptores de tipo III betaglicano y endogлина, siendo el último expresado únicamente en células endoteliales (Gougos (1990) J Biol Chem 264: 8361-8364, Loeps-Casillas (1994) J Cell Biol 124:557-568). Ambos receptores TGF-beta del tipo III carecen de un dominio quinasa intracelular que facilita la transmisión de señales a la célula. Debido a que los receptores TGF-beta de tipo III se unen con gran afinidad a las tres isoformas TGF-beta, y también a que el receptor TGF-beta de tipo II posee una gran afinidad por los ligandos unidos al receptor de tipo III, se cree que la función biológica consiste en la regulación de la disponibilidad de los ligandos para los receptores

25 TGF-beta de tipo I y de tipo II (Lastres (1996) J Cell Biol 133:1109-1121; Lopes-Casillas (1993) Cell 73: 1435-1344). Los receptores de tipo I y de tipo II estrechamente relacionados estructuralmente, poseen un dominio serina/treonina quinasa, que es responsable de la transmisión de señales, en la región citoplasmática. El receptor TGF-beta de tipo II se une al TGF-beta, tras lo cual el receptor TGF-beta de tipo I es reclutado para este complejo

30 de transmisión de señales. El dominio serina/treonina quinasa del receptor de tipo II es constitutivamente activo y puede fosforilar radicales de serilo en este complejo en el así llamado dominio GS del receptor de tipo I. Esta fosforilación activa la quinasa del receptor de tipo I, que ahora es por sí mismo capaz de fosforilar los mediadores de señales intracelulares, las proteínas SMAD, y de ese modo inicia la transmisión de señales intracelulares (resumido en Derynck (1997) Biochim Biophys Acta 1333: F105-F150).

40 Las proteínas de la familia SMAD sirven como sustratos para todas las quinasas receptoras de la familia de TGF-beta. Hasta ahora se han identificado 8 proteínas SMAD, las cuales pueden ser divididas en 3 grupos: (1) las SMAD asociadas a receptores (R-SMAD) son sustratos directos de las quinasas receptoras de TGF-beta (SMAD1, 2, 3, 5, 8); (2) Las co-SMAD, que se asocian con los R-Smad durante la cascada de señales (SMAD4); y (3) las SMAD inhibitoras (SMAD6, 7), las cuales inhiben la actividad de las proteínas SMAD mencionadas con anterioridad. De las diferentes R-SMAD, las SMAD2 y SMAD3 son los mediadores de señales específicos de TGF-beta. En la cascada

45 de señales TGF-beta, las SMAD2/SMAD3 son por tanto fosforiladas por el receptor TGF-beta del tipo I, lo que les permite asociarse con SMAD4. El complejo de SMAD2/SMAD3 y SMAD4 resultante se puede translocar ahora en el núcleo celular, donde puede iniciar la transcripción de los genes regulados por TGF-beta directamente o a través de otras proteínas (resumido en Itoh (2000) Eur J Biochem 267: 6954-6967; Shi (2003) Cell 113: 685-700).

50 El espectro de las funciones de TGF-beta es muy amplio y depende del tipo celular y del estado de diferenciación (Roberts (1990) Handbook of Experimental Pharmacology: 419-472). Las funciones celulares que se encuentran influenciadas por TGF-beta incluyen: apoptosis, proliferación, diferenciación, movilidad y adhesión celular. Por consiguiente, el TGF-beta desempeña un papel importante en una variedad muy amplia de procesos biológicos. Durante el desarrollo embrionario, se expresa en sitios de morfogénesis y en particular en áreas con interacción

55 epitelial-mesenquimal, en las que induce importantes procesos de diferenciación (Pelton (1991) J Cell Biol 115:1091-1105). El TGF-beta realiza también una función clave también en la autorrenovación y mantenimiento de un estado no diferenciado de células madre (Mishra (2005) Science 310: 68-71). Además, el TGF-beta también lleva a cabo importantes funciones en la regulación del sistema inmune. En general ejerce una acción inmunosupresora,

ya que inhibe, entre otros, la proliferación de linfocitos y restringe la actividad de macrófagos tisulares. El TGF-beta permite de este modo que las reacciones inflamatorias disminuyan nuevamente y por tanto ayuda a evitar reacciones inmunológicas excesivas (Bogdan (1993) *Ann NY Acad Sci* 685: 713-739, resumido en Letterio (1998) *Annu Rev Immunol* 16: 137-161). Otra función del TGF-beta es la regulación de la proliferación celular. El TGF-beta inhibe el crecimiento de células de origen endotelial, epitelial y hematopoyético, pero promueve el crecimiento de células de origen mesenquimal (Tucker (1984) *Science* 226:705-707, Shipley (1986) *Cancer Res* 46:2068-2071, Shipley (1985) *PNAS* 82: 4147-4151). Otra función importante del TGF-beta es la regulación de la adhesión celular y las interacciones célula-célula. El TGF-beta promueve la formación de la matriz extracelular mediante la inducción de proteínas de la matriz extracelular, tales como, por ejemplo, fibronectina y colágeno. Además, TGF-beta reduce la expresión de metaloproteasas degradantes de la matriz e inhibidores de las metaloproteasas (Roberts (1990) *Ann NY Acad Sci* 580: 225-232; Igotz (1986) *J Biol Chem* 261: 4337-4345; Overall (1989) *J Biol Chem* 264: 1860-1869; Edwards (1987) *EMBO J* 6: 1899-1904).

El amplio espectro de acción de TGF-beta implica que TGF-beta juega un papel importante en muchas situaciones fisiológicas, tales como la curación de heridas, y en procesos patológicos, tales como el cáncer y la fibrosis.

TGF-beta es uno de los factores de crecimiento clave en la curación de heridas (resumido en O'Kane (1997) *Int J Biochem Cell Biol* 29: 79-89). Durante la fase de granulación, se libera TGF-beta de los trombocitos en el sitio de la lesión. El TGF-beta regula entonces su propia producción de macrófagos e induce la secreción de otros factores de crecimiento, por ejemplo por parte de monocitos. Las funciones más importantes durante la curación de las heridas incluyen la estimulación de la quimiotaxis de células inflamatorias, la síntesis de la matriz extracelular y la regulación de la proliferación, diferenciación y expresión génica de todos los tipos celulares importantes implicados en el proceso de curación de heridas.

Bajo condiciones patológicas, estos efectos mediados por TGF-beta, en particular la regulación de la producción de la matriz extracelular (ECM), pueden dar como resultado fibrosis o cicatrices en la piel (Border (1994) *N Engl J Med* 331:1286-1292).

Para las enfermedades fibróticas, nefropatía diabética y glomerulonefritis, se ha demostrado que el TGF-beta promueve la hipertrofia de las células renales y la acumulación patógena de la matriz extracelular. La interrupción de la vía de señalización de TGF-beta mediante tratamiento con anticuerpos anti-TGF-beta evita la expansión de la matriz mesangial, una reducción progresiva de la función renal y reduce lesiones establecidas de la glomerulopatía diabética en animales con diabetes (Border (1990) 346:371-374, Yu (2004) *Kindney Int* 66: 1774-1784, Fukasawah (2004) *Kindney Int* 65: 63-74, Sharma (1996) *Diabetes* 45:522-530).

El TGF-beta también juega un papel importante en la fibrosis hepática. La activación de las células estelares hepáticas, esencial para el desarrollo de la fibrosis hepática, para proporcionar miofibroblastos, el productor principal de la matriz extracelular en el transcurso del desarrollo de una cirrosis hepática, es estimulada por TGF-beta. Se ha mostrado igualmente aquí que la interrupción de la vía de señalización de TGF-beta reduce la fibrosis en modelos experimentales (Yata (2002) *Hepatology* 35:1022-1030; Arias (2003) *BMC Gastroenterol* 3:29).

TGF-beta también adopta una función clave en la formación del cáncer (resumido en Derynck (2001) *Nature Genetics*: 29: 117-129; Elliott (2005) *J Clin Onc* 23: 2078-2093). En estadios tempranos del desarrollo del cáncer, TGF-beta actúa contra la formación del cáncer. Esta acción supresora de tumores se basa, principalmente, en la capacidad del TGF-beta de inhibir la división de las células epiteliales. En contraste, el TGF-beta promueve el crecimiento del cáncer y la formación de metástasis en estadios tumorales tardíos. Esto puede atribuirse al hecho de que la mayoría de los tumores epiteliales desarrollan resistencia a la acción inhibitoria del crecimiento de TGF-beta, y a que TGF-beta soporta al mismo tiempo el crecimiento de las células cancerígenas a través de otros mecanismos. Estos mecanismos incluyen la estimulación de la angiogénesis, la acción inmunosupresora, que apoya a las células tumorales a evadir la función de control del sistema inmune (inmunovigilancia), y la estimulación de la invasividad y la formación de metástasis. La formación de un fenotipo invasivo de las células tumorales es un requisito previo principal para la formación de metástasis. TGF-beta promueve este proceso a través de su capacidad de regular la adhesión celular, la motilidad y la formación de la matriz extracelular. Además, TGF-beta induce la transición de un fenotipo epitelial de la célula al fenotipo mesenquimático invasivo (del inglés epithelial mesenchymal transition = EMT). El importante papel que juega el TGF-beta en la estimulación del crecimiento del cáncer, se encuentra también demostrado mediante investigaciones que muestran una correlación entre una fuerte expresión de TGF-beta y un mal pronóstico. Se hallaron elevados niveles de TGF-beta, entre otros, en pacientes con cáncer de próstata, de mama, de intestino y de pulmón (Wikstrom (1998) *Prostate* 37: 19-29; Hasegawa (2001) *Cancer* 91: 964-971; Friedman (1995), *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 4:549-54).

Debido a las acciones estimulantes del cáncer de TGF-beta descritas anteriormente, la inhibición de la vía de señalización de TGF-beta, por ejemplo a través de la inhibición del receptor TGF-beta de tipo I, es un posible concepto terapéutico. Se ha mostrado en numerosos ensayos preclínicos que la interrupción de la vía de señalización del TGF-beta inhibe de hecho el crecimiento del cáncer. Por tanto, el tratamiento con el receptor TGF-beta de tipo II soluble reduce la formación de metástasis en ratones transgénicos que, con el transcurso del tiempo,

desarrollan cáncer de mama invasivo (Muraoka (2002) *J Clin Invest* 109: 1551-1559, Yang (2002) *J Clin Invest* 109: 1607-1615).

5 Las líneas celulares tumorales que expresan un receptor defectuoso de TGF-beta de tipo II muestran un menor crecimiento tumoral y la metastásico (Oft (1998) *Curr Biol* 8: 1243-1252, McEachern (2001) *Int J Cancer* 91:76-82, Yin (1999) *J Clin Invest* 103: 197-206).

10 Las condiciones "caracterizadas por una actividad aumentada de TGF-β" incluyen aquellas en las que la síntesis de TGF-β se estimula de manera que el TGF-β está presente en niveles elevados, o en las que la proteína latente de TGF-β se activa de modo no deseado o se convierte en la proteína activa de TGF-β, o en las que los receptores de TGF-β son aumentados de manera regulada, o en las que la proteína de TGF-β presenta una unión elevada a células o a la matriz extracelular en la localización de la enfermedad. Por tanto, en cada caso, "actividad aumentada" hace referencia a cualquier condición en la que la actividad biológica de TGF-β es indeseablemente alta, independientemente de la causa.

Una serie de enfermedades han sido asociadas con la sobre-producción de TGF-β1.

15 Los inhibidores de la vía de señalización intracelular de TGF-β son tratamientos de utilidad para enfermedades fibroproliferativas. De manera específica, las enfermedades fibroproliferativas incluyen trastornos renales asociados con una actividad no regulada de TGF-β, y fibrosis excesiva que incluye glomerulonefritis (GN), tal como GN proliferativa mesangial, GN inmune y GN semilunar. Otras condiciones renales incluyen nefropatía diabética, fibrosis intersticial renal, fibrosis renal en pacientes trasplantados que reciben ciclosporina, y nefropatía asociada a VIH. Los trastornos vasculares por colágeno incluyen esclerosis sistémica progresiva, polimiositis, esclerodermia, dermatomiositis, fascitis eosinófila, morfea o aquellos trastornos asociados con la presencia del síndrome de Raynaud. Las fibrosis pulmonares que son el resultado de una excesiva actividad de TGF-β incluyen el síndrome del distrés respiratorio del adulto, fibrosis pulmonar idiopática y fibrosis pulmonar intersticial, asociada a menudo con trastornos autoinmunes, tales como lupus eritematoso sistémico y esclerodermia, contacto químico o alergias. Otro trastorno autoinmune asociado con características fibroproliferativas es la artritis reumatoide.

25 Las enfermedades oculares con una condición fibroproliferativa incluyen la cirugía de fijación de la retina que acompaña una vitreorretinopatía proliferativa, la extracción de cataratas con implantación de lente intraocular y la operación de drenaje post-glaucoma, están asociadas a una sobreproducción de TGF-β1.

30 Las enfermedades fibróticas asociadas a una sobreproducción de TGF-β1 se pueden dividir en condiciones crónicas, tales como fibrosis de riñón, pulmonar y de hígado, y en condiciones más agudas, tales como cicatrización dérmica y reestenosis (Chamberlain, *J. Cardiovascular Drug Reviews*, 19 (4): 329-344). La síntesis y la secreción de TGF-β1 por parte de las células tumorales puede también conducir a la inmunosupresión, tal como se observa en pacientes con tumores cerebrales o de mama agresivos (Arteaga, et al. (1993) *J. Clin. Invest.* 92: 2569-2576). El transcurso de la infección por *Leishmania* en ratones se ve drásticamente modificado por TGF-β1 (Barral-Netto, et al. (1992) *Science* 257: 545-547). El TGF-β1 empeoró la enfermedad, mientras que los anticuerpos de TGF-β1 detuvieron el avance de la enfermedad en ratones genéticamente susceptibles. Los ratones genéticamente resistentes se volvieron susceptibles a la infección por *Leishmania* al administrarles TGF-β1.

40 Los profundos efectos de TGF-β1 sobre el depósito de la matriz extracelular han sido analizados (Rocco y Ziyadeh (1991) en *Contemporary Issues in Nephrology* v. 23, Hormones, autocoids and the kidney, ed. Jay Stein, Churchill Livingstone, Nueva York, pág. 391-410; Roberts, et al. (1988) *Rec. Prog. Hormone Res.* 44: 157-197), e incluyen la estimulación de la síntesis y la inhibición de la degradación de los componentes de la matriz extracelular. Ya que las propiedades de la estructura y la filtración del glomérulo son determinadas en gran parte por la composición de la matriz extracelular del mesangio y la membrana glomerular, no resulta sorprendente que TGF-β1 ejerza profundos efectos sobre el riñón. La acumulación de la matriz mesangial en la glomerulonefritis proliferativa (Border, et al., (1990) *Kidney Int.* 37: 689-695) y la nefropatía diabética (Mauer et al. (1984) *J. Clin. Invest.* 74: 1143-1155) son características patológicas claras y dominantes de las enfermedades. Los niveles de TGF-β1 son elevados en la glomeruloesclerosis diabética en humanos (neuropatía avanzada) (Yamamoto, et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90: 1814-1818). El TGF-β1 es un importante mediador en la génesis de la fibrosis renal en una serie de modelos animales (Phan, et al. (1990) *Kidney Int.* 37:426; Okuda, et al. (1990) *J. Clin. Invest.* 86: 453). La supresión de la glomerulonefritis inducida experimentalmente en ratas ha sido demostrada mediante antisuero contra TGF-β1 (Border, et al. (1990) *Nature* 346: 371), y mediante una proteína de la matriz extracelular, decorina, que se puede unir a TGF-β1 (Border, et al. (1992) *Nature* 360: 361-363).

55 Demasiada cantidad de TGF-β1 lleva a la formación de tejido cicatricial dérmico. Se ha mostrado que la neutralización de anti-cuerpos de TGF-β1 inyectados en los bordes de heridas en proceso de curación en ratas, inhibe la cicatrización sin interferir en tasa de curación de las heridas o la resistencia a la tracción de la herida (Shah, et al. (1992) *Lancet* 339: 213-214). Al mismo tiempo, se obtuvo una angiogénesis reducida, una cantidad reducida de macrófagos y monocitos en la herida y una cantidad reducida del depósito de fibras de colágeno desorganizadas en el tejido cicatricial.

TGF- β 1 puede ser un factor en el engrosamiento progresivo de la pared arterial que es el resultado de la proliferación de las células de la musculatura lisa y el depósito de la matriz extracelular en la arteria después de una angioplastia con balón. El diámetro de la arteria con reaparición de estenosis puede verse reducido en un 90% por este engrosamiento, y puesto que la mayor parte de la reducción del diámetro se debe a la matriz extracelular más que a los cuerpos de las células de la musculatura lisa, puede ser posible abrir estos vasos hasta un 50%, simplemente reduciendo el depósito excesivo de la matriz extracelular. En arterias de cerdo no dañadas, transfectadas in vivo con un gen de TGF- β 1, la expresión génica del TGF- β 1 estaba asociada tanto a la síntesis de la matriz extracelular, como a la hiperplasia (Nabel, et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci USA 90: 10759-10763). La hiperplasia inducida por TGF- β 1 no era tan extensa como aquella inducida por PDGF-BB, pero la matriz extracelular era más extensa en los transfectantes de TGF- β 1. No se asoció depósito alguno de la matriz extracelular con hiperplasia inducida por FGF-1 (una forma segregada de FGF) en este modelo de transferencia genética en cerdo (Nabel (1993) Nature 362: 844-846).

Existen diversos tipos de cánceres en los que el TGF- β 1 producido por el tumor puede ser nocivo. Las células de cáncer de próstata MATLyLu de rata (Steiner y Barrack (1992) Mol. Endocrinol 6: 15-25) y las células de cáncer de mama MCF-7 en humanos (Arteaga, et al. (1993) Cell Growth and Differ. 4: 193-201) se volvieron más tumorigénicas y metastásicas después de la transfección con un vector que expresaba el TGF- β 1 de ratón. El TGF- β 1 ha sido asociado con la angiogénesis, metástasis y un mal pronóstico en el cáncer de próstata en humanos y en el cáncer gástrico avanzado (Wikstrom et al. (1998) Prostate 37: 19-29; Saito et al. (1999) Cancer 86: 1455-1462). En el cáncer de mama, un mal pronóstico está asociado a un TGF- β elevado (Dickson, et al. (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84: 837-841; Kasid, et al. (1987) Cancer Res. 47: 5733-5738; Daly, et al. (1990) J. Cell Biochem. 43: 199-211; Barrett-Lee, et al. (1990) Br. J. Cancer 61: 612-617; King, et al (1989) J. Steroid Biochem. 34: 133-138; Welch, et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci USA 87: 7678-7682; Walker, et al. (1992) Eur. J. Cancer 238: 641-644), y la inducción de TGF- β 1 mediante tratamiento con tamoxifeno (Butta, et al. (1992) Cancer Res. 52: 4261-4264) ha sido asociado con el fracaso del tratamiento con tamoxifeno en el cáncer de mama (Thompson, et al. (1991) Br. J. Cancer 63: 609-614). Los anticuerpos anti-TGF- β 1 inhiben el crecimiento de las células MDA-231 de cáncer de mama humano en ratones atímicos (Arteaga, et al. (1993) J. Clin. Invest. 92: 2569-2576), un tratamiento que está correlacionado con un aumento de la actividad en las células asesinas naturales del bazo. Las células CHO transfectadas con TGF- β 1 latente, mostraron asimismo una actividad reducida de las NK y un aumento del crecimiento tumoral en ratones desnudos (Wallick, et al. (1990) J. Exp. Med. 172: 1777-1784). Por tanto, el TGF- β segregado por tumores de mama puede ocasionar una inmunosupresión endocrina. Se ha mostrado que elevadas concentraciones plasmáticas de TGF- β 1 indican un mal pronóstico para pacientes con cáncer de mama avanzado (Anscher, et al. (1993) N. Engl. J. Med. 328: 1592-1598). Los pacientes con una elevada circulación de TGF- β antes de la quimioterapia en altas dosis y un trasplante autólogo de la médula ósea tienen un alto riesgo de una afección venooclusiva hepática (15-50% de todos los pacientes con una tasa de mortalidad de hasta el 50%) y una neumonitis intersticial idiopática (40-60% de todos los pacientes). La implicación de estos resultados es 1) que se pueden utilizar elevados niveles en plasma de TGF- β 1 para identificar pacientes en riesgo, y 2) que una reducción del TGF- β 1 podría disminuir la morbilidad y la mortalidad de estos tratamientos comunes para pacientes con cáncer de mama.

Muchas células malignas segregan el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), un potente inmunosupresor, lo que sugiere que la producción de TGF- β puede representar un significativo mecanismo de escape de los tumores de la vigilancia inmunológica del huésped. El establecimiento de una subpoblación leucocítica con una vía de señalización de TGF- β interrumpida en el huésped portador del tumor, ofrece un medio potencial para la inmunoterapia del cáncer. Un modelo animal transgénico con vía de señalización de TGF- β interrumpida en linfocitos T es capaz de erradicar un tumor de linfoma habitualmente letal que sobreexpresa TGF- β , EL4 (Gorelik y Flavell, (2001) Nature Medicine 7(10): 1118-1122).

La disminución de forma regulada de la secreción de TGF- β en células tumorales da como resultado la restauración de la inmunogenicidad en el huésped, mientras que la insensibilidad al TGF- β de las células T da como resultado diferenciación y autoinmunidad aceleradas, cuyos elementos pueden ser necesarios para combatir tumores que expresan autoantígenos en un huésped tolerado. Los efectos inmunosupresores del TGF- β también han estado implicados en una subpoblación de pacientes con VIH con una respuesta inmune menor a la que se predecía en base al conteo de sus linfocitos T CD4/CD8 (Garba, et al., J. Immunology (2002) 168: 2247-2254). Un anticuerpo que neutraliza el TGF- β fue capaz de revertir el efecto en un cultivo, lo que indica que los inhibidores de las vías de señalización de TGF- β pueden ser de utilidad para revertir la inmunosupresión presente en este subconjunto de pacientes con VIH.

Durante las etapas más tempranas de la carcinogénesis, el TGF- β 1 puede actuar como un potente supresor tumoral y puede actuar de mediador en las acciones de algunos agentes quimiopreventivos. Sin embargo, en cierto punto durante el desarrollo y la progresión de neoplasmas malignos, las células tumorales parecen escapar de la inhibición del crecimiento dependiente de TGF- β , paralelamente a la aparición de TGF- β bioactivo en el microambiente. El doble papel de supresión tumoral/estimulación tumoral del TGF- β se mostró más claramente en un sistema transgénico que sobreexpresa el TGF- β en queratinocitos. Mientras que los transgénicos se mostraron más resistentes a la formación de lesiones cutáneas benignas, la tasa de la conversión metastásica en los transgénicos

se elevó drásticamente (Cui, et al. (1996) Cell 86(4): 531-42). La producción de TGF- β 1 por células malignas en tumores primarios parece aumentar con las etapas de avance de la progresión tumoral. Algunos estudios en muchos de los tipos de cáncer epitelial más graves sugieren que la producción aumentada de TGF- β por parte del cáncer en humanos ocurre como un evento relativamente tardío durante la progresión del tumor. Además, este TGF- β asociado al tumor proporciona una ventaja selectiva a las células tumorales y promueve la progresión tumoral. Los efectos del TGF- β 1 sobre las interacciones célula/célula y célula/estroma dan como resultado una mayor propensión a la invasión y a la metástasis.

El TGF- β asociado a tumores puede permitir que las células tumorales escapen del control inmunológico, ya que es un potente inhibidor de la expansión clonal de linfocitos activados. También se ha mostrado que el TGF- β inhibe la producción de la angiostatina. Las modalidades de terapia contra el cáncer, tales como la radioterapia y la quimioterapia, inducen la producción de TGF- β activado en el tumor, seleccionando de ese modo el crecimiento de células malignas que son resistentes a las acciones inhibitorias del crecimiento por TGF- β . Así, estos tratamientos anticáncer aumentan el riesgo y aceleran el desarrollo de tumores con un crecimiento y capacidad invasiva aumentados. En esta situación, los agentes dirigidos a la transducción de señales mediada por TGF- β podrían ser una estrategia terapéutica muy eficaz. Se ha mostrado que la resistencia de las células tumorales al TGF- β invalida muchos de los efectos citotóxicos de la radioterapia y quimioterapia, y la activación de TGF- β dependiente del tratamiento en el estroma puede incluso llegar a ser perjudicial, ya que puede hacer que el microambiente sea más conductor frente a la progresión tumoral y contribuya al daño del tejido, lo que conduce a la fibrosis. Es probable que el desarrollo de inhibidores de la transducción de señales de TGF- β beneficie el tratamiento del cáncer avanzado, solo y en combinación con otras terapias.

Los compuestos son apropiados para el tratamiento del cáncer y otros estados patológicos influenciados por TGF- β , inhibiendo el TGF- β en un paciente con necesidad de ello mediante la administración al paciente de dicho(s) compuesto(s). El TGF- β también sería de utilidad contra la aterosclerosis (T. A. McCaffrey: TGF- β s and TGF- β Receptors in Atherosclerosis: Cytokine and Growth Factor Reviews 2000, 11, 103-114) y enfermedad de Alzheimer (Masliah, E.; Ho, G.; Wyss-Coray, T.: Functional Role of TGF- β in Alzheimer's Disease Microvascular Injury: Lessons from Transgenic Mice: Neurochemistry International 2001, 39, 393-400) Disease Microvascular Injury: Lessons from Transgenic Mice: Neurochemistry International 2001, 39, 393-400).

Otro mecanismo bioquímico clave de la transducción de señales implica la fosforilación reversible de residuos de tirosina en las proteínas. El estado de fosforilación de una proteína puede afectar su conformación y/o actividad enzimática, así como su localización celular. El estado de fosforilación de una proteína es modificado a través de las acciones recíprocas de las proteínas tirosina quinasas (PTK) y proteínas tirosina fosfatasas (PTP) en diversos residuos específicos de tirosina.

Las proteínas tirosina quinasas comprenden una gran familia de receptores transmembrana y enzimas intracelulares con múltiples dominios funcionales. La unión de ligandos transduce alostéricamente una señal a través de la membrana celular, donde la porción citoplasmática de las PTK inicia una cascada de interacciones moleculares que disemina la señal por toda la célula y hacia el interior del núcleo. Muchos receptores proteínas tirosina quinasas receptoras (RPTK), tales como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), sufren oligomerización tras la unión al ligando, y los receptores se autofosforilan (mediante autofosforilación o transfosforilación) sobre residuos específicos de tirosina en las porciones citoplasmáticas del receptor. Las proteínas tirosina quinasas citoplasmáticas (CPTK), tales como las quinasas Janus (por ejemplo, JAK1, JAK2, TYK2) y las quinasas Src (por ejemplo, src, lck, fyn), están asociadas con receptores para las citocinas (por ejemplo, IL-2, IL-3, IL-6, eritropoyetina) e interferones y receptores de antígenos. Estos receptores también sufren oligomerización y tienen residuos de tirosina que se fosforilan durante la activación, pero los polipéptidos del receptor en sí mismos no poseen actividad de quinasas.

Al igual que las PTK, las proteínas tirosina fosfatasas (PTP) comprenden una familia de enzimas transmembrana y citoplasmáticas que poseen al menos un dominio catalítico de aproximadamente 230 aminoácidos que contiene un sitio activo altamente conservado con un motivo consenso. Los sustratos de las PTP pueden ser las PTK que poseen residuos de fosfotirosina o los sustratos de PTK.

Los niveles de fosforilación de tirosina requeridos para el crecimiento celular normal y la diferenciación en cualquier momento se alcanzan mediante la acción coordinada de las PTK y las PTP. Dependiendo del contexto celular, estos dos tipos de enzimas pueden antagonizar o cooperar entre sí durante la transducción de las señales. Un desequilibrio entre estas enzimas puede perjudicar las funciones celulares normales conduciendo a trastornos metabólicos y transformación celular.

También es bien sabido, por ejemplo, que la sobreexpresión de las PTK, tales como HER2, puede jugar un papel decisivo en el desarrollo del cáncer y que los anticuerpos capaces de bloquear la actividad de esta enzima pueden anular el crecimiento tumoral. Se ha demostrado que el bloqueo de la capacidad de transducción de señales de las tirosina quinasas tales como Flk-1 y el receptor PDGF bloquea el crecimiento tumoral en modelos animales.

Se ha observado que los compuestos de acuerdo a la invención y las sales de los mismos tienen propiedades farmacológicas muy valiosas, a la vez que son bien tolerados. En particular, muestran propiedades inhibitorias de quinasas de receptor I TGF- β .

5 Los compuestos según la invención muestran, preferentemente, una actividad biológica ventajosa que es fácilmente demostrable en ensayos basados en enzimas, por ejemplo ensayos tal como los descritos en el presente documento. En tales ensayos basados en enzimas, los compuestos según la invención preferiblemente muestran y causan un efecto inhibitor, que habitualmente se documenta mediante valores de IC50 en un rango adecuado, preferiblemente en el rango micromolar y más preferiblemente en el rango nanomolar.

10 Tal como se analiza en la presente patente, estas vías de señalización son relevantes para diversas enfermedades. Por consiguiente, los compuestos según la invención son útiles para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que dependen de dichas vías de señalización a través de la interacción con una o más de dichas vías de señalización. La presente, por lo tanto, invención hace referencia a compuestos según la invención como promotores o inhibidores, preferiblemente como inhibidores, de las vías de señalización descritas en la presente patente. Por lo tanto, la invención hace referencia preferiblemente a los compuestos según la invención como
15 promotores o inhibidores, preferiblemente como inhibidores, de la vía de señalización de TGF- β .

La presente invención además hace referencia al uso de uno o más de los compuestos de acuerdo con la invención en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, preferiblemente de las enfermedades descritas en la presente patente, que son causadas, mediadas y/o propagadas por una actividad de TGF- β aumentada.

20 La presente invención, por lo tanto, hace referencia a los compuestos según la invención como medicamentos y/o principios activos de medicamentos en el tratamiento y/o la profilaxis de dichas enfermedades, y al uso de los compuestos según la invención para la preparación de un producto farmacéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de dichas enfermedades, así como a un método para el tratamiento de dichas enfermedades que comprende la administración de uno o más de los compuestos de acuerdo con la invención a un paciente en necesidad de una administración de este tipo.

25 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie mamífera, por ejemplo una especie de primates, particularmente humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, felinos, etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de una enfermedad en humanos.

30 La susceptibilidad de una célula en particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede ser determinada por medio de pruebas in vitro. Normalmente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto según la invención en varias concentraciones durante un periodo de tiempo que sea suficiente para permitir que los ingredientes activos induzcan la muerte celular o inhiban la migración, de manera usual entre aproximadamente una hora y una semana. Una prueba in vitro puede realizarse utilizando células cultivadas procedentes de una muestra de biopsia. A continuación se cuentan las células viables que quedan después del tratamiento.

35 La dosis varía dependiendo del compuesto específico utilizado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Una dosis terapéutica es, normalmente, suficiente para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido diana, a la vez que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento continúa generalmente hasta que se haya producido una reducción considerable, por ejemplo, una reducción de al menos un 50% aproximadamente en la carga celular, y puede ser continuado hasta que ya no se detecten más células no deseadas
40 en el organismo.

Para la identificación de una vía de transducción de señalización y para la detección de las interacciones entre las diversas vías de transducción de señalización, diversos científicos han desarrollado modelos o sistemas de modelos adecuados, por ejemplo, modelos de cultivos celulares (por ejemplo, Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo, White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para la
45 determinación de ciertas etapas en la cascada de transducción de señales pueden utilizarse compuestos interactivos para modular la señal (por ejemplo, Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos según la invención también pueden ser utilizados como reactivos para el ensayo de vías de transducción de señales dependientes de quinasas en animales y/o modelos de cultivos celulares o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

50 La medición de la actividad de las quinasas es una técnica bien conocida por el experto en el arte. En la literatura se describen sistemas de ensayo genéricos para la determinación de la actividad de las quinasas utilizando sustratos, por ejemplo, histona (por ejemplo, Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o la proteína mielínica básica (por ejemplo, Campos-González, R. y Glenney, Jr., J. R. 1992, J. Biol., Chem. 267, página 14535).

Existen diversos sistemas de ensayos para la identificación de inhibidores de quinasas. En los ensayos de proximidad con centelleo (por ejemplo, Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) o en los ensayos en placa flash, se mide la fosforilación radiactiva de una proteína o péptido como sustrato con γ ATP. En presencia de un compuesto inhibidor, se detecta una señal radiactiva disminuida o bien no se detecta señal alguna. Además, son útiles, como procedimientos de ensayo las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en tiempo homogéneo (HTR-FRET), y las tecnologías de polarización de la fluorescencia (FP) (por ejemplo Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214). Otros métodos de ensayo no radiactivos basados en ELISA utilizan fosfo-anticuerpos específicos (fosfo-ABs). El fosfo-AB se une únicamente a un sustrato fosforilado. Esta unión puede ser detectada mediante quimioluminiscencia utilizando un anticuerpo secundario anti-oveja conjugado con peroxidasa.

ARTE PREVIO

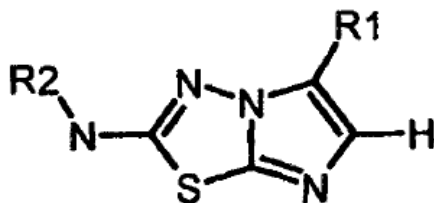
Se conocen derivados de triazol como inhibidores de TGF-beta y se revelan en el documento WO 2007/079820.

El documento WO 2003/032916 describe moduladores de organoazufre de tirosina fosfatasa y su uso en el tratamiento de enfermedades que responden a la inhibición de fosfatasa. Los compuestos pueden estar basados en un grupo estructural ("scaffold") de imidazotiadiazol que está sustituido por diversos radicales definidos en términos de grupos de Markush. Sin embargo, el grupo estructural carece de una función amina.

La patente WO 2004/078110 revela derivados de heteroarilo bicíclico que tienen un radical imidazolilo. Se ejemplifican Imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazoles con un patrón de sustitución de grupos piridilo y heteroarilo o arilo. Los compuestos son inhibidores de la vía de señalización del factor de crecimiento transformante β . Son de utilidad en el tratamiento de diversas enfermedades relacionadas con el TGF incluyendo, por ejemplo, el cáncer y las enfermedades fibróticas.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención hace referencia a los compuestos según la reivindicación 1, que están comprendidos en la fórmula (I)



(I)

25 en donde

R^1 es carboarilo mono- o bicíclico no sustituido, o heteroarilo mono- o bicíclico no sustituido que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, cada uno de los cuales puede estar sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo de A, Hal, $-\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^3$, $-\text{CO}-\text{R}^3$, $-\text{CO}-\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^3)_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^3\text{R}^3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ y $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$;

R^2 es A' o Cyc;

30 R^3 significa independientemente uno del otro en R^1 , A' y Cyc: H, A, -OH, -OA, acilo o carboarilo opcionalmente sustituido;

Het¹ significa independientemente uno del otro en R^1 y A': heterociclo mono- o bicíclico saturado, insaturado o aromático que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, opcionalmente sustituido por =O;

35 A significa independientemente uno del otro en R^1 y R^3 : alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH_2 no adyacentes pueden estar reemplazados por N y/o NH, y/o además, 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal, -OH, morfolina y/o amino; y

A' significa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por Cyc, $-\text{OR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)_2$, Het¹ y carboarilo opcionalmente sustituido;

Cyc significa independientemente uno del otro en R^2 , R^3 y A': cicloalquilo que tiene 3-7 átomos de C, que puede estar sustituido con $-OR^3$, $-NR^3R^3$ o $-N(R^3)_2$;

Hal significa independientemente uno del otro en R^1 y A: F, Cl, Br o I; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

5 y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

En el significado de la presente invención, el compuesto se define por incluir los derivados, solvatos, profármacos, tautómeros, enantiómeros, racematos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones.

10 Por el término "derivados farmacéuticamente aceptables" se entienden, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención, y también los así llamados compuestos pro-fármacos.

Por el término "solvatos" de los compuestos se entienden aducciones de moléculas de disolventes inertes a los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcóxidos.

15 Por el término "profármaco" se entienden los compuestos según la invención que han sido modificados, por ejemplo, mediante grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, y que se dividen rápidamente en el organismo para formar los compuestos efectivos de acuerdo con la invención. Éstos también incluyen derivados poliméricos biodegradables de los compuestos de acuerdo con la invención, tal como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995). Es igualmente posible que los compuestos de la invención estén en forma de cualquier profármaco deseado tales como, por ejemplo, ésteres, carbonatos, carbamatos, ureas, amidas o fosfatos, en cuyos casos la forma biológicamente activa en realidad se libera sólo a través del metabolismo. Cualquier compuesto que se puede convertir in vivo para proporcionar el agente bioactivo (es decir, compuestos de la invención) es un profármaco dentro del alcance y el espíritu de la invención. Diversas formas de profármacos son bien conocidas en el arte y se encuentran descritas (por ejemplo, Wermut CG et al., Chapter 31: 671-696, The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press 1996; Bundgaard H, Design of Prodrugs, Elsevier 1985; Bundgaard H, Chapter 5: 131-191, A Textbook of Drug Design and Development, Harwood Academic Publishers 1991). Dichas referencias se incorporan en la presente a modo de referencia. Se sabe además que las sustancias químicas se convierten en el cuerpo en metabolitos que también pueden producir, si fuera adecuado, el efecto biológico deseado - en algunas circunstancias incluso de forma más pronunciada. Todo compuesto biológicamente activo que se convirtió in vivo por el metabolismo de cualquiera de los compuestos de la invención es un metabolito dentro del alcance y el espíritu de la invención.

Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sus isómeros de enlace doble como isómeros E o Z "puros", o en forma de mezclas de estos isómeros de enlace doble. Siempre que sea posible, los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de los tautómeros, tales como tautómeros de ceto-enol.

35 Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, ya sea en mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono. En consecuencia, pueden existir en forma de sus racematos, en forma de los enantiómeros y/o diastereómeros puros o en forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereómeros. Las mezclas pueden tener cualquier relación de mezcla deseada de los estereoisómeros.

40 Así, por ejemplo, los compuestos de la invención que tienen uno o más centros de quiralidad y que se producen como racematos o como mezclas diastereoméricas se pueden fraccionar mediante métodos conocidos per se en sus isómeros ópticamente puros, es decir, enantiómeros o diastereómeros. La separación de los compuestos de la invención puede tener lugar por separación en columna en fases quirales o no quirales, o por recristalización de un disolvente opcionalmente ópticamente activo o con el uso de un ácido o una base ópticamente activos o por derivación con un reactivo ópticamente activo tal como, por ejemplo, un alcohol ópticamente activo y la posterior eliminación del radical.

La invención también hace referencia al uso de mezclas de los compuestos según la invención, por ejemplo, mezclas de dos diastereoisómeros, por ejemplo en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. Éstas son de forma particularmente preferible mezclas de compuestos estereoisoméricos.

50 La nomenclatura usada en la presente memoria para definir compuestos, en especial los compuestos de acuerdo con la invención, se basa en general en las reglas de la organización IUPAC para compuestos químicos y, en especial, compuestos orgánicos. Los términos indicados para explicar los compuestos anteriores de la invención siempre tienen, a menos que se indique de otro modo en la descripción o en las reivindicaciones, los siguientes

significados:

El término "no sustituido" significa que el correspondiente radical, grupo o fracción no tiene sustituyentes.

El término "sustituido" significa que el correspondiente radical, grupo o fracción tiene uno o más sustituyentes. Cuando un radical tiene una pluralidad de sustituyentes y se especifica una selección de diversos sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan de modo independiente entre sí y no necesitan ser idénticos. Incluso si un radical tiene una pluralidad de un sustituyente específicamente designado (por ejemplo, R^3R^3), la expresión de tal sustituyente puede diferir entre sí (por ejemplo, A y H). Así, si radicales individuales aparecen una cantidad de veces dentro de un compuesto, los radicales adoptan los significados indicados, independientemente uno del otro.

Los términos "alquilo", "A" o "A'", así como otros grupos que tienen el prefijo "alq" a los fines de esta invención, hacen referencia a radicales hidrocarburos saturados o insaturados acíclicos que pueden ser de cadena ramificada o de cadena lineal y que tienen preferiblemente 1 a 10 átomos de carbono, es decir, alcanilos C_1-C_{10} , alquenilos C_2-C_{10} y alquinilos C_2-C_{10} . Los alquenilos tienen al menos un enlace doble C-C, y los alquinilos al menos un enlace triple C-C. Los alquinilos también pueden tener, adicionalmente, al menos un enlace doble C-C. Ejemplos de radicales alquilo adecuados son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, ter-pentilo, 2- o 3-metil-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo, isohexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-icosanilo, n-docosanilo, etilenilo (vinilo), propenilo ($-CH_2CH=CH_2$; $-CH=CH-CH_3$, $-C(=CH_2)-CH_3$), butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, octadienilo, octadecenilo, octadec-9-enilo, icosenilo, icos-11-enilo, (Z)-icos-11-enilo, docosnulo, docos-13-enilo, (Z)-docos-13-enilo, etinilo, propinilo ($-CH_2-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$), butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo y octinilo.

En un modo de realización preferida de la invención, "A" significa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH_2 no adyacentes pueden estar reemplazados por N y/o NH, y/o además, 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal, -OH, morfina y/o amino. En un modo de realización de mayor preferencia, el "A" preferido antes mencionado, se sustituye tal como se ha definido con anterioridad. Es especialmente preferido el alquilo C_{1-4} . Un radical alquilo C_{1-4} es, por ejemplo, un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o ter-butilo.

En otro modo de realización preferido de la invención, "A'" significa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por Cyc, $-OR^3$, $-NR^3R^3$, $-N(R^3)_2$, Het¹ y carboarilo opcionalmente sustituido. En un modo de realización de mayor preferencia, el "A'" preferido antes mencionado, se sustituye tal como se ha definido con anterioridad.

Los términos "cicloalquilo" o "cyc" para los fines de la presente invención hacen referencia a grupos/radicales hidrocarbonados cíclicos no aromáticos saturados y parcialmente insaturados, que tiene 1 a 3 anillos que contienen 3 a 20, preferiblemente 3 a 12, más preferiblemente 3 a 9 átomos de carbono. El radical cicloalquilo también puede ser parte de un sistema bi- o policíclico donde, por ejemplo, el radical cicloalquilo esté fusionado con un radical arilo, heteroarilo o heterociclilo tal como se define en la presente patente, mediante cualquier miembro del anillo posible y deseado. La unión a los compuestos de la fórmula general (I) se puede efectuar a través de cualquier miembro posible del anillo del radical cicloalquilo. Ejemplos de radicales cicloalquilo apropiados son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo y ciclooctadienilo.

En un modo de realización preferido de la invención, "cyc" significa cicloalquilo que tiene 3-7 átomos de C, que puede estar sustituido con $-OR^3$, $-NR^3R^3$ o $-N(R^3)_2$. En un modo de realización de mayor preferencia, el "cyc" preferido antes mencionado está sustituido tal como se ha definido con anterioridad. Se prefieren en especial cicloalquilo C_3-C_7 y cicloalquilo C_4-C_7 . Un radical cicloalquilo C_4-C_7 es, por ejemplo, un ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Los términos "heterociclo", "heterociclilo" o "Het¹" para los fines de esta invención hacen referencia a un sistema mono- o policíclico de 3 a 20, preferiblemente 5 ó 6 a 14 átomos de anillo que comprenden átomos de carbono y 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, que son idénticos o diferentes, en particular nitrógeno, oxígeno y/o azufre. El sistema cíclico puede estar saturado, mono- o poliinsaturado, pero no puede ser aromático. En el caso de un sistema cíclico que consiste en al menos dos anillos, los anillos pueden estar fusionados o espiro o conectados de otro modo. Estos radicales "heterociclilo" pueden estar ligados a través de cualquier miembro del anillo. El término "heterociclilo" también incluye sistemas en los que el heterociclo es parte de un sistema bi- o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, tal como donde el heterociclo se fusiona con un grupo "arilo", "cicloalquilo", "heteroarilo" o "heterociclilo" tal como se define en la presente patente a través de cualquier miembro del anillo deseado y posible del radical heterociclilo. La unión con los compuestos de la fórmula general (I) se puede efectuar a través de cualquier miembro del anillo posible del radical heterociclilo. Ejemplos de radicales "heterociclilo" adecuados son pirrolidinilo, tiapirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxapiperazinilo, oxapiperidinilo, oxadiazolilo, tetrahidrofurilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, tetrahidrotiofenilo, dihidropirranilo.

En un modo de realización preferido de la invención, "Het¹" significa heterociclo mono- o bicíclico saturado, insaturado o aromático que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, opcionalmente sustituido con =O, más preferiblemente, heterociclo monocíclico saturado que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, con máxima preferencia, morfolinilo, tetrahidropirano, imidazolidinilo o dioxol opcionalmente sustituidos. En un modo de realización de elevada preferencia, el "Het¹" preferido antes mencionado está sustituido tal como se ha definido con anterioridad.

En otro modo de realización preferido de la invención, "Het¹" significa heterociclo monocíclico aromático que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, más preferiblemente, heterociclo monocíclico aromático que tiene 1 a 2 átomos de N, O y/o S, con máxima preferencia, furanilo, tienilo y/o piridilo opcionalmente sustituido.

El término "arilo" o "carboarilo" para los fines de esta invención hace referencia a sistemas hidrocarbonados aromáticos mono- o policíclicos que tienen 3 a 14, preferiblemente 5 a 14, más preferiblemente, 6 a 10 átomos de carbono. El término "arilo" también incluye sistemas en los que el ciclo aromático es parte de un sistema bi- o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como donde el ciclo aromático se fusiona con un grupo "arilo", "cicloalquilo", "heteroarilo" o "heterociclilo" tal como se ha definido en la presente patente a través de cualquier miembro del anillo deseado y posible del radical arilo. La unión con los compuestos de la fórmula general (I) se puede efectuar a través de cualquier miembro del anillo posible del radical arilo. Ejemplos de los radicales "arilo" adecuados son fenilo, bifenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo y antraceno, pero de igual manera indanilo, indenilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo.

Los "carboarilos" preferidos de la invención son fenilo, naftilo y bifenilo, más preferiblemente fenilo.

El "carboarilo" se define como "Ar", por ejemplo, que significa fenilo, naftilo o bifenilo estando opcionalmente mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por sustituyentes seleccionados del grupo de A, Hal, -CN, -(CH₂)_nOR³, -COA, -CHO, -CO-NR³(CH₂)_nOR³, -CO-NR³(CH₂)_pN(R³)₂, -CO-N(R³)₂, -(CH₂)_nNR³-COA, -(CH₂)_nNR³-SO₂A, -(CH₂)_nN(R³)₂ y -SO₂N(R³)₂.

En otro modo de realización preferido de la invención, el "carboarilo" se define como "Ar¹", que significa fenilo estando opcionalmente mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por sustituyentes seleccionados del grupo de -OR³, -(CH₂)_nNR³, -(CH₂)_nN(R³)₂ y acilo.

En un modo de realización de mayor preferencia, los "Ar" y/o "Ar¹" antes mencionados se sustituyen tal como se ha definido con anterioridad.

El término "heteroarilo" o "Het", para los fines de esta invención, hacen referencia a un radical de hidrocarburo aromático mono- o policíclico de 3 a 15, preferiblemente de 5 a 14, más preferiblemente, de 5, 6 ó 7 miembros que comprende al menos 1, de ser apropiado también 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, preferiblemente nitrógeno, oxígeno y/o azufre, donde los heteroátomos son idénticos o diferentes. La cantidad de átomos de nitrógeno es preferentemente 0, 1, 2 ó 3 y la de átomos de oxígeno y de azufre es independientemente 0 ó 1. El término "heteroarilo" también incluye sistemas en los que el ciclo aromático es parte de un sistema bi- o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, tal como en el que el ciclo aromático se fusiona con un grupo "arilo", "cicloalquilo", "heteroarilo" o "heterociclilo" tal como se define en la presente patente a través de cualquier miembro del anillo deseado y posible del radical heteroarilo. La unión a los compuestos de la fórmula general (I) se puede efectuar a través de cualquier miembro del anillo posible del radical heteroarilo. Ejemplos de "heteroarilo" adecuado son pirrolilo, tienilo, furilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, ftalazinilo, indazolilo, indolizínilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pteridinilo, carbazolilo, fenazínilo, fenoxazínilo, fenotiazínilo y acridinilo.

Se prefiere que "Het" represente tienilo, tiofenilo, piridilo o pirazolilo, que pueden estar mono- o disustituidos por sustituyentes seleccionados del grupo de A, Hal, -OR³, -O(CH₂)_pN(R³)₂ y -NR³(CH₂)_pHet¹. En un modo de realización de mayor preferencia, el "Het" antes mencionado está sustituido tal como se ha definido con anterioridad.

Los términos "alquilocicloalquilo", "cicloalquilalquilo", "alquilheterociclilo", "heterocicilalquilo", "alquilarilo", "arilalquilo", "alquilheteroarilo" y "heteroarilalquilo" significan que alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo son cada uno tal como se han definido con anterioridad, y el radical cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está unido a los compuestos de la fórmula general (I) por medio de un radical alquilo, preferiblemente radical alquilo C₁-C₈, más preferiblemente, radical alquilo C₁-C₄.

El término "alquiloxi" o "alcoxi" hace referencia a un radical alquilo de acuerdo con la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de la fórmula general (I) es a través del átomo de oxígeno. Ejemplos son metoxi, etoxi y n-propiloxi, propoxi e isopropoxi. Se prefiere "alquiloxi-C₁-C₄" que tiene la cantidad indicada de átomos de carbono.

El término "cicloalquiloxi" o "cicloalcoxi" hace referencia a un radical cicloalquilo de acuerdo con la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión con los compuestos de la fórmula general (I) es a través del átomo de oxígeno. Ejemplos son ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi. Se prefiere "cicloalquiloxi C₃-C₉" que tiene la cantidad indicada de átomos de carbono.

- 5 El término "heterocicliloxi" hace referencia a un radical heterociclilo de acuerdo con la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión con los compuestos de la fórmula general (I) es a través de un átomo de oxígeno. Ejemplos son pirrolidiniloxi, tiapirrolidiniloxi, piperidiniloxi y piperaziniloxi.

- 10 El término "ariloxi" hace referencia a un radical arilo de acuerdo con la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión los compuestos de la fórmula general (I) es a través del átomo de oxígeno. Ejemplos son feniloxi, 2-naftiloxi, 1-naftiloxi, bifeniloxi e indaniloxi. Se prefiere el feniloxi.

El término "heteroariloxi" hace referencia a un radical heteroarilo de acuerdo con la definición anterior que está unido con un átomo de oxígeno. La unión con los compuestos de la fórmula general (I) es a través del átomo de oxígeno. Ejemplos son pirroliloxi, tieniloxi, furiloxi, imidazoliloxi y tiazoliloxi.

- 15 El término "acilo" para los fines de esta invención hace referencia a radicales que se forman por corte de un grupo hidroxilo de ácidos. La unión a los compuestos de la fórmula general (I) es a través del átomo de C del carbonilo. Ejemplos preferidos son -CO-R, -SO₂-R y -PO(OR)₂, más preferiblemente, -SO₂-R.

- 20 El término "halógeno", "átomo de halógeno", "sustituyente de halógeno" o "Hal" para los fines de esta invención hace referencia a uno o, siempre que sea adecuado, a una pluralidad de átomos de flúor (F, fluoro), bromo (Br, bromo), cloro (Cl, cloro) o yodo (I, yodo). Las designaciones "dihalógeno", "trihalógeno" y "perhalógeno" hacen referencia respectivamente a dos, tres y cuatro sustituyentes, donde cada sustituyente puede estar seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo. "Halógeno" significa preferiblemente un átomo de flúor, cloro o bromo. Se prefieren más el flúor y el cloro, cuando los halógenos están sustituidos en un grupo alquilo (haloalquilo) o alcoxi (por ejemplo, CF₃ y CF₃O).

El término "hidroxilo" significa un grupo -OH.

- 25 Según la reivindicación 1 de la presente invención, se proporcionan derivados de imidazotiadiazol de la fórmula (I), en donde

R¹ es Ar;

R² es A, -(CH₂)_n-Cyc, -(CH₂)_pOR³, -(CH₂)_pOAr¹, -(CH₂)_pAr¹ o -(CH₂)_pHet¹;

R³ es H o A;

- 30 Ar¹ significa fenilo no sustituido, que puede estar mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OR³, -(CH₂)_nNR³R³, -(CH₂)_nN(R³)₂ y acilo;

Het¹ significa heterociclo saturado, insaturado o aromático, mono- o bicíclico que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, opcionalmente sustituido por =O;

- 35 A significa independientemente uno del otro en R² y R³: alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH₂ no adyacentes pueden ser reemplazados por N y/oNH;

Cyc significa cicloalquilo que tiene 3-7 átomos, que puede estar sustituido por -OR³, -NR³R³ o -N(R³)₂;

Hal significa F, Cl, Br o I;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

p es 1, 2, 3 o 4; y

- 40 Ar es fenilo, que está mono-, di-, o tri- sustituido por los sustituyentes seleccionados del grupo de A, -OA, -(CH₂)_nOH y -NR³CH₃, más preferiblemente seleccionados del grupo de -CH₃, -OCH₃, -OH, -CH₂OH y -NR₃(CH₃)₂;

y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

En otro modo de realización de mayor preferencia de la presente invención, se proporcionan derivados de imidazotiadiazol de la fórmula (I), en donde

5 Ar es fenilo, que está mono-, di- o trisustituido por sustituyentes seleccionados del grupo de A, -OA, -OH y -COA, preferiblemente trimetoxifenilo o dimetilhidroxifenilo, más preferiblemente 3,4,5-trimetoxifenilo o 3,5-dimetil-4-hidroxifenilo.

En otro modo de realización de la presente invención de mayor preferencia, se proporcionan derivados de imidazotiadiazol de la fórmula (I), en donde

Ar¹ es fenilo no sustituido, que puede estar mono- o disustituido por sustituyentes seleccionados del grupo de -OA, -N(R³)₂ y -SO₂-N(R³)₂.

10 En otro modo de realización de la presente invención de mayor preferencia, se proporcionan derivados de imidazotiadiazol de la fórmula (I), en donde

R² es alquilo no ramificado que tiene 1-4 átomos de C, que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de ciclopropilo, metoxi, fenoxi, hidroxilo, morfolina, tetrahidropirano, imidazolidin-2-ona, furanilo, tienilo, piridilo y Ar¹ seleccionados preferiblemente del grupo de furanilo, piridilo y Ar¹.

15 En un modo de realización de la presente invención de máxima preferencia, se proporcionan derivados de imidazotiadiazol de la fórmula (I), en donde

R² es metilo o etilo, cada uno de los cuales está sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo de furanilo, piridilo y aminosulfonilfenilo, sustituidos preferiblemente por furanilmetilo, piridiletilo o aminosulfonilfenilo, más preferiblemente sustituidos por 3-furanilmetilo, 2-piridiletilo, 4-piridiletilo o 1-(4-aminosulfonil)-feniletilo.

20 En un modo de realización de la presente invención de gran preferencia, se proporcionan imidazotiadiazoles de la fórmula (I) y los modos de realización anteriores, que se seleccionan del grupo de:

4-{2-[5-(3,4,5-Trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}-bencensulfonamida;

4-{2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-2,6-dimetil-fenol;

(2-Piridin-2-il-etil)-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;

25 Tiofen-2-ilmetil-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;

4-{2-[5-(3-Acetil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}-bencensulfonamida;

(2-Piridin-4-il-etil)-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;

(2-Morfolin-4-il-etil)-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;

4-[5-(3,4,5-Trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-ciclohexanol;

30 Piridin-3-ilmetil-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;

1-{3-[2-(2-Piridin-4-il-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-etanona;

2-Metoxi-4-{2-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenol;

3-[5-(3,4,5-Trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-propan-1-ol;

1-{3-[2-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-etanona;

35 (2-Fenoxi-etil)-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;

(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina; e

Isobutil-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina.

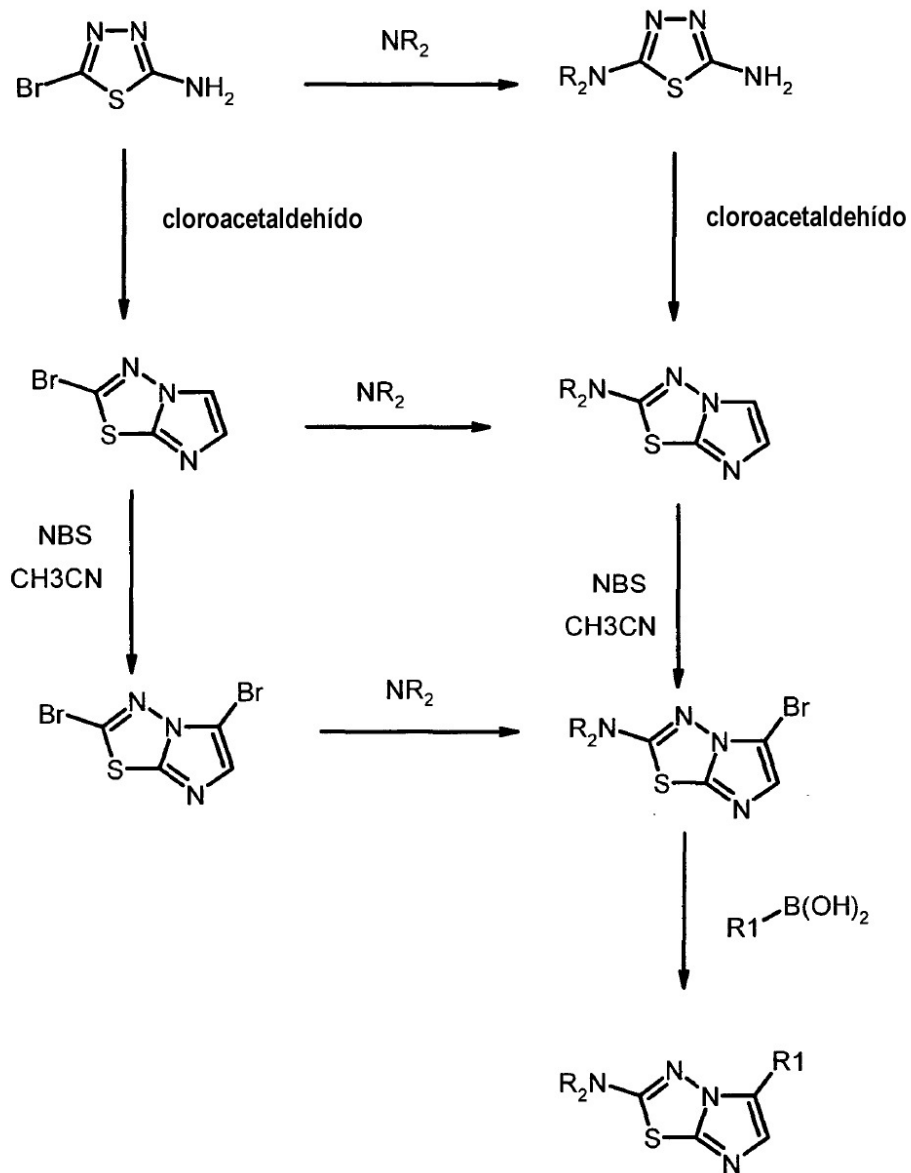
En otro modo de realización de la presente invención de gran preferencia, se proporciona el compuesto 4-{2-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}-bencensulfonamida como imidazotiadiazol de acuerdo con la fórmula (I) y los modos de realización anteriores.

5 Los derivados de imidazotiadiazol de acuerdo con la fórmula (I) y los materiales de partida para su preparación, respectivamente, se producen mediante métodos conocidos per se, tal como se describen en la literatura (por ejemplo, en las obras estándar, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), es decir, bajo condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También se puede hacer uso de las variantes en sí conocidas, pero que no se mencionan en la presente patente en mayor detalle. Si se desea, los materiales de partida también pueden formarse in situ
10 dejándolos en un estado no aislado en la mezcla de reacción cruda, sino convirtiéndolos inmediatamente en el compuesto según la invención. Por otro lado, es posible llevar a cabo la reacción paso a paso.

La reacción se lleva a cabo en general en un disolvente inerte. Dependiendo de las condiciones utilizadas, el tiempo de reacción se encuentra entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción está entre aproximadamente 15 °C y 150 °C, normalmente entre 30 °C y 130 °C, de forma particularmente preferente, entre 60 °C y 120 °C.

15 Los disolventes inertes apropiados son, por ejemplo, hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter-butanol; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres tales como etilenglicolmonometil o monoetiléter, éter de etilenglicol dimetilo (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona;
20 amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro, tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos disolventes. Se da particular preferencia al 1-butanol.

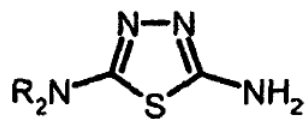
En mayor detalle, los derivados de imidazotiadiazol de la fórmula (I) son accesibles a través de la siguiente vía:



Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden obtener preferentemente haciendo reaccionar 5-bromo-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina con un compuesto de la fórmula NR^2 en la etapa de reacción inicial, segunda o tercera.

5 En consecuencia, la presente invención también hace referencia a un proceso para preparar compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 7 que comprende las etapas de:

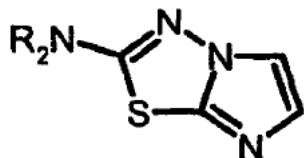
(a) hacer reaccionar 5-bromo-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina con un compuesto de la fórmula NR^2 para producir un compuesto de la fórmula (II)



(II)

en donde R^2 tiene el significado según se define en la reivindicación 7,

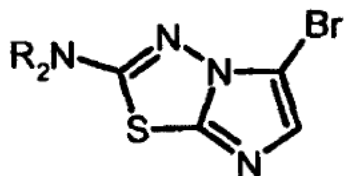
(b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (II) con cloroacetaldehído para producir un compuesto de la fórmula (III)



(III)

en donde R² tiene el significado según se define en la reivindicación 7,

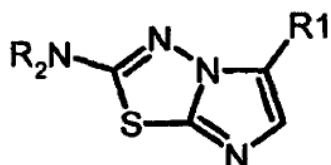
5 (c) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (III) con NBS en acetonitrilo para obtener un compuesto de la fórmula (IV)



(IV)

en donde R² tiene el significado según se define en la reivindicación 7, y

10 (d) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula R¹-B(OH)₂ para obtener un compuesto de la fórmula (I)



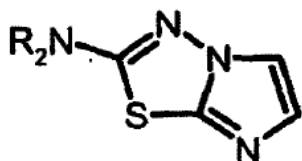
(I)

en donde R¹ y R² tiene el significado según se define en la reivindicación 7,

o

15 (a) hacer reaccionar 5-bromo-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina con cloroacetaldehído para obtener 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol,

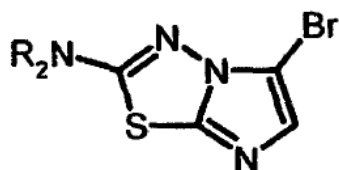
(b) hacer reaccionar 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol con un compuesto de la fórmula formula NR² para obtener un compuesto de la fórmula (III)



(III)

en donde R² tiene el significado según se define en la reivindicación 7,

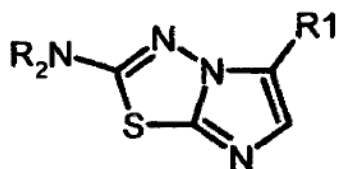
(c) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (III) con NBS en acetonitrilo para obtener un compuesto de la fórmula (IV)



(IV)

en donde R² tiene el significado según se define en la reivindicación 7, y

5 (d) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula R¹-B(OH)₂ para obtener un compuesto de la fórmula (I)



(I)

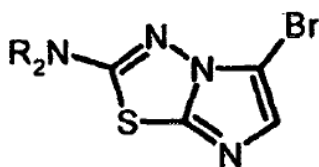
en donde R¹ y R² tiene el significado según se define en la reivindicación 7,

o

10 (a) hacer reaccionar 5-bromo-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina con cloroacetaldehído para obtener 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol,

(b) hacer reaccionar 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol con NBS en acetonitrilo para obtener 2,5-dibromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol,

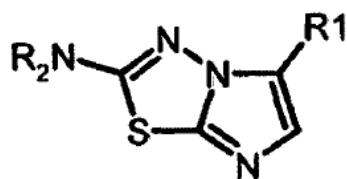
15 (c) hacer reaccionar 2,5-dibromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol con un compuesto de la fórmula NR² para obtener un compuesto de la fórmula (IV)



(IV)

en donde R² tiene el significado según se define en la reivindicación 7, y

(d) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula R¹-B(OH)₂ para obtener un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en donde R¹ y R² tiene el significado según se define en la reivindicación 7,

y/o

(e) convertir una base o un ácido del compuesto de la fórmula (I) en una de sus sales.

5 En detalle, el radical de bromo de 5-bromo-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina, 2-bromo-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol o 2,5-dibromo-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol está sustituido con el compuesto de la fórmula NR², introduciendo de ese modo el radical R² de elección. La sustitución se puede llevar a cabo en la etapa (a) (comp. primera alternativa del proceso de preparación de acuerdo con la invención), en la etapa (b) (comp. segunda alternativa del proceso de preparación de acuerdo con la invención) o en la etapa (c) (comp. tercera alternativa del proceso de preparación de acuerdo con la invención). La reacción de cierre del anillo con cloroacetaldehído se puede llevar a cabo antes de la reacción de sustitución que corresponde a la etapa (a) en la segunda y la tercera alternativa del proceso de preparación de acuerdo con la invención, o después de la reacción de sustitución que corresponde a la etapa (b) en la primera alternativa del proceso de preparación de acuerdo con la invención. De modo similar, la reacción de bromación con NBS en acetonitrilo se puede llevar a cabo antes de la reacción de sustitución, que corresponde a la etapa (b) en la tercera alternativa del proceso de preparación de acuerdo con la invención, o después de la reacción de sustitución, que corresponde a la etapa (c) en la primera y la segunda alternativa del proceso de preparación de acuerdo con la invención. La etapa (d) se lleva a cabo de manera idéntica en todas las alternativas del proceso de preparación de acuerdo con la invención e implica la introducción del radical R¹ de interés por acoplamiento cruzado de Suzuki con un compuesto de la fórmula R¹-B(OH)₂.

20 En la etapa final (e), se proporciona opcionalmente una sal del compuesto de acuerdo con la fórmula (I). Dichos compuestos de acuerdo con la invención se pueden utilizar en su forma no salina final. Por otra parte, la presente invención comprende también el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diversos ácidos y bases orgánicas e inorgánicas, mediante procedimientos conocidos en el arte. Las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención se preparan en su gran mayoría mediante métodos convencionales. Si el compuesto de acuerdo con la invención contiene un grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para obtener la correspondiente sal por adición de bases. Bases de este tipo son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo, tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metal alcalino, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de acuerdo con la invención también están incluidas. En el caso de determinados compuestos de acuerdo con la invención, se forman sales por adición de ácidos tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y las correspondientes sales de los mismos, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil- y monoarilsulfonatos, tales como etansulfonato, toluensulfonato y bencensulfonato y otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen los siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrógenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido mónico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrógenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una limitación.

Además, las sales básicas de los compuestos según la invención incluyen sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, de hierro (III), de hierro (II), de litio, de magnesio, de manganeso (III), de manganeso (II), de potasio, de sodio y de cinc, pero esto no pretende representar una limitación. Entre las sales anteriormente mencionadas se da

preferencia al amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Las sales de los compuestos según la invención que se derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), pero esto no pretende representar ninguna limitación.

Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos con nitrógeno, usando agentes tales como halogenuros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; dialquil (C₁-C₄)-sulfatos, por ejemplo dimetil-, dietil- y diamilsulfato; halogenuros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como halogenuros de aril-alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con sales de este tipo pueden prepararse compuestos según la invención solubles tanto en agua como en aceite.

Las sales farmacéuticas preferidas mencionadas anteriormente incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, pero esto no pretende representar ninguna limitación. Las sales por adición de ácidos de compuestos de acuerdo con la invención se preparan poniendo en contacto la forma básica libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, causando la formación de sal de manera convencional. La base libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base libre de manera convencional. Las formas de bases libres difieren en cierto sentido de sus correspondientes formas salinas en cuanto a determinadas propiedades físicas, tal como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, a los fines de la invención, las sales corresponden a sus correspondientes formas básicas libres.

Tal como se ha mencionado, las sales por adición de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Son aminas orgánicas preferidas N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales por adición de bases de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, causando la formación de la sal de manera convencional. El ácido libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando el ácido libre de manera convencional. Las formas ácidas libres difieren en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, tal como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus formas ácidas libres respectivas.

Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención comprende también sales múltiples. Las formas salinas múltiples típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, pero esto no pretende representar ninguna limitación.

En cuanto a lo expresado anteriormente, puede verse que por las expresiones "sal farmacéuticamente aceptable" y "sal fisiológicamente aceptable", que se usan en la presente memoria de manera indistinta, en el presente contexto se entiende un principio activo que comprende un compuesto de acuerdo con la invención en forma de una de sus sales, en particular si esta forma salina le confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del principio activo u otra forma salina del principio activo utilizada con anterioridad. La forma salina farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar por primera vez a este principio activo una propiedad farmacocinética deseada que antes no poseía, e incluso puede tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este principio activo respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

También es objeto de la presente invención el uso de compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables para inhibir quinasas. El término "inhibición" significa cualquier reducción de la actividad de las quinasas, que se basa en la acción de los compuestos específicos de la invención capaces de interactuar con la quinasa diana, de tal manera que hace posible el reconocimiento, la unión y el bloqueo. Los compuestos se caracterizan por dicha afinidad elevada con al menos una quinasa, lo que asegura una unión fiable y preferentemente un bloqueo completo de la actividad de quinasas. De manera más preferible, las sustancias son mono-específicas a fin de garantizar un reconocimiento exclusivo y dirigido con la única quinasa diana elegida. En el contexto de la presente invención, el término "reconocimiento" –sin estar limitado al mismo– hace referencia a cualquier tipo de interacción entre las sustancias específicas y la diana, en particular enlace o asociación covalente o no covalente, tales como un enlace covalente, interacciones hidrofóbicas/hidrofílicas, fuerzas de Van der Waals,

5 pares de iones, enlaces hidrógeno, interacciones de ligando-receptor, y similares. Tal asociación también puede comprender la presencia de otras moléculas tales como péptidos, proteínas o secuencias de nucleótidos. La presente interacción de receptor/ligando se caracteriza por una alta afinidad, alta selectividad y mínima o incluso ninguna reactividad cruzada con otras moléculas diana para excluir impactos no saludables y nocivos en el sujeto tratado.

10 En un modo de realización de la invención, las quinasas pertenecen al grupo de las tirosina quinasas y serina/treonina quinasas. En un modo de realización preferido de la invención, las serina/treonina quinasas se seleccionan del grupo de la quinasa del receptor de TGF-beta, proteína quinasa A, proteína quinasa B, proteína quinasa C, Raf y PDK1. Se prefiere más aún inhibir la quinasa del receptor de TGF-beta. En otro modo de realización preferido de la invención, las tirosina quinasas se seleccionan del grupo de KDR, Tie2 y Met. Otras quinasas son conocidas por el experto en el arte y su eliminación puede ser sometida a prueba por una cuestión de rutina.

15 Las quinasas están especialmente semi-inhibidas si la concentración de los compuestos es menor que 1.000 nM, preferiblemente menor que 500 nM, más preferiblemente menor que 300 nM, con máxima preferencia menor que 200 nM. Tal concentración también se denomina como IC50.

20 El uso de acuerdo con los párrafos previos de la especificación se lleva a cabo en modelos in vitro o in vivo. La inhibición se puede monitorizar por medio de las técnicas descritas en el transcurso de la presente especificación. El uso in vitro se aplica preferentemente a muestras de humanos que padecen de cáncer, crecimiento tumoral, crecimiento metastásico, fibrosis, reestenosis, infección por VIH, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis y/o trastornos de curación de heridas. El análisis de varios compuestos específicos y/o sus derivados realiza la selección del posible ingrediente activo que sea más adecuado para el tratamiento del sujeto humano. La tasa de dosificación in vivo del derivado seleccionado se preajusta ventajosamente a la susceptibilidad de la quinasa y/o la gravedad de la enfermedad del respectivo sujeto, con respecto a los datos in vitro. Por lo tanto, la eficacia terapéutica se ve notablemente aumentada. Más aún, la posterior descripción de la presente especificación en cuanto al uso de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y sus derivados para la producción de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o la monitorización se considera válido y aplicable sin restricciones al uso del compuesto para la inhibición de la actividad de quinasas, si fuera oportuno.

25 La invención también hace referencia a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o las sales farmacéuticamente utilizables del mismo, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

30 En el sentido de la invención, un "adyuvante" significa cualquier sustancia que permite, intensifica o modifica una respuesta específica contra el ingrediente activo de la invención si se administra de forma simultánea, contemporánea o secuencial. Los adyuvantes conocidos para soluciones para inyección son, por ejemplo, composiciones de aluminio tales como hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio, saponinas, tal como QS21, dipéptido de muramilo o tripéptido de muramilo, proteínas tales como gamma-interferón o TNF, M59, escualeno o polioles.

35 En consecuencia, la invención también hace referencia a una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) de la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente aceptables, junto con adyuvantes farmacéuticamente tolerables.

40 Un "medicamento", "composición farmacéutica" o "formulación farmacéutica" en el sentido de la invención es cualquier agente en el campo de la medicina, que comprende uno o más compuestos reivindicados de la fórmula (I) o sus preparaciones y se puede utilizar en la profilaxis, la terapia, el seguimiento o la rehabilitación de pacientes que sufren enfermedades, que están asociadas con la actividad de la quinasa, de tal modo que se podría establecer una modificación patogénica de su condición general o de la condición de regiones particulares del organismo al menos temporalmente.

45 Adicionalmente, el ingrediente activo se puede administrar solo o en combinación con otros tratamientos. Se puede lograr un efecto sinérgico utilizando más de un compuesto en la composición farmacéutica, es decir, el compuesto de la fórmula (I) se combina con al menos otro agente como ingrediente activo, que es otro compuesto de la fórmula (I) o bien un compuesto de diferente grupo estructural ("scaffold"). Los ingredientes activos se pueden utilizar ya sea simultánea o secuencialmente.

50 Los presentes compuestos son apropiados para combinar con agentes anticancerígenos. Estos conocidos agentes anticancerígenos incluyen los siguientes: (1) moduladores del receptor de estrógenos, 2) moduladores del receptor de andrógenos, 3) moduladores del receptor de retinoides, 4) agentes citotóxicos, 5) agentes antiproliferativos, 6) inhibidores de la prenil-proteína transferasa, 7) inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, 8) inhibidores de la proteasa de VIH, 9) inhibidores de la transcriptasa inversa, y 10) otros inhibidores de la angiogénesis. Los presentes compuestos son particularmente adecuados para su administración al mismo tiempo que la radioterapia. Los efectos

sinérgicos de la inhibición de VEGF en combinación con la radioterapia han sido descritos en el arte (ver el documento WO 00/61186).

La expresión "Moduladores de receptores de estrógenos" hace referencia a compuestos que interfieren o inhiben la unión de estrógenos al receptor, independientemente del mecanismo. Ejemplos de moduladores de receptores de estrógenos incluyen, pero no se limitan a, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY 117081, toremifeno, fulvestrant, propanoato de 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1benzopiran-3-il]fenil-2,2-dimetilo, 4,4'-dihidroxibenzofenon-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646.

La expresión "Moduladores de receptores de andrógenos" hace referencia a compuestos que interfieren o inhiben la unión de andrógenos al receptor, independientemente del mecanismo. Ejemplos de moduladores de receptores de andrógenos incluyen finasterida y otros inhibidores de la 5 α -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

La expresión "Moduladores de receptores de retinoides" hace referencia a compuestos que interfieren o inhiben la unión de retinoides al receptor, independientemente del mecanismo. Ejemplos de tales moduladores de receptores de retinoides incluyen bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida.

"Agentes citotóxicos" hace referencia a compuestos que dan como resultado la muerte celular en primer lugar a través de la acción directa sobre la función celular o que inhiben o interfieren con la miosis celular, incluyendo agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, agentes intercaladores, inhibidores de microtubulina e inhibidores de la topoisomerasa. Ejemplos de agentes citotóxicos incluyen, pero no se limitan a, tirapazimina, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcita, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosilato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irifulveno, dexifosfamida, cisamindicloro(2-metilpiridin)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans,trans,trans)bismu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platino(II)]bis[diamin(cloro)platino(II)], diarizidinalespermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorrubicina, idarrubicina, daunorrubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarrubicina, pinafida, valrrubicina, amrubicina, antineoplastona, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, annamicina, galarrubicina, elinafida, MEN10755 y 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorrubicina (ver el documento WO 00/50032).

Otros ejemplos de agentes citotóxicos que son inhibidores de la microtubulina incluyen paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalucoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)bencensulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-proline-tbutilamida, TDX258 y BMS188797.

Otros ejemplos de agentes citotóxicos que son inhibidores de topoisomerasa son, por ejemplo, topotecano, hicaptamina, irinotecano, rubitecano, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exobencilidenchartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)-diona, lurtotecano, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)-camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-deoxietopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexahidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]acridin-6-ona, N-[1-[2-(diethylamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetilamino)etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

"Agentes antiproliferativos" incluyen oligonucleótidos antisentido de ARN y ADN tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, así como los antimetabolitos como ser enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, hidrato sódico de fosteabina, raltitrexed, paltitrexed, emitetufur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometilen-2'-desoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidrobencofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-manoheptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b]-1,4-tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster etílico del ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo-(7.4.1.0.0)tetradeca-2,4,6-trien-9-ilacético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxana, metioninasa, 2'-ciano-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y 3-aminopiridin-2-carboxaldehído tiosemicarbazona. Los "agentes antiproliferativos" también contienen otros anticuerpos monoclonales contra los factores de crecimiento tal como se ejemplificaron ya bajo "inhibidores de la angiogénesis", como ser trastuzumab, así como genes supresores de tumores tales como

p53, que pueden darse por transferencia de genes mediada por virus recombinantes (ver, por ejemplo, la patente US N° 6.069.134).

5 La invención también hace referencia a un conjunto (kit) que consiste en envases individuales de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención y/o sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones y una cantidad efectiva de otro ingrediente activo del medicamento. El kit comprende recipientes adecuados, tales como cajas, frascos, sachets o ampollas individuales. El kit puede contener, por ejemplo, ampollas individuales que contienen, cada una, una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención y/o las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, y una cantidad efectiva de otro principio activo del medicamento de forma disuelta o liofilizada.

10 Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para su administración a través de cualquier método adecuado, por ejemplo, mediante métodos por vía oral (incluyendo la vía bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo la vía bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo la vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Las formulaciones de este tipo pueden prepararse utilizando todos los procesos conocidos en el arte farmacéutico, por ejemplo, combinando el principio activo con el/los excipiente(s) o adyuvante(s).

15 La composición farmacéutica de la invención se produce de una manera conocida, usando sustancias portadoras, diluyentes y/o aditivos sólidos o líquidos comunes y adyuvantes usuales para la ingeniería farmacéutica y con una dosificación apropiada. La cantidad de material excipiente que se combina con el ingrediente activo para producir una forma de dosificación unitaria varía dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Los excipientes apropiados incluyen sustancias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para las diferentes vías de administración, tales como la aplicación enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópica y que no reaccionan con los compuestos de la fórmula (I) o sus sales. Ejemplos de excipientes adecuados son agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, carbohidratos tales como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración oral pueden ser administradas como unidades individuales, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o mousses; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

25 Así, por ejemplo, en el caso de la administración por vía oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente ingrediente activo se puede combinar con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similar. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino apropiado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de igual manera, tal como, por ejemplo, un carbohidrato comestible tal como, por ejemplo, almidón o manitol. De igual manera puede estar presente un saborizante, conservante, dispersante y colorante.

30 Las cápsulas se obtienen preparando una mezcla en polvo tal como se ha descrito con anterioridad y llenando con ella vainas de gelatina moldeadas. Los deslizantes y lubricantes tales como, por ejemplo, ácido silícico de alta dispersión, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida se pueden añadir a la mezcla en polvo antes del proceso de llenado. Asimismo, se puede agregar un desintegrante o un solubilizante tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, a fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de la ingesta de la cápsula.

35 Además, en caso de ser deseado o necesario, se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes, lubricantes y desintegrantes apropiados, así como colorantes. Los aglutinantes apropiados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, endulzantes elaborados a partir de maíz, goma natural y goma sintética, tal como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los desintegrantes incluyen, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantán, y similares. Los comprimidos se formulan preparando, por ejemplo, una mezcla pulverulenta, granulándola o comprimiéndola en seco, agregando un lubricante y un desintegrante y comprimiendo toda la mezcla para obtener comprimidos. Se prepara una mezcla pulverulenta mezclando un compuesto triturado de una manera apropiada con un diluyente o una base, tal como se ha descrito con anterioridad, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de absorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un absorbente tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humectándola con un aglutinante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación, la mezcla en polvo se puede pasar por una máquina para elaborar comprimidos, que proporciona grumos de forma no homogéneos que se parten para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse por adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, a fin de

5 evitar que se peguen a los moldes de formación de comprimidos. La mezcla lubricada se comprime luego para obtener comprimidos. Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden ser combinados con un excipiente inerte de flujo libre, y luego presionados directamente para obtener comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o prensado en seco. Puede estar presente también una capa protectora transparente u opaca consistente de una capa sellante de shellac, una capa de azúcar o de material polimérico y una capa de brillo de cera. Los colorantes pueden ser agregados a estos recubrimientos con el fin permitir diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.

10 Pueden prepararse líquidos orales, tales como, por ejemplo, una solución, jarabes y elixires en forma de unidades de dosificación de manera que una cantidad determinada comprenda una cantidad previamente especificada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Pueden añadirse de igual manera, solubilizantes y emulsificantes tales como, por ejemplo, alcohol isoestearílico etoxilado y éteres de polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivos saborizantes tales como, por ejemplo, aceite de menta o endulzantes naturales o sacarina, u otros endulzantes artificiales y similares.

15 Las formulaciones de la unidad de dosificación para la administración por vía oral, si se desea, pueden ser encapsuladas en microcápsulas. La formulación también puede ser preparada de tal manera que la liberación sea extendida o retardada, tal como, por ejemplo, mediante recubrimiento o inclusión del material particulado en polímeros, ceras y similares.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención y sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos pueden administrarse en la forma de sistemas de administración con liposomas, tales como, por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

25 El ingrediente activo de acuerdo con la invención también se puede fusionar o complejizar con otra molécula que promueve el transporte dirigido al destino, la incorporación y/o la distribución dentro de las células diana.

30 Los compuestos de acuerdo con la invención y las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos pueden administrarse utilizando anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los cuales se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos pueden ser también acoplados a polímeros solubles como vehículos del medicamento diana. Polímeros de este tipo pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, fenol de polihidroxipropilmetacrilamida, fenol de polihidroxietilaspirtamida o polilisina de óxido de polietileno, sustituidos con radicales palmitoílo. Los compuestos pueden estar adicionalmente acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica se pueden administrar como parches independientes para un contacto cercano y prolongado con la epidermis del receptor. De esta manera, el principio activo puede ser administrado a partir del parche por iontoforesis, tal como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986). Los compuestos farmacéuticos adaptados para su administración por vía tópica pueden formularse en forma de ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

40 Para el tratamiento del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se aplican de manera preferente como un ungüento o crema tópicos. En el caso de una formulación para obtener un ungüento, el ingrediente activo puede ser empleado con una base de crema parafínica o bien una base miscible en agua. De manera alternativa, el ingrediente activo puede ser formulado para obtener una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su aplicación por vía tópica al ojo incluyen gotas para ojos, en las cuales el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en particular un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su aplicación por vía tópica en la boca abarcan comprimidos de disolución oral, pastillas y enjuagues bucales.

50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su aplicación por vía rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración por vía nasal, en las cuales la sustancia soporte es un sólido, comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el rango de 20- 500

micrones, el cual se administra de la forma en que se realiza una aspiración, es decir por inhalación rápida a través de las vías nasales a partir de un recipiente que contiene el polvo y que se sostiene cercano a la nariz. Formulaciones adecuadas para su administración como aspersión nasal o gotas para la nariz con un líquido como sustancia portadora, abarcan soluciones de ingrediente activo en agua o aceite.

- 5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración por inhalación abarcan polvos finamente divididos en partículas o neblinas, que pueden ser generados por diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración por vía vaginal pueden administrarse como formulaciones en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones.

- 10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración por vía parenteral incluyen soluciones para inyecciones acuosas y no acuosas estériles que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del receptor que va a ser tratado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en envases de dosis individuales o dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenados en estado de secado por congelación (liofilizados), de tal manera que solamente es necesaria la adición de un líquido portador estéril, por ejemplo agua para propósitos de inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones inyectables y las suspensiones preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, granulados y comprimidos estériles.

- 20 Sobra decir que, además de los constituyentes mencionados en particular anteriormente, las formulaciones pueden también comprender otros agentes usuales en el arte con respecto al tipo en particular de formulación; así, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para su administración por vía oral pueden comprender saborizantes.

- 25 En un modo de realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica se administra por vía oral o parenteral, más preferiblemente, por vía oral. En particular, el ingrediente activo se proporciona en una forma hidrosoluble, tal como una sal farmacéuticamente aceptable, que se supone incluye sales por adición tanto de ácidos como de bases. Además, los compuestos de la fórmula (I) reivindicados y las sales de los mismos, pueden liofilizados y los liofilizados resultantes se pueden utilizar, por ejemplo, para producir preparaciones para inyección. Las preparaciones indicadas se pueden esterilizar y/o pueden comprender agentes auxiliares, tales como proteínas portadoras (por ejemplo, albúmina sérica), lubricantes, conservantes, estabilizantes, rellenos, agentes quelantes, antioxidantes, disolventes, agentes aglutinantes, agentes de suspensión, agentes humectantes, emulsificantes, sales (para influir sobre la presión osmótica), sustancias tampón, colorantes, saborizantes y una o más sustancias activas adicionales, por ejemplo, una o más vitaminas. Los aditivos son bien conocidos en el arte y se usan en una variedad de formulaciones.

- 35 Las expresiones "cantidad efectiva" o "dosis efectiva" o "dosis" se utilizan en la presente patente de modo indistinto y significan una cantidad de un compuesto farmacéutico que tiene un efecto profiláctico o terapéuticamente relevante sobre una enfermedad o condición patológica, es decir, que causa en un tejido, sistema, animal o humano una respuesta biológica o médica que es buscada o deseada, por ejemplo, por parte de un investigador o un médico. Un "efecto profiláctico" reduce la probabilidad de desarrollar una enfermedad o incluso previene la aparición de una enfermedad. Un "efecto terapéuticamente relevante" alivia en cierta grado uno o más síntomas de una enfermedad, o devuelve a la normalidad ya sea parcial o completamente uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados con o causantes de la enfermedad o las condiciones patológicas. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" indica una cantidad que, en comparación con el sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia: tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, condición, afección, trastorno o efectos colaterales, o también la reducción en el progreso de una enfermedad, condición o trastorno. La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" también abarca las cantidades que son efectivas para aumentar la función fisiológica normal.

- 40 El respectivo rango de la dosis o de dosificación para administrar la composición farmacéutica de acuerdo con la invención es suficientemente alto para lograr el efecto profiláctico o terapéutico deseado de reducir los síntomas de las enfermedades, cáncer y/o enfermedades fibróticas antes mencionadas. Se entenderá que el nivel de dosis, la frecuencia y el período de administración específicos a cualquier ser humano en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el género, la dieta, el tiempo y la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad en particular a la que se aplica la terapia específica. Utilizando medios y métodos bien conocidos, el experto en el arte puede determinar la dosis exacta como una cuestión de rutina. La enseñanza anterior de la presente especificación es válida y aplicable sin restricciones a la composición farmacéutica que comprende los compuestos de la fórmula (I) reivindicados, si fuera conveniente.

55 Las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosis que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. La concentración del ingrediente profiláctica

o terapéuticamente activo en la formulación puede variar de aproximadamente 0,1 a 100 de porcentaje en peso. Preferiblemente, el compuesto de la fórmula (I) reivindicado o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran en dosis de aproximadamente 0,5 a 1000 mg, más preferiblemente, entre 1 y 700 mg, con máxima preferencia, 5 y 100 mg por unidad de dosis. En general, un rango de dosis de este tipo es apropiado para una incorporación diaria total. En otros términos, la dosis diaria se encuentra preferiblemente entre aproximadamente 0,02 y 100 mg/kg de peso corporal. La dosis específica para cada paciente depende, sin embargo, de una amplia variedad de factores tal como ya se ha descrito en la presente especificación (por ejemplo, dependiendo de la condición tratada, el método de administración y la edad, el peso y la condición del paciente). Las formulaciones en unidad de dosificación preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o una dosis parcial, tal como se ha indicado con anterioridad o una fracción correspondiente de un ingrediente activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo se pueden preparar utilizando un proceso que se conoce en general en el arte farmacéutico.

Aunque una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención ha de ser determinada por último por el médico o veterinario tratante, considerando una serie de factores (por ejemplo, la edad y el peso del animal, la condición precisa que requiere de tratamiento, la gravedad de la condición, la naturaleza de la formulación y el método de administración), una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención para el tratamiento del crecimiento neoplásico, por ejemplo, carcinoma de colon o de mama, se encuentra en general en el rango de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día, y en particular habitualmente en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De este modo, la cantidad real por día para un mamífero adulto que pesa 70 kg es usualmente de entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad se puede administrar como una dosis única por día o usualmente en una serie de dosis parciales (tales como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato o de uno de sus derivados fisiológicamente funcionales se puede determinar como la fracción de la cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con la invención *per se*. Se puede asumir que dosis similares son apropiadas para el tratamiento de las otras condiciones mencionadas con anterioridad.

La composición farmacéutica de la invención se puede emplear como medicamento en medicina humana y veterinaria. De acuerdo con la invención, los compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos son apropiados para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o la monitorización de enfermedades que son causadas, mediadas y/o propagadas por la actividad de quinasa. Se prefiere en particular que las enfermedades se seleccionen del grupo de cáncer, crecimiento tumoral, crecimiento metastásico, fibrosis, reestenosis, infección por VIH, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis y trastornos de curación de heridas. Los compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, también son de utilidad para promover la curación de heridas. Se debe entender que el huésped del compuesto está incluido en el presente alcance de protección de acuerdo con la presente invención.

Se da particular preferencia al tratamiento y/o monitorización de un tumor y/o enfermedad de cáncer. El tumor se selecciona preferiblemente del grupo de tumores del epitelio escamoso, la vejiga, el estómago, los riñones, la cabeza, el cuello, el esófago, el cuello uterino, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, el estómago, la laringe y/o el pulmón.

El tumor se selecciona además, preferiblemente, del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama. Además, se da preferencia al tratamiento y/o monitorización de un tumor del sistema sanguíneo e inmune, más preferiblemente, para el tratamiento y/o monitorización de un tumor seleccionado del grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica. Tales tumores también pueden ser designados como cáncer en el significado de la invención.

En un modo de realización de mayor preferencia de la invención, los tumores antes mencionados son tumores sólidos.

En otro modo de realización preferido de la invención, los compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, se aplican para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o la monitorización de enfermedades retrovirales o para la preparación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico, y/o la monitorización de enfermedades retrovirales, respectivamente, preferiblemente de enfermedades inmunes retrovirales, más preferiblemente una infección por VIH. El agente se puede administrar para reducir la probabilidad de una infección o para prevenir la infección de un mamífero con un retrovirus y la aparición de la enfermedad por adelantado, o para tratar la enfermedad causada por el agente infeccioso. En particular, se pueden reducir y/o prevenir estados tardíos de la internalización del virus. La intención de una inoculación profiláctica es reducir la probabilidad de infección o prevenir la infección con un retrovirus después de la infiltración de un representante viral individual, por ejemplo, en una lesión, de tal modo que la posterior propagación del virus está estrictamente disminuida, o incluso completamente inactivada. Si una infección del paciente ya está dada, se lleva a cabo una administración terapéutica a fin de inactivar el retrovirus presente en el organismo o detener su propagación. Se pueden combatir numerosas enfermedades retrovirales aplicando los compuestos de la invención, en particular SIDA causado por VIH.

La invención también hace referencia al uso de compuestos de acuerdo con la fórmula (I) según la reivindicación 1, y/o sus sales fisiológicamente aceptables para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o la monitorización de enfermedades causadas, mediadas y/o propagadas por la actividad de las quinasas. Además, la invención hace referencia al uso de dichos compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables para la producción de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o la monitorización de enfermedades causadas, mediadas y/o propagadas por la actividad de las quinasas. Los compuestos de la fórmula (I) y/o una de sus sales fisiológicamente aceptables también se pueden emplear como intermediarios para la preparación de ingredientes activos del medicamento adicionales. El medicamento se prepara preferentemente de una manera no química, por ejemplo, combinando el ingrediente activo con al menos un portador o excipiente sólido, líquido y/o semilíquido, y opcionalmente junto con una única o más sustancias activas distintas en una forma de dosificación apropiada.

En otro modo de realización de la presente invención, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables se usan para la producción de una preparación combinada para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o la monitorización de tumores sólidos, en donde la preparación combinada comprende una cantidad efectiva de un ingrediente activo seleccionado del grupo de (1) moduladores de receptores de estrógeno, (2) moduladores de receptores de andrógeno, (3) moduladores de receptores de retinoide, (4) agentes citotóxicos, (5) agentes antiproliferativos, (6) inhibidores de la prenil-proteína transferasa, (7) inhibidores de la HMG-CoA reductasa, (8) inhibidores de la proteasa de VIH, (9) inhibidores de la transcriptasa inversa y (10) inhibidores adicionales de la angiogénesis.

Los compuestos de la fórmula (I) reivindicados de acuerdo con la invención se pueden administrar antes o a continuación de la aparición de la enfermedad una o varias veces, actuando como terapia. Los productos médicos mencionados anteriormente del uso inventivo se emplean en particular para el tratamiento terapéutico. Un efecto terapéuticamente relevante alivia en cierto grado uno o más síntomas de una enfermedad autoinmune, o devuelve a la normalidad, ya sea parcial o totalmente, uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados con o causantes de la enfermedad o condiciones patológicas. La monitorización se considera un tipo de tratamiento, siempre que los compuestos se administren en intervalos distinguidos, por ejemplo, a fin de reforzar la respuesta y erradicar por completo los agentes patógenos y/o los síntomas de la enfermedad. Se pueden aplicar ya sea el compuesto idéntico o diferentes compuestos. El medicamento también se puede usar para reducir la probabilidad de desarrollar una enfermedad o incluso evitar el inicio de enfermedades asociadas con una actividad aumentada de quinasas por adelantado o tratar los síntomas nuevos y continuos. Las enfermedades concernientes a la invención son preferentemente cáncer y/o enfermedades fibróticas. En el sentido de la invención, se recomienda el tratamiento profiláctico si el sujeto posee cualquier condición previa para las condiciones fisiológicas o patológicas antes mencionadas, tales como una predisposición familiar, un defecto genético o una enfermedad reciente.

La enseñanza anterior de la presente especificación referente a la composición farmacéutica es válida y aplicable sin restricciones al uso de compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y sus sales para la producción de un medicamento y/o preparación combinada para la profilaxis y la terapia de dichas enfermedades.

Es otro objeto de la invención proporcionar un método para tratar enfermedades que están causadas, mediadas y/o propagadas por la actividad de las quinasas, en donde se administra una cantidad efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables a un mamífero que necesita de dicho tratamiento. El tratamiento preferido es una administración por vía oral o parenteral. El tratamiento de los pacientes con cáncer, crecimiento tumoral, crecimiento metastásico, fibrosis, reestenosis, infección por VIH, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis y/o trastornos de curación de heridas o de personas que están en riesgo de desarrollar tales enfermedades sobre la base de precondiciones existentes mediante los compuestos de la fórmula (I) mejora el estado de salud de todo el organismo y mejora los síntomas en estos individuos. El método inventivo es particularmente adecuado para tratar tumores sólidos.

El método se realiza en particular de tal manera que se administra una cantidad efectiva de otro ingrediente activo seleccionado del grupo de (1) moduladores de receptores de estrógeno, (2) moduladores de receptores de andrógeno, (3) moduladores de receptores de retinoide, (4) agentes citotóxicos, (5) agentes antiproliferativos, (6) inhibidores de la prenil-proteína transferasa, (7) inhibidores de la HMG-CoA reductasa, (8) inhibidores de la proteasa de VIH, (9) inhibidores de la transcriptasa inversa y (10) otros inhibidores de la angiogénesis, en combinación con la cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables.

En un modo de realización preferida del método, el tratamiento con los presentes compuestos se combina con radioterapia. Se prefiere aún más administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en combinación con radioterapia y otro compuesto de los grupos (1) a (10), tal como se define con anterioridad. Los efectos sinérgicos de inhibición de VEGF en combinación con radioterapia ya han sido descritos.

La anterior enseñanza de la invención y sus formas de realización son válidas y aplicables sin restricciones al método de tratamiento, si fuera oportuno.

En el alcance de la presente invención, se proporcionan los derivados de imidazotiadiazol reivindicados de la fórmula (I) por primera vez. Los compuestos de la invención establecen como diana fuerte y/o selectivamente las quinasas, en particular las quinasas del receptor de TGF- β , y estas estructuras no se revelan en el arte previo. Los compuestos de la fórmula (I) y los derivados de los mismos se caracterizan por una elevada especificidad y estabilidad; bajos costes de producción y conveniente manipulación. Estas características forman la base de una acción reproducible, en donde se incluye la falta de reactividad cruzada y para una interacción fiable y segura con sus estructuras diana coincidentes. La presente invención también comprende el uso de los presentes derivados de imidazotiadiazol en la inhibición, la regulación y/o la modulación de la cascada de señales de quinasas del receptor de TGF- β , que se pueden aplicar de manera ventajosa como herramienta de investigación y/o de diagnóstico.

Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y el uso de dichos compuestos para tratar enfermedades relacionadas con las quinasas es un prometedor, nuevo enfoque para un amplio espectro de terapias que causan una reducción directa e inmediata de los síntomas. El impacto es especialmente beneficioso para combatir eficazmente enfermedades severas, tales como el cáncer y enfermedades fibróticas y otras enfermedades que surgen de la actividad de quinasas de TGF- β . Debido a su inhibición enzimática sorprendentemente fuerte y/o selectiva, los compuestos de la invención se pueden administrar de manera ventajosa en bajas dosis en comparación con otros inhibidores de la técnica anterior menos potentes o selectivos, a la vez que aún logran efectos biológicos deseados equivalentes o incluso superiores. Además, tal reducción de la dosis puede conducir ventajosamente a una menor cantidad o incluso a ningún efecto adverso medicinal. Además, la alta selectividad de inhibición de los compuestos de la invención se puede traducir en una disminución de efectos secundarios no deseados por sí mismos, sin tener en cuenta la dosis aplicada.

Se ha de entender que esta invención no está limitada a los compuestos, composiciones farmacéuticas, usos y métodos en particular descritos en la presente patente, ya que tal objeto puede, por supuesto, variar. También se ha de entender que la terminología usada en la presente patente tiene el propósito de describir formas de realización en particular únicamente, y no pretende limitar el alcance de la presente invención, que se define únicamente por medio de las reivindicaciones anexas. Tal como se usa en la presente patente, incluyendo las reivindicaciones anexas, las formas singulares de palabras tales como "un", "una", "el" y "la" incluyen sus correspondientes plurales, salvo que el contexto dictamine claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye un único o varios compuestos diferentes, y la referencia a "un método" incluye la referencia a etapas y métodos equivalentes conocidos por el experto en el arte, y así sucesivamente. A menos que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente patente tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un especialista en el arte al que pertenece esta invención.

A pesar de que los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente patente se pueden utilizar en la práctica o ensayo de la presente invención, a continuación se describen ejemplos apropiados. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ejemplo y no a modo limitativo. Dentro de los ejemplos, se utilizan reactivos y tampones estándar que están libres de actividades contaminantes (cuando sea práctico). Los ejemplos se han de interpretar en particular de modo tal que no estén limitados a las combinaciones de características explícitamente demostradas, sino que las características ejemplificadas se pueden volver a combinar sin restricción si está resuelto el problema técnico de la invención.

Ejemplo 1: Ensayo celular para analizar los inhibidores de la quinasas del receptor I TGF-beta

A modo de ejemplo, se sometió a ensayo la capacidad de los inhibidores de eliminar la inhibición del crecimiento mediado por TGF-beta. Las células de la línea celular epitelial de pulmón Mv1Lu se sembraron en una densidad celular definida en una placa de microtitulación de 96 pocillos y se cultivaron durante la noche bajo condiciones estándar. Al día siguiente, el medio se reemplazó con medio que comprende 0,5% de FCS y 1 ng/ml de TGF-beta y se añadieron las sustancias de ensayo en concentraciones definidas, en general, en forma de series de dilución con etapas de 5 veces. La concentración del disolvente DMSO era constante a 0,5%. Después de otros dos días, se llevó a cabo una tinción con cristal violeta de las células. Después de extraer el cristal violeta de las células fijadas, se midió la absorción espectrofotométricamente a 550 nm. Se pudo usar como una medida cuantitativa de las células adherentes presentes y, así, de la proliferación celular durante el cultivo.

Ejemplo 2: Ensayo (enzimático) in vitro para la determinación de la eficacia de inhibidores de la inhibición de efectos mediados por TGF-beta

El ensayo de quinasas se llevó a cabo como ensayo flashplate de 384 pocillos. Se incubaron 31,2 nM de GST-ALK5, 439 nM de GST-SMAD2 y 3 mM de ATP (con 0,3 μ Ci de 33 P-ATP/pocillo) en un volumen total de 35 μ l (20 mM de HEPES, 10 mM de $MgCl_2$, 5 mM de $MnCl_2$, 1 mM de DTT, 0,1% de BSA, pH 7,4) sin o con sustancia de ensayo (5-10 concentraciones) a 30 °C durante 45 min. La reacción se detuvo usando 25 μ l de 200 mM de solución EDTA, se filtró por succión a temperatura ambiente después de 30 min, y los pocillos se lavaron 3 veces con 100 μ l de solución al 0,9% de NaCl. Se midió la radiactividad en el TopCount. Se calcularon los valores de IC_{50} utilizando RS1 (Tabla 1). Anteriormente y a continuación, todas las temperaturas se indican en °C.

Tabla 1: Inhibición de TGF-beta

N.º	Nombre	Actividad IC50 nM
464	4-{2- [5- (3,4,5-Trimetoxi-fenil) -imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino] -etil}-bencensulfonamida	160
38	4-{2- [(Furan-2-ilmetil) -amino] -imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-2,6-dimetil-fenol	240
20	(2-Piridin-2-il-etil) - [5- (3,4,5-trimetoxi-fenil) -imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il] -amina	270
165	Tiofen-2-ilmetil- [5- (3,4,5-trimetoxi-fenil) -imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il] -amina	330
490	4-{2- [5- (3-Acetil-fenil) -imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino] -etil}-bencensulfonamida	360
442	(2-Piridin-4-il-etil)-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	480
495	(2-Morfolin-4-il-etil)-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	490
363	4-[5-(3,4,5-Trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-ciclohexanol	570
416	Piridin-3-ilmetil-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	670
360	1-{3-[2-(2-Piridin-4-il-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-etanona	700
307	2-Metoxi-4-{2-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenol	740
456	3- [5-(3,4,5-Trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-propan-1-ol	740
158	1-{3-[2-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-etanona	780

Tabla 1 (continuación)

N.º	Nombre	Actividad IC50 nM
277	(2-Fenoxi-etil)-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	780
274	(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	810
266	Isobutil-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	820

5 En los siguientes ejemplos, "trabajo convencional" significa: se añade agua de ser necesario, se ajustó el pH, de ser necesario, a un valor de entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrajo con acetato de etilo o diclorometano, las fases se separaron, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó, y el producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y/o cristalización. Valores de R_f se determinaron sobre gel de sílice. El eluyente era acetato de etilo/metanol 9:1.

10 Se aplicó la siguiente espectrometría de masas (MS): EI (ionización por impacto de electrones) M^+ , FAB (bombardeo rápido de átomos) $(M+H)^+$, ESI (ionización por electronebulización) $(M+H)^+$, APCI-MS (ionización química a presión atmosférica - espectrometría de masas) $(M+H)^+$.

La determinación del tiempo de retención R_t [min] se llevó a cabo por HPLC:

Columna: Chromolith SpeedROD, 50 x 4,6 mm² (N.º de orden 1.51450.0001) (Merck)

Gradiente: 5,0 min, t = 0 min, A:B = 95:5, t = 4,4 min: A:B = 25:75, t = 4,5 min a t = 5,0 min: A:B = 0:100

Índice de flujo: 3,00 ml/min

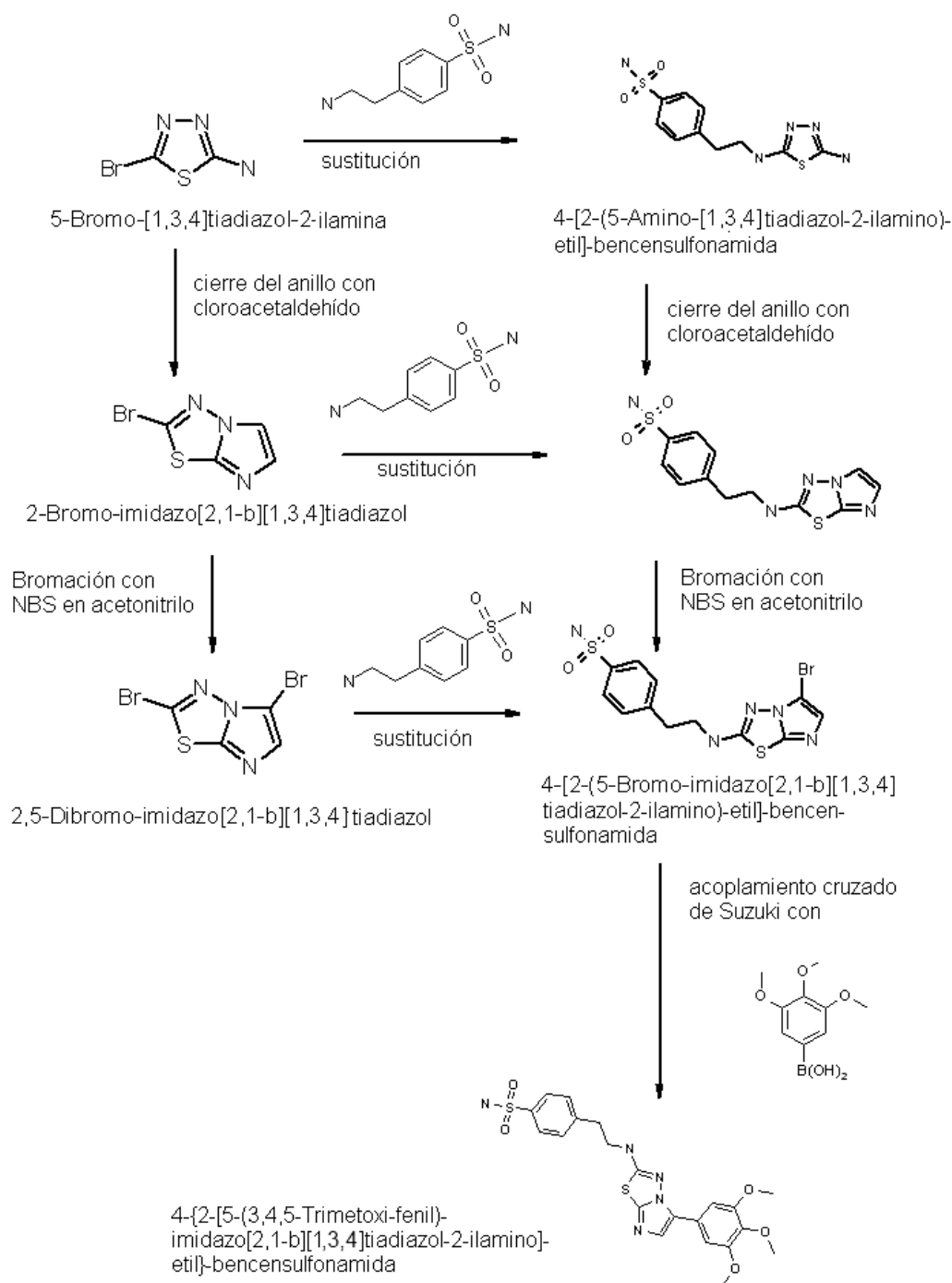
15 Eluyente A: agua + 0,1% de TFA (ácido trifluoroacético),

Eluyente B: acetonitrilo + 0,08% de TFA

Longitud de onda: 220 nm

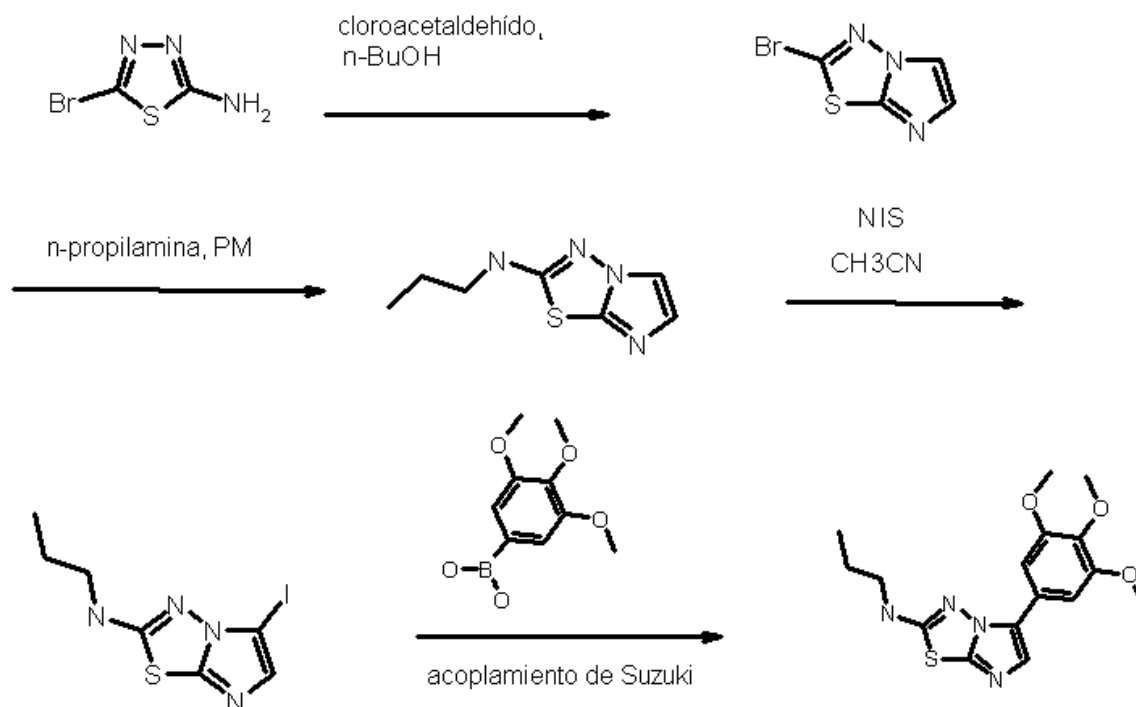
Ejemplo 3: Síntesis de 4-{2-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}-bencensulfonamida

20 La preparación de 4-{2-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}-bencensulfonamida se llevó a cabo de acuerdo con el siguiente esquema:



Ejemplo 4: Síntesis de propil-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiadiazol-2-il]amina

La preparación de propil-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiadiazol-2-il]amina se llevó a cabo de acuerdo con el siguiente esquema:



5-Bromo-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina:

5 g de [1,3,4]tiadiazol-2-ilamina se disolvieron en 50 ml de ácido acético. Después de agitar durante 10 min a temperatura ambiente, se añadieron lentamente 2,5 ml de bromo a la solución. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C. La suspensión resultante se evaporó y el residuo se trató con una solución NaHCO₃. El sólido resultante se separó por filtración. Se obtuvieron 7,2 g del producto deseado.

HPLC-MS: [M+H]⁺ 180

2-Bromo-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol:

20 g de 5-bromo-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina se disolvieron en 60 ml de n-butanol. Se añadieron 15 ml de cloroacetaldehído (55% en agua) a la solución. La mezcla se calentó durante 3 h a 120 °C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en una solución de NaHCO₃. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó. El material resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de éter de petróleo - acetato de etilo. Se obtuvieron 2,9 g de cristales amarillos del producto deseado.

15 HPLC-MS: [M+H]⁺ 204

Imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il-propil-amina:

1,5 g de 2-bromo-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol se disolvieron en 10 ml de metanol y se añadieron 10 ml de propilamina a la solución. La mezcla resultante se calentó en un horno de microondas a 175 °C durante 15 min. La suspensión resultante se evaporó y se disolvió en acetato de etilo. Se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio y se evaporó. La cromatografía en gel de sílice con éter de petróleo - acetato de etilo proporcionó 519 mg del producto deseado en forma de material sólido.

HPLC-MS: [M+H]⁺ 183

(5-Yodo-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-propil-amina:

Se disolvieron 663 mg de imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il-propil-amina en 20 ml de acetonitrilo. Se añadieron 822 mg de N-yodosuccinimida a la solución. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Para el trabajo, la mezcla se enfrió en hielo y se filtró. Se obtuvieron 410 mg del producto deseado.

HPLC-MS: $[M+H]^+$ 309

Propil-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiadiazol-2-il]amina:

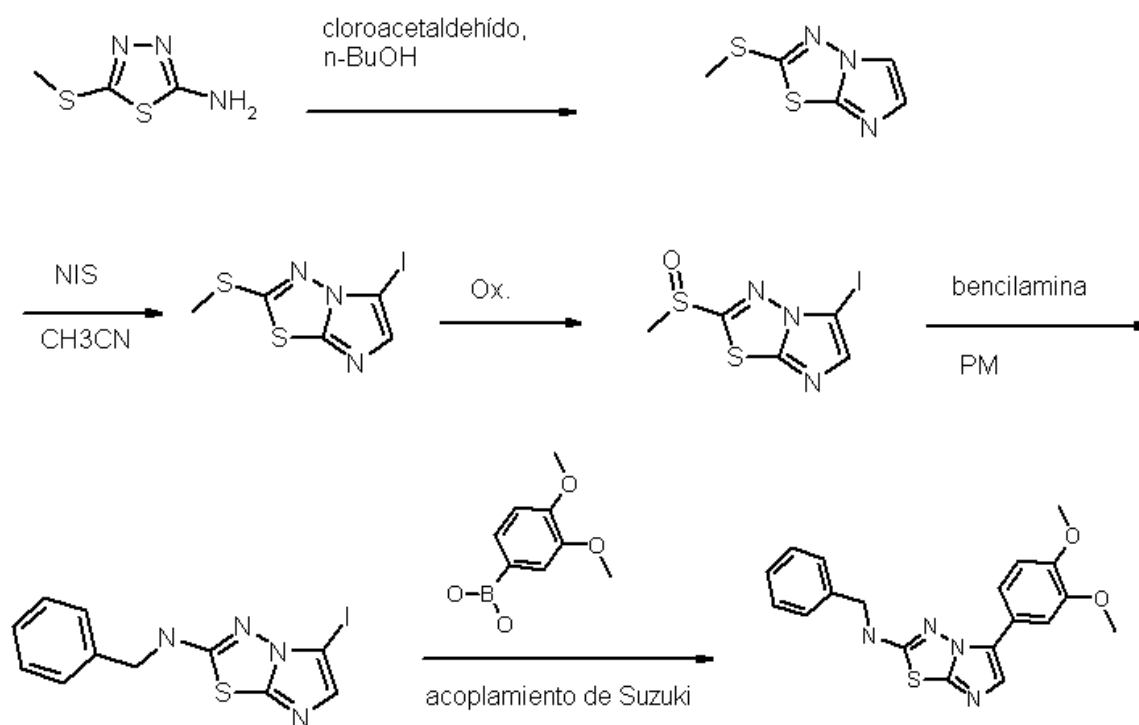
5 Se disolvieron 200 mg de (5-yodo-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-propil-amina, 230 mg de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico, 150 mg de bis(dibencilidenacetona)paladio(0) y 80 mg de tri-*o*-tolilfosfina en 10 ml de dimetoxietano. Posteriormente, se añadieron 0,9 ml de una solución saturada de NaHCO_3 . La reacción se realizó en un horno de microondas durante 30 min a 80 °C. La mezcla resultante se purificó por HPLC preparativa usando una columna RP 18 y un gradiente de acetonitrilo/agua/0,1% de TFA. Se obtuvieron 33 mg de un polvo blanco.

HPLC-MS: $[M+H]^+$ 349

10 RMN: ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,19 (s, 1H, NH), 7,68 (s, 1H, imidazol), 7,36 (s, 2H, benceno), 3,85 (s, 6H, metilo), 3,70 (s, 3H, metilo), 3,34 (dd, $J = 6,9, 12,5$, 2H, propilo), 1,69 (dd, $J = 7,2, 14,3$, 2H, propilo), 0,95 (t, $J = 7,4$, 3H, propilo)

Ejemplo 5: Síntesis de bencil-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina

La preparación de bencil-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina se llevó a cabo de acuerdo con el siguiente esquema:



15

2-Metilsulfanil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol:

20 2-Amino-5-metiltio-1,3,4-tiadiazol (10,00 g; 67,92 mmol; 1,00 eq.) se calentó a reflujo en 1-butanol (100,00 ml) hasta la disolución completa del material de partida. A continuación, se añadió lentamente cloroacetaldehído (21,91 ml; 169,81 mmol; 2,50 eq.) y la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Se añadió lentamente diisopropietilamina (11,63 ml) durante 2 h usando una bomba de jeringa. Después de 18 h, la reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Luego, se añadió agua y la fase acuosa se extrajo 4 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 para obtener 17 g de un aceite marrón viscoso. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (preabsorción usando MeOH en sílice) usando 95/5 diclorometano/metanol. Las fracciones combinadas proporcionaron 3,05 g del producto deseado en forma de un sólido de color naranja pálido.

25 5-Yodo-2-metilsulfanil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol:

Se disolvió 2-metilsulfanil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol (100,00 mg; 0,43 mmol; 1,00 eq.) en CH_3CN (4,00 ml)

protegido de la luz. A continuación, se añadió n-yodosuccinimida (97,22 mg; 0,43 mmol; 1,00 eq.) y la reacción se agitó durante la noche. La reacción no se completó. Se agregó N-yodosuccinimida (388,88 mg; 1,73 mmol; 4,00 eq.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 día, se terminó la reacción. Se añadió una solución saturada de tiosulfato de sodio y la fase acuosa se extrajo 2 veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado acuoso, NH₄Cl, salmuera, se secaron sobre MgSO₄ para obtener 127,6 mg del producto deseado en forma de un sólido amarillo pálido.

5-Yodo-2-metansulfinil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol:

Se añadió Oxone(r), compuesto de monopersulfato (263,99 mg; 0,43 mmol; 1,00 eq.) a una solución de 5-yodo-2-metilsulfinil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol (127,60 mg; 0,43 mmol; 1,00 eq.) en MeOH (1,50 ml) y agua (1,50 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se terminó. Se añadió agua y la reacción se extrajo 2 veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para obtener 106,9 mg del producto deseado en forma de un sólido beige.

Bencil-(5-yodo-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina:

Se disolvió 5-yodo-2-metansulfinil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol (500,00 mg; 1,60 mmol; 1,00 eq.) en diclorometano (1,60 ml) y bencilamina (622,18 µl; 4,79 mmol; 3,00 eq.). A continuación, la reacción se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se concentró *al vacío*. A continuación, se añadieron 5 ml de isopropanol y la solución suspendida se calentó a reflujo durante 15 min. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se enfrió hasta 0 °C. Después de 15 min a 0 °C, el sólido se filtró y se lavó con isopropanol para obtener un sólido blanco. El sólido se secó a 60 °C durante 1 h para obtener 460,2 mg de producto deseado.

RMN: 1H RMN (DMSO-d₆) δ 8,51 (t, J = 5,6 Hz, 1H, NH), 7,35 (m, 5H, F), 7,04 (s, 1H, H-imidazol), 4,50 (d, J = 5,6 Hz, 2H, FCH₂).

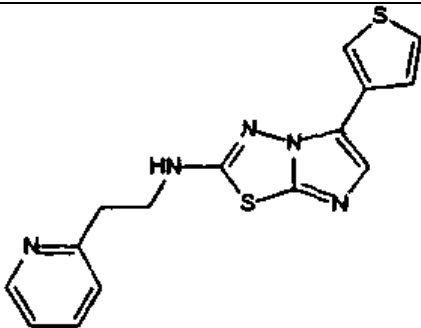
Bencil-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina:

Se añadió una solución acuosa de NaOH (1,00 ml) a una mezcla de bencil-(5-iodo-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina (250,00 mg; 0,70 mmol; 1,00 eq.), ácido 3,4-dimetoxifenilborónico (191,59 mg; 1,05 mmol; 1,50 eq.), Pd(PF₃)₄ y dimetoxietano (5,00 ml) bajo N₂. La suspensión resultante se calentó en el microondas a 90 °C durante 30 minutos bajo N₂. La reacción se filtró, se lavó con dimetoxietano, agua y se secó a 40 °C durante 18 h. Se obtuvieron 135,5 mg del producto deseado en forma de un sólido blanco.

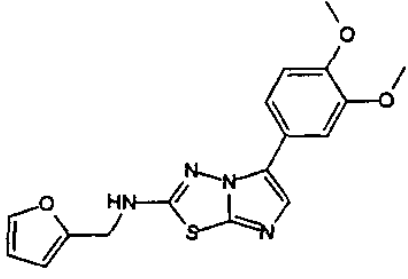
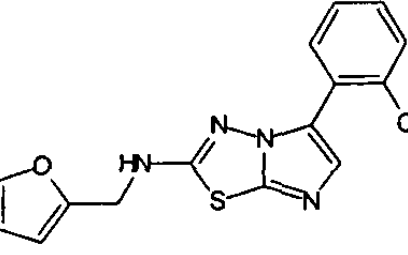
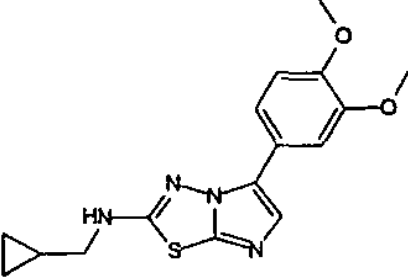
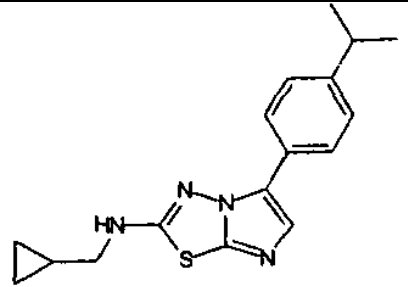
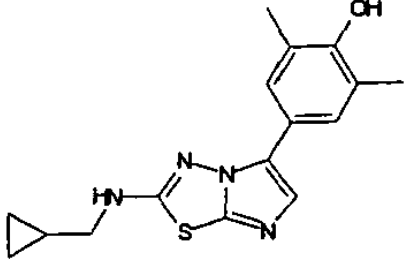
RMN: 1H RMN (DMSO-d₆) δ 8,57 (t, J = 5,7 Hz, 1H, NH), 7,50–7,25 (m, 8H, F), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H, F), 4,56 (d, J = 5,7 Hz, 2H, FCH₂), 3,77 (s, 3H, OMe), 3,72 (s, 3H, OMe).

30 Ejemplo 6: Síntesis de compuestos de la fórmula (I)

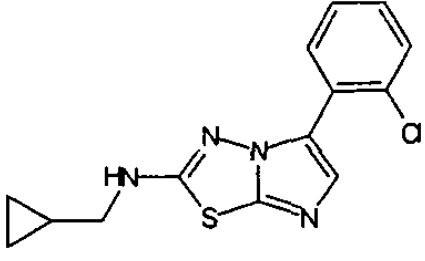
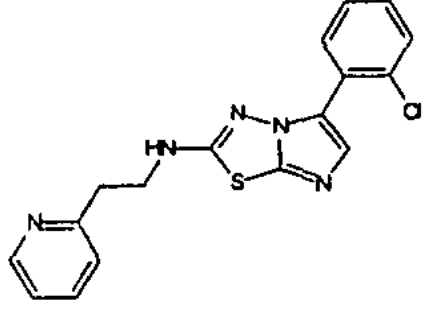
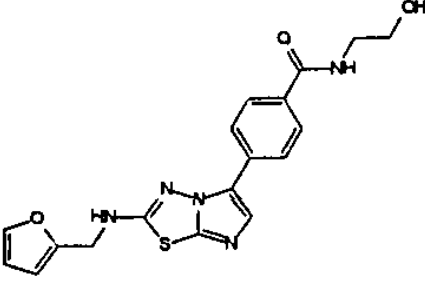
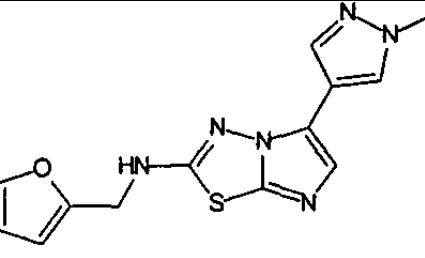
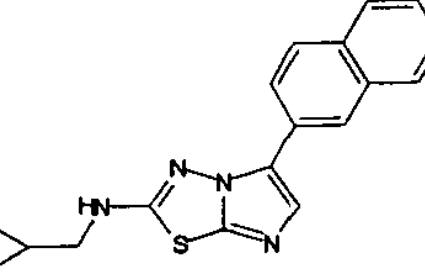
En referencia a los Ejemplos 3 a 5, los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga.

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
1		(2-Piridin-2-il-etil)-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	328	

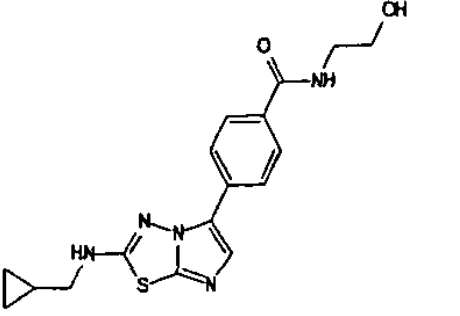
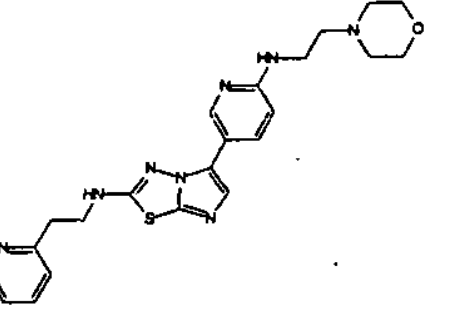
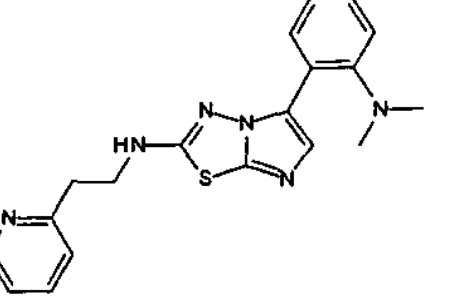
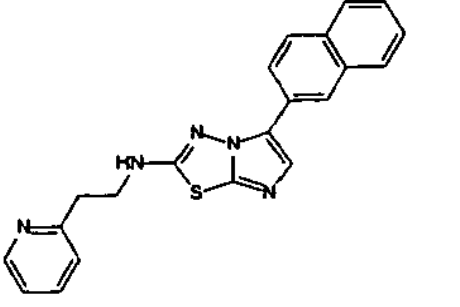
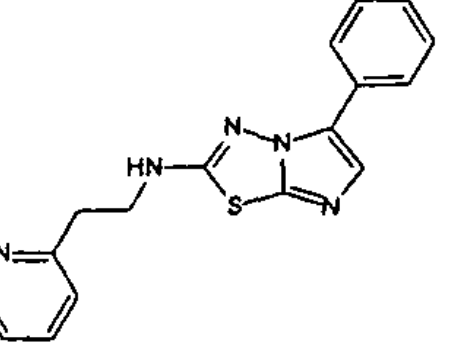
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
2		[5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-furan-2-ilmetil-amina	357	
3		[5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-furan-2-ilmetil-amina	332	
4		Ciclopropilmetil-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	331	
5		Ciclopropilmetil-[5-(4-isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	312	
6		4-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-2,6-dimetil-fenol	315	

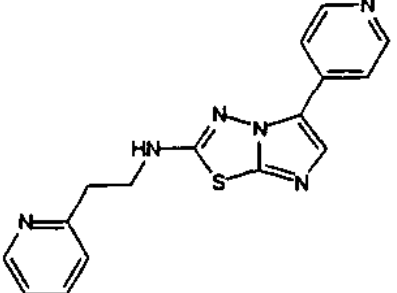
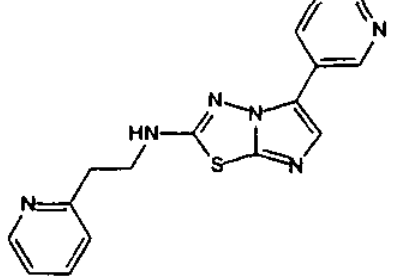
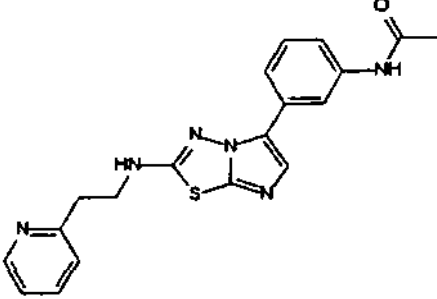
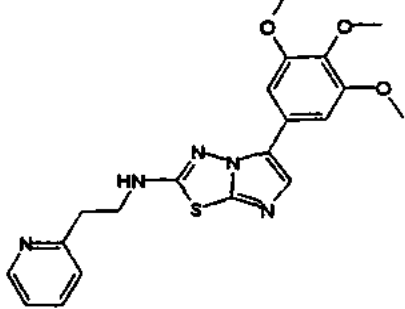
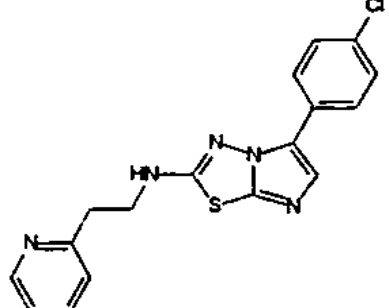
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
7		[5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-ciclopropilmetil-amina	306	
8		[5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-piridin-2-il-etil)-amina	357	
9		4-{2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida	384	
10		Furan-2-ilmetil-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	301	δ 8.4 (t, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 6.5 (m, 2H), 4.6 (m, 2H) 4.3 (s, 3H)
11		Ciclopropilmetil-(5-naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	321	

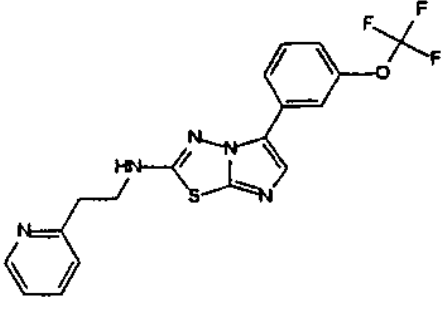
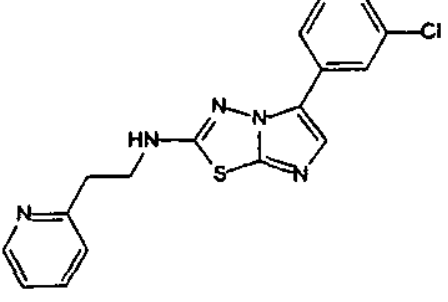
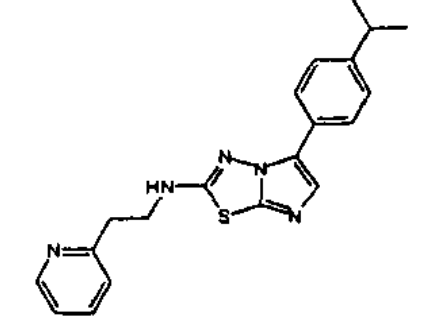
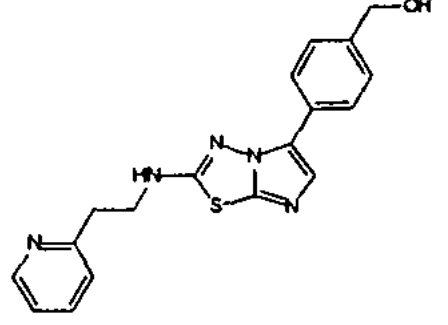
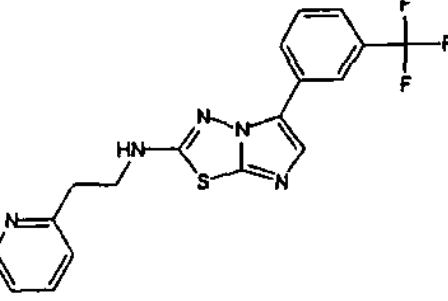
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
12		4-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida	358	δ 8.4 (t, 1H), 8.2 (m, 1H), 8.0 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 7.6 (s, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.3-3.2 (m, 4H) 1.1 (m, 1H), 0.5 (m, 2H), 0.3 (m, 2H)
13		{5-[6-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il}-(2-piridin-2-il-etil)-amina	451	
14		[5-(2-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il}-(2-piridin-2-il-etil)-amina	365	
15		(5-Naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il}-(2-piridin-2-il-etil)-amina	372	
16		(5-Fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il}-(2-piridin-2-il-etil)-amina	322	

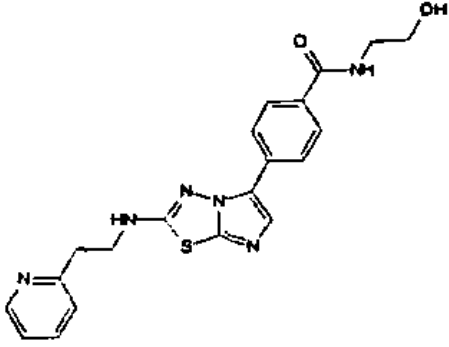
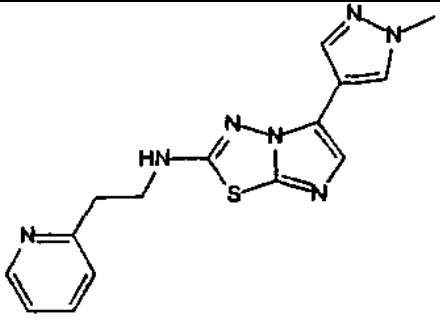
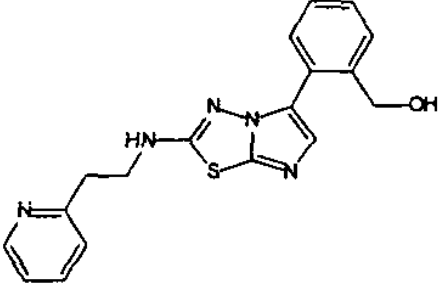
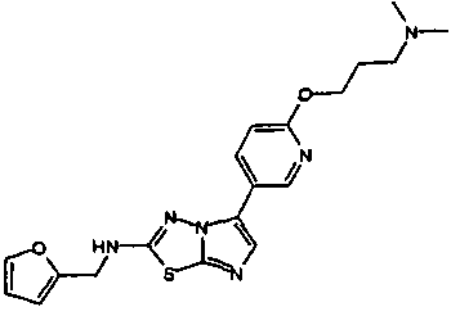
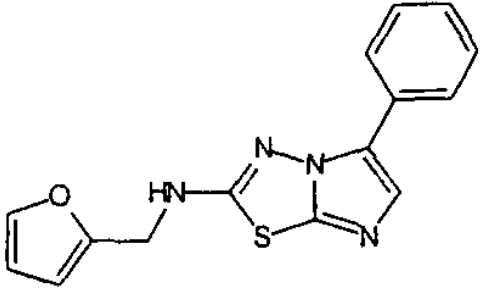
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
17		(2-Piridin-2-il-etil)-(5-piridin-4-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	323	
18		(2-Piridin-2-il-etil)-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	323	
19		N-(3-[2-(2-Piridin-2-il-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil)-acetamida	379	
20		(2-Piridin-2-il-etil)-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	412	
21		[5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-2-il-etil)-amina	357	

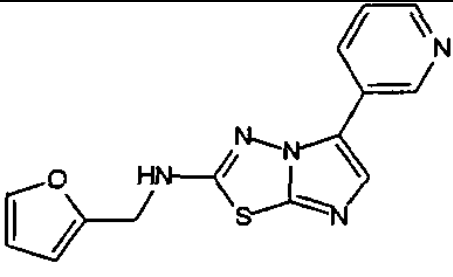
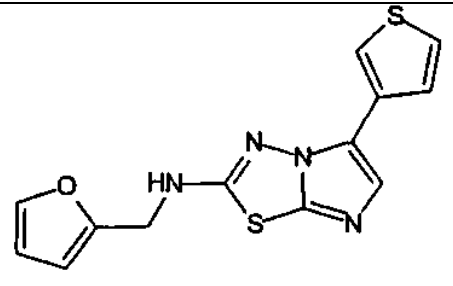
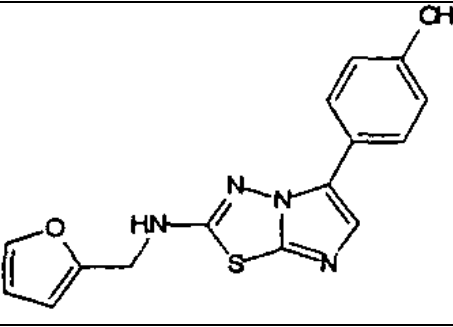
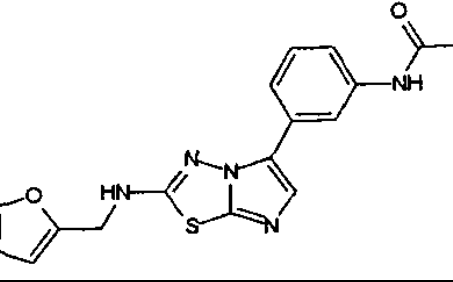
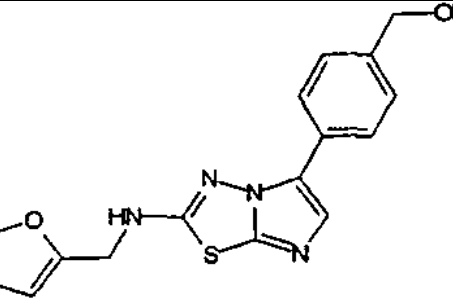
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
22		(2-Piridin-2-il-etil)-[5-(3-trifluorometoxifenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	406	
23		[5-(3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-[2-piridin-2-il-etil]-amina	356	
24		[5-(4-Isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-[2-piridin-2-il-etil]-amina	364	
25		{4-[2-(2-Piridin-2-il-etil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-metanol	352	
26		(2-Piridin-2-il-etil)-[5-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	390	

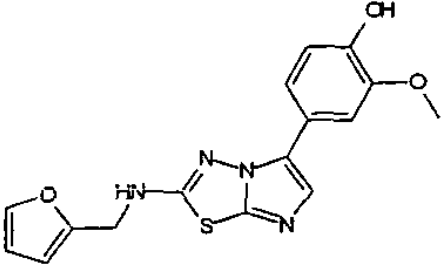
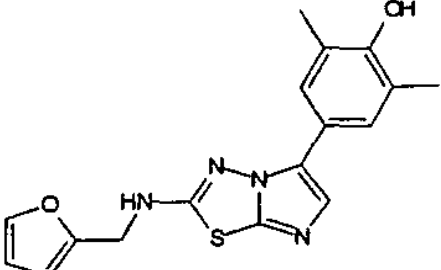
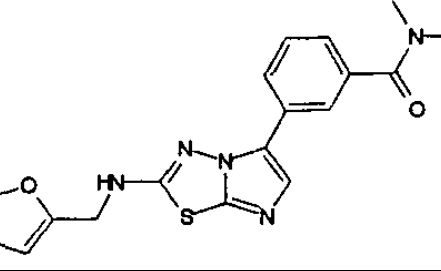
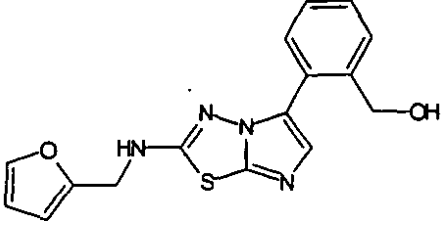
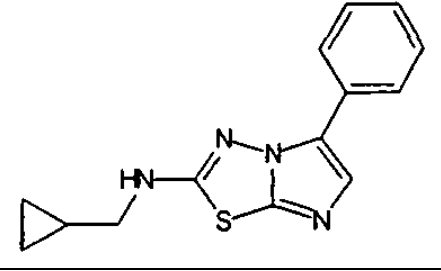
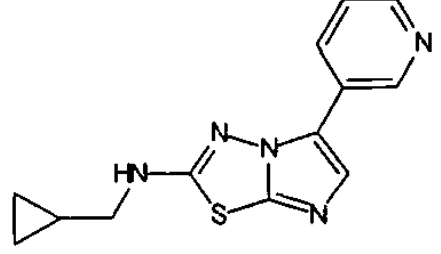
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
27		N-(2-Hidroxi-etil)-4-[2-(2-piridin-2-il-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzamida	409	
28		[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-piridin-2-il-etil)-amina	326	
29		{2-[2-(2-Piridin-2-il-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-metanol	352	
30		{5-[6-(3-Dimetilamino-propoxi)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il}-furan-2-ilmetil-amina	399	
31		Furan-2-ilmetil-(5-fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	297	

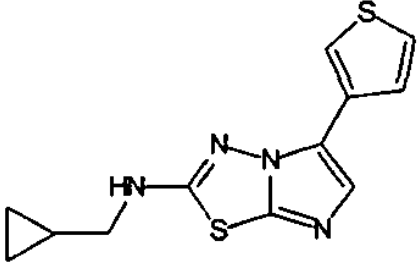
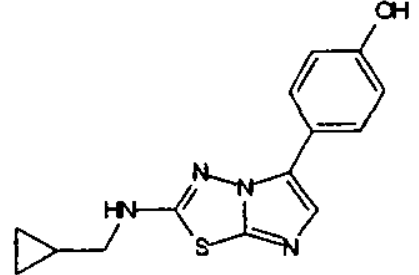
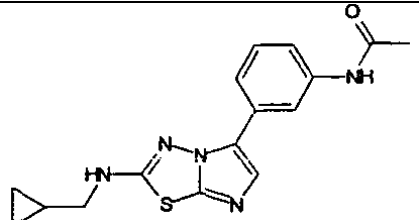
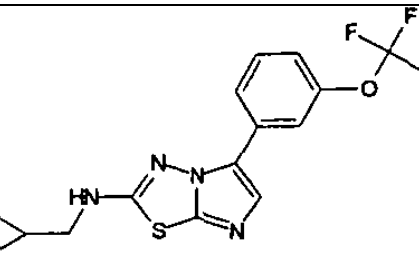
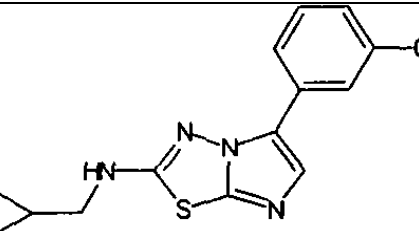
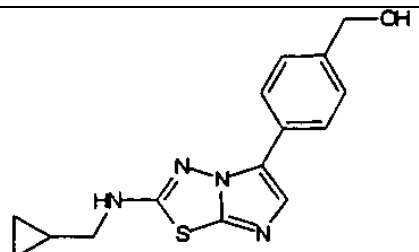
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
32		Furan-2-ilmetil-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	298	
33		Furan-2-ilmetil-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	303	
34		4-{2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenol	313	
35		N-(3-{2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-acetamida	354	
36		(4-{2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-metanol	327	

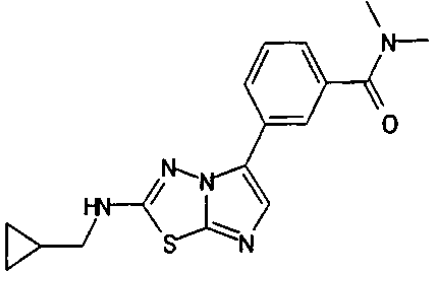
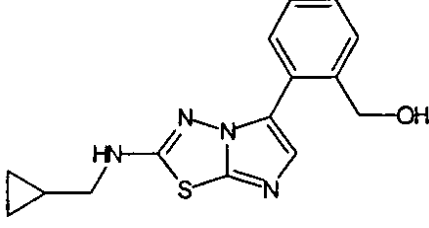
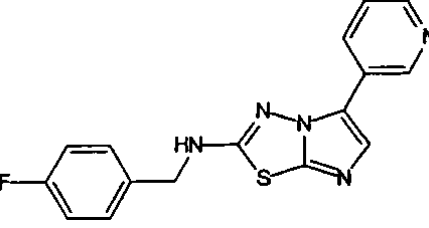
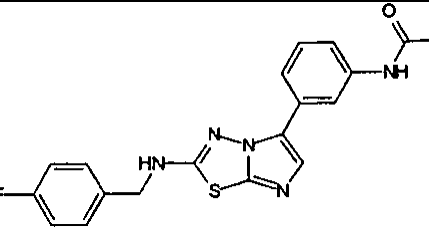
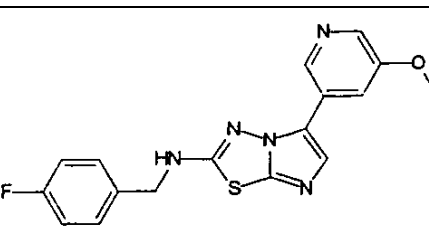
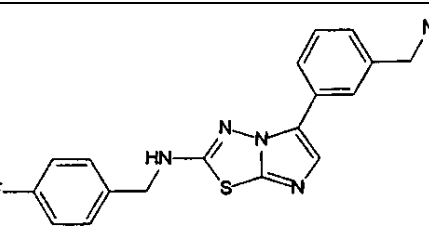
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
37		4-(2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-2-metoxi-fenol	343	
38		4-(2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-2,6-dimetil-fenol	341	
39		3-(2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-N,N-dimetil-benzamida	368	
40		(2-{2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil)-metanol	326	
41		Ciclopropilmetil-(5-fenil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	271	
42		Ciclopropilmetil-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	272	

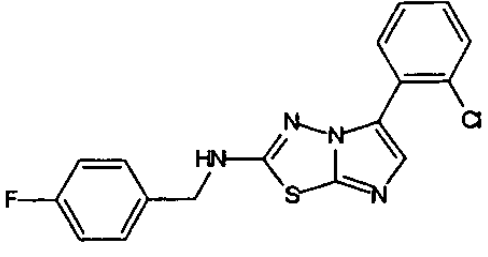
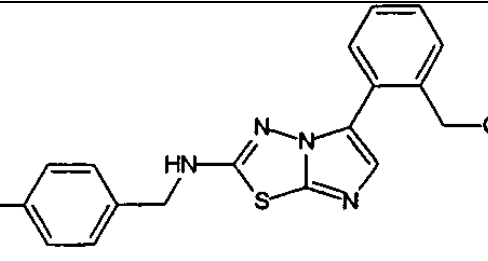
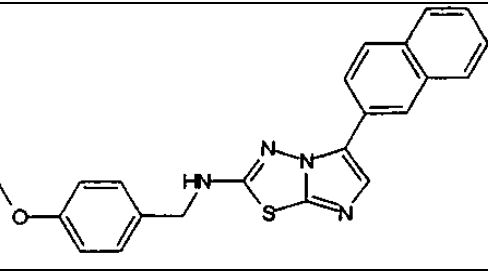
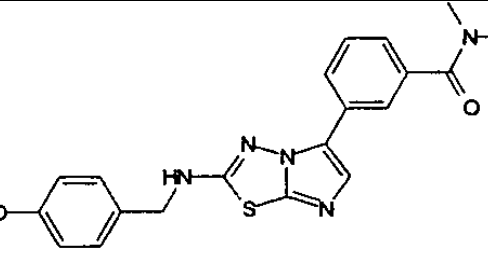
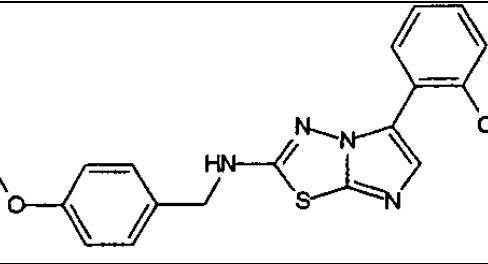
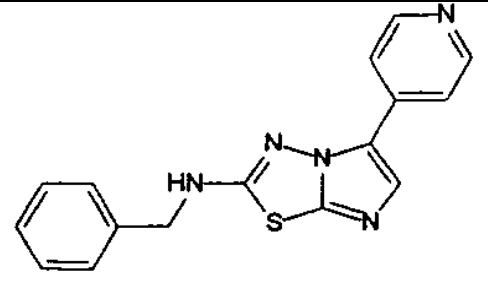
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
43		Ciclopropilmetil-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	277	
44		4-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol	287	
45		N-[3-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil]-acetamida	328	
46		Ciclopropilmetil-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	355	
47		[5-(3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-ciclopropilmetil-amina	305	
48		{4-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-metanol	301	

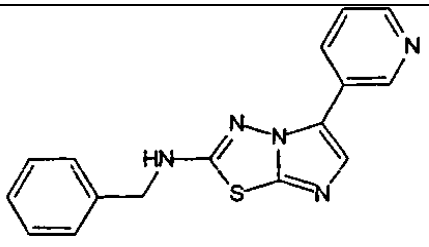
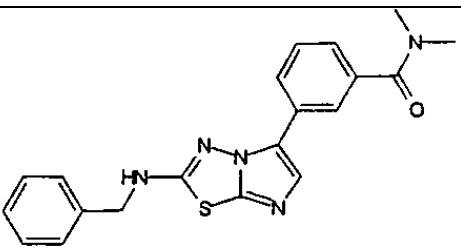
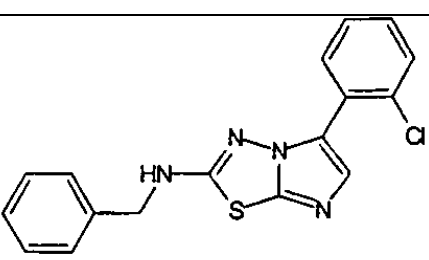
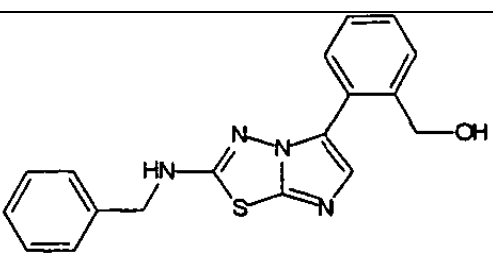
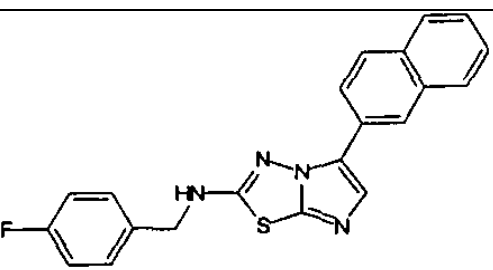
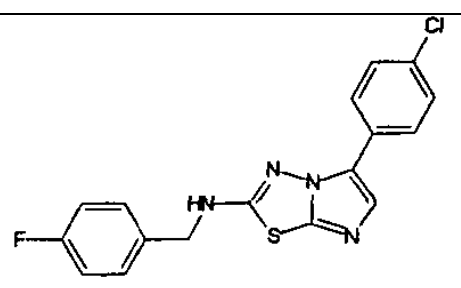
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
49		3-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-N,N-dimetil-benzamida	342	δ 8.2 (t, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.3 (d, 1H), 3.2 (t, 2H) 3.0 (d, 6H), 1.1 (m, 1H), 0.5 (m, 2H), 0.3 (m, 2H)
50		{2-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-metanol	301	
51		(4-Fluoro-bencil)-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	326	
52		N-{3-[2-(4-Fluoro-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acetamida	382	
53		(4-Fluoro-bencil)-[5-(5-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	356	
54		[5-(3-Aminometil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(4-fluoro-bencil)-amina	354	

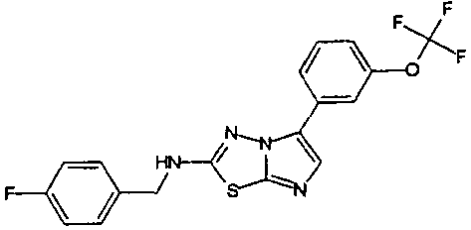
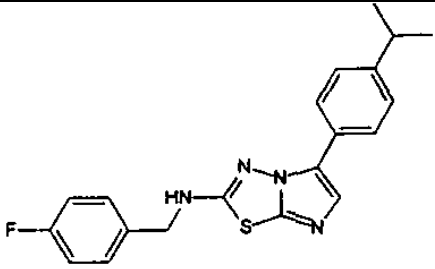
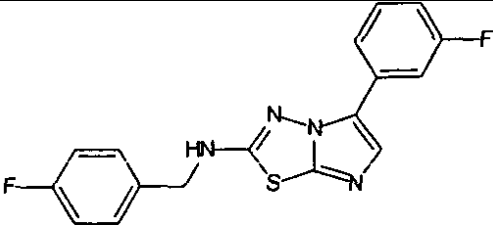
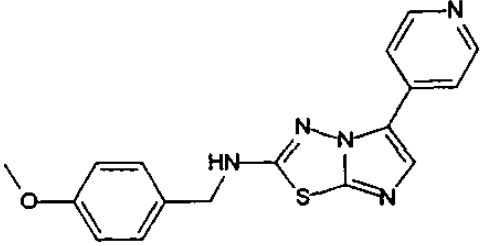
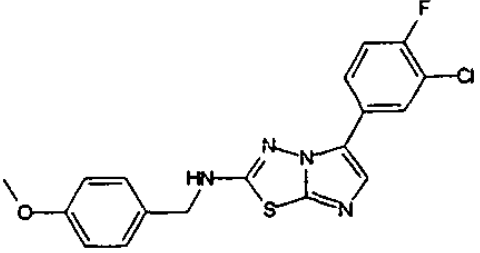
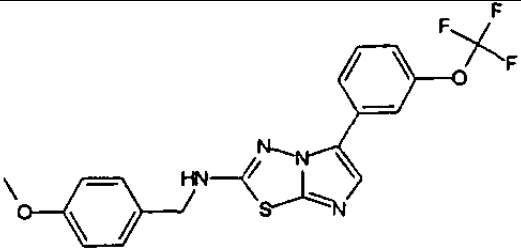
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
55		[5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(4-fluorobencil)-amina	359	
56		{2-[2-(4-Fluoro-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-metanol	355	
57		(4-Metoxi-bencil)-(5-naftalen-2-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	387	
58		3-[2-(4-Metoxi-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-N,N-dimetil-benzamida	408	
59		[5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(4-metoxibencil)-amina	371	
60		Bencil-(5-piridin-4-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	308	

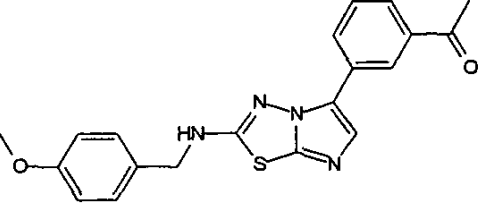
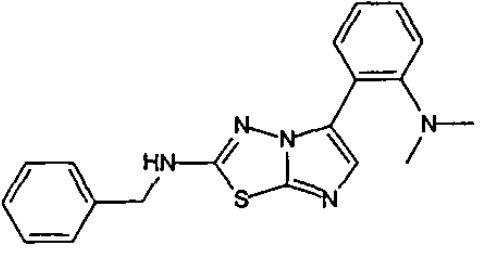
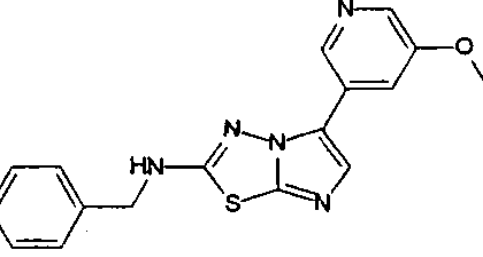
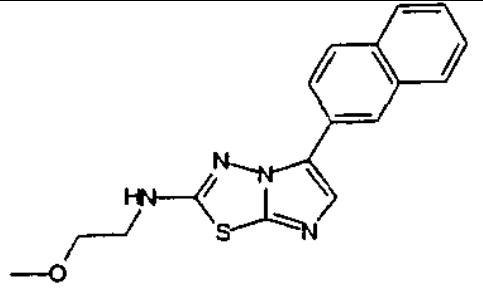
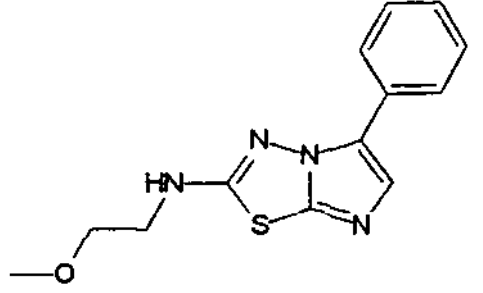
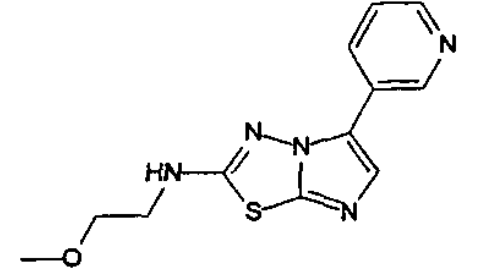
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
61		Bencil-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	308	
62		3-(2-Bencilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-N,N-dimetilbenzamida	378	
63		Bencil-[5-(2-cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	341	
64		[2-(2-Bencilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]-metanol	337	
65		(4-Fluoro-bencil)-(5-naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	375	
66		[5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(4-fluoro-bencil)-amina	358	

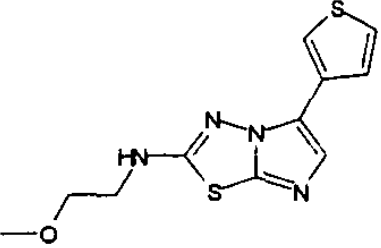
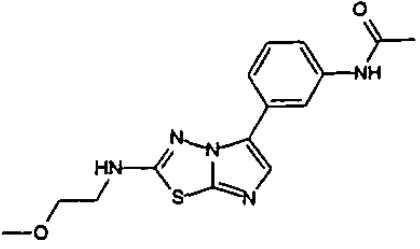
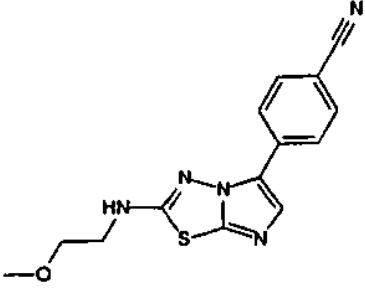
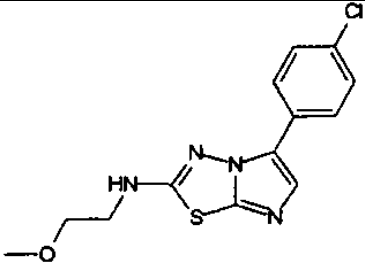
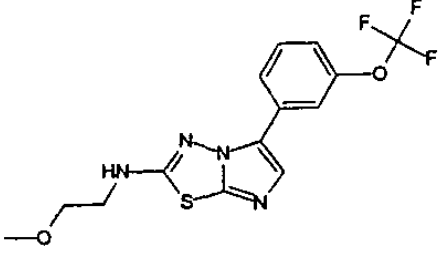
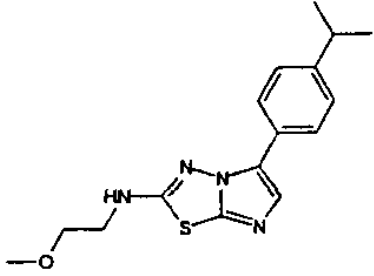
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
67		(4-Fluoro-bencil)-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	409	
68		(4-Fluoro-bencil)-[5-(4-isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	367	
69		(4-Fluoro-bencil)-[5-(3-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	343	
70		(4-Metoxi-bencil)-[5-(piridin-4-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	338	
71		[5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(4-metoxi-bencil)-amina	389	
72		(4-Metoxi-bencil)-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	421	

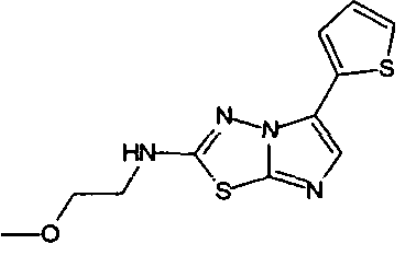
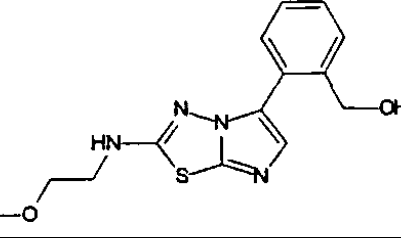
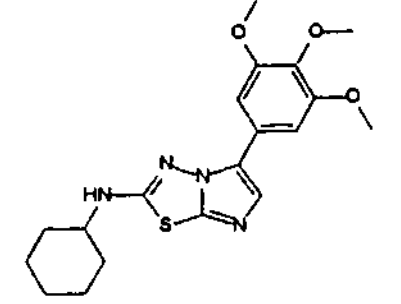
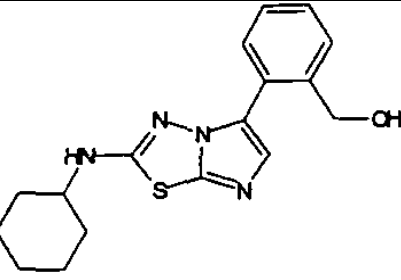
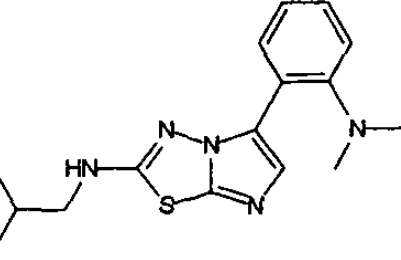
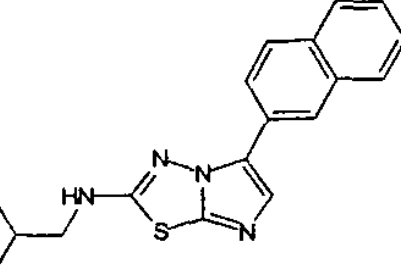
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
73		1-(3-[2-(4-Metoxi-bencilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil)-etanona	379	
74		Bencil-[5-(2-dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	350	
75		Bencil-[5-(5-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	338	
76		(2-Metoxi-etil)-(5-naftalen-2-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	325	
77		(2-Metoxi-etil)-(5-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	275	
78		(2-Metoxi-etil)-(5-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	276	

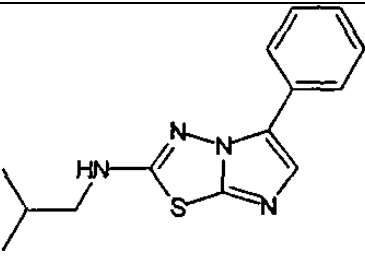
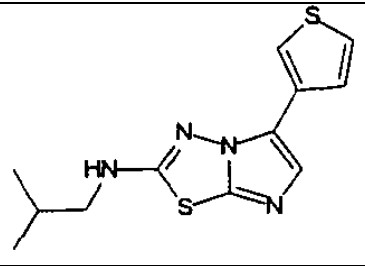
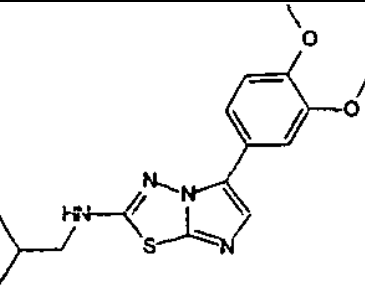
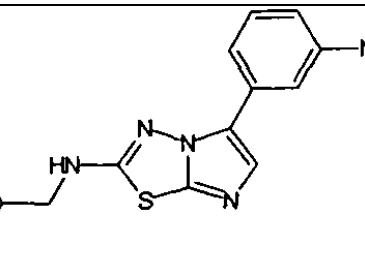
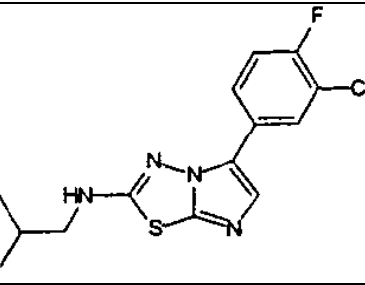
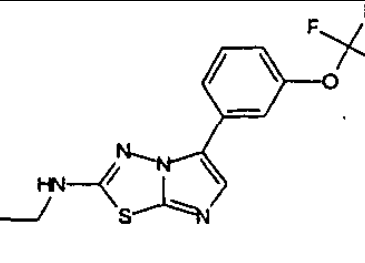
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
79		(2-Metoxi-etil)-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	281	
80		N-{3-[2-(2-Metoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acetamida	332	δ 10.0 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.1 (t, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 3.6 (m, 4H), 3.3 (s, 3H), 2.1 (s, 3H)
81		4-[2-(2-Metoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzonitrilo	300	
82		[5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metoxi-etil)-amina	309	
83		(2-Metoxi-etil)-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	359	
84		[5-(4-Isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metoxi-etil)-amina	317	

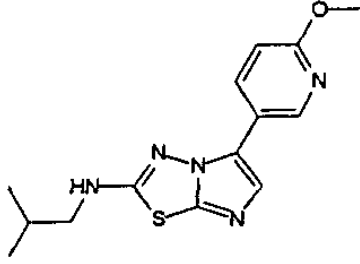
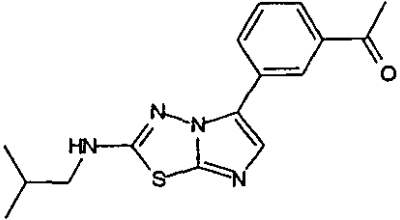
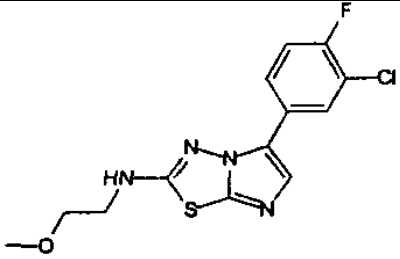
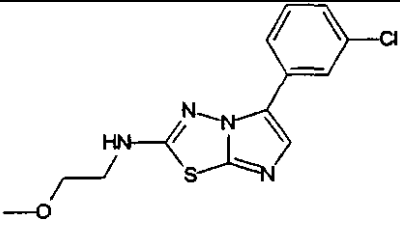
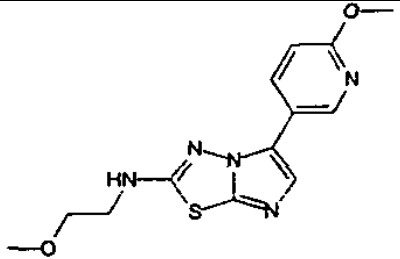
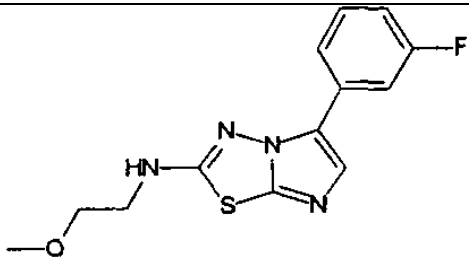
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
85		(2-Metoxi-etil)-(5-tiofen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	281	
86		{2-[2-(2-Metoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-metanol	305	
87		Ciclohexil-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	389	
88		[2-(2-Ciclohexilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]-metanol	329	
89		[5-(2-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-isobutil-amina	316	
90		Isobutil-(5-naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	323	

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
91		Isobutil-(5-fenil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	273	
92		Isobutil-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	279	
93		[5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-isobutil-amina	333	
94		[5-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-isobutil-amina	316	
95		[5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-isobutil-amina	325	
96		Isobutil-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)- imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	357	

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
97		Isobutil-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	304	
98		1-[3-(2-Isobutilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]-etanon" data-bbox="490 335 750 365"/>	315	
99		[5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metoxi-etil)-amina	327	
100		[5-(3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metoxi-etil)-amina	309	
101		(2-Metoxi-etil)-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	306	
102		[5-(3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metoxi-etil)-amina	293	

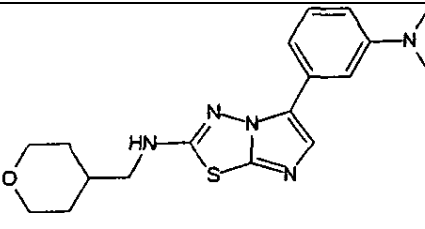
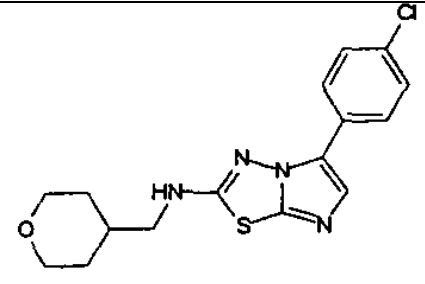
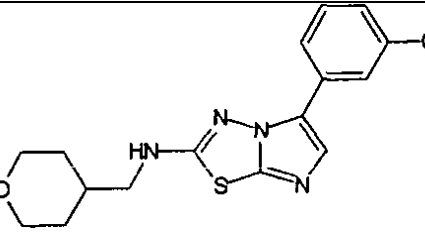
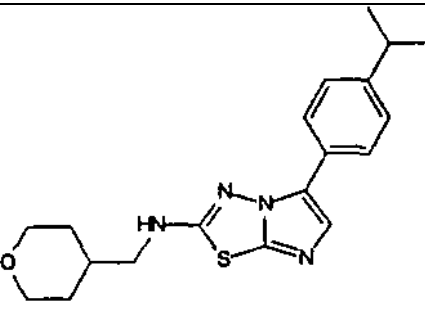
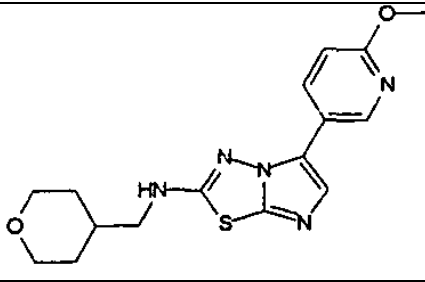
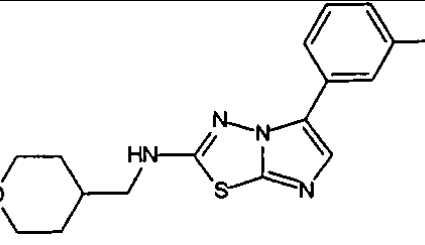
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
103		3-[2-(2-Metoxi- etilamino)-imidazo[2,1- b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]- N,N-dimetil-benzamida	346	δ 8.2 (t, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.3 (d, 1H), 3.6 (m, 2H) 3.5 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.0 (d, 6H)
104		[5-(2-Cloro-fenil)- imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2- metoxi-etil)-amina	309	
105		1-(3-[2-(2-Metoxi- etilamino)-imidazo[2,1- b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]- fenil)-etanona	316	
106		[5-(2-Cloro-fenil)- imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]- ciclohexil-amina	333	
107		1-[3-(2-Ciclohexil- amino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]- fenil]-etanona	341	
108		Isobutil-(5-piridin-3-il- imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)- amina	274	

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
109		[5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-isobutil-amina	307	
110		3-(2-Isobutilamino-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-N,N-dimetil- benzamida	344	
111		[5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-isobutil-amina	307	
112		(5-Naftalen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(tetrahidro-piran-4- ilmetil)-amina	365	
113		(5-Piridin-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(tetrahidro-piran-4- ilmetil)-amina	316	
114		(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-(5-tiofen-3- il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)- amina	321	

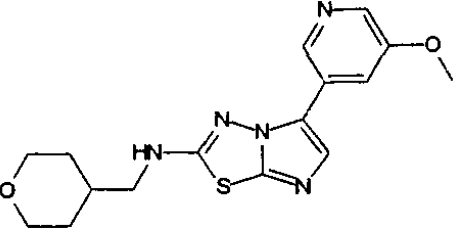
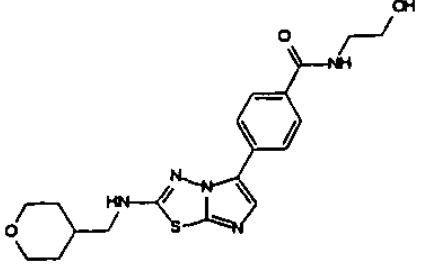
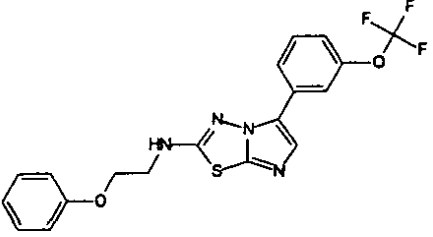
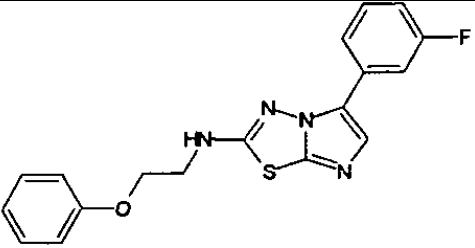
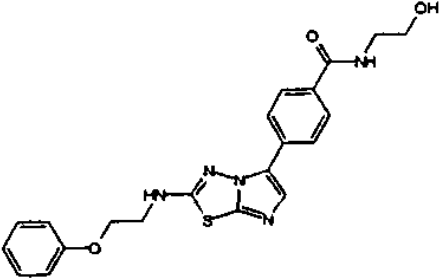
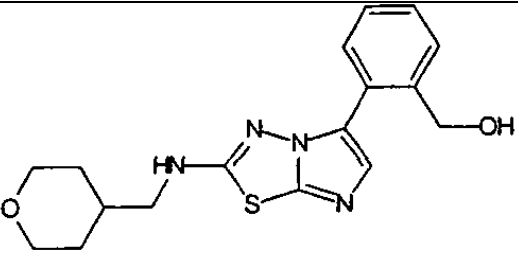
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
115		[5-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amina	358	
116		[5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amina	349	
117		[5-(3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amina	349	
118		[5-(4-Isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amina	357	
119		[5-(6-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amina	346	
120		[5-(3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amina	333	

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
121		[5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetrahidro- piran-4-ilmetil)-amina	349	
122		1-(3-{2-[(Tetrahidro-piran-4- ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-etanona	357	
123		[5-(2-Dimetilamino-fenil)- imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]- (2-fenoxi-etil)-amina	380	
124		[5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imida- zo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2- fenoxi-etil)-amina	389	
125		(2-Metil-bencil)-(5-piridin-3-il- imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)- amina	322	
126		(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-[5-(3- trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	399	

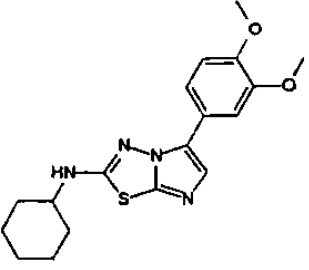
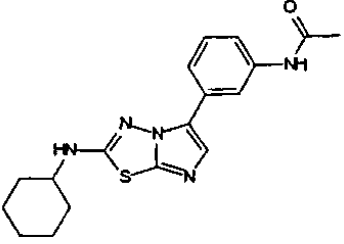
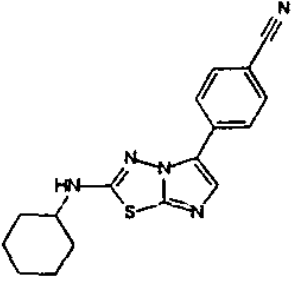
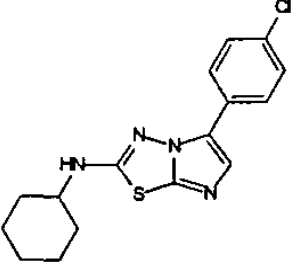
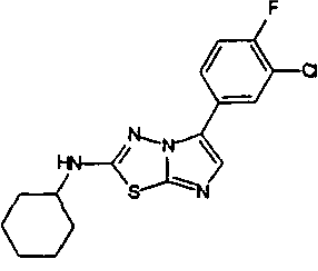
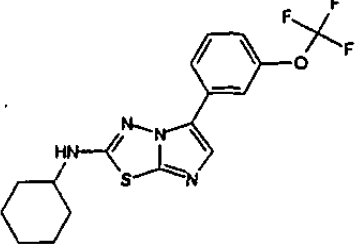
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
127		[5-(5-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amina	346	
128		N-(2-Hidroxi-etil)-4-[2-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzamida	402	
129		(2-Fenoxi-etil)-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	421	
130		[5-(3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-fenoxi-etil)-amina	355	
131		N-(2-Hidroxi-etil)-4-[2-(2-fenoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzamida	423	
132		(2-{2-[(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-metanol	345	

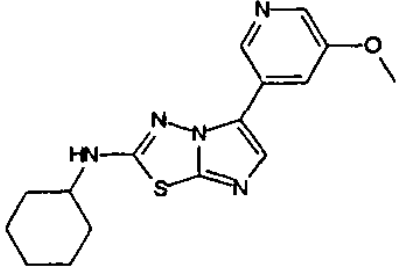
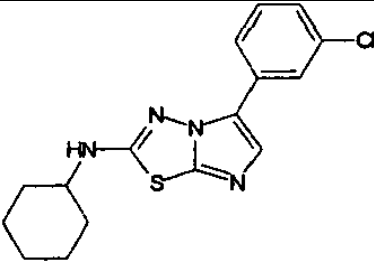
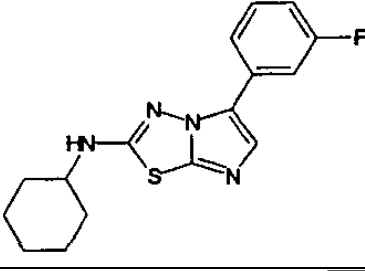
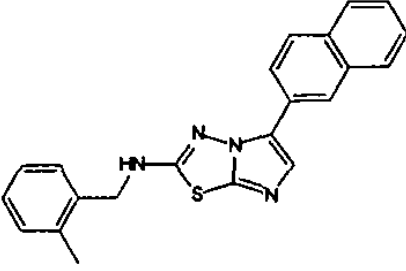
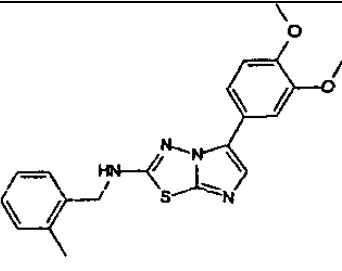
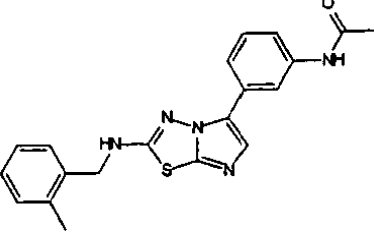
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
133		Bencil-[5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	359	
134		1-[3-(2-Bencilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]-etanona	349	
135		Bencil-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	367	δ 8.5 (t, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.4 (m, 6H), 7.3 (t, 1H), 7.0 (d, 1H), 4.6 (d, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (s, 3H)
136		Ciclohexil-(5-naftalen-2-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	349	
137		Ciclohexil-(5-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	300	
138		Ciclohexil-(5-tiofen-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	305	

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
139		Ciclohexil-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	359	
140		N-[3-(2-Ciclohexilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]-acetamida	356	
141		4-(2-Ciclohexilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-benzonitrilo	324	
142		[5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-ciclohexil-amina	333	
143		[5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-ciclohexil-amina	351	
144		Ciclohexil-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	383	

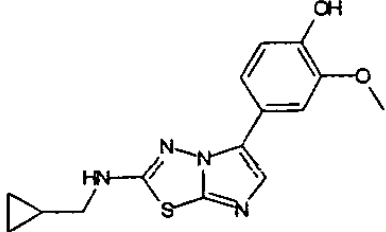
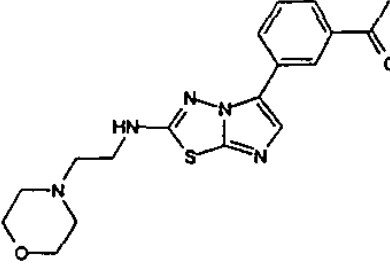
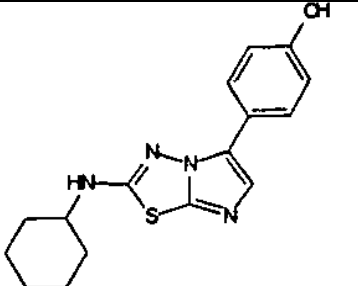
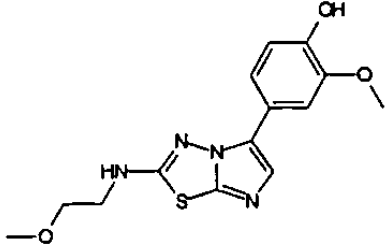
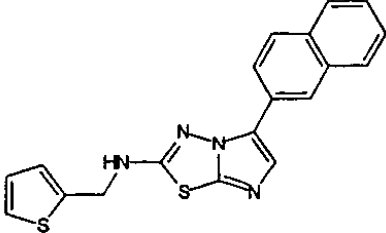
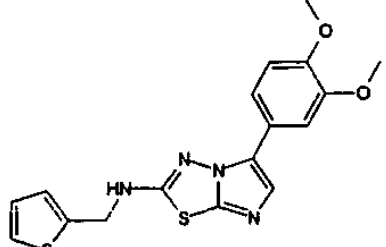
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
145		Ciclohexil-[5-(5-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	330	
146		[5-(3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-ciclohexil-amina	333	
147		Ciclohexil-[5-(3-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	317	
148		(2-Metil-bencil)-(5-naftalen-2-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	371	
149		[5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metil-bencil)-amina	381	
150		N-{3-[2-(2-Metil-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acetamida	378	

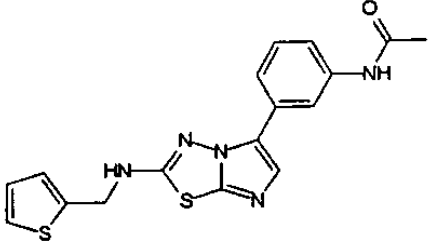
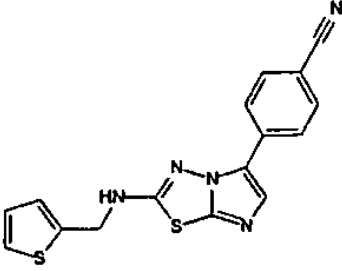
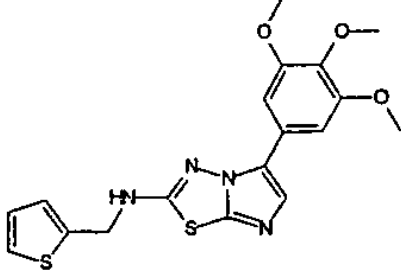
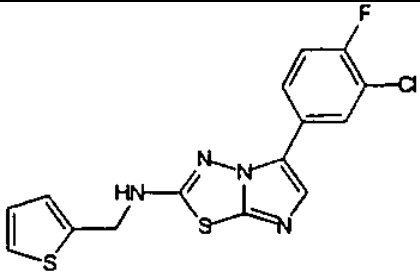
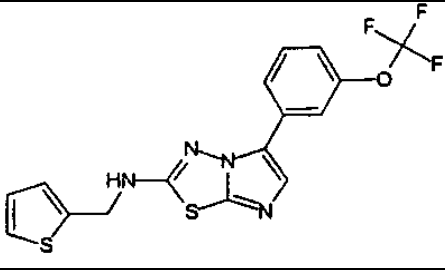
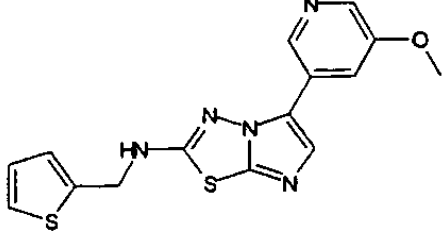
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
151		[5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metil-bencil)-amina	373	
152		(2-Metil-bencil)-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	405	
153		[5-(3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metil-bencil)-amina	355	
154		1-{3-[2-(2-Metil-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-etanona	363	
155		Ciclopropilmetil-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	302	
156		Ciclopropilmetil-[5-(5-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	302	

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
157		4-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-2-metoxi-fenol	317	
158		1-(3-[2-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil)-etanona	372	
159		4-(2-Ciclohexilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenol	315	
160		2-Metoxi-4-[2-(2-metoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol	321	δ 9.1 (s, 1H), 8.1 (t, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.3 (m, 2H), 6.8 (d, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.6 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.3 (s, 3H)
161		(5-Naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-tiofen-2-ilmetil-amina	363	
162		[5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-tiofen-2-ilmetil-amina	373	

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
163		N-(3-(2-((Tiofen-2-ilmetil)-amino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil)-acetamida	370	
164		4-(2-((Tiofen-2-ilmetil)-amino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-benzonitrilo	338	
165		Tiofen-2-ilmetil-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	403	
166		[5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-tiofen-2-ilmetil-amina	365	
167		Tiofen-2-ilmetil-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	397	
168		[5-(5-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-tiofen-2-ilmetil-amina	344	

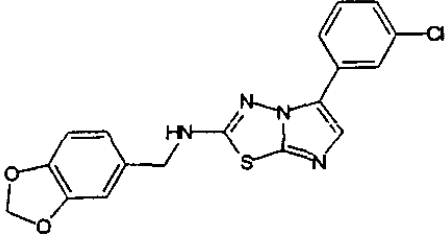
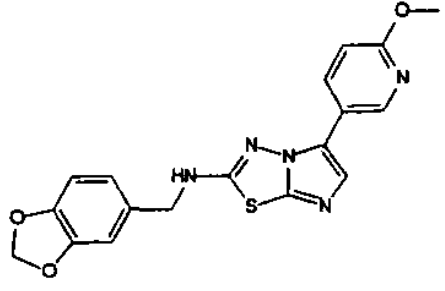
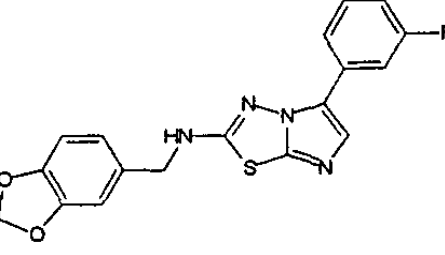
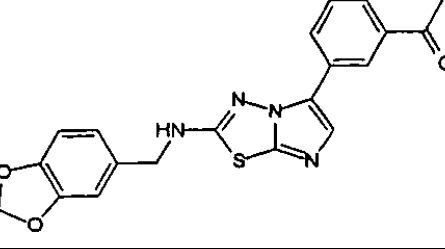
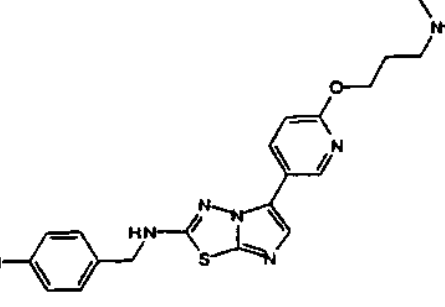
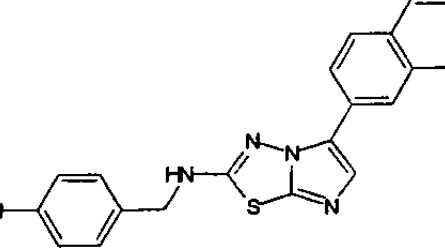
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
169		[5-(6-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-tiofen-2-ilmetil- amina	344	
170		[5-(3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-tiofen-2-ilmetil- amina	331	
171		[5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-tiofen-2-ilmetil- amina	347	
172		1-(3-{2-[(Tiofen-2-ilmetil)-amino]- imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}- fenil)-etanona	355	
173		Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-(5-piridin-3- il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)- amina	352	
174		Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-[5-(3,4- dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	411	

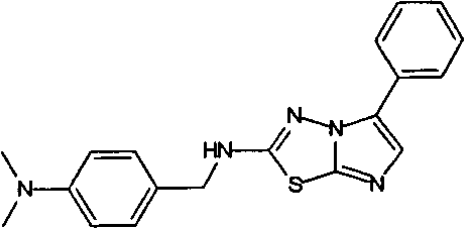
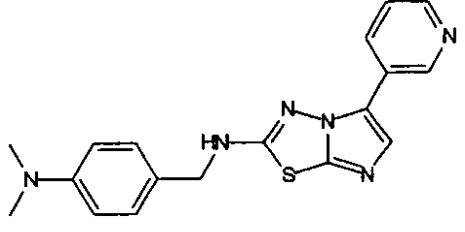
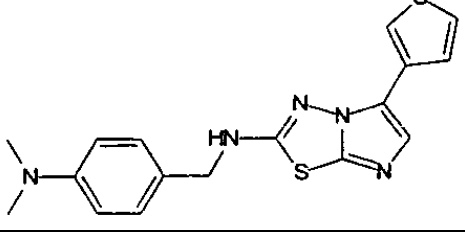
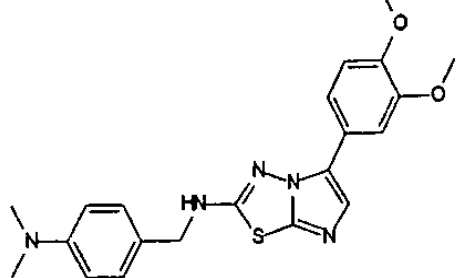
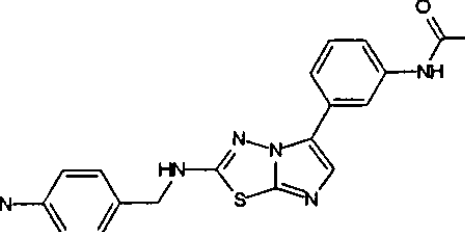
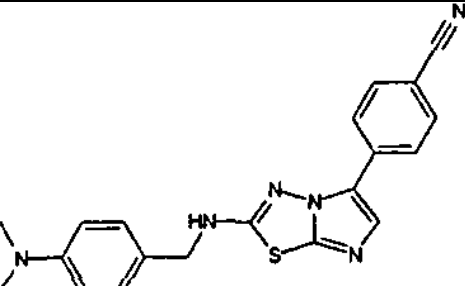
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
175		4-(2-((Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-benzonitrilo	276	
176		Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	441	
177		Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-[5-(4-cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	385	
178		Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-[5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	403	
179		Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	435	
180		Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-[5-(5-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	382	

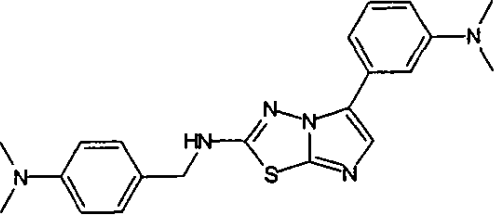
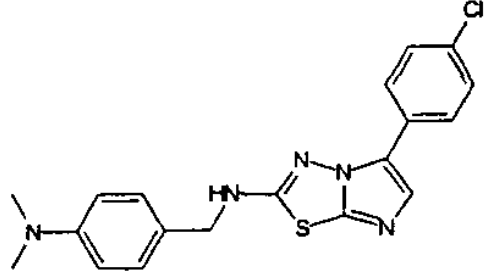
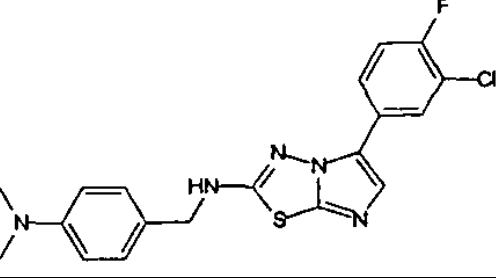
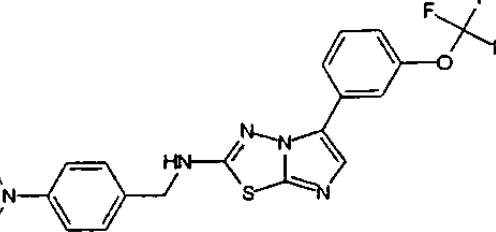
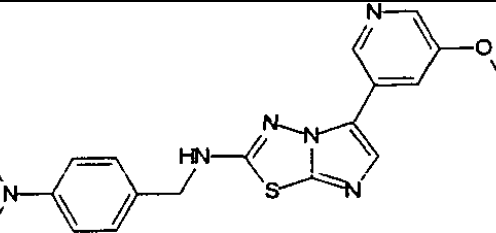
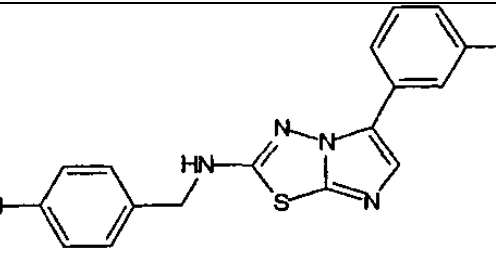
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
181		Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-[5-(3-cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	385	
182		Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	382	
183		Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-[5-(3-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	369	
184		1-(3-{2-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-etanon	393	
185		(4-Dimetilamino-bencil)-{5-[6-(3-dimetilamino-propoxi)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il}-amina	453	
186		(4-Dimetilamino-bencil)-(5-naftalen-2-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	401	

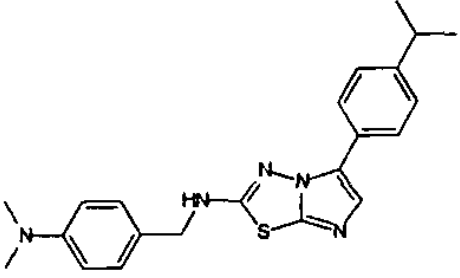
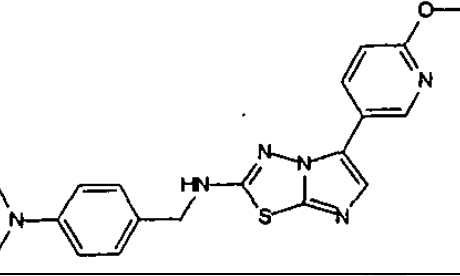
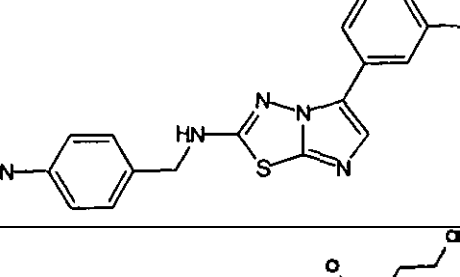
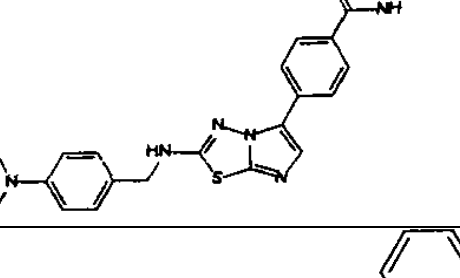
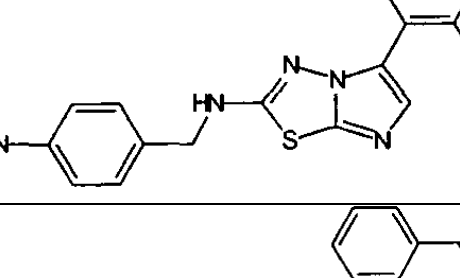
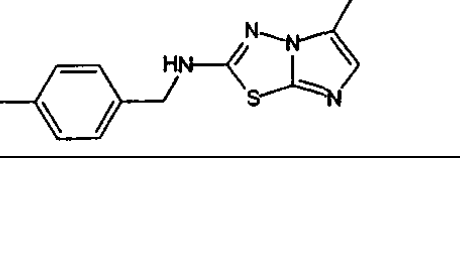
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
187		(4-Dimetilamino-bencil)-(5-fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	350	
188		(4-Dimetilamino-bencil)-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	351	
189		(4-Dimetilamino-bencil)-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	356	
190		[5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(4-dimetilamino-bencil)-amina	411	δ 8.3 (t, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 6.7 (m, 2H), 4.4 (d, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.3 (s, 6H), 2.9 (s, 3H)
191		N-{3-[2-(4-Dimetilamino-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acetamida	408	
192		4-[2-(4-Dimetilamino-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzonitrilo	375	

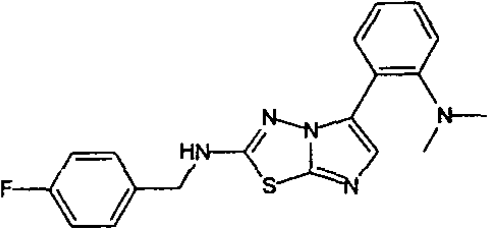
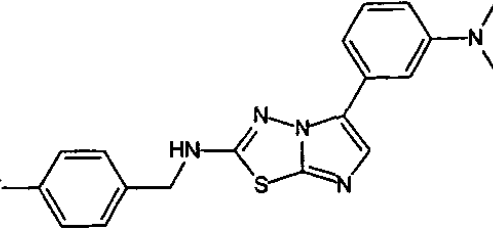
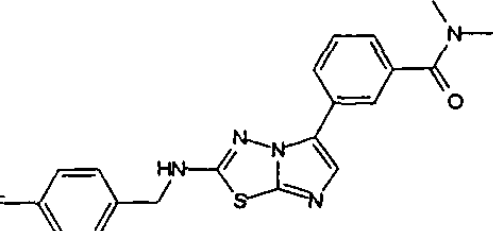
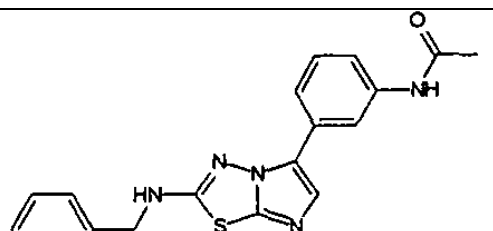
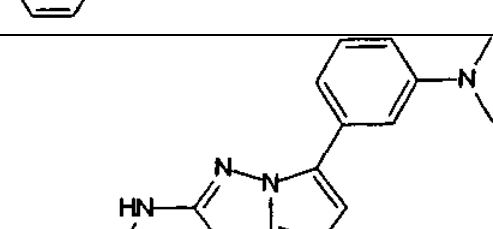
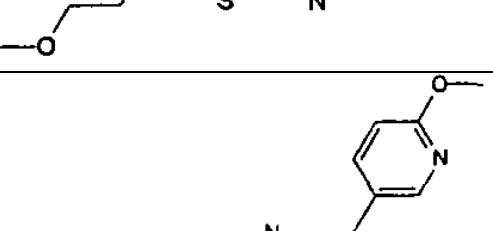
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
193		(4-Dimetilamino-bencil)-[5-(3-dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	394	
194		[5-((4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(4-dimetilamino-bencil)-amina	385	
195		[5-((3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(4-dimetilamino-bencil)-amina	402	
196		(4-Dimetilamino-bencil)-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	434	
197		(4-Dimetilamino-bencil)-[5-(5-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	381	
198		[5-((3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(4-dimetilamino-bencil)-amina	384	

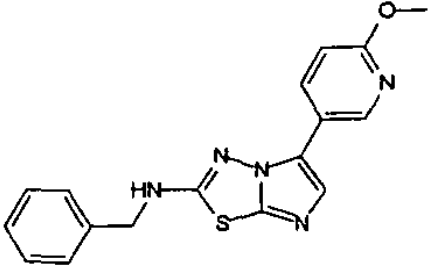
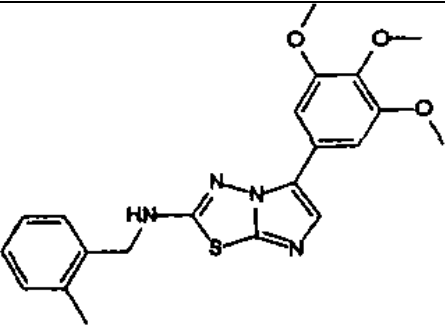
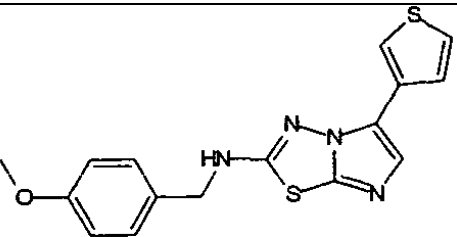
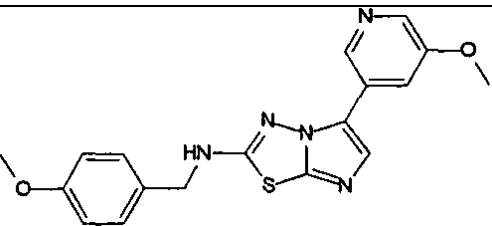
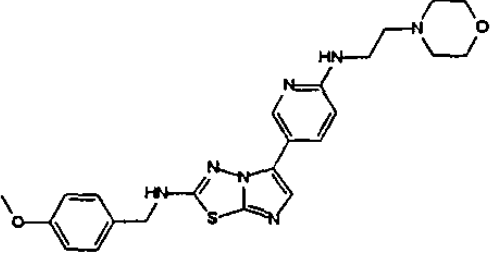
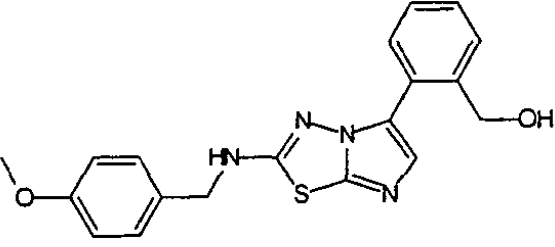
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
199		(4-Dimetilamino-bencil)-[5-(4-isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	393	
200		(4-Dimetilamino-bencil)-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	381	
201		(4-Dimetilamino-bencil)-[5-(3-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	368	
202		4-[2-(4-Dimetilamino-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida	438	
203		[5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(4-dimetilamino-bencil)-amina	384	
204		1-{3-[2-(4-Dimetilamino-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-etazona	392	

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
205		[5-(2-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(4-fluoro-bencil)-amina	368	
206		[5-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(4-fluoro-bencil)-amina	368	
207		3-[2-(4-Fluoro-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-N,N-dimetil-benzamida	396	
208		N-[3-(2-Bencilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]-acetamida	364	
209		[5-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metoxi-etil)-amina	318	
210		(4-Fluoro-bencil)-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	356	

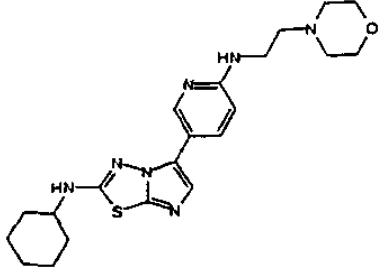
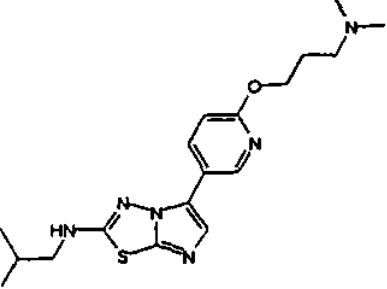
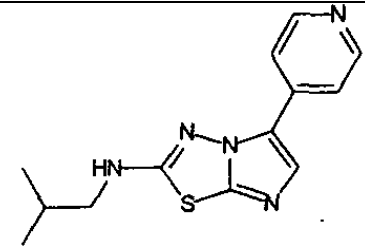
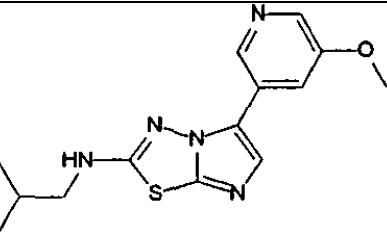
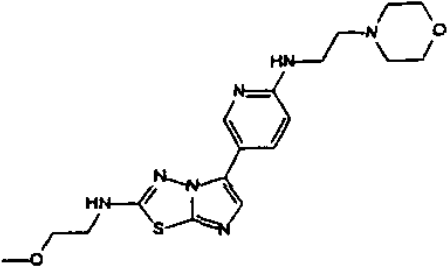
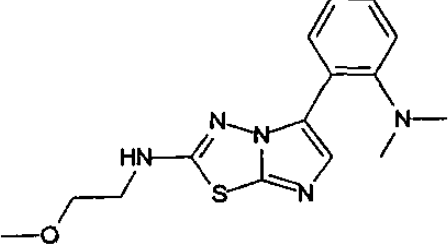
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
211		Bencil-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	338	
212		(2-Metil-bencil)-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	411	
213		(4-Metoxi-bencil)-(5-tiofen-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	342	
214		(4-Metoxi-bencil)-[5-(5-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	368	
215		(4-Metoxi-bencil)-[5-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	467	
216		{2-[2-(4-Metoxi-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-metanol	367	

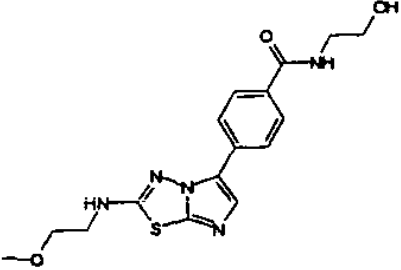
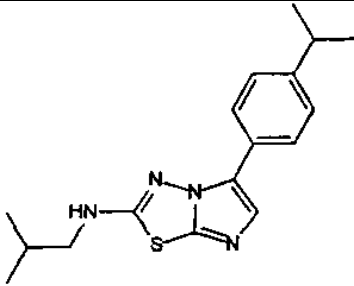
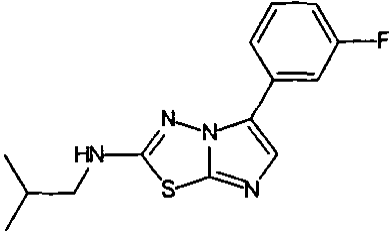
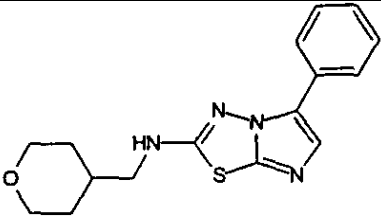
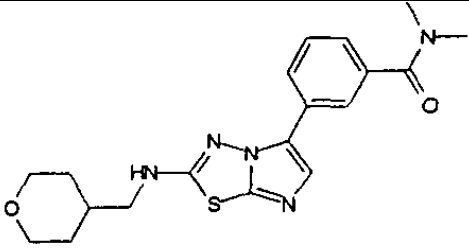
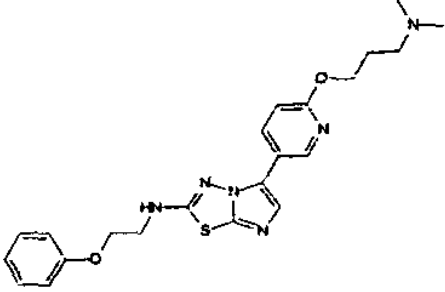
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
217		4-(2-Bencilamino- imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)- benzonitrilo	332	
218		Bencil-[5-(4-cloro-fenil)- imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	341	
219		Bencil-[5-(3- trifluorometoxi-fenil)- imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	391	
220		Bencil-[5-(3-cloro-fenil)- imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	341	
221		{5-[6-(3-Dimetilamino- propoxi)-piridin-3-il]- imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2- metoxi-etil)-amina	377	
222		[5-(3,4-Dimetoxi-fenil)- imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2- metoxi-etil)-amina	355	δ 8.1 (t, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.6 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.3 (s, 3H)

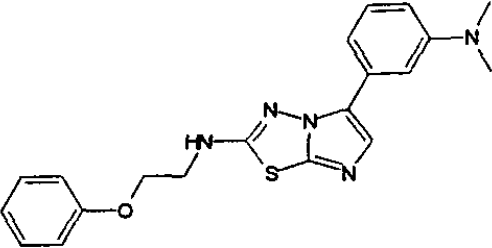
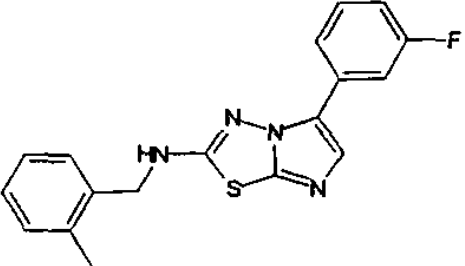
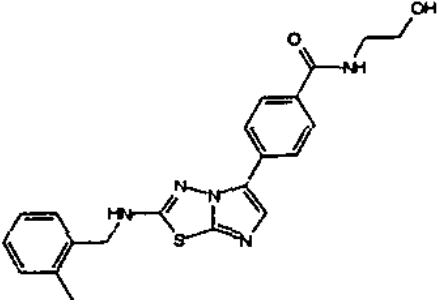
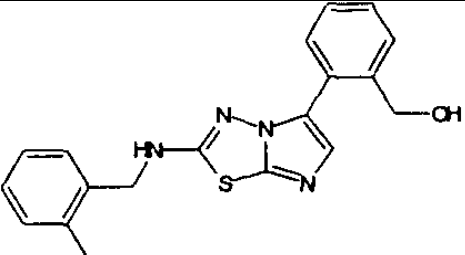
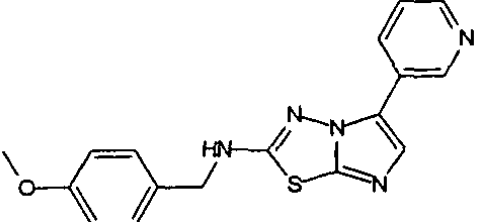
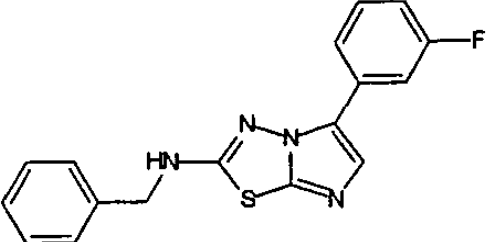
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
223		Ciclohexil-5-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	429	
224		{5-[6-(3-Dimetilamino-propoxi)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-isobutil-amina	376	
225		Isobutil-(5-piridin-4-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	274	
226		Isobutil-5-(5-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	304	
227		(2-Metoxi-etil)-5-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	405	
228		[5-(2-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-metoxi-etil)-amina	318	

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
229		N-(2-Hidroxi-etil)-4-[2-(2-metoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzamida	362	
230		Isobutil-[5-(4-isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	315	
231		[5-(3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-isobutil-amina	291	
232		(5-Fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amina	315	
233		N,N-Dimetil-3-{2-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-benzamida	386	
234		{5-[6-(3-Dimetilamino-propoxi)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il}-(2-fenoxi-etil)-amina	440	

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
235		[5-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-fenoxi-etil)-amina	380	
236		[5-(3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metil-bencil)-amina	339	
237		N-(2-Hidroxi-etil)-4-[2-(2-metil-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzamida	408	
238		{2-[2-(2-Metil-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-metanol	351	
239		(4-Metoxi-bencil)-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	338	
240		Bencil-[5-(3-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	325	

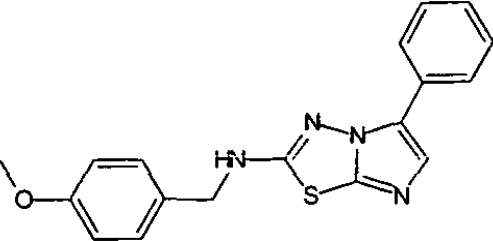
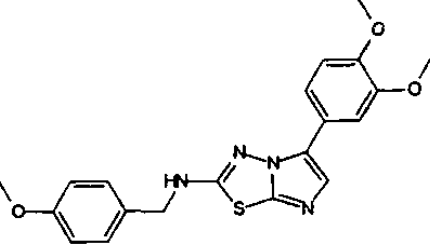
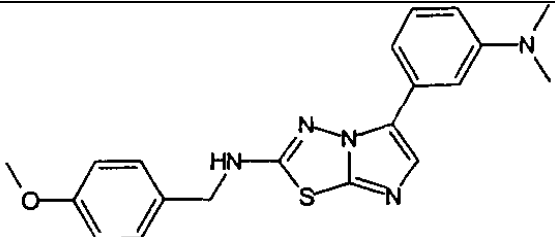
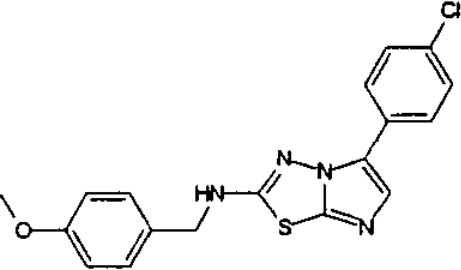
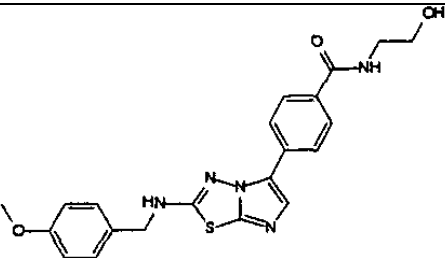
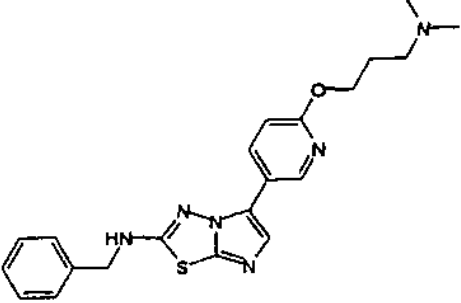
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
241		(2-Fenoxi-etil)-(5-tiofen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	343	
242		[5-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metil-bencil)-amina	364	
243		(4-Fluoro-bencil)-{5-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il}-amina	455	
244		(4-Fluoro-bencil)-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	331	
245		[5-(3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(4-fluoro-bencil)-amina	359	
246		N-{3-[2-(4-Metoxi-bencilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acetamida	394	

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
247		[5-(3-Cloro-fenil)- imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(4- metoxi-bencil)-amina	371	
248		[5-(3-Fluoro-fenil)- imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(4- metoxi-bencil)-amina	355	
249		Bencil-[5-[6-(2-morfolin-4- il-etilamino)-piridin-3-il]- imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	437	
250		1-[3-[2-(4-Fluoro- bencilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil]- etanona	367	
251		(4-Fluoro-bencil)-(5-tiofen- 2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	331	
252		{5-[6-(3-Dimetilamino- propoxi)-piridin-3-il]- imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(4- metoxi-bencil)-amina	440	

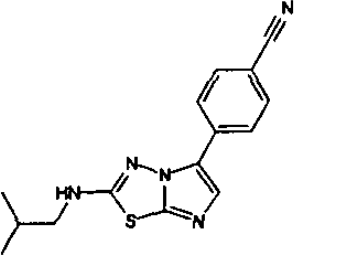
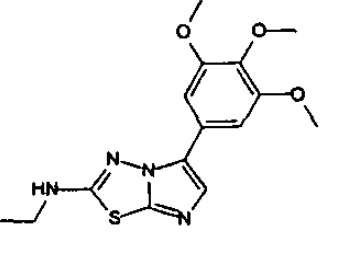
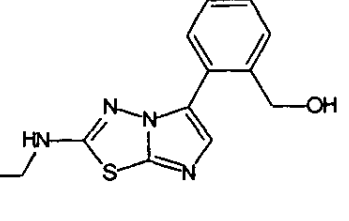
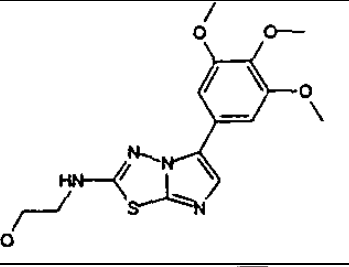
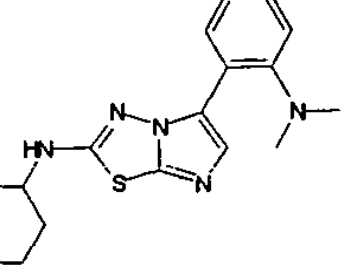
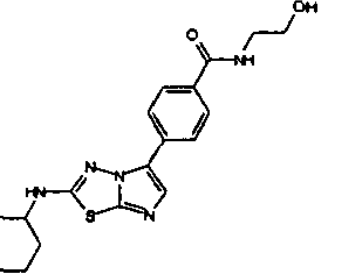
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
253		(4-Metoxi-bencil)-(5-fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	337	
254		[5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(4-metoxi-bencil)-amina	397	δ 8.4 (t, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 6.9 (d, 2H), 4.5 (d, 2H), 3.8 (d, 6H), 3.7 (s, 3H)
255		[5-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(4-metoxi-bencil)-amina	380	
256		[5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(4-metoxi-bencil)-amina	371	
257		N-(2-Hidroxi-etil)-4-[2-(4-metoxi-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzamida	424	
258		Bencil-[5-[6-(3-dimetilamino-propoxi)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	410	

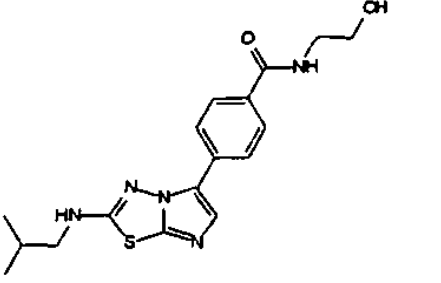
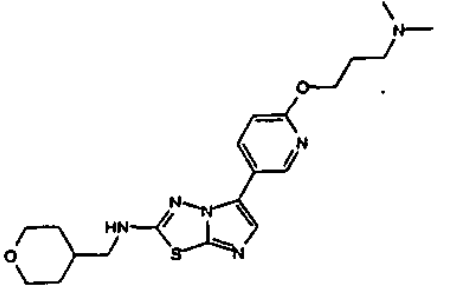
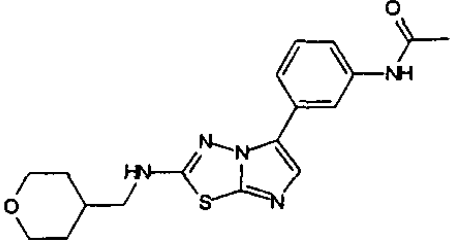
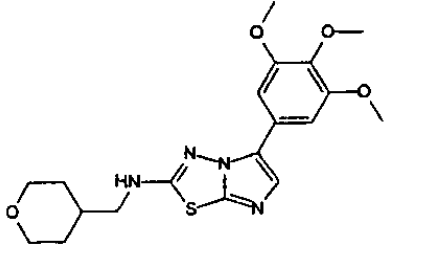
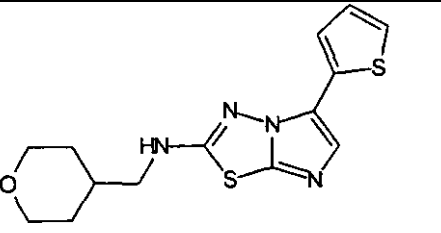
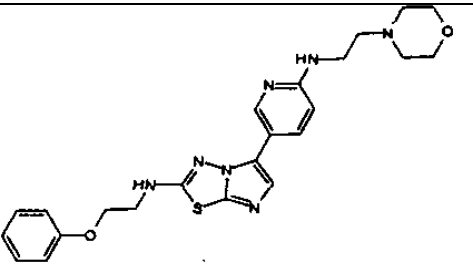
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
259		[5-(3-Amino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-bencil-amina	322	
260		Bencil-(5-fenil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	307	
261		Bencil-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	313	
262		Bencil-[5-(3-dimetilamino-fenil)- imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2- il]-amina	350	
263		Bencil-[5-(4-isopropil-fenil)- imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2- il]-amina	349	
264		3-(2-Ciclohexilamino- imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5- il)-N,N-dimetil-benzamida	370	

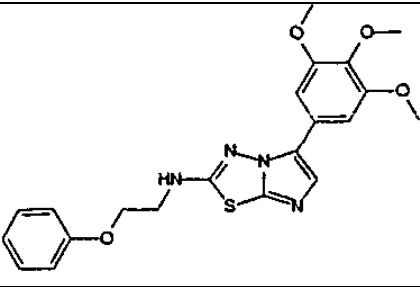
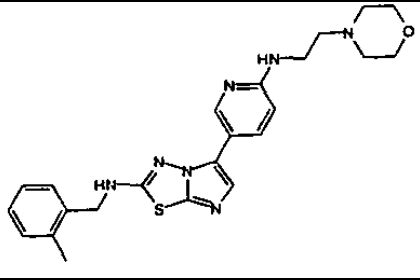
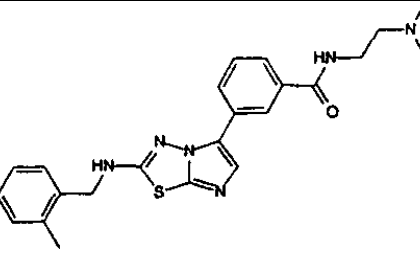
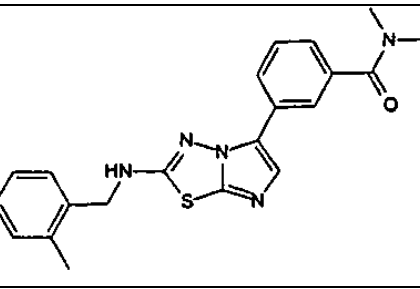
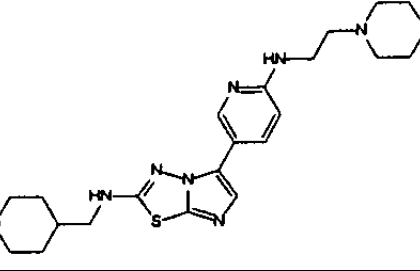
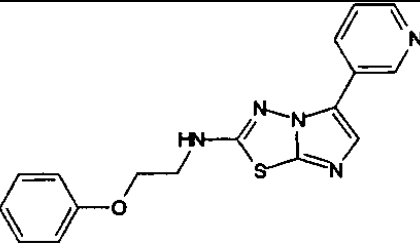
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
265		4-(2-Isobutilamino-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-benzonitrilo	298	
266		Isobutil-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	363	
267		[2-(2-Isobutilamino-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]-metanol	303	
268		(2-Metoxi-etil)-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	365	
269		Ciclohexil-[5-(2-dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	342	
270		4-(2-Ciclohexilamino-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida	386	

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
271		N-(2-Hidroxi-etil)-4-(2-isobutilamino-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-benzamida	360	
272		{5-[6-(3-Dimetilamino-propoxi)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amina	418	
273		N-(3-{2-[(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-acetamida	372	
274		(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	405	
275		(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-(5-tiofen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	321	
276		{5-[6-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-fenoxi-etil)-amina	467	

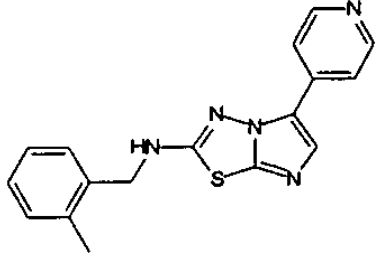
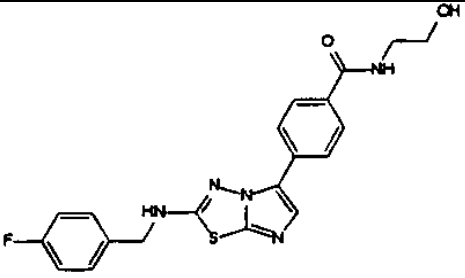
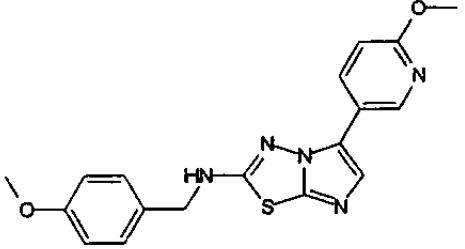
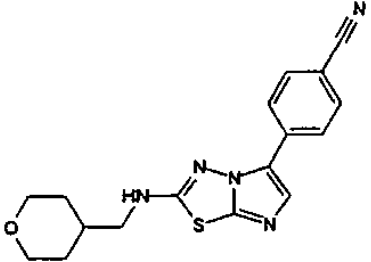
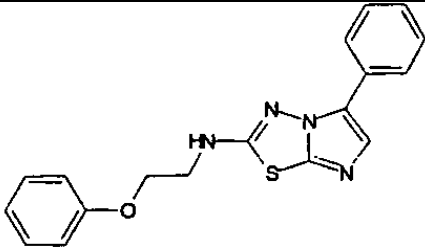
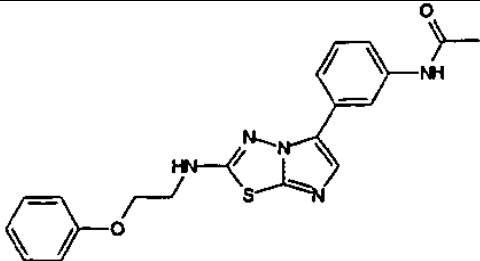
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
277		(2-Fenoxi-etil)-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	427	
278		(2-Metil-bencil)-{5-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il}-amina	451	
279		N-(2-Dimetilamino-etil)-3-[2-(2-metil-bencilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzamida	436	
280		N,N-Dimetil-3-[2-(2-metil-bencilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzamida	392	
281		{5-[6-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il}- (tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amina	445	
282		(2-Fenoxi-etil)-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	338	

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
283		(2-Fenoxi-etil)-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	343	
284		4-[2-(2-Fenoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzonitrilo	362	
285		[5-(5-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-fenoxi-etil)-amina	368	
286		N,N-Dimetil-3-[2-(2-fenoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzamida	408	
287		[5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-fenoxi-etil)-amina	371	
288		{2-[2-(2-Fenoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-metanol	367	

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
289		(2-Metil-bencil)-(5-piridin-4-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	322	
290		4-[2-(4-Fluoro-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida	412	
291		(4-Metoxi-bencil)-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	368	
292		4-{2-[(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-benzonitrilo	340	
293		(2-Fenoxi-etil)-(5-fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	337	
294		N-{3-[2-(2-Fenoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acetamida	394	

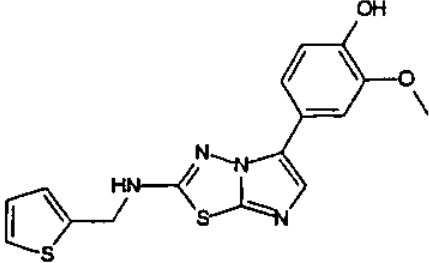
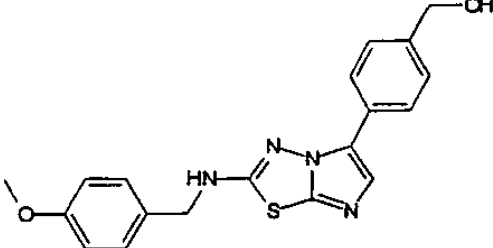
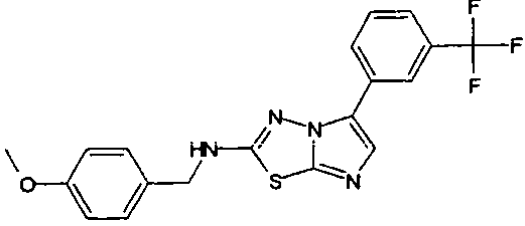
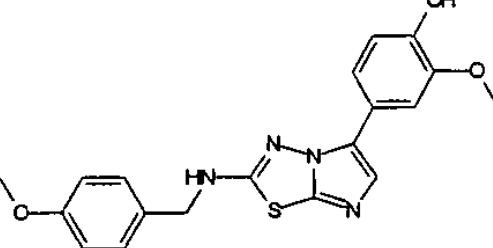
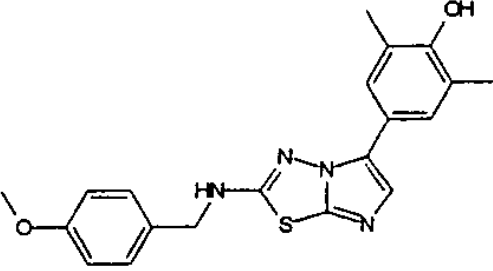
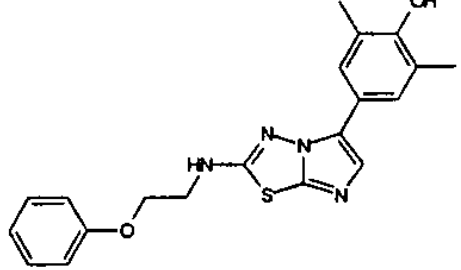
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
295		[5-(4-Isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-fenoxi-etil)- amina	379	
296		1-{3-[2-(2-Fenoxi-etilamino)-imida- zo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}- etanona	379	
297		[5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metil-bencil)- amina	355	
298		(2-Fenoxi-etil)-(5-piridin-4-il-imida- zo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	338	
299		1-{2-[5-(4-Isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}- imidazolidin-2-ona	371	
300		1-{2-[5-(3-Trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1- b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}- imidazolidin-2-ona	397	

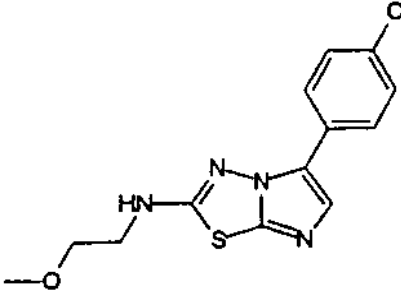
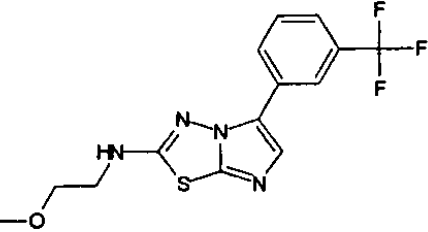
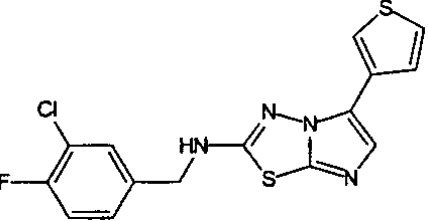
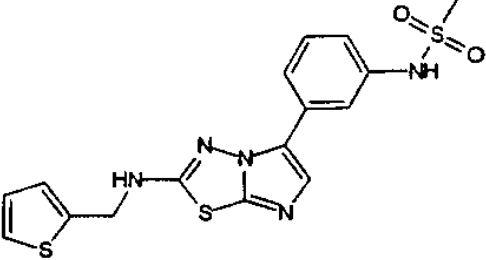
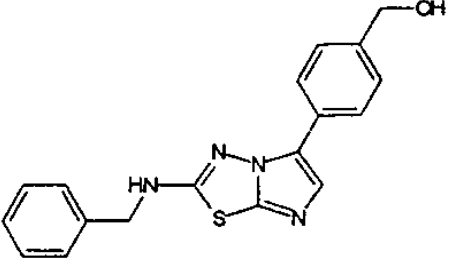
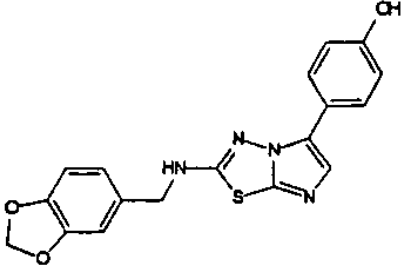
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
301		(3-Cloro-4-fluoro-bencil)-(5-naftalen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	409	
302		(3-Cloro-4-fluoro-bencil)-(5-fenil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	359	
303		(3-Cloro-4-fluoro-bencil)-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	360	
304		(3-Cloro-4-fluoro-bencil)-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	390	
305		(4-{2-[(Tiofen-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil)-metanol	343	
306		Tiofen-2-ilmetil-[5-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	381	

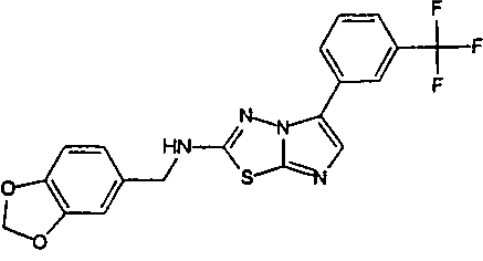
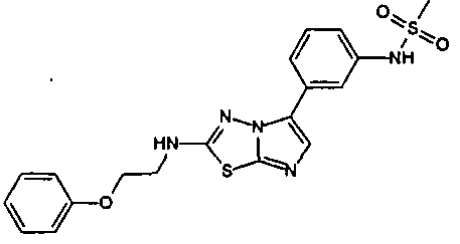
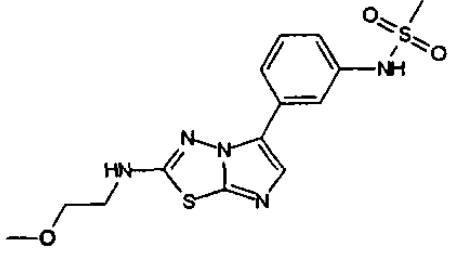
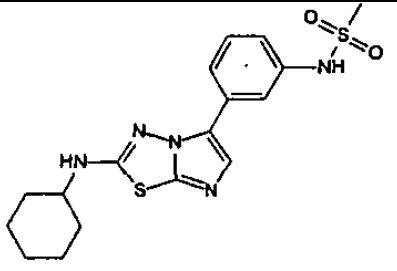
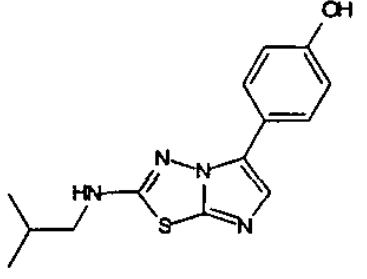
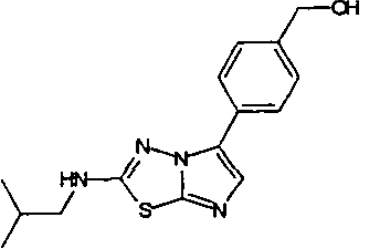
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
307		2-Metoxi-4-{2-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenol	359	
308		{4-[2-(4-Metoxi-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-metanol	367	
309		(4-Metoxi-bencil)-[5-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	405	
310		2-Metoxi-4-[2-(4-metoxi-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol	383	
311		4-[2-(4-Metoxi-bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-2,6-dimetil-fenol	381	
312		2,6-Dimetil-4-[2-(2-fenoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol	381	

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
313		4-[2-(2-Metoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol	291	
314		(2-Metoxi-etil)-[5-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	343	
315		(3-Cloro-4-fluoro-bencil)-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	365	
316		N-(3-{2-[(Tiofen-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-metanosulfonamida	407	
317		[4-((2-Bencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]-metanol	337	
318		4-{2-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenol	367	

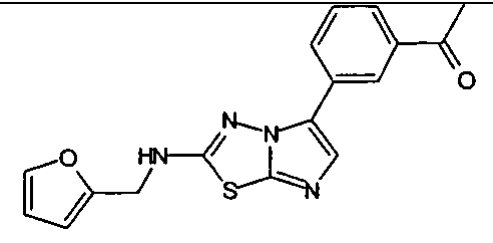
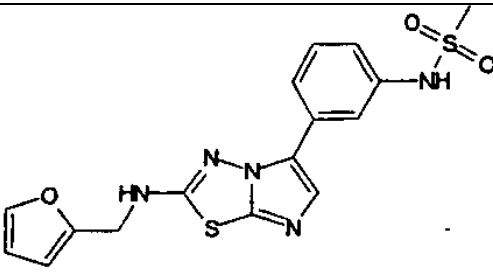
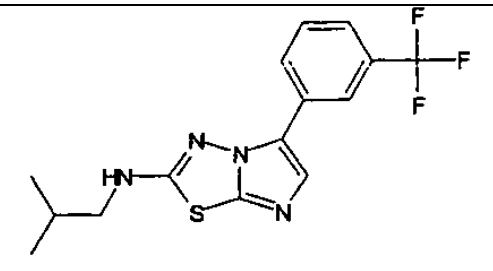
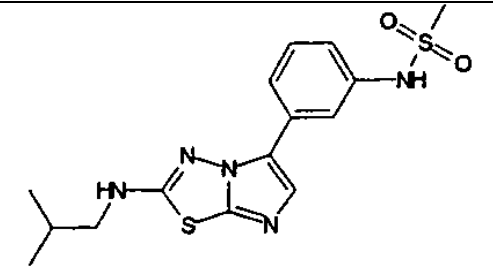
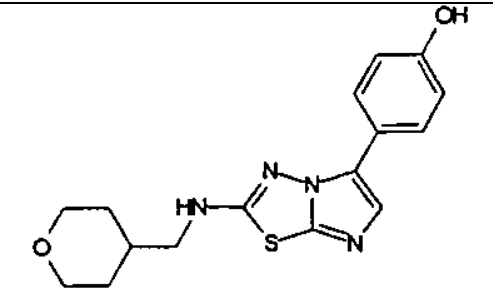
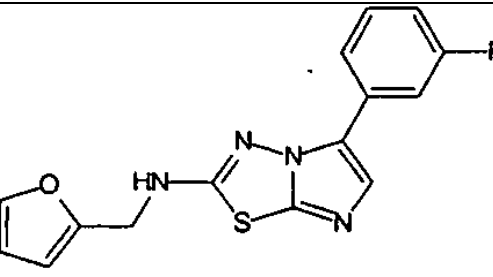
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
319		Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-[5-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	419	
320		N-[3-[2-(2-Fenoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil]-metanosulfonamida	431	
321		N-[3-[2-(2-Metoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil]-metanosulfonamida	368	
322		N-[3-(2-Ciclohexilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]-metanosulfonamida	393	
323		4-(2-Isobutilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenol	289	
324		[4-(2-Isobutilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]-metanol	303	

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
325		3-(2-Isobutilamino-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-benzamida	316	
326		(4-{2-[(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)- amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-metanol	345	
327		(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-[5-(3- trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	383	
328		2-Metoxi-4-{2-[(tetrahidro-piran-4- ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenol	361	
329		2,6-Dimetil-4-{2-[(tetrahidro-piran-4- ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenol	359	
330		N-(3-{2-[(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)- amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)- metanosulfonamida	409	

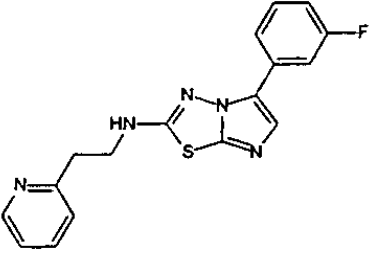
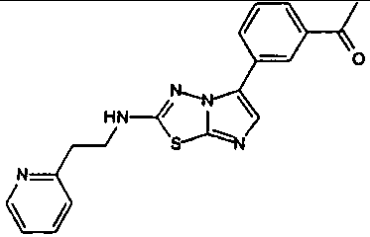
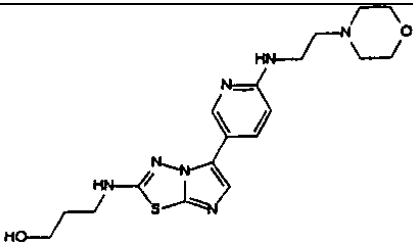
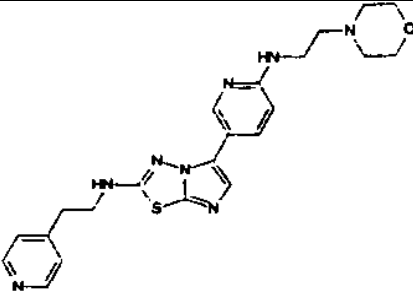
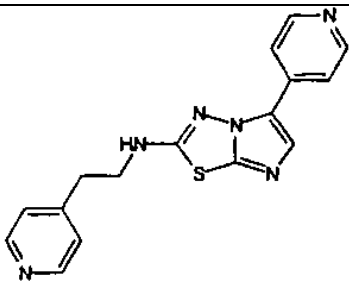
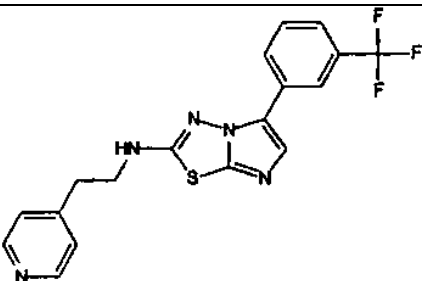
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
331		1-((3-(2-((Furan-2-ylmethyl)amino)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiazol-5-yl)phenyl)etanona	339	
332		N-(3-(2-((Furan-2-ylmethyl)amino)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiazol-5-yl)fenil)-metanosulfonamida	390	
333		Isobutil-[5-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	341	
334		N-[3-(2-Isobutilamino-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]-metanosulfonamida	366	
335		4-(2-((Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenol	331	
336		[5-((3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-furan-2-ilmetil]-amina	315	

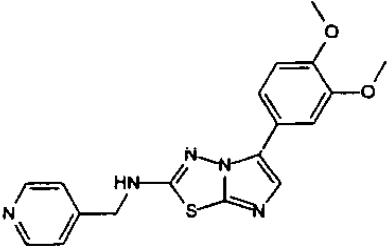
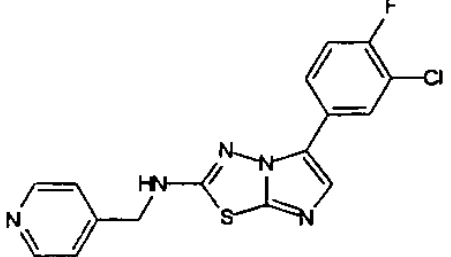
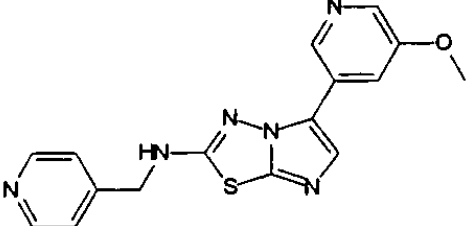
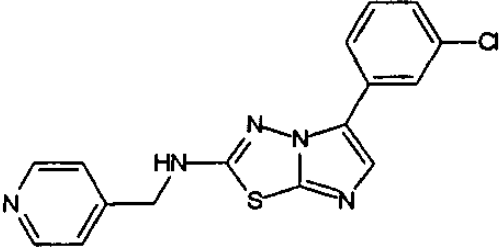
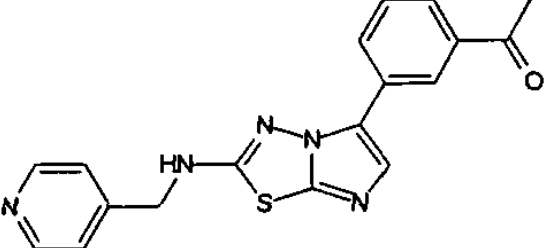
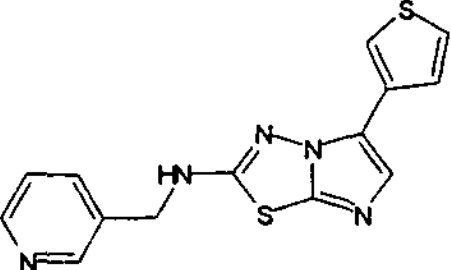
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
337		Ciclopropilmetil-[5-(3-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	289	
338		3-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzamida	314	
339		N-{3-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-metanosulfonamida	364	
340		(2-Piridin-4-il-etil)-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	323	
341		[5-((3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-2-il-etil)-amina	365	
342		[5-((6-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-2-il-etil)-amina	353	

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
343		[5-((3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-2-il-etil)-amina	340	
344		1-{3-[2-(2-Piridin-2-il-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-etanona	364	
345		3-{5-[6-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino}-propan-1-ol	405	
346		{5-[6-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-4-il-etil)-amina	452	
347		(2-Piridin-4-il-etil)-(5-piridin-4-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	323	
348		(2-Piridin-4-il-etil)-[5-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	390	

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
349		[5-(3,4-Dimetoxi-fenil)- imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]- piridin-4-ilmetil-amina	368	δ 8.6 (t, 1H), 8.5 (d, 2H), 7.4 (m, 4H), 7.0 (d, 2H), 4.6 (d, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.6 (s, 3H)
350		[5-(3-Cloro-4-fluoro- fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]- piridin-4-ilmetil-amina	361	
351		[5-(5-Metoxi-piridin-3- il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]- piridin-4-ilmetil-amina	339	
352		[5-(3-Cloro-fenil)- imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]- piridin-4-ilmetil-amina	342	
353		1-(3-{2-[(Piridin-4- ilmetil)-amino]- imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}- fenil)-etanona	350	
354		Piridin-3-ilmetil-(5- tiofen-3-il-imidazo[2,1- b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)- amina	315	

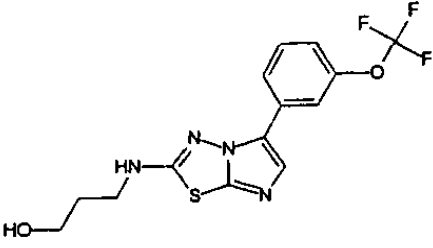
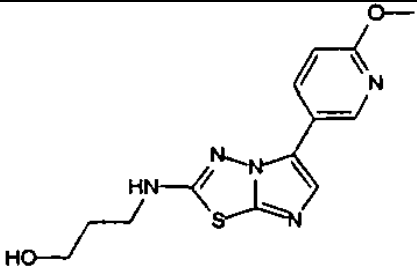
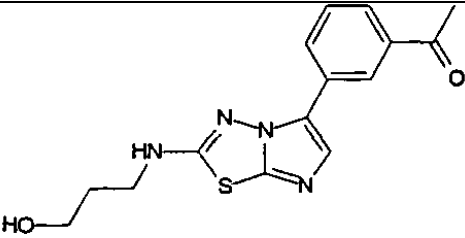
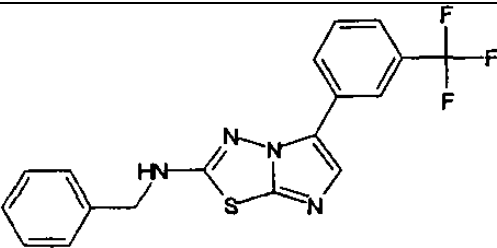
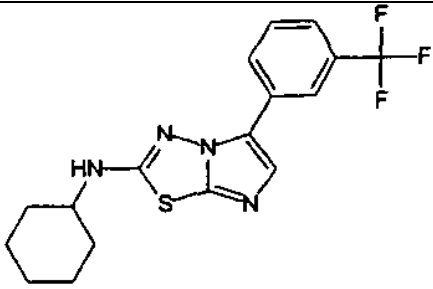
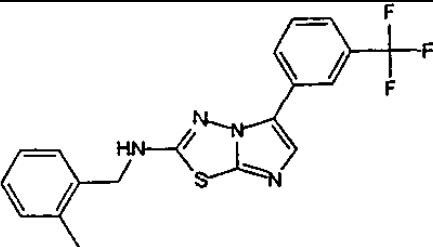
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
355		[5-((3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-3-ilmetil-amina	360	
356		[5-((3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-3-ilmetil-amina	342	
357		[5-((6-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-3-ilmetil-amina	339	
358		[5-((2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-3-ilmetil-amina	342	
359		1-((3-{2-[(Piridin-3-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-etanona	350	
360		1-{3-[2-(2-Piridin-4-il-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-etanona	364	

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
361		4-(5-Naftalen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-ciclohexanol	365	
362		4-((5-Fenil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-ciclohexanol	315	
363		4-[5-(3,4,5-Trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-ciclohexanol	405	
364		4-[5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-ciclohexanol	349	
365		4-[5-(6-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-ciclohexanol	346	
366		4-[5-(3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-ciclohexanol	333	

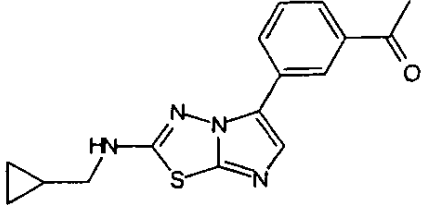
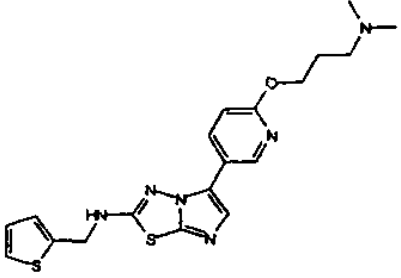
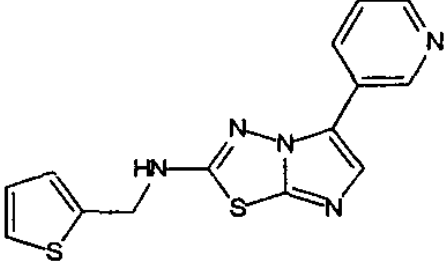
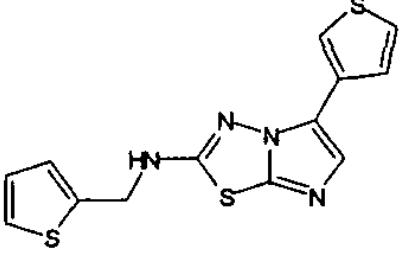
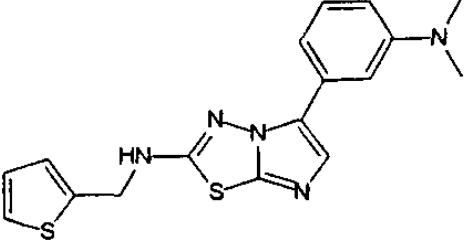
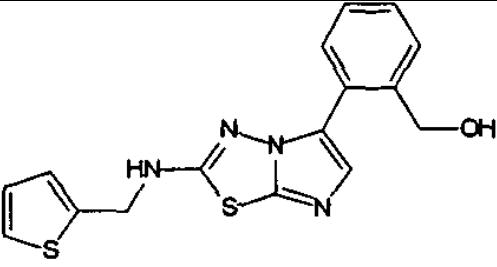
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
367		3-[5-(3-Trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-propan-1-ol	359	
368		3-[5-(6-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-propan-1-ol	306	
369		1-[3-[2-(3-Hidroxi-propilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil]-etanona	317	
370		Bencil-[5-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	375	
371		Ciclohexil-[5-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	367	
372		(2-Metil-bencil)-[5-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	389	

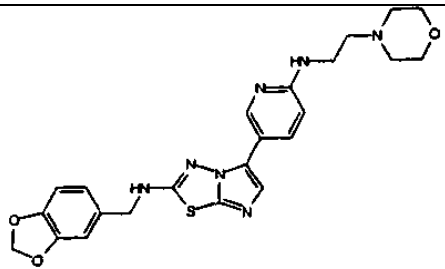
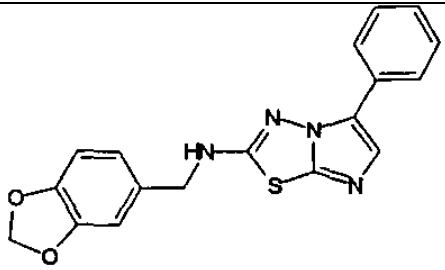
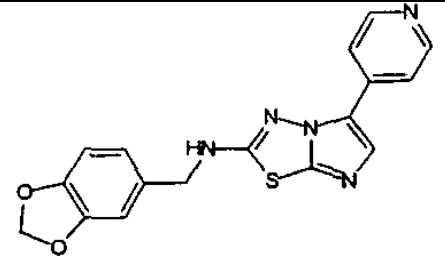
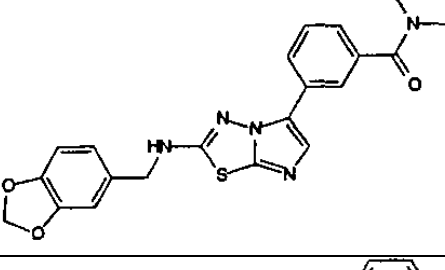
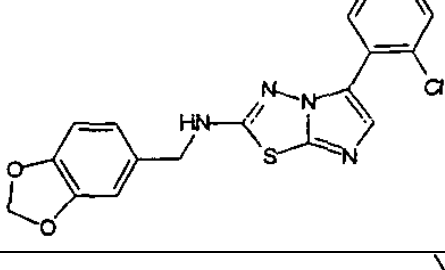
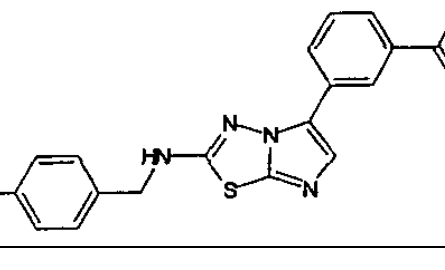
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
373		[5-((3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-furan-2-ilmetil-amina	349	
374		Furan-2-ilmetil-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)- imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	328	
375		[5-((3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-2-il-etil)-amina	374	
376		[5-((5-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-2-il-etil)-amina	353	
377		4-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzotrilo	295	
378		[5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-ciclopropilmetil-amina	323	

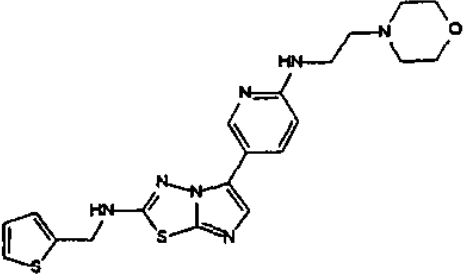
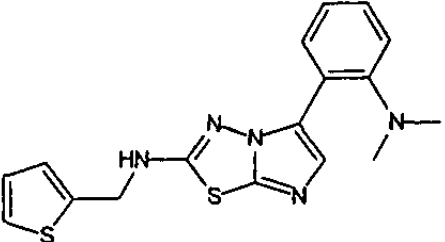
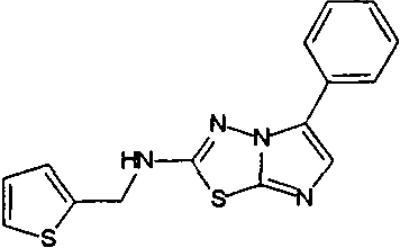
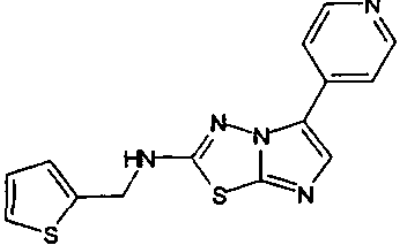
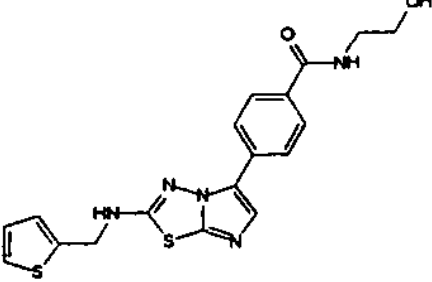
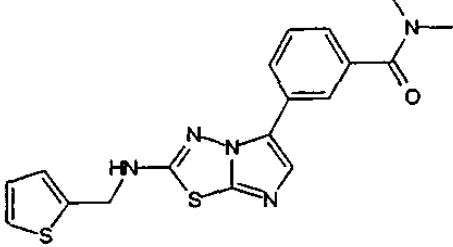
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
379		1-{3-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-etanon	313	
380		{5-[6-(3-Dimetilamino-propoxi)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il}-tiofen-2-ilmetil-amina	416	
381		(5-Piridin-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-tiofen-2-ilmetil-amina	314	
382		(5-Tiofen-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-tiofen-2-ilmetil-amina	319	
383		[5-((3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-tiofen-2-ilmetil-amina	356	
384		(2-{2-[(Tiofen-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-metanol	343	

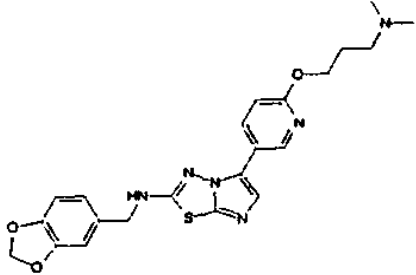
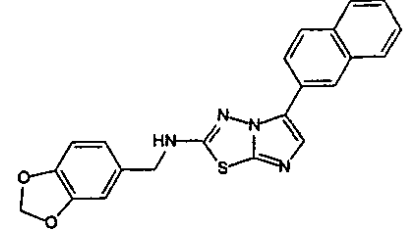
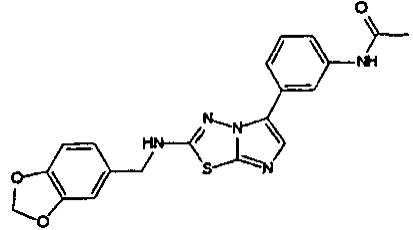
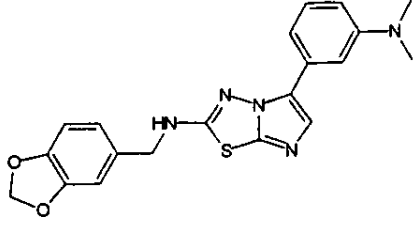
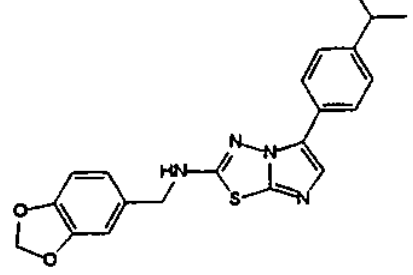
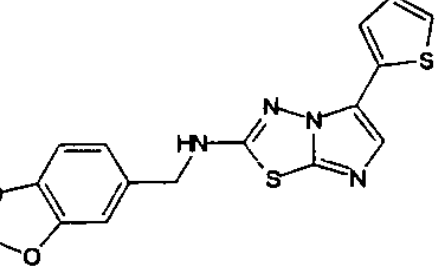
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
385		Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-(5-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	481	
386		Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-(5-fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	351	
387		Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-(5-piridin-4-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	352	
388		3-{2-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-N,N-dimetil-benzamida	422	
389		Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-(5-(2-cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	385	
390		3-[2-(4-Dimetilaminobencilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-N,N-dimetil-benzamida	422	

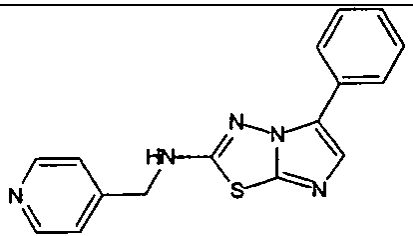
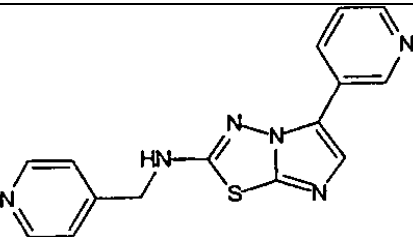
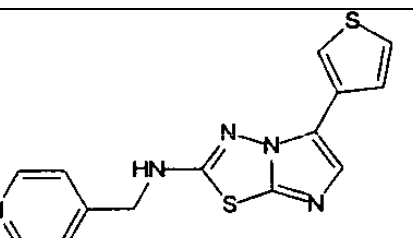
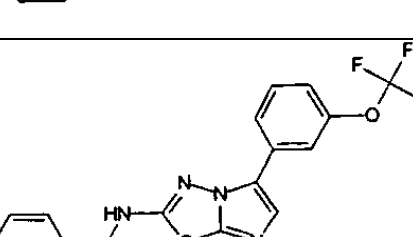
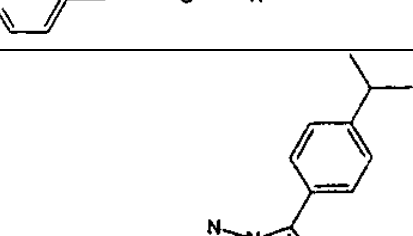
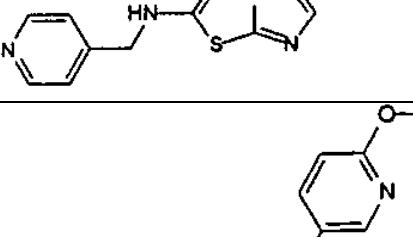
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
391		{5-[6-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-tiofen-2-ilmetilamina	443	
392		[5-((2-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-tiofen-2-ilmetilamina	356	
393		(5-Fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-tiofen-2-ilmetilamina	313	
394		(5-Piridin-4-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-tiofen-2-ilmetilamina	314	
395		N-(2-Hidroxi-etil)-4-(2-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-benzamida	400	
396		N,N-Dimetil-3-(2-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-benzamida	384	

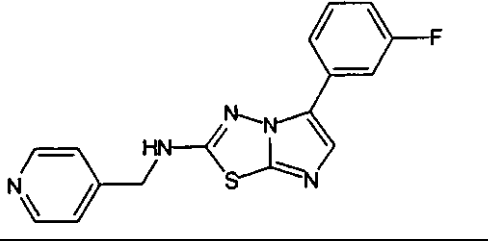
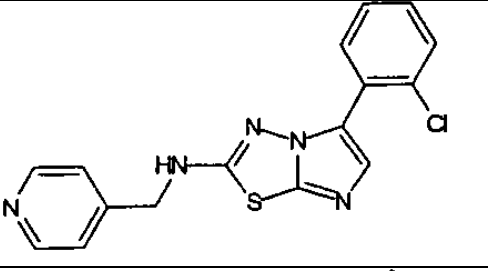
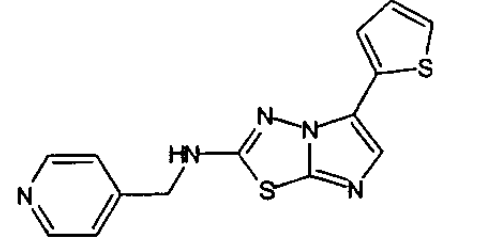
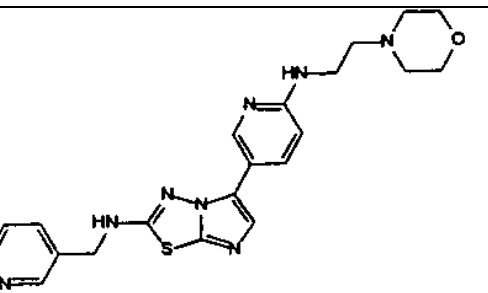
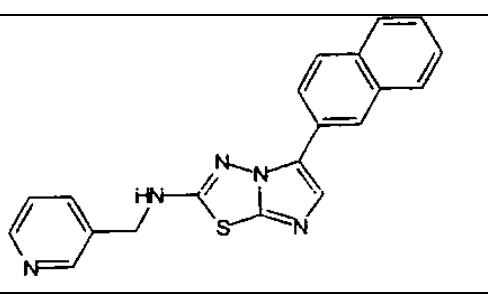
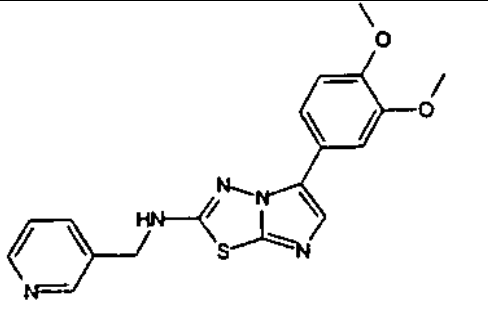
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
397		Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-(5-[6-(3-dimetilamino-propoxi)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	454	
398		Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-(5-naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	401	
399		N-(3-{2-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-acetamida	408	
400		Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-(5-(3-dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	394	
401		Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-(5-(4-isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	393	
402		Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-(5-tiofen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	357	

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
403		(5-Fenil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-4-ilmetil-amina	308	
404		(5-Piridin-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-4-ilmetil-amina	309	
405		Piridin-4-ilmetil-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	314	
406		Piridin-4-ilmetil-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	392	
407		[5-((4-Isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-4-ilmetil-amina	350	
408		[5-((6-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-4-ilmetil-amina	339	

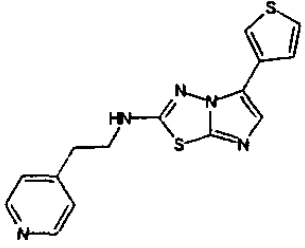
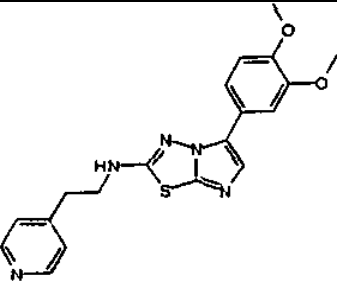
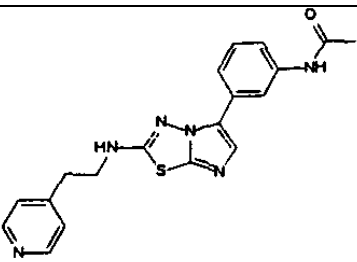
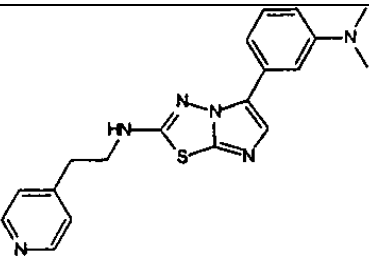
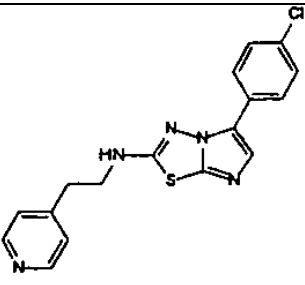
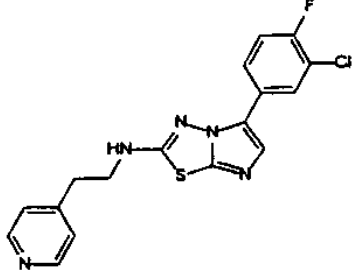
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
409		[5-(3-Fluoro-phenil)- imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]- piridin-4-ilmetil-amina	326	
410		[5-((2-Cloro-phenil)- imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)- piridin-4-ilmetil-amina	342	
411		Piridin-4-ilmetil-(5-tiofen- 2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)- amina	314	
412		{5-[6-(2-Morfolin-4-il- etilamino)-piridin-3-il]- imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)- piridin-3-ilmetilamina	438	
413		(5-Naftalen-2-il- imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)- piridin-3-ilmetil-amina	358	
414		[5-((3,4-Dimetoxi-phenil)- imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)- piridin-3-ilmetil-amina	368	δ 8.6 (s, 1H), 8.58 (t, 1H), 8.5 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.4 (m, 4H), 7.0 (d, 1H), 4.6 (d, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (s, 3H)

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
415		N-(3-(2-((3-Piridin-3-ilmetil)-amino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil)-acetamida	365	
416		Piridin-3-ilmetil-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	398	
417		[5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-piridin-3-ilmetil-amina	342	
418		Piridin-3-ilmetil-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	392	
419		[5-(5-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-piridin-3-ilmetil-amina	339	
420		(5-Fenil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-4-il-etil)-amina	322	

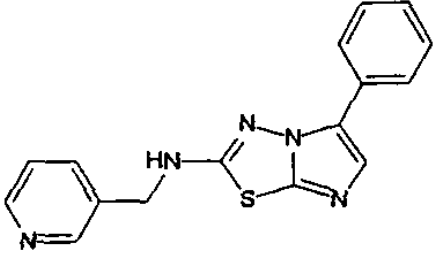
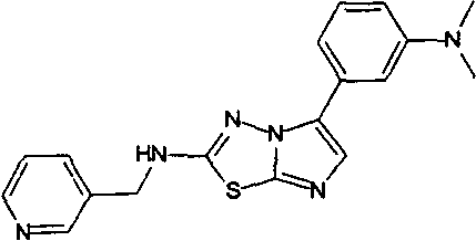
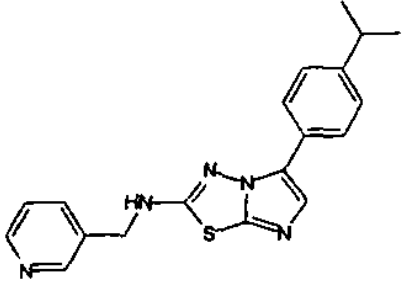
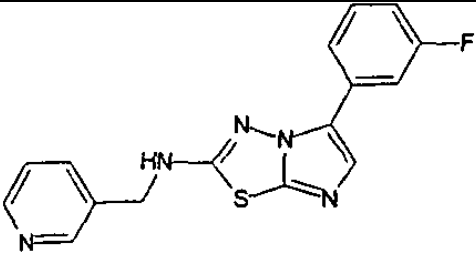
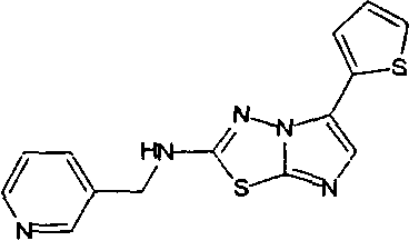
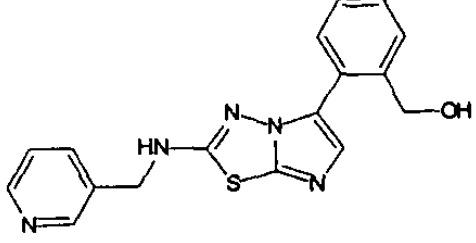
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
421		(2-Piridin-4-il-etil)-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	328	
422		[5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-piridin-4-il-etil)-amina	382	δ 8.5 (d, 2H), 8.1 (t, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 3.8 (d, 6H), 3.6 (m, 2H), 3.0 (m, 2H)
423		N-{3-[2-(2-Piridin-4-il-etil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acetamida	379	
424		[5-(3-Dimetil-amino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-piridin-4-il-etil)-amina	365	
425		[5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-piridin-4-il-etil)-amina	356	
426		[5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-piridin-4-il-etil)-amina	374	

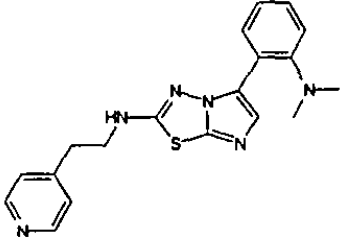
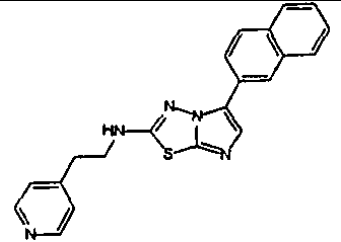
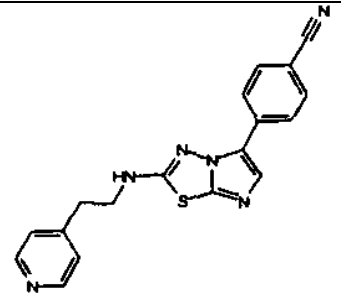
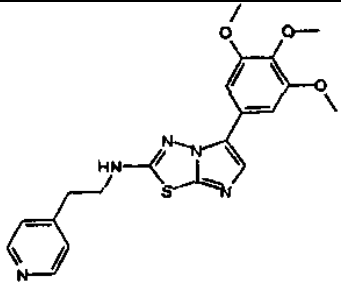
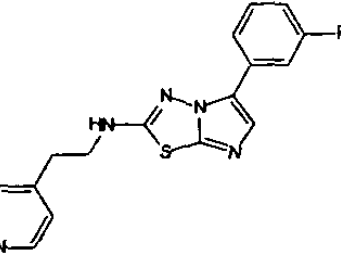
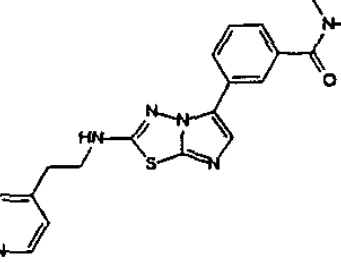
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
427		(2-Piridin-4-il-etil)-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	406	
428		[5-((3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)]-(2-piridin-4-il-etil)-amina	356	
429		[5-((4-Isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)]-(2-piridin-4-il-etil)-amina	364	
430		[5-((6-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)]-(2-piridin-4-il-etil)-amina	353	
431		[5-((3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)]-piridin-4-ilmetil-amina	351	
432		(2-{2-[(Piridin-4-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-metanol	338	

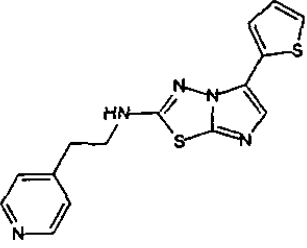
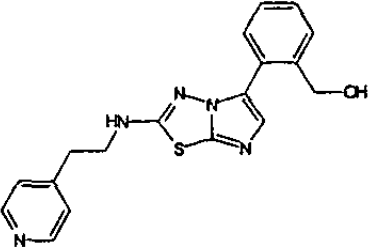
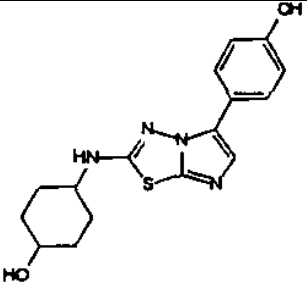
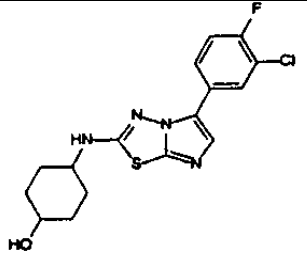
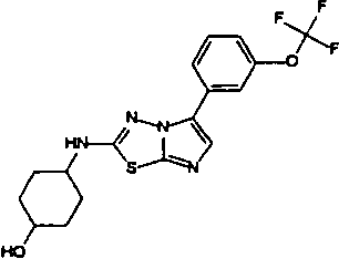
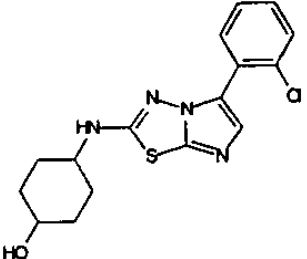
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
433		(5-Fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-3-ilmetil-amina	308	
434		[5-((3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-3-ilmetil-amina	351	
435		[5-((4-Isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-3-ilmetil-amina	350	
436		[5-((3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-3-ilmetil-amina	326	
437		Piridin-3-ilmetil-(5-tiofen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	314	
438		(2-(2-[(Piridin-3-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil)-metanol	338	

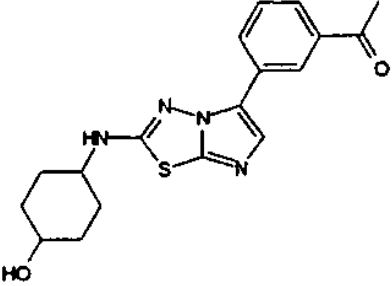
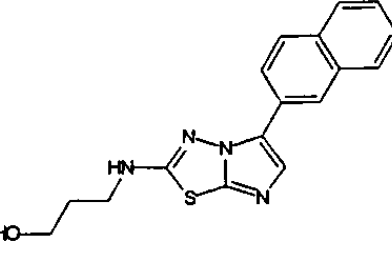
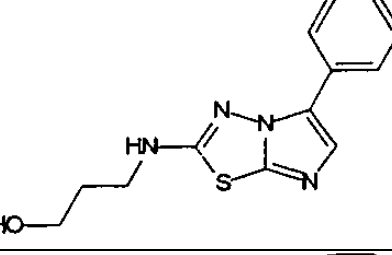
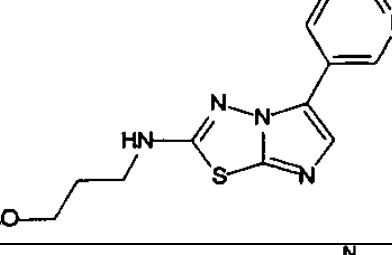
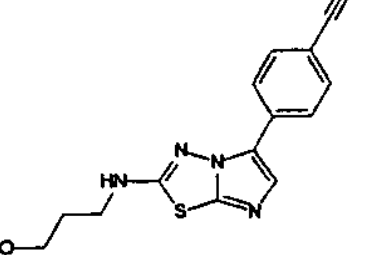
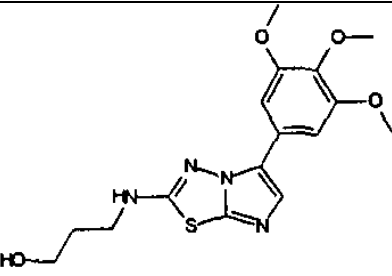
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
439		[5-((2-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-4-il-etil)-amina	365	
440		(5-Naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-4-il-etil)-amina	372	
441		4-[2-(2-Piridin-4-il-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzonitrilo	347	
442		(2-Piridin-4-il-etil)-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	412	
443		[5-((3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-4-il-etil)-amina	340	
444		N,N-Dimetil-3-[2-(2-piridin-4-il-etilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzamida	393	

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
445		(2-Piridin-4-il-etil)-(5-tiofen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	328	
446		{2-[2-(2-Piridin-4-il-etil-amino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-metanol	352	
447		4-[2-(4-Hidroxi-ciclohexil-amino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol	331	
448		4-[5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il-amino]-ciclohexanol	367	
449		4-[5-(3-Trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il-amino]-ciclohexanol	399	
450		4-[5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol- 2-il-amino]-ciclohexanol	349	

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
451		1-(3-[2-(4-Hidroxi-ciclohexilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil)-etanona	357	
452		3-(5-Naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il-amino)-propan-1-ol	325	
453		3-(5-Fenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il-amino)-propan-1-ol	275	
454		3-(5-Piridin-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il-amino)-propan-1-ol	276	
455		4-[2-(3-Hidroxi-propil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzonitrilo	300	
456		3-[5-(3,4,5-Trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il-amino]-propan-1-ol	365	

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
457		3-[5-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-propan-1-ol	318	
458		3-[5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-propan-1-ol	309	
459		3-[5-(3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-propan-1-ol	309	
460		3-[5-(4-Isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-propan-1-ol	317	
461		3-[2-(3-Hidroxi-propilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzamida	318	
462		4-[2-(5-Piridin-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-etil]- bencensulfonamida	401	

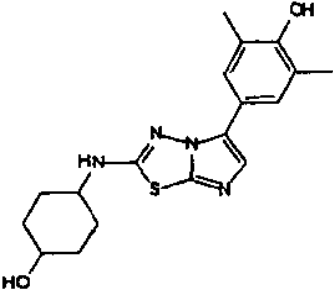
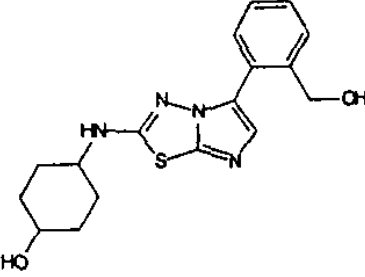
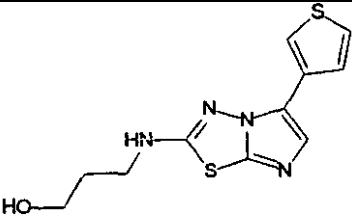
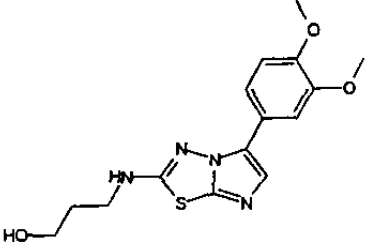
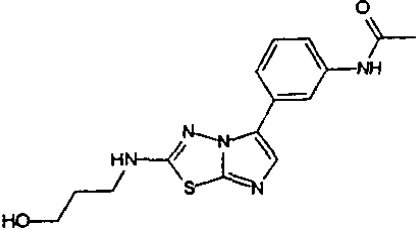
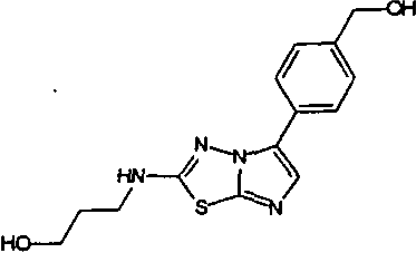
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
463		4-(2-[5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil)-bencensulfonamida	461	δ 8.1 (t, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.5 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 7.3 (s, 2H), 7.0 (d, 1H), 3.8 (d, 6H), 3.6 (m, 2H), 3.0 (m, 2H)
464		4-(2-[5-(3,4,5-Trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil)-bencensulfonamida	491	
465		4-(2-[5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil)-bencensulfonamida	434	
466		4-(2-[5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil)-bencensulfonamida	452	
467		4-(2-[5-(3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil)-bencensulfonamida	434	
468		4-(2-[5-(4-Isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil)-bencensulfonamida	443	

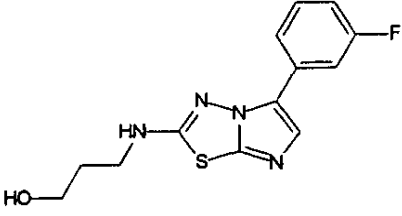
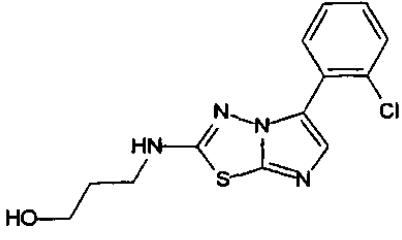
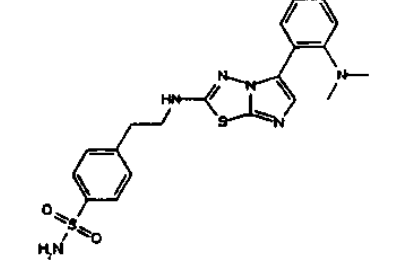
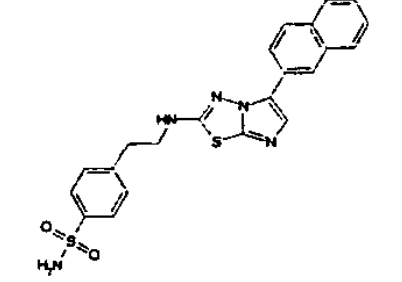
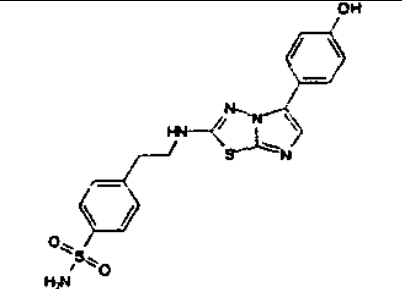
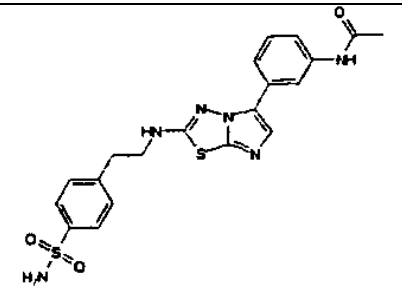
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
469		4-(2-[5-(6-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil)-bencensulfonamida	432	
470		4-(2-[5-(3-Trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil)-bencensulfonamida	468	
471		4-[5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-ciclohexanol	375	
472		N-(3-[2-(4-Hidroxi-ciclohexilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil)-acetamida	372	
473		4-[5-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-ciclohexanol	358	
474		4-[5-(4-Isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-ciclohexanol	357	

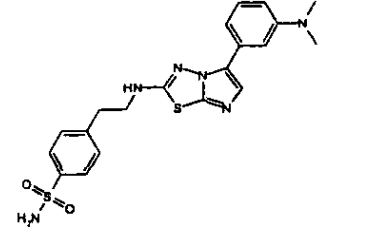
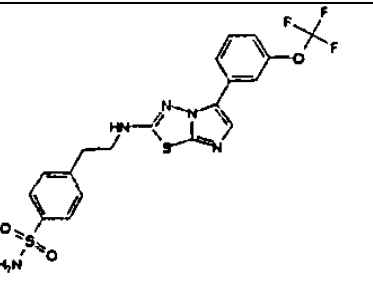
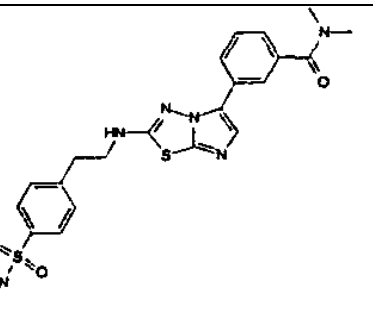
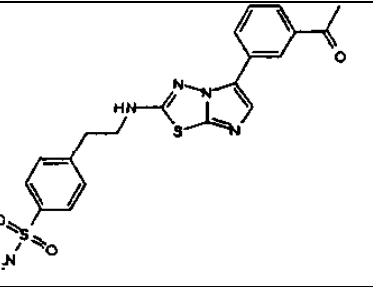
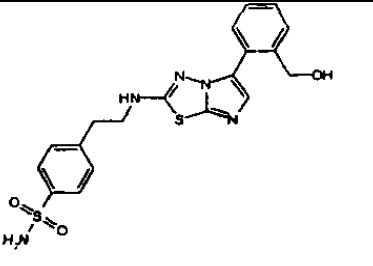
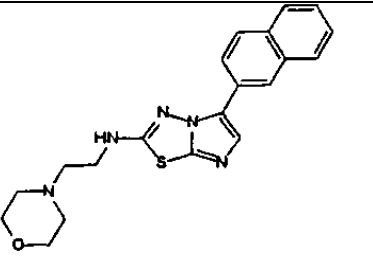
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
475		4-[2-(4-Hidroxi-ciclohexilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-2,6-dimetil-fenol	359	
476		4-[5-(2-Hidroximetil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-ciclohexanol	345	
477		3-((5-Tiofen-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-propan-1-ol	281	
478		3-[5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-propan-1-ol	335	
479		N-{3-[2-(3-Hidroxi-propilamino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acetamida	332	
480		3-[5-(4-Hidroximetil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-propan-1-ol	305	

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
481		3-[5-(3-Fluoro-phenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-propan-1-ol	293	
482		3-[5-(2-Chloro-phenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-propan-1-ol	309	
483		4-{2-[5-(2-Dimetilamino-phenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}-bencensulfonamida	444	
484		4-{2-[5-(5-Naftalen-2-il)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}-bencensulfonamida	451	
485		4-{2-[5-(4-Hidroxi-phenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}-bencensulfonamida	416	
486		N-(3-{2-[2-(4-Sulfamoil-phenil)-etilamino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-acetamida	458	

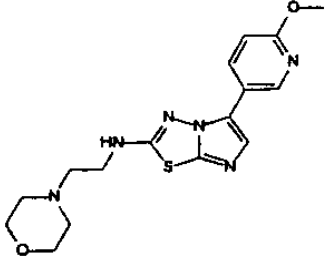
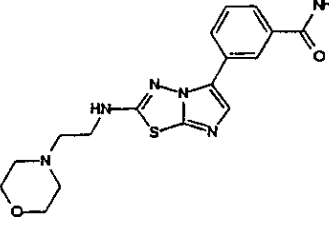
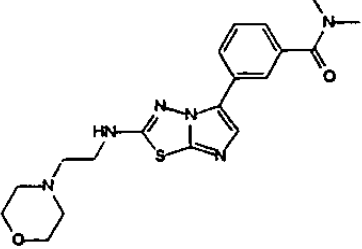
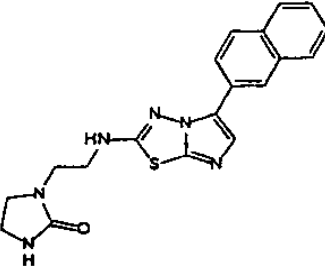
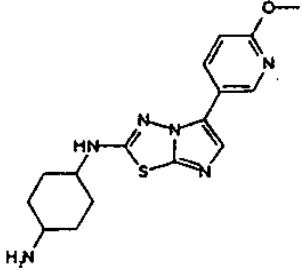
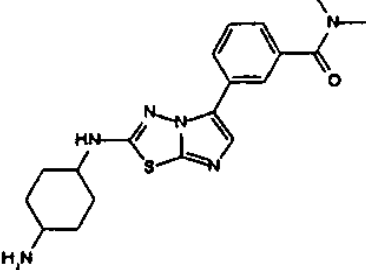
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
487		4-{2-[5-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}-bencensulfonamida	444	
488		4-{2-[5-(3-Trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}-bencensulfonamida	484	
489		N,N-Dimetil-3-{2-[2-(4-sulfamoil-fenil)-etilamino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-benzamida	472	
490		4-{2-[5-(3-Acetil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}-bencensulfonamida	443	
491		4-{2-[5-(2-Hidroximetil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}-bencensulfonamida	431	
492		(2-Morfolin-4-il-etil)-(5-naftalen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	380	

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
493		(2-Morfolin-4-il-etil)-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	331	
494		[5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina	390	
495		(2-Morfolin-4-il-etil)-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)- imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	421	
496		[5-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina	373	
497		[5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol- 2-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina	364	
498		[5-(4-Isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina	373	

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
499		[5-((6-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina	361	
500		3-[2-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzamida	373	
501		N,N-Dimetil-3-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)- imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzamida	402	
502		1-[2-(5-Naftalen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il-amino)-etil]-imidazolidin-2-ona	379	
503		N-[5-(6-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-ciclohexano-1,4-diamina	345	
504		3-[2-(4-Amino-ciclohexilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-N,N-dimetil-benzamida	386	

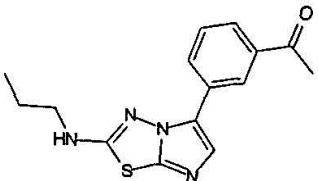
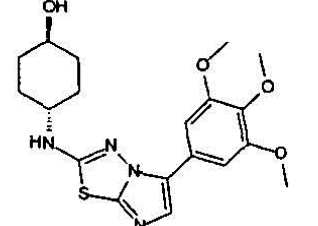
(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
505		(2-Morfolin-4-il-etil)-(5-fenil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	330	
506		(2-Morfolin-4-il-etil)-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	336	
507		4-[2-(2-Morfolin-4-il-etilamina)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzotrile	355	
508		[5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina	382	
509		(2-Morfolin-4-il-etil)-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)- imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	414	
510		{4-[2-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-metanol	360	

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
511		(2-Morfolin-4-il-etil)-[5-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina	398	
512		[5-(3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina	348	
513		(2-Morfolin-4-il-etil)-(5-tiofen-2-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina	336	
514		{2-[2-(2-Morfolin-4-il-etil-amino)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-metanol	360	
515		1-{2-[5-(3-Trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il-amino]-etil}-imidazolidin-2-ona	413	
516		Propil-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]amina	349	δ 8.19 (s, 1H, NH), 7.68 (s, 1H, imidazol), 7.36 (s, 2H, benceno), 3.85 (s, 6H, metilo), 3.70 (s, 3H, metilo), 3.34 (dd, J = 6.9, 12.5, 2H, propilo), 1.69 (dd, J = 7.2, 14.3, 2H, propilo), 0.95 (t, J = 7.4, 3H, propilo).

(continuación)

Nº	Estructura	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	RMN DMSO
517		1-[3-(2-Propilaminoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]etanona	301	
518		4-[5-(3,4,5-Trimetoxifenil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-ciclohexanol	405	δ 8.0 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.3 (s, 2H), 4.6 (d, 1H), 3.8 (s, 6H), 3.7 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 2.2 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.3 (m, 4H)

Ejemplo 7: Preparaciones farmacéuticas**Ejemplo A: viales de inyección**

- 5 Una solución de 100 g de un principio activo según la invención y 5 g de hidrógeno-fosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a un valor de pH 6,5, utilizando ácido clorhídrico 2 N, se filtra en forma estéril, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza y se sella bajo condiciones estériles. Cada vial para inyecciones contiene 5 mg del principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

- 10 Una mezcla de 20 g de un principio activo según la invención se fundió con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vertió en moldes y se dejó enfriar. Cada supositorio contenía 20 mg del principio activo.

Ejemplo C: Solución

- 15 Se prepara una solución a partir de 1 g de un principio activo según la invención, 9,38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ · 12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. La solución se ajusta a un valor de pH 6,8, y se completa hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Ungüento

Se mezclan 500 mg de un principio activo según la invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

- 20 Se comprime una mezcla de 1 kg del principio activo según la invención, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de manera convencional para formar comprimidos, de modo tal que cada comprimido contenga 10 mg del principio activo.

Ejemplo F: Comprimidos recubiertos

- 25 Se prensan los comprimidos de manera análoga al ejemplo E y posteriormente se recubren de manera convencional con una cobertura de sacarosa, almidón de patata, talco, goma tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

Se introducen 2 kg del principio activo en cápsulas de gelatina dura de manera convencional, de tal modo que cada

cápsula contenga 20 mg del principio activo.

Ejemplo H: Ampollas

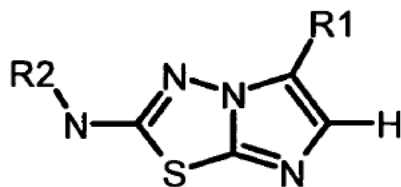
5 Una solución de 1 kg de un principio activo según la invención en 60 l de agua bidestilada se filtra en forma estéril, se transfiere a ampollas, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sella bajo condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg del principio activo.

Ejemplo I: Pulverizador de inhalación

10 14 g de un principio activo según la invención se disolvieron en 10 l de solución isotónica de NaCl, y la solución se transfirió a envases de pulverización comercialmente disponibles con un mecanismo de bomba. La solución se podía pulverizar en la boca o la nariz. Una pulverización (aproximadamente 0,1 ml) correspondía a una dosis de aproximadamente 0,14 mg.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I)



(I)

en donde

5 R¹ es Ar;

R² es A, -(CH₂)_n-Cyc, -(CH₂)_pOR³, -(CH₂)_pOAr¹, -(CH₂)_pAr¹ o -(CH₂)_pHet¹;

R³ es H o A;

Ar¹ significa fenilo no sustituido, que puede estar mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por sustituyentes seleccionados del grupo de -OR³, -(CH₂)_nNR³R³, -(CH₂)_nN(R³)₂ y acilo;

10 Het¹ significa heterociclo saturado, insaturado o aromático, mono- o bicíclico que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, opcionalmente sustituido por =O;

A significa alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH₂ no adyacentes pueden ser reemplazados por N y/oNH;

Cyc significa cicloalquilo que tiene 3-7 átomos de C, que puede estar sustituido por -OR³, -NR³R³ o -N(R³)₂;

15 Hal significa F, Cl, Br o I;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

p es 1, 2, 3 o 4; y

Ar es fenilo, que está mono-, di-, o tri- sustituido por los sustituyentes seleccionados del grupo de A, -OA, -(CH₂)_nOH y -NR³CH₃;

20 y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en donde

Ar es trimetoxifenilo o dimetilhidroxifenilo.

3. Compuestos según la reivindicación 1 o 2, en donde

25 R² es alquilo no ramificado que tiene 1-4 átomos de C, que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de ciclopropilo, metoxi, fenoxi, hidroxilo, morfolina, tetrahidropirano, imidazolidin-2-ona, furanilo, tienilo, piridilo y Ar¹.

4. Compuestos según la reivindicación 3, en donde

R² es furanilmetilo, piridiletilo o aminosulfonilfenilo.

5. Compuestos que se seleccionan del grupo de:

30 (2-Piridin-2-il-etil)-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;

- [5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-furan-2-ilmetil-amina;
- [5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-furan-2-ilmetil-amina;
- Ciclopropilmetil-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- Ciclopropilmetil-[5-(4-isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- 5 4-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-2,6-dimetil-fenol;
- [5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-ciclopropilmetil-amina;
- [5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-piridin-2-il-etil)-amina;
- 4-{2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida;
- Furan-2-ilmetil-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- 10 Ciclopropilmetil-(5-naftalen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 4-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida;
- {5-[6-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il}-(2-piridin-2-il-etil)-amina;
- [5-(2-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-piridin-2-il-etil)-amina;
- (5-Naftalen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-2-il-etil)-amina;
- 15 (5-Fenil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-2-il-etil)-amina;
- (2-Piridin-2-il-etil)-(5-piridin-4-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (2-Piridin-2-il-etil)-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- N-{3-[2-(2-Piridin-2-il-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acetamida;
- (2-Piridin-2-il-etil)-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- 20 [5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-piridin-2-il-etil)-amina;
- (2-Piridin-2-il-etil)-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- [5-(3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-piridin-2-il-etil)-amina;
- [5-(4-Isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-piridin-2-il-etil)-amina;
- {4-[2-(2-Piridin-2-il-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-metanol;
- 25 (2-Piridin-2-il-etil)-[5-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- N-(2-Hidroxi-etil)-4-[2-(2-piridin-2-il-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzamida;
- [5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-piridin-2-il-etil)-amina;
- {2-[2-(2-Piridin-2-il-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-metanol;
- {5-[6-(3-Dimetilamino-propoxi)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il}-furan-2-ilmetil-amina;
- 30 Furan-2-ilmetil-(5-fenil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- Furan-2-ilmetil-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;

- Furan-2-ilmetil-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 4-{2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenol;
- N-(3-{2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-acetamida;
- (4-{2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-metanol;
- 5 4-{2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-2-metoksi-fenol;
- 4-{2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-2,6-dimetil-fenol;
- 3-{2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-N,N-dimetil-benzamida;
- (2-{2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-metanol;
- Ciclopropilmetil-(5-fenil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 10 Ciclopropilmetil-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- Ciclopropilmetil-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 4-{2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenol;
- N-(3-{2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-acetamida;
- Ciclopropilmetil-[5-(3-trifluorometoksi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- 15 [5-(3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-ciclopropilmetil-amina;
- {4-{2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil}-metanol;
- 3-{2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-N,N-dimetil-benzamida;
- {2-{2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil}-metanol;
- (4-Fluoro-bencil)-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 20 N-(3-{2-(4-Fluoro-bencilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-acetamida;
- (4-Fluoro-bencil)-[5-(5-metoksi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- [5-(3-Aminometil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(4-fluoro-bencil)-amina;
- [5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(4-fluoro-bencil)-amina;
- {2-{2-(4-Fluoro-bencilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil}-metanol;
- 25 (4-Metoksi-bencil)-(5-naftalen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 3-{2-(4-Metoksi-bencilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-N,N-dimetil-benzamida;
- [5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(4-metoksi-bencil)-amina;
- Bencil-(5-piridin-4-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- Bencil-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 30 3-{2-Bencilamino-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-N,N-dimetil-benzamida;
- Bencil-[5-(2-cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;

- [2-(2-Bencilamino-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]-metanol;
- (4-Fluoro-bencil)-(5-naftalen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- [5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(4-fluoro-bencil)-amina;
- (4-Fluoro-bencil)-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 5 (4-Fluoro-bencil)-[5-(4-isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (4-Fluoro-bencil)-[5-(3-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (4-Metoxi-bencil)-(5-piridin-4-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- [5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(4-metoxi-bencil)-amina;
- (4-Metoxi-bencil)-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 10 1-{3-[2-(4-Metoxi-bencilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-etanona;
- Bencil-[5-(2-dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- Bencil-[5-(5-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (2-Metoxi-etil)-(5-naftalen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (2-Metoxi-etil)-(5-fenil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 15 (2-Metoxi-etil)-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (2-Metoxi-etil)-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- N-{3-[2-(2-Metoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acetamida;
- 4-[2-(2-Metoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzonnitrilo;
- [5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-metoxi-etil)-amina;
- 20 (2-Metoxi-etil)-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- [5-(4-Isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-metoxi-etil)-amina;
- (2-Metoxi-etil)-(5-tiofen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- {2-[2-(2-Metoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-metanol;
- Ciclohexil-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 25 [2-(2-Ciclohexilamino-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]-metanol;
- [5-(2-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-isobutil-amina;
- Isobutil-(5-naftalen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- Isobutil-(5-fenil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- Isobutil-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 30 [5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-isobutil-amina;
- [5-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-isobutil-amina;

- [5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-isobutil-amina;
- Isobutil-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- Isobutil-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- 1-[3-(2-Isobutilamino-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]-etanona;
- 5 [5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metoxi-etil)-amina;
- [5-(3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metoxi-etil)-amina;
- (2-Metoxi-etil)-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- [5-(3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metoxi-etil)-amina;
- 3-[2-(2-Metoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-N,N-dimetil-benzamida;
- 10 [5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metoxi-etil)-amina;
- 1-[3-[2-(2-Metoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil]-etanona;
- [5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-ciclohexil-amina;
- 1-[3-(2-Ciclohexilamino-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]-etanona;
- Isobutil-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 15 [5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-isobutil-amina;
- 3-(2-Isobutilamino-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-N,N-dimetil-benzamida;
- [5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-isobutil-amina;
- (5-Naftalen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amina;
- (5-Piridin-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amina;
- 20 (Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- [5-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amina;
- [5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amina;
- [5-(3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amina;
- [5-(4-Isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amina;
- 25 [5-(6-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amina;
- [5-(3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amina;
- [5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amina;
- 1-(3-[2-[(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil)-etanona;
- [5-(2-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-fenoxi-etil)-amina;
- 30 [5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-fenoxi-etil)-amina;
- (2-Metil-bencil)-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;

- (Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
 [5-(5-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amina;
 N-(2-Hidroxi-etil)-4-{2-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}-benzamida;
- 5 (2-Fenoxi-etil)-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
 [5-(3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-fenoxi-etil)-amina;
 N-(2-Hidroxi-etil)-4-[2-(2-fenoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzamida;
 (2-{2-[(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-metanol;
 Bencil-[5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- 10 1-[3-(2-Bencilamino-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]-etanona;
 Bencil-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
 Ciclohexil-(5-naftalen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
 Ciclohexil-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
 Ciclohexil-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 15 Ciclohexil-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
 N-[3-(2-Ciclohexilamino-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]-acetamida;
 4-(2-Ciclohexilamino-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-benzonitrilo;
 [5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-ciclohexil-amina;
 [5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-ciclohexil-amina;
- 20 Ciclohexil-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
 Ciclohexil-[5-(5-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
 [5-(3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-ciclohexil-amina;
 Ciclohexil-[5-(3-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
 (2-Metil-bencil)-(5-naftalen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 25 [5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metil-bencil)-amina;
 N-{3-[2-(2-Metil-bencilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acetamida;
 [5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metil-bencil)-amina;
 (2-Metil-bencil)-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
 [5-(3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-metil-bencil)-amina;
- 30 1-{3-[2-(2-Metil-bencilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-etanona;
 Ciclopropilmetil-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;

- Ciclopropilmetil-[5-(5-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
 4-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-2-metoxi-fenol;
 1-{3-[2-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-etanona;
 4-(2-Ciclohexilamino-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenol;
- 5 2-Metoxi-4-[2-(2-metoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol;
 (5-Naftalen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-tiofen-2-ilmetil-amina;
 [5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-tiofen-2-ilmetil-amina;
 N-(3-{2-[(Tiofen-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-acetamida;
 4-{2-[(Tiofen-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-benzonitrilo;
- 10 Tiofen-2-ilmetil-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
 [5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-tiofen-2-ilmetil-amina;
 Tiofen-2-ilmetil-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
 [5-(5-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-tiofen-2-ilmetil-amina;
 [5-(6-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-tiofen-2-ilmetil-amina;
- 15 [5-(3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-tiofen-2-ilmetil-amina;
 [5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-tiofen-2-ilmetil-amina;
 1-(3-{2-[(Tiofen-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-etanona;
 Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-[5-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
 Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- 20 4-{2-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-benzonitrilo;
 Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
 Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-[5-(4-cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
 Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-[5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
 Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- 25 Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-[5-(5-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
 Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-[5-(3-cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
 Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
 Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-[5-(3-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
 1-(3-{2-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-etanona;
- 30 (4-Dimetilamino-bencil)-[5-[6-(3-dimetilamino-propoxi)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;

- (4-Dimetilamino-bencil)-(5-naftalen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (4-Dimetilamino-bencil)-(5-fenil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (4-Dimetilamino-bencil)-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (4-Dimetilamino-bencil)-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 5 [5-(3,4-Dimetoksi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(4-dimetilamino-bencil)-amina;
- N-{3-[2-(4-Dimetilamino-bencilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acetamida;
- 4-[2-(4-Dimetilamino-bencilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzoniitrilo;
- (4-Dimetilamino-bencil)-[5-(3-dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- [5-((4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(4-dimetilamino-bencil)-amina;
- 10 [5-((3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(4-dimetilamino-bencil)-amina;
- (4-Dimetilamino-bencil)-[5-(3-trifluorometoksi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (4-Dimetilamino-bencil)-[5-(5-metoksi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- [5-((3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(4-dimetilamino-bencil)-amina;
- (4-Dimetilamino-bencil)-[5-(4-isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 15 (4-Dimetilamino-bencil)-[5-(6-metoksi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (4-Dimetilamino-bencil)-[5-(3-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 4-[2-(4-Dimetilamino-bencilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida;
- [5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(4-dimetilamino-bencil)-amina;
- 1-{3-[2-(4-Dimetilamino-bencilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-etanona;
- 20 [5-(2-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(4-fluoro-bencil)-amina;
- [5-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(4-fluoro-bencil)-amina;
- 3-[2-(4-Fluoro-bencilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-N,N-dimetil-benzamida;
- N-[3-(2-Bencilamino-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]-acetamida;
- [5-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-metoksi-etil)-amina;
- 25 (4-Fluoro-bencil)-[5-(6-metoksi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- Bencil-[5-(6-metoksi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (2-Metil-bencil)-[5-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (4-Metoksi-bencil)-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (4-Metoksi-bencil)-[5-(5-metoksi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 30 (4-Metoksi-bencil)-[5-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- {2-[2-(4-Metoksi-bencilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-metanol;

- 4-(2-Bencilamino-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-benzoniitrilo;
- Bencil-[5-(4-cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- Bencil-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- Bencil-[5-(3-cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- 5 {5-[6-(3-Dimetilamino-propoxi)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il}-(2-metoxi-etil)-amina;
- [5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il}-(2-metoxi-etil)-amina;
- Ciclohexil-{5-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il}-amina;
- {5-[6-(3-Dimetilamino-propoxi)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il}-isobutil-amina;
- Isobutil-(5-piridin-4-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 10 Isobutil-[5-(5-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- (2-Metoxi-etil)-{5-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il}-amina;
- [5-(2-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il}-(2-metoxi-etil)-amina;
- N-(2-Hidroxi-etil)-4-[2-(2-metoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzamida;
- Isobutil-[5-(4-isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- 15 [5-(3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il}-isobutil-amina;
- (5-Fenil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amina;
- N,N-Dimetil-3-{2-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-benzamida;
- {5-[6-(3-Dimetilamino-propoxi)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il}-(2-fenoxi-etil)-amina;
- [5-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il}-(2-fenoxi-etil)-amina;
- 20 [5-(3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il}-(2-metil-bencil)-amina;
- N-(2-Hidroxi-etil)-4-[2-(2-metil-bencilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzamida;
- {2-[2-(2-Metil-bencilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-metanol;
- (4-Metoxi-bencil)-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- Bencil-[5-(3-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- 25 (2-Fenoxi-etil)-(5-tiofen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- [5-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il}-(2-metil-bencil)-amina
- (4-Fluoro-bencil)-{5-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il}-amina
- (4-Fluoro-bencil)-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina
- [5-(3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il}-(4-fluoro-bencil)-amina
- 30 N-{3-[2-(4-Metoxi-bencilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acetamida
- [5-(3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il}-(4-metoxi-bencil)-amina;

- [5-(3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(4-metoxi-bencil)-amina;
 Bencil-[5-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
 1-[3-[2-(4-Fluoro-bencilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil]-etanona;
 (4-Fluoro-bencil)-(5-tiofen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 5 {5-[6-(3-Dimetilamino-propoxi)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(4-metoxi-bencil)-amina;
 (4-Metoxi-bencil)-(5-fenil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
 [5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(4-metoxi-bencil)-amina;
 [5-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(4-metoxi-bencil)-amina;
 [5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(4-metoxi-bencil)-amina;
- 10 N-(2-Hidroxi-etil)-4-[2-(4-metoxi-bencilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzamida;
 Bencil-[5-[6-(3-dimetilamino-propoxi)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
 [5-(3-Amino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-bencil-amina;
 Bencil-[5-fenil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
 Bencil-[5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- 15 Bencil-[5-(3-dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
 Bencil-[5-(4-isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
 3-(2-Ciclohexilamino-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-N,N-dimetil-benzamida;
 4-(2-Isobutilamino-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-benzonitrilo;
 Isobutil-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- 20 [2-(2-Isobutilamino-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]-metanol;
 (2-Metoxi-etil)-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
 Ciclohexil-[5-(2-dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
 4-(2-Ciclohexilamino-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida;
 N-(2-Hidroxi-etil)-4-(2-isobutilamino-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-benzamida;
- 25 {5-[6-(3-Dimetilamino-propoxi)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amina;
 N-(3-[2-[(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil)-acetamida;
 (Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
 (Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-(5-tiofen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 30 {5-[6-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-(2-fenoxi-etil)-amina;
 (2-Fenoxi-etil)-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;

- (2-Metil-bencil)-(5-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- N-(2-Dimetilamino-etil)-3-[2-(2-metil-bencilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzamida;
- N,N-Dimetil-3-[2-(2-metil-bencilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzamida;
- 5 {5-[6-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amina;
- (2-Fenoksi-etil)-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (2-Fenoksi-etil)-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 4-[2-(2-Fenoksi-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzonnitrilo;
- [5-(5-Metoksi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-fenoksi-etil)-amina;
- 10 N,N-Dimetil-3-[2-(2-fenoksi-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzamida;
- [5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-fenoksi-etil)-amina;
- {2-[2-(2-Fenoksi-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-metanol;
- (2-Metil-bencil)-(5-piridin-4-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 4-[2-(4-Fluoro-bencilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-N-(2-idroxi-etil)-benzamida;
- 15 (4-Metoksi-bencil)-[5-(6-metoksi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 4-[2-[(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzonnitrilo;
- (2-Fenoksi-etil)-(5-fenil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- N-[3-[2-(2-Fenoksi-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil]-acetamida;
- [5-(4-Isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-fenoksi-etil)-amina;
- 20 1-[3-[2-(2-Fenoksi-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil]-etanona;
- [5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-metil-bencil)-amina;
- (2-Fenoksi-etil)-(5-piridin-4-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 1-{2-[5-(4-Isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}-imidazolidin-2-ona;
- 1-{2-[5-(3-Trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}-imidazolidin-2-ona;
- 25 (3-Cloro-4-fluoro-bencil)-(5-naftalen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (3-Cloro-4-fluoro-bencil)-(5-fenil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (3-Cloro-4-fluoro-bencil)-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (3-Cloro-4-fluoro-bencil)-[5-(6-metoksi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- (4-[2-[(Tiofen-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil)-metanol;
- 30 Tiofen-2-ilmetil-[5-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 2-Metoksi-4-[2-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol;

- {4-[2-(4-Metoxi-bencilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-metanol;
- (4-Metoxi-bencil)-[5-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- 2-Metoxi-4-[2-(4-metoxi-bencilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol;
- 4-[2-(4-Metoxi-bencilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-2,6-dimetil-fenol;
- 5 2,6-Dimetil-4-[2-(2-fenoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol;
- 4-[2-(2-Metoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol;
- (2-Metoxi-etil)-[5-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- (3-Cloro-4-fluoro-bencil)-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- N-(3-{2-[(Tiofen-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-metanosulfonamida;
- 10 [4-((2-Bencilamino-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil)-metanol];
- 4-{2-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenol;
- Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-[5-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- N-{3-[2-(2-Fenoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-metanosulfonamida;
- N-{3-[2-(2-Metoxi-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-metanosulfonamida;
- 15 N-[3-(2-Ciclohexilamino-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]-metanosulfonamida;
- 4-((2-Isobutilamino-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenol);
- [4-((2-Isobutilamino-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil)-metanol];
- 3-((2-Isobutilamino-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-benzamida);
- (4-[2-[(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil)-metanol;
- 20 (Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-[5-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- 2-Metoxi-4-{2-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenol;
- 2,6-Dimetil-4-{2-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenol;
- N-(3-{2-[(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-metanosulfonamida;
- 1-((3-{2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-etanona);
- 25 N-(3-{2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-metanosulfonamida;
- Isobutil-[5-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- N-[3-(2-Isobutilamino-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]-metanosulfonamida;
- 4-{2-[(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenol;
- [5-((3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-furan-2-ilmetil-amina;
- 30 Ciclopropilmetil-[5-(3-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- 3-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzamida;

- N-{3-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-metanosulfonamida;
- (2-Piridin-4-il-etil)-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- [5-((3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-2-il-etil)-amina;
- [5-((6-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-2-il-etil)-amina;
- 5 [5-((3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-2-il-etil)-amina;
- 1-{3-[2-(2-Piridin-2-il-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-etanona;
- 3-{5-[6-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino}-propan-1-ol;
- {5-[6-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-4-il-etil)-amina;
- (2-Piridin-4-il-etil)-(5-piridin-4-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 10 (2-Piridin-4-il-etil)-[5-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- [5-((3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-4-ilmetil-amina;
- [5-((3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-4-ilmetil-amina;
- [5-((5-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-4-ilmetil-amina;
- [5-((3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-4-ilmetil-amina;
- 15 1-((3-{2-[(Piridin-4-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-etanona;
- Piridin-3-ilmetil-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- [5-((3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-3-ilmetil-amina;
- [5-((3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-3-ilmetil-amina;
- [5-((6-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-3-ilmetil-amina;
- 20 [5-((2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-3-ilmetil-amina;
- 1-((3-{2-[(Piridin-3-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-etanona;
- 1-{3-[2-(2-Piridin-4-il-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-etanona;
- 4-((5-Naftalen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-ciclohexanol;
- 4-((5-Fenil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-ciclohexanol;
- 25 4-[5-(3,4,5-Trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-ciclohexanol;
- 4-[5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-ciclohexanol;
- 4-[5-(6-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-ciclohexanol;
- 4-[5-(3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-ciclohexanol;
- 3-[5-(3-Trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-propan-1-ol;
- 30 3-[5-(6-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-propan-1-ol;
- 1-{3-[2-(3-Hidroxi-propilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-etanona;

- Bencil-[5-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- Ciclohexil-[5-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- (2-Metil-bencil)-[5-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- [5-((3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-furan-2-ilmetil-amina;
- 5 Furan-2-ilmetil-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- [5-((3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-2-il-etil)-amina;
- [5-((5-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-2-il-etil)-amina;
- 4-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzoniitrilo;
- [5-((3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-ciclopropilmetil-amina;
- 10 1-{3-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-etanona;
- {5-[6-(3-Dimetilamino-propoxi)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il}-tiofen-2-ilmetil-amina;
- (5-Piridin-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-tiofen-2-ilmetil-amina;
- (5-Tiofen-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-tiofen-2-ilmetil-amina;
- [5-((3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-tiofen-2-ilmetil-amina;
- 15 (2-[2-[(Tiofen-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil)-metanol;
- Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-{5-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il}-amina;
- Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-(5-fenil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-(5-piridin-4-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 20 3-{2-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-N,N-dimetil-benzamida;
- Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-[5-(2-cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- 3-[2-(4-Dimetilamino-bencilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-N,N-dimetil-benzamida;
- {5-[6-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il}-tiofen-2-ilmetilamina;
- [5-((2-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-tiofen-2-ilmetil-amina;
- 25 (5-Fenil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-tiofen-2-ilmetil-amina;
- (5-Piridin-4-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-tiofen-2-ilmetil-amina;
- N-(2-Hidroxi-etil)-4-[2-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzamida;
- N,N-Dimetil-3-[2-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzamida;
- Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-{5-[6-(3-dimetilamino-propoxi)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il}-amina;
- 30 Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-(5-naftalen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- N-(3-[2-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil)-acetamida;

- Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-[5-(3-dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-[5-(4-isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-(5-tiofen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (5-Fenil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-4-ilmetil-amina;
- 5 (5-Piridin-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-4-ilmetil-amina;
- Piridin-4-ilmetil-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- Piridin-4-ilmetil-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- [5-((4-Isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-4-ilmetil-amina;
- [5-((6-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-4-ilmetil-amina;
- 10 [5-((3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-4-ilmetil-amina;
- [5-((2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-4-ilmetil-amina;
- Piridin-4-ilmetil-(5-tiofen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- {5-[6-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-il]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il}-piridin-3-ilmetilamina;
- (5-Naftalen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-3-ilmetil-amina;
- 15 [5-((3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-3-ilmetil-amina;
- N-(3-{2-[(Piridin-3-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-acetamida;
- Piridin-3-ilmetil-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- [5-((4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-3-ilmetil-amina;
- Piridin-3-ilmetil-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- 20 [5-((5-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-3-ilmetil-amina;
- (5-Fenil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-4-il-etil)-amina;
- (2-Piridin-4-il-etil)-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- [5-((3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-4-il-etil)-amina;
- N-{3-[2-(2-Piridin-4-il-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acetamida;
- 25 [5-((3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-4-il-etil)-amina;
- [5-((4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-4-il-etil)-amina;
- [5-((3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-4-il-etil)-amina;
- (2-Piridin-4-il-etil)-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- [5-((3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-4-il-etil)-amina;
- 30 [5-((4-Isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-4-il-etil)-amina;
- [5-((6-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-4-il-etil)-amina;

- [5-((3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-4-ilmetil-amina;
 (2-{2-[(Piridin-4-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-metanol;
 (5-Fenil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-3-ilmetil-amina;
 [5-((3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-3-ilmetil-amina;
 5 [5-((4-Isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-3-ilmetil-amina;
 [5-((3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-3-ilmetil-amina;
 Piridin-3-ilmetil-(5-tiofen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
 (2-{2-[(Piridin-3-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-metanol;
 [5-((2-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-4-il-etil)-amina;
 10 (5-Naftalen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-4-il-etil)-amina;
 4-[2-(2-Piridin-4-il-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzonitrilo;
 (2-Piridin-4-il-etil)-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
 [5-((3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-piridin-4-il-etil)-amina;
 N,N-Dimetil-3-[2-(2-piridin-4-il-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzamida;
 15 (2-Piridin-4-il-etil)-(5-tiofen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
 {2-[2-(2-Piridin-4-il-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-metanol;
 4-[2-(4-Hidroxi-ciclohexilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenol;
 4-[5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-ciclohexanol;
 4-[5-(3-Trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-ciclohexanol;
 20 4-[5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-ciclohexanol;
 1-{3-[2-(4-Hidroxi-ciclohexilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-etanona;
 3-((5-Naftalen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-propan-1-ol;
 3-((5-Fenil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-propan-1-ol;
 3-((5-Piridin-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-propan-1-ol;
 25 4-[2-(3-Hidroxi-propilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzonitrilo;
 3-[5-(3,4,5-Trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-propan-1-ol;
 3-[5-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-propan-1-ol;
 3-[5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-propan-1-ol;
 3-[5-(3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-propan-1-ol;
 30 3-[5-(4-Isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-propan-1-ol;
 3-[2-(3-Hidroxi-propilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzamida;

- 4-[2-(5-Piridin-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-etil]-bencensulfonamida;
- 4-{2-[5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}-bencensulfonamida;
- 4-{2-[5-(3,4,5-Trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}-bencensulfonamida;
- 4-{2-[5-(4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}-bencensulfonamida;
- 5 4-{2-[5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}-bencensulfonamida;
- 4-{2-[5-(3-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}-bencensulfonamida;
- 4-{2-[5-(4-Isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}-bencensulfonamida;
- 4-{2-[5-(6-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}-bencensulfonamida;
- 4-{2-[5-(3-Trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}-bencensulfonamida;
- 10 4-[5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-ciclohexanol;
- N-{3-[2-(4-Hidroxi-ciclohexilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acetamida;
- 4-[5-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-ciclohexanol;
- 4-[5-(4-Isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-ciclohexanol;
- 4-[2-(4-Hidroxi-ciclohexilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-2,6-dimetil-fenol;
- 15 4-[5-(2-Hidroxi-metil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-ciclohexanol;
- 3-((5-Tiofen-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-propan-1-ol);
- 3-[5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-propan-1-ol;
- N-{3-[2-(3-Hidroxi-propilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-acetamida;
- 3-[5-(4-Hidroxi-metil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-propan-1-ol;
- 20 3-[5-(3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-propan-1-ol;
- 3-[5-(2-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-propan-1-ol;
- 4-{2-[5-(2-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}-bencensulfonamida;
- 4-[2-(5-Naftalen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-etil]-bencensulfonamida;
- 4-{2-[5-(4-Hidroxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}-bencensulfonamida;
- 25 N-(3-{2-[2-(4-Sulfamoil-fenil)-etilamino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenil)-acetamida;
- 4-{2-[5-(3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}-bencensulfonamida;
- 4-{2-[5-(3-Trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}-bencensulfonamida;
- N,N-Dimetil-3-{2-[2-(4-sulfamoil-fenil)-etilamino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-benzamida;
- 4-{2-[5-(3-Acetil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}-bencensulfonamida;
- 30 4-{2-[5-(2-Hidroxi-metil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}-bencensulfonamida;
- (2-Morfolin-4-il-etil)-(5-naftalen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;

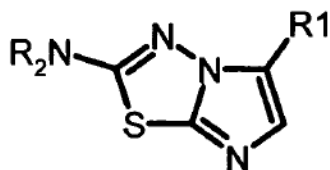
- (2-Morfolin-4-il-etil)-(5-piridin-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- [5-((3,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina;
- (2-Morfolin-4-il-etil)-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- [5-((3-Dimetilamino-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina;
- 5 [5-((4-Cloro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina;
- [5-((4-Isopropil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina;
- [5-((6-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina;
- 3-[2-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzamida;
- N,N-Dimetil-3-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzamida;
- 10 1-[2-(5-Naftalen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il-amino)-etil]-imidazolidin-2-ona;
- N-[5-(6-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-ciclohexano-1,4-diamina;
- 3-[2-(4-Amino-ciclohexilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-N,N-dimetil-benzamida;
- (2-Morfolin-4-il-etil)-(5-fenil-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- (2-Morfolin-4-il-etil)-(5-tiofen-3-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- 15 4-[2-(2-Morfolin-4-il-etilamina)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-benzonitrilo;
- [5-((3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina;
- (2-Morfolin-4-il-etil)-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- {4-[2-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-metanol;
- (2-Morfolin-4-il-etil)-[5-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- 20 [5-((3-Fluoro-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina;
- (2-Morfolin-4-il-etil)-(5-tiofen-2-il-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina;
- {2-[2-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-metanol;
- 1-{2-[5-(3-Trifluorometoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il-amino]-etil}-imidazolidin-2-ona;
- Propil-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiadiazol-2-il]amina;
- 25 1-[3-(2-Propilamino-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il)-fenil]etanona; y
- 4-[5-(3,4,5-Trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il-amino]-ciclohexanol.

6. Compuestos según la reivindicación 5, que se seleccionan del grupo de:

- 4-{2-[5-(3,4,5-Trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il-amino]-etil}-bencensulfonamida;
- 4-{2-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-2,6-dimetil-fenol;
- 30 (2-Piridin-2-il-etil)-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- Tiofen-2-ilmetil-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;

- 4-{2-[5-(3-Acetil-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-etil}-bencensulfonamida;
- (2-Piridin-4-il-etil)-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- (2-Morfolin-4-il-etil)-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- 4-[5-(3,4,5-Trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-ciclohexanol;
- 5 Piridin-3-ilmetil-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- 1-{3-[2-(2-Piridin-4-il-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-etanona;
- 2-Metoxi-4-{2-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il}-fenol;
- 3-[5-(3,4,5-Trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-propan-1-ol;
- 1-{3-[2-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-il]-fenil}-etanona;
- 10 (2-Fenoxi-etil)-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina;
- (Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina; e
- Isobutil-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina.

7. Proceso para la elaboración de compuestos de la fórmula (I)



(I)

15 en donde

R¹ es carboarilo mono- o bicclico no sustituido, o heteroarilo mono- o bicclico no sustituido que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, cada uno de los cuales puede estar sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo de A, Hal, -CN, -(CH₂)_nOR³, -CO-R³, -CO-NR³R³, -CO-N(R³)₂, -(CH₂)_nNR³R³, -(CH₂)_nN(R³)₂ y -SO₂N(R³)₂;

R² es A' o Cyc;

20 R³ significa H, A, -OH, -OA, acilo o carboarilo opcionalmente sustituido;

A significa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH₂ no adyacentes pueden estar reemplazados por N y/o NH, y/o además, 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal, -OH, morfolina y/o amino;

25 A' significa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por Cyc, -OR³, -NR³R³, -N(R³)₂, Het¹ y carboarilo opcionalmente sustituido;

Het¹ significa heterociclo mono- o bicclico saturado, insaturado o aromático que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, opcionalmente sustituido por =O;

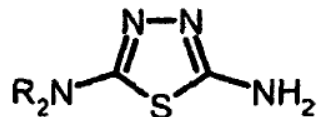
Cyc significa cicloalquilo que tiene 3-7 átomos de C, que puede estar sustituido con -OR³, -NR³R³ o -N(R³)₂;

Hal significa F, Cl, Br o I; y

30 n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

que comprenden las etapas de:

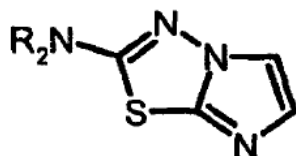
(a) hacer reaccionar 5-bromo-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina con un compuesto de la fórmula NR^2 para producir un compuesto de la fórmula (II)



(II)

5 en donde R^2 tiene el significado según se define anteriormente,

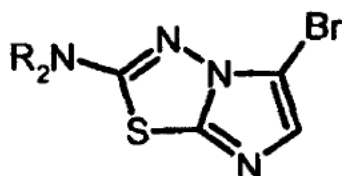
(b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (II) con cloroacetaldehído para producir un compuesto de la fórmula (III)



(III)

en donde R^2 tiene el significado según se define anteriormente,

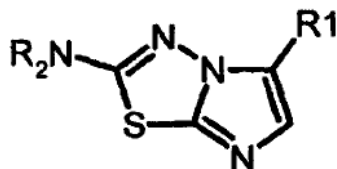
10 (c) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (III) con NBS en acetonitrilo para obtener un compuesto de la fórmula (IV)



(IV)

en donde R^2 tiene el significado según se define anteriormente, y

15 (d) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula $\text{R}^1\text{-B(OH)}_2$ para obtener un compuesto de la fórmula (I)



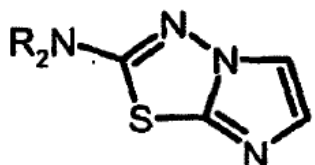
(I)

en donde R^1 y R^2 tiene el significado según se define anteriormente,

o

20 (a) hacer reaccionar 5-bromo-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina con cloroacetaldehído para obtener 2-bromoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol,

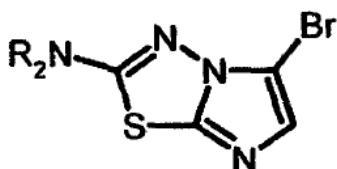
(b) hacer reaccionar 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol con un compuesto de la fórmula NR^2 para obtener un compuesto de la fórmula (III)



(III)

en donde R^2 tiene el significado según se define anteriormente,

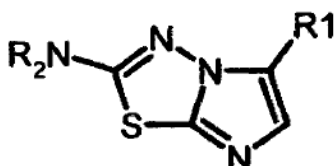
5 (c) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (III) con NBS en acetonitrilo para obtener un compuesto de la fórmula (IV)



(IV)

en donde R^2 tiene el significado según se define anteriormente, y

10 (d) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula $R^1-B(OH)_2$ para obtener un compuesto de la fórmula (I)



(I)

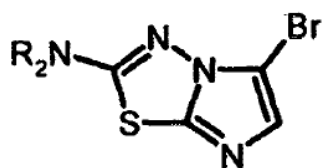
en donde R^1 y R^2 tiene el significado según se define anteriormente,

o

15 (a) hacer reaccionar 5-bromo-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina con cloroacetaldehído para obtener 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol,

(b) hacer reaccionar 2-bromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol con NBS en acetonitrilo para obtener 2,5-dibromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol,

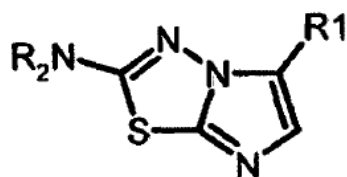
(c) hacer reaccionar 2,5-dibromo-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol con un compuesto de la fórmula NR^2 para obtener un compuesto de la fórmula (IV)



(IV)

en donde R^2 tiene el significado según se define anteriormente, y

(d) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula $R^1-B(OH)_2$ para obtener un compuesto de la fórmula (I)



(I)

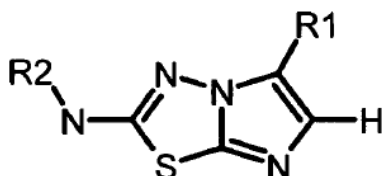
5

en donde R^1 y R^2 tiene el significado según se define anteriormente,

y/o

(e) convertir una base o un ácido del compuesto de la fórmula (I) en una de sus sales.

8. Uso de los compuestos de la fórmula (I)



(I)

10

en donde

R^1 es carboarilo mono- o bicíclico no sustituido, o heteroarilo mono- o bicíclico no sustituido que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, cada uno de los cuales puede estar sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo de A, Hal, $-CN$, $-(CH_2)_nOR^3$, $-CO-R^3$, $-CO-NR^3R^3$, $-CO-N(R^3)_2$, $-(CH_2)_nNR^3R^3$, $-(CH_2)_nN(R^3)_2$ y $-SO_2N(R^3)_2$;

15 R^2 es A' o Cyc;

R^3 significa H, A, $-OH$, $-OA$, acilo o carboarilo opcionalmente sustituido;

A significa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH_2 no adyacentes pueden estar reemplazados por N y/o NH, y/o además, 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal, $-OH$, morfolina y/o amino; y

20 A' significa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por Cyc, $-OR^3$, $-NR^3R^3$, $-N(R^3)_2$, Het¹ y carboarilo opcionalmente sustituido;

Het¹ significa heterociclo mono- o bicíclico saturado, insaturado o aromático que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, opcionalmente sustituido por =O;

Cyc significa cicloalquilo que tiene 3-7 átomos de C, que puede estar sustituido con $-OR^3$, $-NR^3R^3$ o $-N(R^3)_2$;

Hal significa F, Cl, Br o I; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

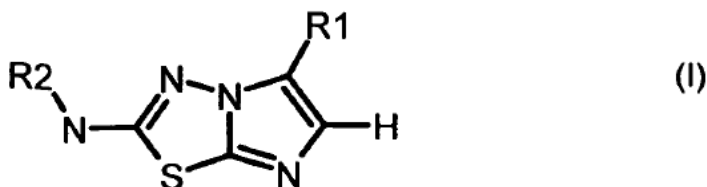
y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para inhibir la quinasa del receptor TGF-beta in-vitro.

5 9. Uso según la reivindicación 8, en donde un ID50 de los compuestos asciende a menos de 1.000 nM, preferiblemente menos de 500 nM, más preferiblemente menos de 300 nM, con la mayor preferencia 200 nM.

10. Medicamento que comprende al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 y/o las sales fisiológicamente aceptables del mismo.

10 11. Composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad efectiva de al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y/o sus sales fisiológicamente aceptables, junto con adyuvantes farmacéuticamente tolerables.

12. Composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la fórmula (I)



en donde

15 R^1 es carboarilo mono- o bicíclico no sustituido, o heteroarilo mono- o bicíclico no sustituido que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, cada uno de los cuales puede estar sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo de A, Hal, $-\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^3$, $-\text{CO}-\text{R}^3$, $-\text{CO}-\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^3)_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^3\text{R}^3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ y $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$;

R^2 es A' o Cyc;

20 R^3 significa H, A, -OH, -OA, acilo o carboarilo opcionalmente sustituido;

A significa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH_2 no adyacentes pueden estar reemplazados por N y/o NH, y/o además, 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal, -OH, morfolina y/o amino;

25 A' significa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por Cyc, $-\text{OR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)_2$, Het¹ y carboarilo opcionalmente sustituido;

Het¹ significa heterociclo mono- o bicíclico saturado, insaturado o aromático que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, opcionalmente sustituido por =O;

Cyc significa cicloalquilo que tiene 3-7 átomos de C, que puede estar sustituido con $-\text{OR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^3$ o $-\text{N}(\text{R}^3)_2$;

Hal significa F, Cl, Br o I; y

30 n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

y/o las sales farmacéuticamente aceptables de la misma junto con adyuvantes farmacéuticamente aceptables, en donde el ingrediente activo se combina con al menos otro ingrediente activo, preferiblemente seleccionado del grupo de (1) moduladores de receptores de estrógeno, (2) moduladores de receptores de andrógeno, (3) moduladores de receptores de retinoide, (4) agentes citotóxicos, (5) agentes antiproliferativos, (6) inhibidores de la prenil-proteína transferasa, (7) inhibidores de la HMG-CoA reductasa, (8) inhibidores de la proteasa de VIH, (9) inhibidores de la transcriptasa inversa y (10) inhibidores adicionales de la angiogénesis.

35

13. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos para el tratamiento terapéutico o profiláctico y/o monitorización de enfermedades que están causadas, mediadas y/o propagadas por la actividad de las quinasas.
- 5 14. Compuestos según la reivindicación 13, en donde las enfermedades se seleccionan del grupo de cáncer, crecimiento tumoral, crecimiento metastásico, fibrosis, reestenosis, infección por VIH, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis y trastornos de curación de heridas.
- 10 15. Compuestos según la reivindicación 14, en donde el tumor se selecciona del grupo de tumores del epitelio escamoso, la vejiga, el estómago, los riñones, la cabeza, el cuello, el esófago, el cuello uterino, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, el estómago, la laringe y/o el pulmón, el sistema sanguíneo e inmune, y/o en donde el cáncer se selecciona del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastoma, carcinoma de colon, carcinoma de mama, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y leucemia linfática crónica.