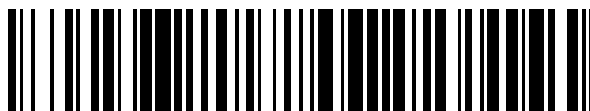


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 815**

51 Int. Cl.:

A01N 43/78 (2006.01)

A61K 31/425 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.07.2009 PCT/US2009/049395**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.01.2010 WO10002985**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2009 E 09774435 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2306836**

54 Título: **Moduladores de la expresión de la proteína Bmi-1**

30 Prioridad:

01.07.2008 US 77367

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

16.03.2017

73 Titular/es:

**PTC THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
100 Corporate Court Middlesex Business Center
South Plainfield, NJ 07080**

72 Inventor/es:

**MOON, YOUNG-CHOON;
SYDORENKO, NADIYA;
DAVIS, THOMAS;
CAO, LIANGXIAN;
MEDINA, DANIEL, J. y
RAFANAN, MARITES, A.**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 605 815 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

Moduladores de la expresión de la proteína Bmi-1

5 Introducción

Se describen compuestos, composiciones farmacéuticas, y métodos de uso de tales compuestos o las composiciones de los mismos para tratar una enfermedad modulada por la expresión de la proteína del sitio de integración 1 del virus de leucemia murina Moloney específica de linfocitos B (Bmi-1). Los compuestos o las composiciones para el uso en los métodos para tratar cáncer por regulación negativa de la expresión de la proteína Bmi-1.

Antecedentes

15 El gen Bmi-1 se identificó originalmente por su sobreexpresión en diversos linfomas. Posteriormente, Bmi-1 ha mostrado tener actividad oncogénica cuando se sobreexpresa en células normales y desempeña un papel en el mantenimiento de las poblaciones de células madre adultas (división celular asimétrica). La proteína Bmi-1 se eleva en numerosos tipos de tumor y es particularmente importante en cánceres hematológicos y cánceres cerebrales. La reducción experimental de los niveles de proteína Bmi-1 mediante ARNiP causa apoptosis y/o senescencia tumoral en células tumorales *in vitro* y aumenta su susceptibilidad a agentes citotóxicos tales como 5-fluorouracilo. La proteína Bmi-1 no tiene ninguna actividad enzimática, pero sirve como componente regulador clave del complejo PRC1 (complejo 1 represor del tipo policomb). Como miembro regulador no enzimático pero clave del complejo PRC1, la fijación como diana de Bmi-1 por parte de los métodos de descubrimiento de fármacos tradicionales es problemática. Los niveles de proteína Bmi-1 se regulan estrictamente dentro de las células a través de mecanismos tanto transcripcionales como postranscripcionales.

Por lo tanto, aún permanece la necesidad de fármacos anticancerígenos que tengan efecto sobre mecanismos reguladores tumorales con efectos secundarios reducidos.

30 Sumario

Se describen ciertos compuestos y su uso en la modulación de la producción de proteína Bmi-1 y métodos para tratar enfermedades moduladas por la proteína Bmi-1. Los solicitantes han descubierto que la producción de proteína Bmi-1 está altamente regulada por elementos encontrados dentro de las regiones 5' y 3'-UTR del gen Bmi-1 y ARNm de *Bmi-1*. Por lo tanto, los compuestos que fijan como diana cualquiera de las regiones 5'-UTR y 3'-UTR, o las regiones 5'-UTR o 3'-UTR de ARNm de *Bmi-1* y modulan la expresión postranscripcional de la proteína Bmi-1 se pueden usar para tratar enfermedades mediadas por la expresión de Bmi-1 en sujetos humanos con necesidad del mismo. El documento de Patente WO 02/066481A1 desvela derivados de pirimidina para tratar cáncer.

40 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra que los compuestos inhibidores de BMI-1 que se describen en el presente documento demostraron inhibición de Bmi-1 en una línea celular de cáncer de próstata.

45 La Figura 2 muestra que los compuestos inhibidores de BMI-1 que se describen en el presente documento afectan la activación de la ruta apoptótica.

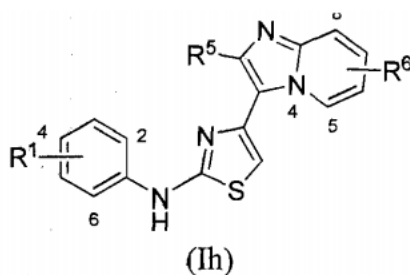
La Figura 3 muestra que los compuestos inhibidores de BMI-1 que se describen en el presente documento tienen efecto en el bloqueo del ciclo celular tumoral.

50 Descripción detallada

Se describen compuestos y su uso en la modulación de la producción de proteína Bmi-1 para tratar enfermedades moduladas por la proteína Bmi-1.

55 En otra realización es un compuesto en el que la forma se selecciona entre un ácido libre, base libre, sal, éster, hidrato, solvato, quelato, clatrato, isotópologo, isómero geométrico, estereoisómero, racemato, enantiómero, diastereómero, tautómero o polimorfo del mismo. En ciertas realizaciones, la forma del compuesto es farmacéuticamente aceptable.

60 En una realización es un compuesto de Fórmula (Ih) o una forma del mismo:



en la que R¹, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre:

Comp.	R ¹	R ⁵	R ⁶
16	4-OH	Me	7-Me
17	4-OMe	Me	7-Me
18	2-OMe	Me	7-Me
24	2,6-Br ₂ -4-OMe	H	6-Cl
25	2,6-Br ₂ -4-Me	H	6-Cl
26	2,6-Cl ₂ -4-OMe	H	6-Cl
27	2,6-Me ₂ -4-OMe	H	6-Cl
29	4-I	Me	6-Cl
31	3-OH	Me	7-Me
32	4-Me	Me	7-Me
33	4-C(O)Me	Me	7-Me
35	3-OH	Me	H
36	4-OH	Me	H
41	4-N(Me) ₂	Me	H
44	4-OMe	Me	H
50	3-Cl-4-OMe	Me	H
51	3-F-4-OMe	Me	H
52	4-(OEt-OMe)	Me	H
53	4-I	Me	H
54	2,6-Br ₂ -4-(OEt-OMe)	Me	H
55	4-C(O)Me	Me	H
57	2,6-F ₂ -4-OMe	Me	H
58	4-N(Me) ₂	Me	6-Cl
59	4-OMe	Me	6-Cl
60	4-Cl	Me	6-Cl
61	4-Br	Me	6-Cl
62	4-C(O)Me	Me	6-Cl
64	4-N(Me) ₂	Me	7-Me
65	4-Cl	Me	7-Me
66	3-F-4-OMe	Me	7-Me
67	3-Cl-4-OMe	Me	7-Me
68	4-Br	Me	7-Me
69	4-I	Me	7-Me

ES 2 605 815 T3

Comp.	R ¹	R ^o	R ^p
70	4-N(Me) ₂	Me	6-Me
71	4-OMe	Me	6-Me
73	3-Cl-4-OMe	Me	6-Me
74	4-(OEt-OMe)	Me	6-Me
75	4-N(Et) ₂	Me	6-Me
76	4-I	Me	6-Me
77	4-Br	Me	6-Me
78	4-Cl	Me	6-Me
79	4-I	H	H
81	4-N(Me) ₂	Me	6-Br
88	4-OEt	Me	6-Cl
89	4-Me	Me	6-Cl
90	4-Et	Me	6-Cl
91	4-i-Pr	Me	6-Cl
92	4-OH	Me	6-Cl
93	4-(OEt-OMe)	Me	6-Cl
95	3-Cl-4-OMe	Me	6-Cl
96	3-F-4-OMe	Me	6-Cl
97	4-NHC(O)Me	Me	6-Cl
98	2,6-Cl ₂	Me	6-Cl
99	4-C(O)Me	Me	6-Br
100	4-Cl	Me	6-Br
101	4-I	Me	6-Br
102	4-Br	Me	6-Br
103	3-Cl-4-OMe	Me	6-Br
104	3-F-4-OMe	Me	6-Br
105	4-OMe	H	6-Cl
106	4-N(Me) ₂	H	6-Cl
107	4-C(O)Me	H	6-Cl
108	4-I	H	6-Cl
109	3-Cl-4-OMe	H	6-Cl
110	3-F-4-OMe	H	6-Cl
111	3,4-Cl ₂	Me	6-Cl
112	4-t-Bu	Me	6-Cl
132	2-Cl-4-Br	Me	6-Cl
133	H	Me	6-Cl
134	2,6-Br ₂ -4-(OEt-OMe)	H	6-Cl
135	2,4,6-Br ₃	H	6-Cl
136	2,4,6-Cl ₃	H	6-Cl
155	3-F-4-OMe	Me	6-F
156	4-I	Me	6-F

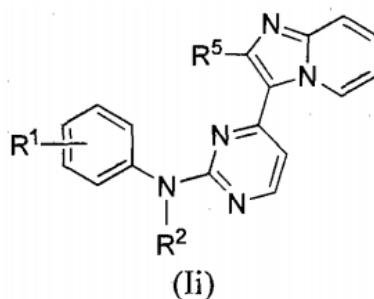
ES 2 605 815 T3

Comp.	R ¹	R ^o	R ^o
157	4-N(Me) ₂	Me	6-F
159	4-C(O)Me	Me	6-F
160	4-OMe	Me	6-F
161	4-Cl	Me	6-F
162	4-Br	Me	6-F
163	4-OEt	Me	6-F
164	4-t-Bu	Me	6-F
165	2-Cl-4-Br	Me	6-F
171	3-F-4-OMe	n-Pr	H
172	3-Cl-4-OMe	n-Pr	H
173	4-OEt	n-Pr	H
174	4-I	n-Pr	H
176	4-N(Me) ₂	n-Pr	H
177	4-C(O)Me	n-Pr	H
178	4-Cl	n-Pr	H
179	4-Br	n-Pr	H
180	4-Me	n-Pr	H
188	3-OMe	Me	H
191	4-Me	Me	H
192	4-Et	Me	H
193	4-N(Et) ₂	Me	H
194	4-NHC(O)Me	Me	H
197	4-Br	Me	H
198	3,4-Cl ₂	Me	H
199	4-Cl	Me	H
200	2-Cl-4-Br	Me	H
201	3,4-(OH) ₂	Me	H
202	3,4-(OMe) ₂	Me	H
203	2,4-F ₂	Me	H
204	4-OEt	Me	H
205	2-Br-4-Me	Me	6-Cl
206	4-N(Et) ₂	Me	6-Cl
207	3,4-(OMe) ₂	Me	6-Cl
208	2-Br-4-OMe	Me	6-Cl
209	3-Me	Me	6-Cl
210	3-OH	Me	6-Cl
211	3-C(O)Me	Me	6-Cl
212	3-Br	Me	6-Cl
213	3-Cl	Me	6-Cl
214	2,4-Me ₂	Me	6-Cl
215	3-F	Me	6-Cl

ES 2 605 815 T3

Comp.	R ¹	R ⁵	R ⁶
216	2-Me-4-Br	Me	6-Cl
217	3-OMe	Me	6-Cl
218	2,4-Cl ₂	Me	6-Cl
221	4-N(Me) ₂	Me	8-Me
222	4-OMe	Me	8-Me
223	4-Me	Me	8-Me
224	4-Cl	Me	8-Me
225	3-OMe	Me	8-Me
227	4-N(Me) ₂	Me	8-Br
228	4-OMe	Me	8-Br
229	4-Me	Me	8-Br
230	4-Cl	Me	8-Br
231	H	Me	8-Br
232	3-OMe	Me	8-Br
233	2-Cl	Me	8-Br
234	2-OMe	Me	8-Br
236	3-OMe	Me	6-F
237	4-Me	Me	6-F
238	3-C(O)Me	Me	6-F
239	2,6-Br ₂	Me	6-F
240	4-Cl	Me	7-Cl
241	4-OMe	Me	7-Cl
242	4-N(Me) ₂	Me	7-Cl
243	4-Me	Me	7-Cl
244	4-C(O)Me	Me	7-Cl

En una realización es un compuesto de Fórmula (Ii) o una forma del mismo:



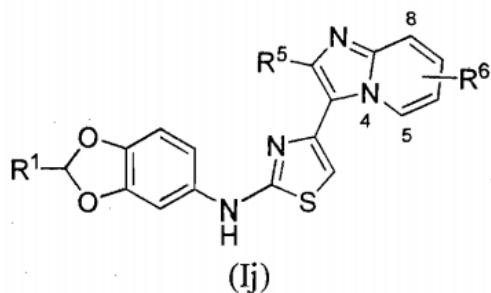
5

en la que R¹, R² y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente entre:

Comp.	R ¹	R ²	R ⁵
28	3-OMe	H	H
113	4-Cl	H	Me
114	4-Br	H	Me
115	4-OMe	H	Me

Comp.	R ¹	R ²	R ³
116	4-OEt	H	Me
117	4-C(O)Me	H	Me
118	4-N(Me) ₂	H	Me
119	4-I	H	Me
127	3-Br	H	Me
128	4-OEt	H	Me
129	4-N(Me) ₂	H	Me
130	4-N(Et) ₂	H	Me
137	4-N(Me) ₂	Me	Me
138	4-N(Et) ₂	Me	Me
141	2,6-Me ₂ -4-OMe	H	Me
142	4-OEt	Me	Me
143	4-I	Me	Me
166	2-F	H	H
167	4-C(O)Me	Me	Me
169	4-Me	H	Me
189	4-Me	Me	Me
190	3-OH	H	Me
196	4-CO ₂ H	H	Me
245	4-OMe	H	H
246	3-Cl	H	H
247	2-Cl	H	H
248	4-F	H	H
249	2,6-Br ₂ -4-OMe	H	H
250	4-C(O)Me	H	H
252	4-OEt	H	H
253	4-N(Et) ₂	H	H
254	4-N(Me) ₂	H	H
255	3-F	H	H
256	3-Br	H	H

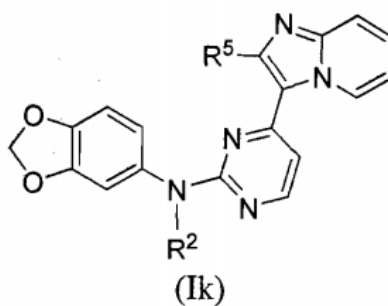
En una realización es un compuesto de Fórmula (Ij) o una forma del mismo:



5 en la que Ar₁, R¹, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre:

Comp.	R ¹	R ²	R ³
30	H	Me	6-Cl
56	H	Me	H
63	H	Me	7-Me
72	H	Me	6-Me
82	H	Me	6-Br
94	H	Me	8-OH
158	H	Me	6-F
175	H	n-Pr	H
195	H	CF ₃	H
219	2,2-Me ₂	Me	6-Cl
220	H	Me	6,8-Cl ₂
226	H	Me	8-Me
235	H	Me	8-Br

En una realización es un compuesto de Fórmula (Ik) o una forma del mismo:



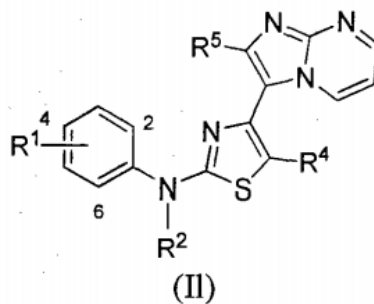
5

en la que Ar₁, R² y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente entre:

Comp.	R ²	R ⁵
123	H	Me
139	Me	Me
251	H	H

10

En una realización es un compuesto de Fórmula (II) o una forma del mismo:



en la que R¹, R², R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente entre:

15

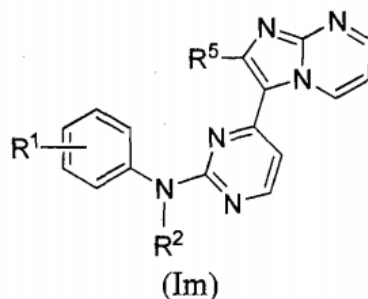
ES 2 605 815 T3

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵
1	2,6-Br ₂ -4-OMe	H	H	Me
2	3-Cl-2-Me	H	H	Me
3	2,5-(OMe) ₂	H	H	Me
4	2-OEt	H	H	Me
5	2-Cl	H	H	Me
6	3-Me	H	H	Me
7	4-N(Et) ₂	H	H	Me
8	2-OMe	H	H	Me
9	3-C(O)Me	H	H	Me
10	4-SO ₂ NH ₂	H	H	Me
11	4-NHC(O)Me	H	H	Me
12	4-N(Me) ₂	H	H	Me
13	4-OEt	H	H	Me
14	4-OMe	H	H	Me
15	4-CO ₂ H	H	H	Me
19	2,6-Cl ₂ -4-OMe	H	H	Me
20	2,6-F ₂ -4-OMe	H	H	Me
21	2,6-Br ₂ -4-Me	H	H	Me
22	2,4,6-Br ₃	H	H	Me
23	2,6-Br ₂ -4-(OEt-OMe)	H	H	Me
34	4-C(O)Me	H	H	Me
38	2,6-Cl ₂	H	H	Me
39	4-I	H	H	Me
45	3-F-4-OMe	H	H	Me
46	3-Cl-4-OMe	H	H	Me
48	4-Br	H	H	Me
49	4-Cl	H	H	Me
80	4-Br	Me	H	Me
83	4-I	H	H	H
84	3,4-(OMe) ₂	H	H	Me
85	4-Me	H	H	Me
86	4-Et	H	H	Me
87	4-i-Pr	H	H	Me
121	4-Br	H	Me	Me
122	4-I	H	Me	Me
144	4-OMe	H	H	Et
145	4-N(Me) ₂	H	H	Et
146	2,6-Br ₂ -4-Me	H	H	Et
147	4-Cl	H	H	Et
148	4-Br	H	H	Et
149	4-I	H	H	Et

ES 2 605 815 T3

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵
150	4-C(O)Me	H	H	Et
152	3-F-4-OMe	H	H	Et
153	3-Cl-4-OMe	H	H	Et
181	3-F-4-OMe	H	H	n-Pr
183	4-N(Me) ₂	H	H	n-Pr
184	4-Br	H	H	n-Pr
185	4-I	H	H	n-Pr
186	4-OMe	H	H	n-Pr
187	H	H	H	n-Pr

En una realización es un compuesto de Fórmula (Im) o una forma del mismo:

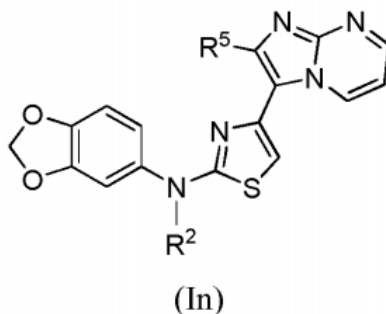


5 en la que R¹, R² y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente entre:

Comp.	R ¹	R ²	R ⁵
42	4-OMe	H	Me
43	4-N(Me) ₂	H	Me
47	4-OMe	Me	Me
120	4-I	H	Me
125	4-I	Me	Me
126	4-Br	H	Me
131	4-C(O)Me	H	Me
140	2-Cl	Me	Me
168	4-Me	H	Me
170	4-Me	Me	Me
257	2,6-Br ₂ -4-OMe	H	H
258	4-C(O)Me	H	H
260	3-OMe	H	H
261	4-OMe	H	H
262	4-OEt	H	H
263	4-N(Et) ₂	H	H
264	3-N(Me) ₂	H	H
265	4-N(Me) ₂	H	H
266	2-F	H	H
267	3-F	H	H

Comp.	R ¹	R ²	R ⁵
268	4-F	H	H
269	3-Cl	H	H
270	4-Br	H	H
271	4-Br	H	Et

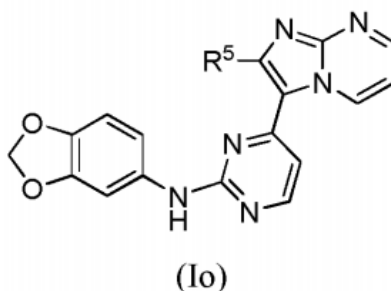
En una realización es un compuesto de Fórmula (In) o una forma del mismo:



5 en la que R¹, R², R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre:

Comp.	R ²	R ⁵
37	H	Me
40	Me	Me
151	H	Et
154	H	CF ₃
182	H	n-Pr

10 En una realización es un compuesto de Fórmula (Io) o una forma del mismo:



en la que R¹, R², R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre:

Comp.	R ⁵
124	Me
259	H

15 En otra realización es un compuesto seleccionado entre un compuesto de cualquiera de las Fórmulas previas o una forma del mismo, en el que la forma se selecciona entre un ácido libre, base libre, sal, éster, hidrato, solvato, quelato, clatrato, isotópologo, isómero geométrico, estereoisómero, racemato, enantiómero, diastereómero, tautómero o polimorfo del mismo. En ciertas realizaciones, la forma del compuesto de la presente invención es farmacéuticamente aceptable.

20

Alternativamente, un compuesto de la presente invención se selecciona entre el grupo que consiste en:

Comp.	Nombre
19	N-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina,
20	N-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina,
21	N-(2,6-dibromo-4-metilfenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina,
22	4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(2,4,6-tribromofenil)tiazol-2-amina,
23	N-(2,6-dibromo-4-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina,
24	4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridina-3-il)-N-(2,6-dibromo-4-metoxifenil)tiazol-2-amina,
25	4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridina-3-il)-N-(2,6-dibromo-4-metilfenil)tiazol-2-amina,
26	4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridina-3-il)-N-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)tiazol-2-amina,
27	4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridina-3-il)-N-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina,
28	4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-il)-N-(3-metoxifenil)pirimidin-2-amina,
29	4-(6-cloro-2-metilimidazo(1,2-a)piridin-3-il)-N-(4-yodofenil)tiazol-2-amina,
30	N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)tiazol-2-amina,
31	3-[[4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenol,
32	4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,
33	1-(4-[[4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etanona,
34	1-(4-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etanona,
35	3-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenol,
36	4-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenol,
37	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
38	N-(2,6-diclorofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
39	N-(4-yodofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
40	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
41	N,N-dimetil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]benceno-1,4-diamina,
42	N-(4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
43	N,N-dimetil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,4-diamina,
44	N-(4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
45	N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
46	N-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
47	N-(4-metoxifenil)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
48	N-(4-bromofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
49	N-(4-clorofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
50	N-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
51	N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
52	N-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
53	N-(4-yodofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
54	N-[2,6-dibromo-4-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
55	1-(4-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etanona,
56	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
57	N-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
58	N'-[4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
59	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,

Comp.	Nombre
60	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
61	N-(4-bromofenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
62	1-(4-[[4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il] amino]fenil)etanona,
63	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
64	N'-[4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
65	N-(4-clorofenil)-4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
66	4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
67	N-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
68	N-(4-bromofenil)-4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
69	4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
70	N'-[4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
71	4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
72	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
73	N-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
74	4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina,
75	N'-[4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dietilbenceno-1,4-diamina,
76	4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
77	N-(4-bromofenil)-4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
78	N-(4-clorofenil)-4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
79	4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
80	N-(4-bromofenil)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
81	N'-[4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
82	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
83	4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
84	N-(3,4-dimetoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
85	4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,
86	N-(4-etilfenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
87	4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-[4-(propan-2-il)fenil]-1,3-tiazol-2-amina,
88	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-etoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
89	4-(6-cloro-2-metilimidazo [1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,
90	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-etilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,
91	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[4-(propan-2-il)fenil]-1,3-tiazol-2-amina,
92	4-[[4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenol,
93	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina,
94	3-[2-(1,3-benzodioxol-5-ilamino)-1,3-tiazol-4-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-ol,
95	N-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
96	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
97	N-(4-[[4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)acetamida,
98	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2,6-diclorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
99	1-(4-[[4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etanona,
100	4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,

Comp.	Nombre
101	4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
102	4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-bromofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
103	4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-cloro-4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
104	4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
105	4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
106	N'-[4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
107	1-(4-[[4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etanona,
108	4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
109	4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-cloro-4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
110	4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
111	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
112	N-(4-terc-butilfenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
113	N-(4-clorofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
114	N-(4-bromofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
115	N-(4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
116	N-(4-etoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
117	1-(4-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenil)etanona,
118	N,N-dimetil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,3-diamina,
119	N-(4-yodofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
120	N-(4-yodofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
121	N-(4-bromofenil)-5-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
122	N-(4-yodofenil)-5-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
123	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
124	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
125	N-(4-yodofenil)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
126	N-(4-bromofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
127	N-(3-bromofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
128	N-(4-etoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
129	N,N-dimetil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,4-diamina,
130	N,N-dietil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,4-diamina,
131	1-(4-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenil)etanona,
132	N-(4-bromo-2-clorofenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
133	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-fenil-1,3-tiazol-2-amina,
134	4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[2,6-dibromo-4-(2-metoxietoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina,
135	4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2,4,6-tribromofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
136	4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2,4,6-triclorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
137	N,N,N'-trimetil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,4-diamina,
138	N,N-dietil-N'-metil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,4-diamina,
139	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
140	N-(2-clorofenil)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
141	N-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,

Comp.	Nombre
142	N-(4-etoxifenil)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
143	N-(4-yodofenil)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
144	4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
145	N'-[4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
146	N-(2,6-dibromo-4-metoxifenil)-4-(2-etilimidazo [1,2-a]pirimidin-3 -il)-1,3 -tiazol-2-amina,
147	N-(4-clorofenil)-4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
148	N-(4-bromofenil)-4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
149	4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
150	1-(4-{[4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etanona,
151	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
152	4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
153	N-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3 -tiazol-2-amina,
154	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]-1,3-tiazol-2-amina,
155	N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
156	4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
157	N'-[4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
158	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
159	1-(4-{[4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il] amino}fenil)etanona,
160	4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
161	N-(4-clorofenil)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
162	N-(4-bromofenil)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
163	N-(4-etoxifenil)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3 -tiazol-2-amina,
164	N-(4-terc-butilfenil)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
165	N-(4-bromo-2-clorofenil)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
166	N-(2-fluorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
167	1-(4-{metil[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)etanona,
168	4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-2-amina,
169	4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-2-amina,
170	N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-2-amina,
171	N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
172	N-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
173	N-(4-etoxifenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1 ,3-tiazol-2-amina,
174	N-(4-yodofenil)-4-(2-propilimidazo[1.2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
175	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
176	N,N-dimetil-N'-[4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]benceno-1,4-diamina,
177	1-(4-{[4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etanona,
178	N-(4-clorofenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
179	N-(4-bromofenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
180	N-(4-metoxifenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
181	N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
182	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,

Comp.	Nombre
183	N,N-dimetil-N'-[4-(2-propilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]benceno-1,4-diamina,
184	N-(4-bromofenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
185	N-(4-yodofenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
186	N-(4-metoxifenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
187	N-fenil-4-(2-propilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
188	N-(3-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
189	N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-2-amina,
190	3-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenol,
191	4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,
192	N-(4-etilfenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
193	N,N-dietil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]benceno-1,4-diamina,
194	N-(4-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)acetamida,
195	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1,3-tiazol-2-amina,
196	ácido 4-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]amino]benzoico,
197	N-(4-bromofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
198	N-(3,4-diclorofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
199	N-(4-clorofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
200	N-(4-bromo-2-clorofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
201	4-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]benceno-1,2-diol,
202	N-(3,4-dimetoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
203	N-(2,4-difluorofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
204	N-(4-etoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
205	N-(2-bromo-4-metilfenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
206	N'-[4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dietilbenceno-1,4-diamina,
207	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-dimetoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
208	N-(2-bromo-4-metoxifenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
209	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,
210	3-[[4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenol,
211	1-(3-[[4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etanonaa,
212	N-(3-bromofenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
213	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
214	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2,4-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,
215	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
216	N-(4-bromo-2-metilfenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
217	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
218	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
219	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-2-amina,
220	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(6,8-dicloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
221	N'-[4-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
222	4-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
223	4-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,

Comp.	Nombre
224	N-(4-clorofenil)-4-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
225	4-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
226	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
227	N'-[4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
228	4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
229	4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,
230	4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
231	4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-fenil-1,3-tiazol-2-amina,
232	4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
233	4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
234	4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
235	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
236	4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
237	4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,
238	1-(3-{[4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etanona,
239	N-(2,6-dibromofenil)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
240	4-(7-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
241	4-(7-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
242	N'-[4-(7-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
243	4-(7-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,
244	1-(4-{[4-(7-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etanona,
245	4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-2-amina,
246	N-(3-clorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
247	N-(2-clorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
248	N-(4-fluorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
249	N-(2,6-dibromo-4-metoxifenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
250	1-(4-{[4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)etanona,
251	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
252	N-(4-etoxifenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
253	N,N-dietil-N'-[4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,4-diamina,
254	N'-[4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
255	N-(3-fluorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
256	N-(3-bromofenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
257	N-(2,6-dibromo-4-metoxifenil)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
258	1-(4-{[4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)etanona,
259	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
260	4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(3-metoxifenil)pirimidin-2-amina,
261	4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-2-amina,
262	N-(4-etoxifenil)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
263	N,N-dietil-N'-[4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,4-diamina,
264	N'-[4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,3-diamina,

Comp.	Nombre
265	N'-[4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
266	N-(2-fluorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
267	N-(3-fluorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
268	N-(4-fluorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
269	N-(3-clorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
270	N-(4-bromofenil)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
271	N-(4-bromofenil)-4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina.

y son útiles para el tratamiento de cáncer en un sujeto que lo necesite.

Definiciones químicas

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo C₁₋₈" se refiere generalmente a radicales hidrocarburo saturados que tienen de uno a ocho átomos de carbono en una configuración de cadena lineal o ramificada, incluyendo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. En algunas realizaciones, alquilo C₁₋₈ incluye alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄ y similares. Un radical alquilo C₁₋₈ puede estar opcionalmente sustituido cuando lo permitan las valencias disponibles.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión "alqueno C₂₋₈" se refiere generalmente a radicales hidrocarburo parcialmente insaturados que tienen de dos a ocho átomos de carbono en una configuración de cadena lineal o ramificada y uno o más dobles enlaces carbono-carbono en los mismos, incluyendo etenilo, alilo, propenilo y similares. En algunas realizaciones, alqueno C₂₋₈ incluye alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₄ y similares. Un radical alqueno C₂₋₈ puede estar opcionalmente sustituido cuando lo permitan las valencias disponibles.

20 Como se usa en el presente documento, la expresión "alquino C₂₋₈" se refiere generalmente a radicales hidrocarburo parcialmente insaturados que tienen de dos a ocho átomos de carbono en una configuración de cadena lineal o ramificada y uno o más triples enlaces carbono-carbono en los mismos, incluyendo etinilo, propinilo y similares. En algunas realizaciones, alquino C₂₋₈ incluye alquino C₂₋₆, alquino C₂₋₄ y similares. Un radical alquino C₂₋₈ puede estar opcionalmente sustituido cuando lo permitan las valencias disponibles.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi C₁₋₈" se refiere generalmente a radicales hidrocarburo saturados de uno a ocho átomos de carbono que tienen una configuración de cadena lineal o ramificada de fórmula: -O-alquilo C₁₋₈, incluyendo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y similares. En algunas realizaciones, alcoxi C₁₋₈ incluye alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄ y similares. Un radical alcoxi C₁₋₈ puede estar opcionalmente sustituido cuando lo permitan las valencias disponibles.

30 Como se usa en el presente documento, la expresión "cicloalquilo C₃₋₁₄" se refiere generalmente a un radical hidrocarburo saturado monocíclico, bicíclico o policíclico, incluyendo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1H-indanilo, indenilo, tetrahidronaftalenilo y similares. En algunas realizaciones, cicloalquilo C₃₋₁₄ incluye cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₅₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀ y similares. Un radical cicloalquilo C₃₋₁₄ puede estar opcionalmente sustituido cuando lo permitan las valencias disponibles.

35 Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere generalmente a un radical de estructura de anillos de átomos de carbono aromático monocíclico, bicíclico, o policíclico, incluyendo fenilo, naftilo, antraceno, fluoreno, azuleno, fenantreno y similares. Un radical arilo puede estar opcionalmente sustituido cuando lo permitan las valencias disponibles.

40 Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere generalmente a un radical de estructura de anillos de átomos de carbono aromático monocíclico, bicíclico, o policíclico en el que uno o más miembros de anillo de átomo de carbono se han reemplazado, cuando lo permitan la estabilidad estructural, con uno o más heteroátomos, tales como un átomo de O, S o N, incluyendo furanilo, tienilo (o tiofenilo), 2H-pirrolilo, 3H-pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piranilo, tiopiranilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, indol, azaindolilo, indazolilo, azaindazolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,3-diazinilo, 1,2-diazinilo, 1,2-diazolilo, 1,4-diazanftalenilo, acridinilo y similares y homólogos asociados de los mismos. Un radical heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido en un miembro de anillo de átomo de carbono o nitrógeno cuando lo permitan las valencias disponibles.

- Como se usa en el presente documento, el término "heterocíclico" se refiere generalmente a un radical de estructura de anillos de átomos de carbono saturado o parcialmente insaturado monocíclico, bicíclico o policíclico en el que uno o más miembros de anillo de átomo de carbono se han reemplazado, cuando lo permita la estabilidad estructural, con un heteroátomo, tal como un átomo de O, S o N, incluyendo oxirano, oxetano, azetidino, dihidrofurano, tetrahydrofurano, dihidrotieno, tetrahydrotieno, pirrolino, pirrolidino, dihidropirazolo, pirazolino, pirazolidino, dihidroimidazol, imidazolino, imidazolidino, isoxazolino, isoxazolidino, isotiazolino, isotiazolidino, oxazolino, oxazolidino, tiazolino, tiazolidino, triazolino, triazolidino, oxadiazolino, oxadiazolidino, tiadiazolino, tiadiazolidino, tetrazolino, tetrazolidino, dihidro-2H-pirano, tetrahydro-2H-pirano, tetrahydro-tiopirano, dihidro-piridino, tetrahydro-piridino, hexahidro-piridino, dihidro-pirimidino, tetrahydro-pirimidino, dihidro-pirazino, tetrahydro-pirazino, dihidro-piridazino, tetrahydro-piridazino, piperazino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, dihidro-triazino, tetrahydro-triazino, hexahidro-triazino, dihidro-indol, tetrahydro-indol, dihidro-indazol, tetrahydro-indazol, dihidro-isoindol, tetrahydro-isoindol, dihidro-benzofurano, tetrahydro-benzofurano, dihidro-benzotieno, tetrahydro-benzotieno, dihidro-benzoimidazol, tetrahydro-benzoimidazol, dihidro-benzoxazol, tetrahydro-benzoxazol, benzo[1,3]dioxol, benzo[1,4]dioxano, dihidro-purino, tetrahydro-purino, dihidro-quinolino, tetrahydro-quinolino, dihidro-isoquinolino, tetrahydro-isoquinolino, dihidro-quinazolino, tetrahydro-quinazolino, dihidro-quinoxalino, tetrahydro-quinoxalino y pilares y homólogos asociados de los mismos. Un radical heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido en un miembro de anillo de átomo de carbono o nitrógeno cuando lo permitan las valencias disponibles.
- Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi C₁₋₈-alcoxi C₁₋₈" se refiere a un radical de fórmula: -O-alquilo C₁₋₈-O-alquilo C₁₋₈. Por ejemplo, la expresión "metoxi-etoxi" se refiere a un radical de fórmula: -O-Et-O-Me.
- Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi C₁₋₈-alcoxi C₁₋₈-alcoxi C₁₋₈" se refiere a un radical de fórmula: -O-alquilo C₁₋₈-O-alquilo C₁₋₈-O-alquilo C₁₋₈.
- Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi C₁₋₈-alquilo C₁₋₈" se refiere a un radical de fórmula: -alquilo C₁₋₈-O-alquilo C₁₋₈.
- Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi C₁₋₈-carbonil-amino" se refiere a un radical de fórmula: -NH-C(O)-alcoxi C₁₋₈.
- Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi C₁₋₈-carbonilo" se refiere a un radical de fórmula: -C(O)-O-alquilo C₁₋₈.
- Como se usa en el presente documento, la expresión "alquil C₁₋₈-amino" se refiere a un radical de fórmula: -NH-alquilo C₁₋₈ o -N(alquilo C₁₋₈)₂.
- Como se usa en el presente documento, la expresión "alquil C₁₋₈-amino-alquilo C₁₋₈" se refiere a un radical de fórmula: -alquil C₁₋₈-NH-alquilo C₁₋₈ o -alquil C₁₋₈-N(alquilo C₁₋₈)₂.
- Como se usa en el presente documento, la expresión "alquil C₁₋₈-aminosulfonilo" se refiere a un radical de fórmula: -SO₂-NH-alquilo C₁₋₈ o -SO₂-N(alquilo C₁₋₈)₂.
- Como se usa en el presente documento, la expresión "alquil C₁₋₈-carbonilo" se refiere a un radical de fórmula: -C(O)-alquilo C₁₋₈.
- Como se usa en el presente documento, la expresión "alquil C₁₋₈-carbonil-amino" se refiere a un radical de fórmula: -NH-C(O)-alquilo C₁₋₈. Por ejemplo, la expresión "metil-carbonil-amino" se refiere a un radical de fórmula: -NH-C(O)-Me.
- Como se usa en el presente documento, la expresión "amino" se refiere a un radical de fórmula: -NH₂.
- Como se usa en el presente documento, la expresión "amino-alquilo C₁₋₈" se refiere a un radical de fórmula: -alquil C₁₋₈-NH₂.
- Como se usa en el presente documento, la expresión "aminosulfonilo" se refiere a un radical de fórmula: -SO₂-NH₂.
- Como se usa en el presente documento, la expresión "carbonilo" se refiere a un radical de fórmula: -C(O)-.
- Como se usa en el presente documento, la expresión "carboxi" se refiere a un radical de fórmula: -COOH o -CO₂H.
- Como se usa en el presente documento, la expresión "halo" o "halógeno" se refiere generalmente a un radical de átomo de halógeno, incluyendo flúor, cloro, bromo y yodo.
- Como se usa en el presente documento, la expresión "halo-alcoxi C₁₋₈" se refiere a un radical de fórmula: -O- alquilo C₁₋₈-halo, en el que alquilo C₁₋₈ puede estar parcial o completamente sustituido cuando lo permitan las valencias

disponibles con uno o más átomos de halógeno, incluyendo difluorometoxi, trifluorometoxi, difluoroetoxi o trifluoroetoxi y similares. En algunas realizaciones, halo-alcoxi C₁₋₈ incluye halo-alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₄ y similares.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "halo-alquilo C₁₋₈" se refiere a un radical de fórmula: -alquil C₁₋₈-halo, en el que alquilo C₁₋₈ puede estar parcial o completamente sustituido cuando lo permitan las valencias disponibles con uno o más átomos de halógeno, incluyendo difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo o trifluoroetilo y similares. En algunas realizaciones, halo-alquilo C₁₋₈ incluye halo-alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₄ y similares.

10 Como se usa en el presente documento, la expresión "hidroxi-alquilo C₁₋₈" se refiere a un radical de fórmula: -alquil C₁₋₈-hidroxi, en el que alquilo C₁₋₈ puede estar parcial o completamente sustituido cuando lo permitan las valencias disponibles con uno o más radicales hidroxi.

15 Como se usa en el presente documento, el término "sustituyente" significa variables posicionales en los átomos de una molécula central que los expertos en la materia conocen que son restos químicos que son apropiados para la sustitución en una posición de átomo indicada, reemplazando uno o más hidrógenos en el átomo indicado con una selección entre el grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo indicado en las circunstancias existentes, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

20 También se debería observar que cualquier carbono así como cualquier heteroátomo con valencias sin satisfacer que se describa o muestre en el presente documento se supone que tiene un número suficiente de átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias descritas o mostradas.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión "seleccionado dependientemente entre" se refiere a variables de sustituyente para cualquier fórmula estructural que se describe en el presente documento, que se pretende que tengan un patrón dependiente de sustitución en cada aparición.

30 Como se usa en el presente documento, las expresiones "seleccionado independientemente", o "cada uno seleccionado entre", y las variaciones de las mismas, significan que, cuando cualquier sustituyente aparece más de una vez en una lista de sustituyentes o como parte de un sustituyente en cualquier fórmula estructural que se describe en el presente documento, el patrón de sustitución en cualquier sustituyente particular en cada aparición es independiente del patrón en cualquier otra aparición. Además, el uso de una variable de sustituyente genérica en cualquier fórmula o posición estructural para un compuesto que se describe en el presente documento se entiende que incluye el reemplazo del sustituyente genérico con sustituyentes de especie que están incluidos dentro del género particular, por ejemplo, arilo se puede reemplazar con fenilo o naftalenilo y similares, y que el compuesto resultante se incluye dentro del ámbito de los compuestos que se describen en el presente documento.

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "opcionalmente sustituido" significa sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "compuesto estable" o "estructura estable" significan un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y las formulaciones del mismo en un agente terapéutico eficaz.

45 Los nombres de los compuestos que se usa en el presente documento se obtuvieron usando la característica de numeración en lote Autonom de ChemDraw Ultra Versión 10.0.4, proporcionado por CambridgeSoft. Cuando el nombre del compuesto que se desvela en el presente documento entra en conflicto con la estructura que se describe, la descripción de la estructura prevalecerá sobre el uso del nombre para definir el compuesto pretendido.

50 Formas farmacéuticas

55 Como se usa en el presente documento, el término "forma" significa un compuesto de la presente invención aislado para uso que se selecciona entre un ácido libre, base libre, sal, éster, hidrato, solvato, quelato, clatrato, isotópologo, isómero geométrico, estereoisómero, racemato, enantiómero, diastereómero, tautómero o polimorfo del mismo. En ciertas realizaciones, la forma del compuesto de la presente invención es farmacéuticamente aceptable.

60 Como se usa en el presente documento, el término "aislado" significa el estado físico de un compuesto de la presente invención después de aislarse y/o purificarse de un proceso sintético (por ejemplo, de una mezcla de reacción) o fuente natural o combinación de las mismas de acuerdo con un proceso de aislamiento o purificación o procesos descritos en el presente documento o que conocen bien los expertos en la materia (por ejemplo, cromatografía, recristalización y similares) con la suficiente pureza para que se pueda caracterizar mediante las técnicas analíticas convencionales que se describen en el presente documento o que conocen bien los expertos en la materia.

65 Como se usa en el presente documento, el término "protegido" significa que un grupo funcional en un compuesto de la presente invención está en una forma modificada para evitar reacciones secundarias no deseadas en el sitio

protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Los grupos protectores adecuados son los reconocidos por los expertos habituales en la materia así como los indicados en libros de texto convencionales tales como, por ejemplo, T. W. Greene *et al.*, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, Nueva York.

5 Como se usa en el presente documento, el término "solvato" significa la asociación física de un compuesto que se describe en el presente documento con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato se podrá aislar, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. Como se usa en el presente documento, "solvato" incluye solvatos tanto de fase de solución como aislables. Uno o más
10 compuestos que se describen en el presente documento pueden existir en formas sin solvatar así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares, y se pretende que el ámbito de los compuestos que se describen en el presente documento incluya formas tanto solvatadas como sin solvatar. Algunos ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares.

15 Uno o más compuestos que se describen en el presente documento se pueden convertir opcionalmente en un solvato. La preparación de solvatos se conoce generalmente.

Como se usa en el presente documento, el término "hidrato" significa un solvato en el que la molécula de disolvente es agua.

20 Los compuestos de la presente invención pueden formar sales que también se describen y se presentan en el presente documento. La referencia a un compuesto de la presente invención en el presente documento se entiende que incluye la referencia a sales de los mismos, a menos que se indique otra cosa. El término "sal(es)", como se emplea en el presente documento, indica sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/o orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/o orgánicas. Además, cuando un compuesto de la presente
25 invención contiene tanto o un resto básico, tal como, pero no limitado a, una piridina o un imidazol, como un resto ácido, tal como, pero no limitado a, un ácido carboxílico, se pueden formar zwitteriones ("sales internas") y se incluyen dentro del término "sal(es)" como se usa en el presente documento.

30 Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal no tóxica que, después de administración a un receptor, individuo, sujeto o paciente, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto como se describe en el presente documento. Las sales de los compuestos de la presente invención se pueden formar, por ejemplo, por reacción de un compuesto de la presente invención con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita
35 o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un compuesto que es, dentro del ámbito del juicio médico razonable, adecuado para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y otros mamíferos sin indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y se corresponde con
40 una proporción beneficio/riesgo razonable.

Algunas sales de adición de ácido a modo de ejemplo incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos,
45 salicilatos, succinatos, sulfatos, tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos), trifluoroacetatos y similares.

Algunas sales básicas a modo de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como dicitlohexilaminas, t-butilaminas, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternarizar con
50 agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, y dibutilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y similares.

Se pretende que la totalidad de tales sales de ácido y sales de base sean sales farmacéuticamente aceptables como se describe en el presente documento y todas las sales de ácido y de base se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes.
60

Los compuestos de la presente invención o una sal, solvato de los mismos, pueden existir además en una forma tautomérica. Se pretende que la totalidad de tales formas tautoméricas estén incluidas como se describe en el presente documento.

65 Los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la

presente invención así como las mezclas de las mismas, incluyendo mezclas racémicas, estén incluidas como se describe en el presente documento.

5 Los compuestos que se describen en el presente documento pueden incluir uno o más centros quirales, y como tales pueden existir en forma de mezclas racémicas (*R/S*) o en forma de enantiómeros y diastereómeros básicamente puros. Los compuestos también pueden existir en forma de enantiómeros (*R*) o (*S*) básicamente puros (cuando está presente un centro quiral). En una realización, los compuestos que se describen en el presente documento son isómeros (*S*) y pueden existir en forma de composiciones enantioméricamente puras que comprenden básicamente solo el isómero (*S*). En otra realización, los compuestos que se describen en el presente documento son isómeros (*R*) y pueden existir en forma de composiciones enantioméricamente puras que comprenden básicamente solo el isómero (*R*). Como reconocerá el experto en la materia, cuando está presente más de un centro quiral, los compuestos que se describen en el presente documento también pueden existir en forma de un isómero (*R,R*), (*R,S*), (*S,R*) o (*S,S*), como definen las Recomendaciones de Nomenclatura de la IUPAC.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión "básicamente puro" se refiere a compuestos que consisten básicamente en un isómero individual en una cantidad mayor o igual que un 90 %, en una cantidad mayor al igual que un 92 %, en una cantidad mayor igual que un 95 %, en una cantidad mayor igual que un 98 %, en una cantidad mayor al igual que un 99 %, o en una cantidad igual a un 100 % del isómero individual.

20 Como se usa en el presente documento, un "racemato" es cualquier mezcla de formas isoméricas que no es "enantioméricamente pura", incluyendo mezclas tales como, sin limitación, en una proporción de aproximadamente 50/50, aproximadamente 60/40, aproximadamente 70/30, o aproximadamente 80/20.

25 Además, los compuestos que se describen en el presente documento incluyen todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención incorpora un doble enlace o un anillo condensado, las formas tanto *cis* como *trans*, así como sus mezclas, están incluidas dentro del ámbito de los compuestos que se describen en el presente documento. Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia, tales como, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna de HPLC quiral u otros métodos cromatográficos conocidos por los expertos en la materia.

35 Los enantiómeros se pueden separar por conversión de la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o un cloruro de ácido de Mosher), separación de los diastereómeros y conversión (por ejemplo, hidrólisis) de los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes.

40 Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos o biheteroarilos sustituidos) y se considera que se incluyen en el ámbito de los compuestos que se describen en el presente documento.

45 También es posible que los compuestos de la presente invención puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y la totalidad de tales formas se incluyen dentro del ámbito de los compuestos que se describen en el presente documento, tales como, por ejemplo, una amida o imino éter. Por lo tanto, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos se incluyen en los compuestos que se describen en el presente documento.

50 Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos así como las sales, solvatos y ésteres de los profármacos), tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros, y formas diastereoméricas, se contemplan dentro del ámbito de los compuestos que se describen en el presente documento, como son los isómeros posicionales (tales como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto la forma *cis* como la *trans*, así como sus mezclas, se incluyen dentro del ámbito de los compuestos que se describen en el presente documento. Además, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos se incluyen en los compuestos que se describen en el presente documento. Los estereoisómeros individuales de los compuestos que se describen en el presente documento pueden estar, por ejemplo, básicamente libres de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo, en forma de racematos o con todos los demás, u otros estereoisómeros seleccionados.

60 Como se usa en el presente documento, los términos "sal", "solvato" y similares, se pretende que se apliquen igualmente a la sal, solvato, de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales, racematos o profármacos de los compuestos de la invención.

65 Como se usa en el presente documento, el término "isotópologo" se refiere a compuestos marcados con isótopos descritos en el presente documento que son idénticos a los indicados en el presente documento, pero en los que

uno o más átomos se reemplazan con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Algunos ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos que se describen en el presente documento incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Como resultado de la sustitución isotópica, ciertos isotopólogos de los presentes compuestos pueden contener un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto pueden existir en forma de enantiómeros, diastereómeros individuales o mezclas de los mismos. Por lo tanto, un isotópologo puede incluir mezclas racémicas o mezclas de los respectivos estereoisómeros individuales que estén básicamente exentas de otro posible estereoisómero.

Algunos compuestos marcados con isótopos de la presente invención (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución tisular de compuestos y/o sustratos. Los isótopos tritados (es decir, ^3H) y de carbono-14 (es decir, ^{14}C) son particularmente preferentes por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Además, la sustitución con un isótopo tal como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos requisitos de dosificación) y, por lo tanto, puede ser preferentes en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención se pueden preparar generalmente siguiendo procedimientos análogos a los que se desvelan en los Esquemas y/o los Ejemplos indicados posteriormente en el presente documento, por sustitución de un reactivo marcado con isótopos apropiado por un reactivo no marcado con isótopos.

Además, se pretende que las formas cristalinas y amorfas polimórficas de los compuestos de la presente invención, y las sales, solvatos, de dichos compuestos, estén incluidas en el ámbito de los compuestos que se describen en el presente documento.

El oncogén *Bmi-1* se identificó por primera vez como parte de una región de inserción/activación clave del virus de leucemia murina de Moloney a principios de la década de 1990 (1-6). El gen *Bmi-1* es un miembro del grupo policomb (PcG) de represores transcripcionales y se identificó como un regulador necesario de la autorrenovación de células madre hematopoyéticas (HSC) (76, 77). Park encontró que *Bmi-1* se expresa altamente en HSC purificadas de ratón y humanas y que la ausencia de *Bmi-1*, como se demuestra mediante ratones con supresión génica de *Bmi-1*, da como resultado la pérdida progresiva de todas las líneas hematopoyéticas (76). Además, el trasplante de células hepáticas fetales de día 14,5 *Bmi-1*^{-/-} en ratones normales irradiados letalmente, demostró que las células fueron incapaces de reconstituir células mieloides, linfocitos B, y linfocitos T a causa de que las HSC *Bmi-1*^{-/-} fueron incapaces de renovarse (76).

Además del papel *Bmi-1* en la autorrenovación de HSC, se descubrió que la expresión del transgén *Bmi-1* indujo linfoma en ratones (2). También se descubrió la sobreexpresión de *Bmi-1* en numerosos tipos de tumor, incluyendo leucemia mieloides aguda, meduloblastoma, neuroblastoma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, y cáncer de próstata, y se descubrió que aumenta con la malignidad (34, 78, 61, 79, 80, 65, 43). Se ha mostrado que la pérdida de *Bmi-1* en diversas líneas celulares humanas cancerosas a través de la interferencia de ARN (ARNi) específico de *Bmi-1* condujo a muerte celular aguda e inhibición del crecimiento, mientras que se ha mostrado que la pérdida de *Bmi-1* en diversas líneas celulares normales condujo solo a inhibición del crecimiento moderada y muerte celular no significativa (69). Por lo tanto, *Bmi-1* es necesario para la supervivencia de las células cancerosas pero tiene un efecto mínimo en la supervivencia de las células normales.

Posteriormente, se ha mostrado experimentalmente que *Bmi-1* actúa como un oncogén y se ha mostrado particularmente potente junto con *c-myc* para iniciar linfoma en modelos murinos (7, 8). El papel de *Bmi-1* en la linfomagénesis ha sido atribuido parcialmente a la represión transcripcional del sitio INK4A (que contiene los genes tanto $p16^{\text{INK4A}}$ como $p14^{\text{ARF}}$) lo que conduce al mantenimiento de la proliferación y la prevención de la diferenciación (7, 9). La pérdida de la expresión del sitio INK4A debido a silenciamiento de promotor se ha estudiado ampliamente y es importante tanto para el progreso como para el pronóstico de numerosos tipos de cánceres hematológicos (10, 11). El sitio INK4A se pierde ocasionalmente por supresión en leucemia y linfoma (12, 13).

Sin embargo, se ha mostrado que *Bmi-1* desempeña un papel en la génesis tumoral en modelos que carecen del sitio INK4A, lo que indica que otros sitios importantes en el cáncer están regulados por esta proteína (14). Los resultados experimentales han demostrado además que la pérdida de la proteína *Bmi-1* induce la detención del crecimiento y la senescencia en células de fibrosarcoma que se conoce que carecen de INK4A (15). También existen evidencias de que *Bmi-1* es importante para la ruta de señalización *Hedgehog* (Hh) en cáncer de mama. La activación de la señalización de Hh aumenta la expresión de *Bmi-1*, mientras que la regulación negativa de *Bmi-1* (a través de ARNip) anula los efectos de la señalización de Hh en la formación de mamografía *in vitro* e inhibe el desarrollo ductal/alveolar en ratones (16). Trabajos recientes también han asociado *Bmi-1* a la regulación de la expresión génica de *Hox*. La reducción génica de *Bmi-1* causó una pérdida global y específica de sitio de ubiquitinación de H2A, regulación positiva del gen *HoxC5*, y crecimiento celular más lento en células HeLa (17). Otro estudio demostró que E2f6 y *Bmi-1* cooperan en la regulación de la expresión génica de *Hox* (particularmente *Hox C10* y B9), y en consecuencia afectan al desarrollo esquelético axial, pero no a la expresión del sitio *Ink4a-Arf*. Estos descubrimientos subrayan la importancia de la interacción E2F6-*Bmi-1* y sugieren que los sitios *Hox* e *Ink4a-Arf* se regulan mediante mecanismos dependientes de *Bmi-1* algo diferentes (18). Aún se tienen que identificar otros genes

regulados por Bmi-1. Sin embargo, la investigación actual sugiere que Bmi-1 tiene diferentes papeles en diferentes tipos celulares y/o estadios de desarrollo.

5 Bmi-1 se expresa altamente en tumores malignos tales como linfomas de linfocitos B macrocíticos difusos (DLBCL), linfoma no Hodgkin de linfocitos B, linfoma de Hodgkin, leucemia mieloide aguda, carcinoma colorrectal, carcinoma de hígado, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de mama, y meduloblastoma. El estudio de ratones con supresión génica de Bmi-1 ha revelado que se requiere Bmi-1 para la autorrenovación de células madre hematopoyéticas tanto leucémicas como normales.

10 Además, existen evidencias de la asociación de los niveles de expresión de Bmi-1 a tipos tumorales sanguíneos, particularmente linfoma de Burkett, linfoma de Burkitt, linfoma de células del manto, linfoma de Hodgkin (21-23) y linfoma no Hodgkin y algunos linfomas de linfocitos T (2, 24-31) y leucemia mieloide aguda y T-ALL (32-35). En el linfoma de Hodgkin, Raaphorst *et al.* observaron que las células de Reed-Sternberg (HRS) expresan conjuntamente Bmi-1, EZH2, y Mib-1/Ki-67. Debido a que se piensa que las células HRS se originan a partir de linfocitos de centro germinal que expresan Bmi-1, que podrían perder la expresión de Bmi-1 (y ganar EZH2) a medida que se diferencian, estas observaciones sugieren que la enfermedad de Hodgkin está asociada a la expresión conjunta aberrante de Bmi-1 y EZH2 en estas células (22). Una evaluación de las poblaciones de células madre de leucemia mieloide aguda de van Gosliga *et al.* mostraron que las células CD34⁺/CD38⁻ capaces de formar colonias de guijarro leucémicas en un sustrato de médula ósea a través de al menos dos rondas de expansión representaron una enorme minoría de la población celular. Análisis adicionales mostraron que esta población celular expresó altos niveles de ARNm de Bmi-1 y pudo establecer una leucemia agresiva en ratones, mientras que las células que tuvieron menores niveles de Bmi-1 no pudieron (36). Tales estudios implican a Bmi-1 en el crecimiento tumoral y la supervivencia celular y sugieren una función principal en la iniciación o el mantenimiento de tumores de las células madre tumorales.

25 Se ha mostrado que los niveles de expresión de Bmi-1 tienen una importancia pronóstica en diversos tipos de tumor. Un ejemplo de esto se encuentra en la leucemia mieloide aguda en el que se llevó a cabo un estudio que evaluó el valor pronóstico de expresión alta de proteína Bmi-1 en 64 pacientes (32). Basándose en el valor medio de la expresión de proteína Bmi-1 (54,58 %), se dividió a los pacientes en dos grupos y se analizó la supervivencia. Los 30 pacientes con menor positividad de Bmi-1 (< 55 %, n = 33) tuvieron una supervivencia global significativamente mayor (P = 0,0001), supervivencia exenta de recaída (P = 0,0072) y duración de remisión (P = 0,0065) cuando se compararon con los pacientes con mayor Bmi-1 (> 55 %, n = 31, respectivamente), independientemente del grupo de edad (32). De forma análoga, Van Galen *et al.* (37) han mostrado que la expresión de Bmi-1 es altamente pronóstica en linfomas de linfocitos B macrocíticos difusos (DLBCL) (37). Las células neoplásicas en los casos de DLBCL se 35 originan a partir de linfocitos B de centro germinal (GCB) o sus descendientes (38). Estudios recientes basados en análisis de micromatriz mostraron que algunos DLBCL se parecen fenotípicamente a células GCB no neoplásicas, mientras que algunos muestran un perfil de expresión similar al de las células B activadas (ABC) (39).

40 Además, los pacientes con fenotipo de tipo GCB tienen un pronóstico considerablemente mejor que aquellos con fenotipo de tipo ABC (40). Se ha identificado Bmi-1 como uno de los genes que distinguen el DLBCL de tipo ABC (39), (41). Otros grupos han relacionado la expresión elevada de Bmi-1 con un mal pronóstico en linfoma de células del manto (MCL), linfoma no Hodgkin y otras leucemias (22, 26, 27, 29, 42-44) así como otros muchos tipos de tumor que incluyen neuroblastoma, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, y cánceres de mama, colorrectal, próstata, pulmón, gástrico y de glándulas salivales (45-57). Se ha mostrado que la pérdida de expresión del sitio 45 INK4A tiene valor pronóstico (12, 13). Tomados conjuntamente, estos datos implican fuertemente a Bmi-1 en el cáncer y sugieren que la inhibición de la producción de células madre cancerosas y la correspondiente reducción de los niveles de proteína Bmi-1, pueden tener un efecto terapéutico beneficioso en pacientes con múltiples tipos de cáncer, particularmente en los afectados con cánceres hematológicos.

50 Por ejemplo, MCL es un linfoma no Hodgkin de linfocitos B raro, agresivo e incurable que es resistente a la quimioterapia convencional y está asociado a un mal pronóstico. MCL se caracteriza por la translocación t(11;14)(q13;q32), que da como resultado la amplificación y sobreexpresión de BMI-1 génico del grupo policomb, que es crítico para la autorrenovación de células madre hematopoyéticas y tiene la capacidad de inducir tumores cuando se sobreexpresa.

55 El mieloma múltiple es otro tumor maligno de linfocitos B fatal caracterizado por la acumulación de células plasmáticas anómalas en la médula ósea. De forma similar al MCL, la terapia convencional para el mieloma múltiple consiste normalmente en quimioterapia de combinación que a menudo da como resultado una tasa de respuesta de un 60-70 %. Sin embargo, la mayoría de los pacientes recaerán finalmente, lo que deja a los pacientes con limitadas 60 opciones terapéuticas. La elaboración de un perfil de expresión génica reciente de células de mieloma múltiple reveló expresión elevada de Bmi-1 en comparación con células plasmáticas normales, como se confirma mediante transferencia inmunológica (*immunoblotting*).

65 Se ha mostrado que Bmi-1 se regula transcripcionalmente por una diversidad de factores que incluyen SALL4, FoxM1, c-Myc, E2F-1 y Mel18. Bmi-1 y SALL4 son oncogenes putativos que modulan la pluripotencia de células madre y desempeñan un papel en la génesis de leucemia (también denominada leucemogénesis). También se ha

mostrado que Sall4 murino desempeña un papel esencial en mantener las propiedades de las células ES (células madre embrionarias) y gobernar el destino de la masa interior primitiva de células. Yang *et al.* han demostrado que la transcripción del promotor de Bmi-1 se activa considerablemente mediante SALL4 de una forma dependiente de dosis (35). El factor de transcripción de la caja *Forkhead* FoxM1 se expresa en células proliferantes y se ha

5 mostrado que regula positivamente la expresión de Bmi-1 en células NIH 3T3 transformadas en respuesta a estrés oxidativo a través de la activación de c-myc (58). El homólogo de Bmi-1, Mel18, actúa como potente represor de la expresión de Bmi-1. La región promotora de Bmi-1 contiene una caja E funcional a través de la que c-Myc y Mel-18 pueden regular la expresión de Bmi-1. Debido a que Mel-18 regula negativamente la expresión de c-Myc y que Bmi-1 es una diana de c-Myc, estos datos sugieren que Mel-18 regula la expresión de Bmi-1 a través de la represión de

10 c-Myc durante la senescencia celular y se une a c-Myc y la función policombo (59). De forma análoga, un informe reciente en neuroblastoma sugiere que E2F-1 también puede regular la expresión de Bmi-1 (60). El promotor de Bmi-1 contiene un sitio putativo de unión a E2F requerido para la activación de un constructo indicador dependiente del promotor de Bmi-1 por parte de E2F-1. No se ha informado del control postranscripcional de la producción de Bmi-1.

15 Sin embargo, los presentes Solicitantes han descubierto, mediante el análisis de las regiones no traducidas de Bmi-1 (UTR), que los motivos reguladores putativos pueden impartir control sobre la expresión de proteínas. Los presentes Solicitantes también han descubierto compuestos descritos en el presente documento que pueden interactuar con estas regiones y, de ese modo, regular directamente la producción de proteína BMI-1 en células madre cancerosas y

20 células cancerosas diferenciadas. Además, ciertos compuestos descritos en el presente documento han demostrado la activación de la ruta apoptótica como se determina mediante la expresión de anexina V, así como la escisión de poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) y caspasa 9 y caspasa 7. Los análisis del ciclo celular de células tratadas con los presentes compuestos han demostrado además el bloqueo de la fase G₂/M seguido del desarrollo de poliploidía. Estos descubrimientos sugieren que Bmi-1 también desempeña un papel en la reparación del ADN y/o la regulación

25 de la mitosis. Los presentes Solicitantes han demostrado que los compuestos descritos en el presente documento pueden ser inhibidores útiles de la producción de proteína Bmi-1 y agentes terapéuticos potenciales para generalmente cualquier cáncer que exprese BMI-1. Además, los inhibidores de la expresión de BMI-1 descritos en el presente documento pueden ser útiles en la fijación como diana de poblaciones de células cancerosas que han mostrado ser resistentes a las terapias actuales (es decir, agentes quimioterapéuticos de molécula grande y

30 pequeña que dañan el ADN y terapias de radiación, así como terapias moleculares de fijación de diana).

Como se usa en el presente documento, la forma en letra cursiva de "*Bmi-1*", a menos que se indique otra cosa o quede claro a partir del contexto de la memoria descriptiva, se refiere a una secuencia de ácidos nucleicos de *Bmi-1*. La secuencia de ácidos nucleicos puede ser ADN o ARN. La forma de "*Bmi-1*" que no está en letra cursiva, a menos

35 que se indique otra cosa o quede claro a partir del contexto de la memoria descriptiva, se refiere a la proteína Bmi-1.

De acuerdo con la presente descripción, los compuestos que regulan negativamente la expresión de Bmi-1 inhiben la proliferación de células tumorales *in vitro* e *in vivo*. La expresión elevada de Bmi-1 humana se ha informado en múltiples muestras de cáncer y líneas celulares cancerosas (2, 42, 51, 56, 61-68). Los presentes Solicitantes han

40 identificado compuestos que regulan negativamente la expresión de Bmi-1 y reducen los niveles de proteína Bmi-1 a través de la pérdida de análisis de Bmi-1 *in vitro* con inhibición concurrente del crecimiento de células y el crecimiento de xenoinjertos tumorales *in vivo*.

Una realización descrita en el presente documento se refiere a un compuesto para su uso en un método para el

45 tratamiento de cáncer en un sujeto que lo necesite que comprende poner en contacto una célula cancerosa del sujeto con una cantidad eficaz de un compuesto que se describe en el presente documento o una forma del mismo.

Otra realización descrita en el presente documento se refiere a un compuesto para su uso en un método para el

50 tratamiento de cáncer en un sujeto que lo necesite que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o una forma o una composición del mismo sujeto, en el que el compuesto se selecciona entre:

Comp.	Nombre
1	N-(2,6-dibromo-4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina,
2	N-(3-cloro-2-metilfenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina,
3	N-(2,5-dimetoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina,
4	N-(2-etoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina,
5	N-(2-clorofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina,
6	4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-m-toliltiazol-2-amina,
7	N,N-dietil-N'-(4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-il)benceno-1,4-diamina,
8	N-(2-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina,

Comp.	Nombre
9	1-(3-(4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-ilamino)fenil)etanona,
10	4-(4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-ilamino)bencenosulfonamida,
11	N-(4-(4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-ilamino)fenil)acetamida,
12	N,N-dimetil-N'-(4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-il)bencono-1,4-diamina,
13	N-(4-etoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina,
14	N-(4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina,
15	ácido 4-(4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-ilamino)benzoico,
16	4-(4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)tiazol-2-ilamino)fenol,
17	4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)tiazol-2-amina,
18	4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2-metoxifenil)tiazol-2-amina,
19	N-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina,
20	N-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina,
21	N-(2,6-dibromo-4-metilfenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina,
22	4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(2,4,6-tribromofenil)tiazol-2-amina,
23	N-(2,6-dibromo-4-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina,
24	4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridina-3-il)-N-(2,6-dibromo-4-metoxifenil)tiazol-2-amina,
25	4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridina-3-il)-N-(2,6-dibromo-4-metilfenil)tiazol-2-amina,
26	4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridina-3-il)-N-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)tiazol-2-amina,
27	4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridina-3-il)-N-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina,
28	4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-il)-N-(3-metoxifenil)pirimidin-2-amina,
29	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-yodofenil)tiazol-2-amina,
30	N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)tiazol-2-amina,
31	3-[[4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenol,
32	4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,
33	1-(4-[[4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etanona,
34	1-(4-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etanona,
35	3-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenol,
36	4-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenol,
37	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
38	N-(2,6-diclorofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
39	N-(4-yodofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
40	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
41	N,N-dimetil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]bencono-1,4-diamina,
42	N-(4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
43	N,N-dimetil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-il]bencono-1,4-diamina,
44	N-(4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
45	N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
46	N-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
47	N-(4-metoxifenil)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
48	N-(4-bromofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
49	N-(4-clorofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,

Comp.	Nombre
50	N-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
51	N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
52	N-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
53	N-(4-yodofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
54	N-[2,6-dibromo-4-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
55	1-(4-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etanona,
56	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
57	N-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
58	N'-[4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
59	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
60	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
61	N-(4-bromofenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
62	1-(4-[[4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etanona,
63	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
64	N'-[4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
65	N-(4-clorofenil)-4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
66	4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
67	N-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
68	N-(4-bromofenil)-4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
69	4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
70	N'-[4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
71	4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
72	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
73	N-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
74	4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina,
75	N'-[4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dietilbenceno-1,4-diamina,
76	4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
77	N-(4-bromofenil)-4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
78	N-(4-clorofenil)-4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
79	4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
80	N-(4-bromofenil)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
81	N'-[4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
82	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
83	4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
84	N-(3,4-dimetoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
85	4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,
86	N-(4-etilfenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
87	4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-[4-(propan-2-il)fenil]-1,3-tiazol-2-amina,
88	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-etoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
89	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,
90	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-etilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,

Comp.	Nombre
91	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[4-(propan-2-il)fenil]-1,3-tiazol-2-amina,
92	4-[[4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenol,
93	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina,
94	3-[2-(1,3-benzodioxol-5-ilamino)-1,3-tiazol-4-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-ol,
95	N-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
96	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
97	N-(4-[[4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)acetamida,
98	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2,6-diclorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
99	1-(4-[[4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etanona,
100	4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
101	4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
102	4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-bromofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
103	4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-cloro-4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
104	4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
105	4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
106	N'-[4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
107	1-(4-[[4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etanona,
108	4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
109	4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-cloro-4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
110	4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
111	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
112	N-(4-terc-butilfenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
113	N-(4-clorofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
114	N-(4-bromofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
115	N-(4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
116	N-(4-etoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
117	1-(4-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenil)etanona,
118	N,N-dimetil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,3-diamina,
119	N-(4-yodofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
120	N-(4-yodofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
121	N-(4-bromofenil)-5-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
122	N-(4-yodofenil)-5-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
123	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
124	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
125	N-(4-yodofenil)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
126	N-(4-bromofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
127	N-(3-bromofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
128	N-(4-etoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
129	N,N-dimetil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,4-diamina,
130	N,N-dietil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,4-diamina,
131	1-(4-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenil)etanona,

Comp.	Nombre
132	N-(4-bromo-2-clorofenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
133	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-fenil-1,3-tiazol-2-amina,
134	4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[2,6-dibromo-4-(2-metoxietoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina,
135	4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2,4,6-tribromofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
136	4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2,4,6-triclorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
137	N,N,N'-trimetil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,4-diamina,
138	N,N-dietil-N'-metil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,4-diamina,
139	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
140	N-(2-clorofenil)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
141	N-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
142	N-(4-etoxifenil)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
143	N-(4-yodofenil)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
144	4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
145	N'-[4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
146	N-(2,6-dibromo-4-metoxifenil)-4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
147	N-(4-clorofenil)-4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
148	N-(4-bromofenil)-4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
149	4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
150	1-(4-{[4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etanona,
151	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
152	4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
153	N-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
154	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]-1,3-tiazol-2-amina,
155	N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
156	4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
157	N'-[4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
158	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
159	1-(4-{[4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etanona,
160	4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
161	N-(4-clorofenil)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
162	N-(4-bromofenil)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
163	N-(4-etoxifenil)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
164	N-(4-terc-butilfenil)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
165	N-(4-bromo-2-clorofenil)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
166	N-(2-fluorofenil)-4-(imidazo [1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
167	1-(4-{metil[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)etanona,
168	4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-2-amina,
169	4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-2-amina,
170	N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-2-amina,
171	N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
172	N-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,

Comp.	Nombre
173	N-(4-etoxifenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
174	N-(4-yodofenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
175	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
176	N,N-dimetil-N'-[4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]benceno-1,4-diamina,
177	1-(4-{[4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etanona,
178	N-(4-clorofenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
179	N-(4-bromofenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
180	N-(4-metoxifenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
181	N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
182	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
183	N,N-dimetil-N'-[4-(2-propilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]benceno-1,4-diamina,
184	N-(4-bromofenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
185	N-(4-yodofenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
186	N-(4-metoxifenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
187	N-fenil-4-(2-propilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
188	N-(3-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
189	N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-2-amina,
190	3-{[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenol,
191	4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,
192	N-(4-etilfenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
193	N,N-dietil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]benceno-1,4-diamina,
194	N-(4-{[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)acetamida,
195	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1,3-tiazol-2-amina,
196	ácido 4-{[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]amino}benzoico,
197	N-(4-bromofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
198	N-(3,4-diclorofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
199	N-(4-clorofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
200	N-(4-bromo-2-clorofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
201	4-{[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino}benceno-1,2-diol,
202	N-(3,4-dimetoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
203	N-(2,4-difluorofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
204	N-(4-etoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
205	N-(2-bromo-4-metilfenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
206	N'-[4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dietilbenceno-1,4-diamina,
207	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
208	N-(2-bromo-4-metoxifenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
209	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,
210	3-{[4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenol,
211	1-(3-{[4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etanona,
212	N-(3-bromofenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
213	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,

Comp.	Nombre
214	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2,4-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,
215	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
216	N-(4-bromo-2-metilfenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
217	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
218	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
219	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-2-amina,
220	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(6,8-dicloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
221	N'-[4-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
222	4-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
223	4-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,
224	N-(4-clorofenil)-4-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
225	4-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
226	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
227	N'-[4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
228	4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
229	4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,
230	4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
231	4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-fenil-1,3-tiazol-2-amina,
232	4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
233	4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
234	4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
235	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
236	4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
237	4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,
238	1-(3-{[4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etanona,
239	N-(2,6-dibromofenil)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
240	4-(7-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
241	4-(7-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
242	N'-[4-(7-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
243	4-(7-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,
244	1-(4-{[4-(7-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etanona,
245	4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-2-amina,
246	N-(3-clorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
247	N-(2-clorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
248	N-(4-fluorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
249	N-(2,6-dibromo-4-metoxifenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
250	1-(4-{[4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)etanona,
251	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
252	N-(4-etoxifenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
253	N,N-dietil-N'-[4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,4-diamina,
254	N'-[4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,

Comp.	Nombre
255	N-(3-fluorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
256	N-(3-bromofenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
257	N-(2,6-dibromo-4-metoxifenil)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
258	1-(4-{[4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)etanona,
259	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
260	4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(3-metoxifenil)pirimidin-2-amina,
261	4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-2-amina,
262	N-(4-etoxifenil)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
263	N,N-dietil-N'-[4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,4-diamina,
264	N'-[4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,3-diamina,
265	N'-[4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
266	N-(2-fluorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
267	N-(3-fluorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
268	N-(4-fluorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
269	N-(3-clorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
270	N-(4-bromofenil)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
271	N-(4-bromofenil)-4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina.

Una realización del compuesto para su uso en un método descrito en el presente documento comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto para inhibir la producción de células madre cancerosas.

- 5 Una realización del compuesto para su uso en un método descrito en el presente documento comprende además administrar una cantidad eficaz de un compuesto para bloquear la fase G₂/M del ciclo celular para inhibir la producción de células madre cancerosas.

- 10 Una realización descrita en el presente documento incluye el uso de un compuesto de la presente invención o una forma del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer en un sujeto que lo necesite que comprende administrar una cantidad eficaz del medicamento al sujeto.

- 15 Otra realización descrita en el presente documento se refiere al uso de un compuesto de la presente invención o una forma o composición del mismo para el tratamiento de cáncer por regulación negativa de la expresión traduccional de ARNm de *Bmi-1*.

- 20 Se puede tratar cualquier tipo de cáncer de acuerdo con el uso destinado de los compuestos que se describen en el presente documento. Como se usa en el presente documento, el término "cáncer" se refiere a células que expresan *Bmi-1* de forma aberrante. En otra realización, un cáncer se caracteriza por células o una fracción de células que sobreexpresan *Bmi-1* con respecto a las células de un paciente que no tiene cáncer (es decir, un paciente sin ningún cáncer detectable según se determina mediante técnicas convencionales, tales como escáner por MRI, TAC, etc.) o las células de tejidos normales circundantes en al menos un 10 %, 25 %, 35 %, 45 %, 55 %, 65 %, 75 %, 85 %, 90 %, o 95 % más, según se detecta mediante cualquier método usado rutinariamente en la técnica, o descrito en el presente documento, por ejemplo, en un ensayo ELISA.

- 25 Algunos ejemplos no limitantes de cánceres que se pueden tratar con el uso destinado que se describe en el presente documento: leucemias, tales como, aunque sin limitación, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemias mielocíticas agudas, tales como leucemias mieloblásticas, promielocíticas, mielomonocíticas, monocíticas y eritroleucémicas y síndrome mielodisplásico; leucemias crónicas tales como, aunque sin limitación, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas; policitemia vera; linfomas tales como, pero no limitados a, enfermedad de Hodgkin, enfermedad no Hodgkin; mielomas múltiples tales como, pero no limitados a, mieloma múltiple latente, mieloma no secretor, mieloma osteosclerótico, leucemia de células placancer, placancercitoma solitario y placancercitoma extramedular; macroglobulinemia de Waldenström; gammapatía monoclonal de significado incierto; gammapatía monoclonal benigna; enfermedad de las cadenas pesadas; sarcomas óseos y del tejido conjuntivo tales como, pero no limitados a, sarcoma óseo, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, tumor de células gigantes maligno, fibrosarcoma óseo, cordoma, sarcoma periosteal, sarcomas de tejido blando, angiosarcoma (hemoangiosarcoma), fibrosarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiomasarcoma, liposarcoma, linfangiosarcoma, neurilemoma, rabdomiosarcoma, sarcoma sinovial, tumores

cerebrales tales como, pero no limitados a, glioma, astrocitoma, glioma del tronco encefálico, ependimoma, oligodendroglioma, tumor no glial, neurinoma acústico, craneofaringioma, meduloblastoma, meningioma, pineocitoma, pineoblastoma, linfoma cerebral primario; cáncer de mama que incluye, pero no se limitan a, carcinoma ductal, adenocarcinoma, carcinoma lobular (células cancerosas), carcinoma intraductal, cáncer de mama medular,

 5 cáncer de mama mucinoso, cáncer de mama tubular, cáncer de mama papilar, enfermedad de Paget y cáncer de mama inflamatorio; cáncer adrenal tal como, pero no limitado a, feocromocitoma y carcinoma adrenocortical; cáncer de tiroides tal como, pero no limitado a, cáncer de tiroides papilar o folicular, cáncer de tiroides medular y cáncer de tiroides anaplásico; cáncer pancreático tal como, pero no limitado a, insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, vipoma, tumor secretor de somatostatina y tumor carcinoide o de células de los islotes; cánceres de la pituitaria tales como,

 10 pero no limitados a, enfermedad de Cushing, tumor secretor de prolactina, acromegalia y diabetes insípida; cánceres oculares tales como, pero no limitados a, melanoma ocular tales como melanoma de iris, melanoma coroideo y melanoma de cuerpo ciliar, y retinoblastoma; cánceres vaginales tales como carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y melanoma; cáncer de vulva tal como carcinoma de células escamosas, melanoma, adenocarcinoma, carcinoma de células basales, sarcoma y enfermedad de Paget; cánceres de cuello uterino tales como, pero no limitados a, carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma; cánceres uterinos tales como, pero

 15 no limitados a, carcinoma endometrial y sarcoma uterino; cánceres ováricos tales como, pero no limitados a, carcinoma epitelial de ovario, tumor frontera, tumor de células germinales y tumor del estroma; cánceres de esófago tales como, pero no limitados a, cáncer escamoso, adenocarcinoma, carcinoma adenoide quístico, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoescamoso, sarcoma, melanoma, placancercitoma, carcinoma verrugoso, y

 20 carcinoma de células de avena (células cancerosas); cánceres de estómago tales como, pero no limitados a, adenocarcinoma, fúngico (polipoide), ulcerante, de difusión superficial, de difusión difusa, linfoma maligno, liposarcoma, fibrosarcoma y carcinosarcoma; cánceres de colon; cáncer de recto; cánceres de hígado tales como, pero no limitados a, carcinoma hepatocelular y hepatoblastoma; cánceres de la vesícula biliar tales como adenocarcinoma; colangiocarcinomas tales como, pero no limitados a, papilar, nodular y difuso; cánceres de pulmón

 25 tales como cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide), adenocarcinoma, carcinoma macrocítico y cáncer de pulmón microcítico; cánceres testiculares tales como, pero no limitados a, tumor germinal, seminoma, anaplásico, clásico (típico), espermatocítico, no seminoma, carcinoma embrionario, carcinoma teratoma, coriocarcinoma (tumor del saco vitelino); cánceres de la próstata tales como, pero no limitados a, neoplasia prostática intraepitelial, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma y rbdomiosarcoma; cánceres de

 30 pene; cánceres orales tales como, pero no limitados a, carcinoma de células escamosas; cánceres basales; cánceres de las glándulas salivales tales como, pero no limitados a, adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide y carcinoma adenoide quístico; cánceres de faringe tales como, pero no limitados a, cáncer de células escamosas y verrugoso; cánceres de piel tales como, pero no limitados a, carcinoma de células basales, carcinoma de células

 35 escamosas y melanoma, melanoma de difusión superficial, melanoma nodular, melanoma de lentigo maligno, melanoma lentiginoso acral; cánceres de riñón tales como, pero no limitados a, carcinoma de células renales, adenocarcinoma, hipernefoma, fibrosarcoma, cáncer de células de transición (pelvis renal y/o uréter); tumor de Wilms; cánceres de vejiga tales como, pero no limitados a, carcinoma de células de transición, cáncer de células

 40 escamosas, adenocarcinoma, carcinosarcoma. Además, los cánceres incluyen mixosarcoma, sarcoma osteogénico, endoteliosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, mesotelioma, sinovioma, hemangioblastoma, carcinoma epitelial, cistadenocarcinoma, carcinoma broncogénico, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar y adenocarcinomas papilares (para una revisión de tales trastornos, véase Fishman *et al.*, 1985, *Medicine*, 2ª ed., J.B. Lippincott Co, Filadelfia, y Murphy *et al.*, 1997, *Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment and Recovery*, Viking Penguin, Penguin Books EE.UU. Inc., Estados Unidos de América).

45 Los compuestos también son útiles en el tratamiento, prevención y/o administración de una diversidad de cánceres u otras enfermedades proliferativas anómalas, que incluyen (pero no se limitan a) los siguientes: carcinoma, incluyendo el de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides y piel; incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo leucemia,

 50 leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Burkett, linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rbdomiosarcoma; otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, neuroblastoma y glioma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; tumores de origen

 55 mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma, rbdomiosarcoma y osteosarcoma; y otros tumores, incluyendo melanoma, xeroderma pigmentoso, queratoactantoma, seminoma, cáncer folicular de tiroides y teratocarcinoma. En algunas realizaciones, se tratan cánceres asociados a aberraciones en la apoptosis de acuerdo con los métodos que se describen en el presente documento. Tales cánceres pueden incluir, pero no se limitan a, linfomas foliculares, carcinomas con mutaciones de p53, tumores de mama, próstata y ovario dependientes de hormonas, y lesiones

 60 precancerosas tales como poliposis adenomatosa familiar y síndromes mielodisplásicos. En realizaciones específicas, se tratan cambios malignos o disproliferativos (tales como metaplasias y displasias), o trastornos hiperproliferativos de la piel, pulmón, hígado, hueso, cerebro, estómago, colon, mama, próstata, vejiga, riñón, páncreas, ovario y/o útero de acuerdo con los métodos que se describen en el presente documento. En otras realizaciones específicas, se trata un sarcoma, o un melanoma, como se describe en el presente documento.

65

En una realización específica, el cáncer que se trata como se describe en el presente documento es leucemia, linfoma o mieloma (por ejemplo, mieloma múltiple). Algunos ejemplos no limitantes de leucemias y otros cánceres relacionados con las células sanguíneas que se pueden tratar con los métodos que se describen en el presente documento incluyen leucemia linfoblástica aguda "ALL", leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B, leucemia

5 linfoblástica aguda de linfocitos T, leucemia mieloblástica aguda "AML", leucemia promielocítica aguda "APL", leucemia monoblástica aguda, leucemia eritroleucémica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, leucemia indiferenciada aguda, leucemia mielocítica crónica "CML", leucemia linfocítica crónica "CLL" y leucemia de células pilosas.

10 Algunos ejemplos no limitantes de linfomas que se pueden tratar de acuerdo con los métodos que se describen en el presente documento incluyen enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, enfermedad de las cadenas pesadas y policitemia vera.

En otra realización, el cáncer que se trata como se describe en el presente documento es un tumor sólido. Algunos

15 ejemplos de tumores sólidos que se pueden tratar de acuerdo con los métodos que se describen en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer pancreático, cáncer óseo, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de esófago,

20 cáncer de estómago, cáncer oral, cáncer nasal, cáncer de garganta, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer cervical, cáncer uterino, cáncer testicular, carcinoma de pulmón microcítico,

25 carcinoma de vejiga, cáncer de pulmón, carcinoma epitelial, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, cáncer de piel, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma.

En ciertas realizaciones, el cáncer incluye, pero no se limita a, cáncer cerebral, cáncer gástrico, cáncer

30 hematológico, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de glándulas salivales, carcinoma colorrectal, carcinoma hepatocelular, carcinoma hepático, carcinomas o sarcomas de mama, carcinomas o sarcomas de esófago, carcinomas o sarcomas de estómago, fibrosarcoma, glioblastoma, meduloblastoma, neuroblastoma, linfomas de linfocitos B macrocíticos difusos, linfoma no Hodgkin de linfocitos B, linfoma Hodgkin o leucemia mieloide crónica o aguda.

En ciertas realizaciones, el cáncer incluye, pero no se limita a, tumores que recaen después de terapia a pesar de

35 técnicas quirúrgicas o de irradiación mejoradas. La recaída tumoral se puede producir por una diversidad de razones, siendo una explicación plausible la existencia de células madre cancerosas (CSC) o células iniciadoras de tumores en la población tumoral. Las CSC se definen como una población de células que se encuentra dentro de un tumor que tiene características similares a las células madre normales. Al igual que las células madre normales, tienen el potencial de autorrenovarse y diferenciarse y son resistentes a los fármacos citotóxicos destinados a

40 eliminar las células cancerosas. Por lo tanto, la fijación como diana de las CSC podría ser un enfoque para un tratamiento de cáncer eficaz. Un enfoque adicional es fijar como diana diversos factores de transcripción responsables del mantenimiento de la capacidad de autorrenovación de las células madre.

Como se usa en el presente documento, el término "tratar" se refiere a: (i) prevenir una enfermedad, trastorno o

45 afección de su aparición en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o afección pero que aún no se ha diagnosticado que la tiene; (ii) inhibir una enfermedad, trastorno o afección, es decir, detener su desarrollo; y/o (iii) aliviar una enfermedad, trastorno o afección, es decir, causar la regresión de la enfermedad, trastorno y/o afección.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a miembros de especies humanas, equinas,

50 porcinas, bovinas, murinas, caninas y felinas. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero o un animal vertebrado de sangre caliente. En otras realizaciones, el sujeto es un ser humano. Como se usa en el presente documento, el término "paciente" se puede usar de forma intercambiable con "sujeto" y "ser humano".

En ciertas realizaciones, el sujeto es un ser humano de 0 a 6 meses de edad, de 6 a 12 meses de edad, de 6 a 18

60 meses de edad, de 18 a 36 meses de edad, de 1 a 5 años de edad, de 5 a 10 años de edad, de 10 a 15 años de edad, de 15 a 20 años de edad, de 20 a 25 años de edad, de 25 a 30 años de edad, de 30 a 35 años de edad, de 35 a 40 años de edad, de 40 a 45 años de edad, de 45 a 50 años de edad, de 50 a 55 años de edad, de 55 a 60 años de edad, de 60 a 65 años de edad, de 65 a 70 años de edad, de 70 a 75 años de edad, de 75 a 80 años de edad, de 80 a 85 años de edad, de 85 a 90 años de edad, de 90 a 95 años de edad o de 95 a 100 años de edad. En algunas realizaciones, el sujeto es un lactante humano. En otras realizaciones, el sujeto es un niño pequeño humano. En otras realizaciones, el sujeto es un niño humano. En otras realizaciones, el sujeto es un adulto humano. En otras

65 realizaciones más, el sujeto es un humano anciano.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "anciano humano" se refiere a un ser humano de 65 años o más; la expresión "adulto humano" se refiere a un ser humano que tiene 18 o más años; la expresión "niño humano" se refiere a un ser humano que tiene de 1 año a 18 años de edad; la expresión "lactante humano" se refiere a un ser humano recién nacido hasta 1 año de edad; y la expresión "niño pequeño humano" se refiere a un ser humano que tiene de 1 año a 3 años de edad.

10 En ciertas realizaciones, el sujeto se encuentra en un estado inmunocomprometido o un estado inmunosuprimido o en riesgo de convertirse en inmunocomprometido o inmunosuprimido. En ciertas realizaciones, el sujeto está recibiendo o recuperándose de una terapia inmunosupresora. En ciertas realizaciones, el sujeto padece o tiene riesgo de padecer cáncer, SIDA, o una infección bacteriana. En ciertas realizaciones, el sujeto experimenta, experimentará, o ha experimentado cirugía, quimioterapia y/o terapia de radiación. En ciertas realizaciones, el sujeto padece fibrosis quística, fibrosis pulmonar u otra afección que afecta a los pulmones. En ciertas realizaciones el sujeto experimenta, experimentará o ha experimentado un trasplante tisular.

15 En algunas realizaciones, el sujeto ha probado ser resistente a terapias distintas del tratamiento con compuestos, pero ya no se encuentra en estas terapias. En una realización, que un cáncer sea resistente a una terapia significa que al menos una parte significativa de las células cancerosas no se han eliminado o su división celular no se ha detenido. La determinación de si las células cancerosas son resistentes se puede realizar *in vivo* o *in vitro* mediante cualquier método conocido en la técnica para someter a ensayo el efecto de una terapia en células cancerosas, usando los significados aceptados en la técnica de "resistente" en tal contexto. En cierta realización, un paciente
20 resistente es un paciente resistente a una terapia convencional. En ciertas realizaciones, un paciente con cáncer es resistente a una terapia cuando el tumor o neoplasia no se ha erradicado significativamente y/o los síntomas no se han aliviado significativamente. La determinación de si un paciente es resistente se puede realizar *in vivo* o *in vitro* mediante cualquier método conocido en la técnica para someter a ensayo la eficacia de un tratamiento de cáncer, usando los significados aceptados en la técnica de "resistente" en tal contexto.
25

30 En ciertas realizaciones, el paciente que se va a tratar de acuerdo con los métodos que se describen en el presente documento son pacientes que ya se están tratando con antibióticos, antivirales, antifúngicos, u otra terapia biológica o inmunoterapia o terapia anticancerígena. Entre estos pacientes se encuentran pacientes resistentes, y pacientes que son demasiado jóvenes para las terapias convencionales. En algunas realizaciones, el sujeto al que se administran uno o más compuestos no ha recibido ninguna terapia antes de la administración de los compuestos.

35 En algunas realizaciones, se administran compuestos a un paciente para prevenir la aparición de un cáncer en un paciente con riesgo de desarrollar cáncer. En algunas realizaciones, se administran compuestos a un paciente que es susceptible a reacciones adversas a las terapias convencionales. En algunas realizaciones, el sujeto al que se están administrando uno o más compuestos no ha recibido ninguna terapia anterior. En algunas realizaciones, se administran uno o más compuestos a un sujeto que ha recibido una terapia anterior a la administración de los uno o más compuestos. En algunas realizaciones, el sujeto al que se administra un compuesto ha experimentado efectos secundarios adversos a la terapia anterior o la terapia anterior no se continuó debido a niveles inaceptables de toxicidad en el sujeto.
40

45 En algunas realizaciones, el sujeto al que se administran uno o más compuestos experimentará o ha experimentado cirugía, quimioterapia, terapia de anticuerpos, terapia hormonal y/o terapia de radiación. En ciertas realizaciones, el paciente ha experimentado cirugía para retirar el tumor o neoplasia. En ciertas realizaciones, el sujeto experimentará, o ha experimentado, o está experimentando un trasplante de tejido u órgano.

50 Como se usa en el presente documento, las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" significan una cantidad de compuesto de la presente invención o una forma, composición o medicamento del mismo eficaz en la inhibición de las enfermedades indicadas anteriormente y que ese modo en la producción de un efecto terapéutico, de mejora, inhibidor o preventivo deseado en un sujeto que lo necesite.

55 Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz", en el contexto de administrar un compuesto a un sujeto, se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para conseguir al menos uno o más de los siguientes efectos: (i) reducir o mejorar la gravedad de cáncer o de un síntoma asociado al mismo; (ii) evitar la progresión del cáncer o de un síntoma asociado al mismo; (iii) causar la regresión del cáncer o de un síntoma asociado al mismo; (iv) prevenir el desarrollo o la aparición de cáncer o de un síntoma asociado al mismo; (v) prevenir la reaparición de cáncer o de un síntoma asociado al cáncer; (vi) reducir la duración de un síntoma asociado al cáncer; (vii) reducir o eliminar la población de células cancerosas; (viii) reducir o eliminar el crecimiento de un tumor o neoplasia; (ix) reducir o eliminar la proliferación de células cancerosas; (x) reducir la formación de un tumor o neoplasia; (xi) erradicar o controlar el cáncer primario, regional y/o metastásico; (xii) reducir la mortalidad; (xiii) aumentar el número de pacientes en remisión; (xiv) aumentar la duración de la remisión en los pacientes; (xv) mantener o controlar el tamaño de un tumor o neoplasia de un modo tal que el tamaño no aumente o aumente menos que el tamaño del tumor después de la administración de una terapia convencional según se mide mediante métodos convencionales disponibles para los expertos en la materia, tales como MRI, rayos X y escáner por TAC; (xvi) aumentar la supervivencia un sujeto; (xvii) reducir la hospitalización de un sujeto; (xviii) reducir la duración de hospitalización; (xix) potenciar o mejorar el efecto o efectos profilácticos o terapéuticos de otra terapia; (xx) reducir el
60
65

número de síntomas asociados al cáncer; (xxi) aumentar la supervivencia exenta de cáncer de pacientes; y/o (xxii) aumentar la supervivencia exenta de cáncer de pacientes de cáncer.

5 En general, la cantidad eficaz estará en un intervalo de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 500 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 500 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg/kg/día, o de aproximadamente 1,0 mg/día a aproximadamente 500 mg/kg/día, en una dosis individual, dividida, o continua para un paciente o sujeto que tiene un peso de aproximadamente 40 a aproximadamente 200 kg (dosis que se puede ajustar para pacientes o sujetos por encima o por debajo de este intervalo, particularmente niños por debajo de 40 kg). Se espera que el sujeto adulto habitual tenga un peso medio
10 en el intervalo de aproximadamente 70 a aproximadamente 100 kg. La cantidad eficaz para el sujeto también dependerá de diversos factores, que incluyen el peso corporal, tamaño y salud del sujeto. Las cantidades eficaces para un paciente dado se pueden terminar mediante experimentación de rutina que está dentro de la cualificación y el juicio del médico clínico.

15 En otra realización, donde las dosis diarias se ajustan basándose en el peso del sujeto paciente, los compuestos que se describen en el presente documento se pueden formular para el suministro de aproximadamente 0,02, 0,025, 0,03, 0,05, 0,06, 0,075, 0,08, 0,09, 0,10, 0,20, 0,25, 0,30, 0,50, 0,60, 0,75, 0,80, 0,90, 1,0, 1,10, 1,20, 1,25, 1,50, 1,75, 2,0, 5,0, 10, 20 o 50 mg/kg/día. Las dosis diarias ajustadas basándose en el peso del sujeto o paciente se pueden administrar en forma de una dosis individual, dividida, o continua. En realizaciones en las que se administra
20 una dosis de compuesto más de una vez al día, se puede administrar dos veces, tres veces, o más al día. En otra realización, se administran a un sujeto una o más dosis de una cantidad eficaz de un compuesto o una composición, en la que la cantidad eficaz puede no ser igual para cada dosis.

25 Dentro del ámbito que se describe en el presente documento, la "cantidad eficaz" de un compuesto de la presente invención o una forma del mismo para su uso en la preparación de un medicamento o en un método para el tratamiento de cáncer en un sujeto que lo necesite, pretende incluir una cantidad en un intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 3500 mg administrada diariamente; de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3000 mg administrada diariamente; de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1500 mg administrada diariamente; de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 600 mg administrada diariamente; de
30 de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2000 mg administrada diariamente; o, una cantidad en un intervalo de aproximadamente 5,0 mg a aproximadamente 300 mg administrada diariamente.

35 Para cada compuesto, la cantidad eficaz se puede estimar inicialmente en ensayos en cultivo celular o en modelos animales pertinentes, tales como un modelo animal de ratón, chimpancé, tití común o tamarino. También se pueden usar los modelos animales pertinentes para determinar el intervalo de concentración apropiado y la ruta de administración. Tal información se puede usar a continuación para determinar dosis y rutas útiles para administración en seres humanos. La eficacia terapéutica y la toxicidad se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, DE₅₀ (dosis terapéuticamente eficaz en un 50 % de la población) y DL₅₀ (dosis letal para un 50 % de la población). La proporción de dosis entre los efectos terapéutico y tóxico es el índice terapéutico, y se puede expresar como la proporción DL₅₀/DE₅₀. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz es tal que se consigue un gran índice terapéutico. En otras realizaciones, la dosificación está dentro del intervalo de concentraciones en circulación que incluye un valor de DE₅₀ con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada, sensibilidad del paciente, y la ruta de administración.
45

La dosificación exacta será determinada por el practicante, a la luz de factores relacionados con el sujeto. La dosificación y la administración se pueden ajustar para proporcionar niveles suficientes del agente o agentes activos o para mantener el efecto deseado. De nuevo, algunos factores que se pueden tener en cuenta incluyen la gravedad de la patología, el estado general de salud del sujeto, etnia, edad, peso, y género del sujeto, dieta, tiempo y frecuencia de administración, combinación o combinaciones de fármacos, sensibilidades de reacción, experiencia con otras terapias y regímenes para el cáncer, y tolerancia/respuesta a tales terapias y regímenes. Se pueden administrar composiciones farmacéuticas de actuación larga cada 2, 3 o 4 días, una vez cada semana, o una vez cada dos semanas dependiendo de la semivida y la tasa de eliminación de la formulación particular.
50

55 Los compuestos y las composiciones que se describen en el presente documento se pueden administrar al sujeto a través de cualquier ruta de suministro de fármacos conocida en la técnica. Aunque es preferente la administración oral o intravenosa, algunos ejemplos no limitantes para ruta de administración incluyen ocular, rectal, bucal, tópica, nasal, oftálmica, subcutánea, intramuscular, intravenosa (bolo e infusión), intracerebral, transdérmica y pulmonar.

60 El compuesto para uso en métodos de tratamiento de cáncer en un sujeto que lo necesite descritos en el presente documento, comprendiendo dichos métodos administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos o una forma o composición farmacéutica de los mismos solos o en combinación con uno o más agentes adicionales. En otra realización, se pueden administrar uno o más compuestos o una forma o composición farmacéutica de los mismos solos o en combinación con uno o más agentes adicionales al sujeto en combinación
65 con una terapia de apoyo, una terapia de alivio del dolor, u otra terapia que no tenga ningún efecto en el cáncer.

En algunas realizaciones, se administran uno o más compuestos o una forma de los mismos y uno o más agentes adicionales como la misma composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, se administran uno o más compuestos o una forma de los mismos y uno o más agentes adicionales en diferentes composiciones farmacéuticas. En ciertas realizaciones, se administran uno o más compuestos o una forma o composición farmacéutica de los mismos y uno o más agentes adicionales mediante la misma ruta de administración. En ciertas realizaciones, se administran uno o más compuestos o una forma o composición farmacéutica de los mismos y uno o más agentes adicionales mediante diferentes rutas de administración.

Algunos agentes adicionales que se pueden usar en un producto de combinación con los compuestos que regulan negativamente la expresión de la proteína Bmi-1 para el tratamiento de cáncer incluyen, pero no se limitan a, moléculas pequeñas, fármacos sintéticos, péptidos (incluyendo péptidos cíclicos), polipéptidos, ácidos nucleicos (por ejemplo, nucleótidos de ADN y ARN que incluyen, pero no se limitan a, secuencias de nucleótidos antisentido, triples hélices, ARNi, y secuencias de nucleótidos que codifican proteínas, polipéptidos o péptidos biológicamente activos), anticuerpos, moléculas inorgánicas sintéticas o naturales, agentes miméticos, y moléculas orgánicas sintéticas o naturales.

Algunos ejemplos específicos de tales agentes incluyen, pero no se limitan a, agentes inmunomoduladores (por ejemplo, interferón), agentes antiinflamatorios (por ejemplo, adrenocorticoides, corticosteroides (por ejemplo, beclometasona budesonida, flunisolida, fluticasona, triamcinolona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, hidrocortisona), glucocorticoides, esteroides, y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, diclofenaco e inhibidores de la COX-2), analgésicos, antagonistas de leucotrieno (por ejemplo, montelukast, metilxantinas, zafirlukast y zileutón), agonistas de $\beta 2$ (por ejemplo, albuterol, biterol, fenoterol, isoetarina, metaproterenol, pirbuterol, salbutamol, terbutalina formoterol, salmeterol y salbutamol terbutalina), agentes anticolinérgicos (por ejemplo, bromuro de ipratropio y bromuro de oxitropio), sulfasalazina, penicilamina, dapsona, antihistaminas, agentes antipalúdicos (por ejemplo, hidroxiclороquina), agentes antivirales (por ejemplo, análogos de nucleósido (por ejemplo, zidovudina, aciclovir, ganciclovir, vidarabina, idoxuridina, trifluridina, y ribavirina), foscarnet, amantadina, rimantadina, saquinavir, indinavir, ritonavir, y AZT) y antibióticos (por ejemplo, dactinomicina (antiguamente actinomicina), bleomicina, eritromicina, penicilina, mitramicina, y antramicina (AMC)).

Algunos ejemplos específicos de agentes adicionales incluyen, pero no se limitan a: acivicina; aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleuquina, altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodopa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bisfosfonatos (por ejemplo, pamidronato (Aredria), clondronato sódico (Bonefos), ácido zoledrónico (Zometa), alendronato (Fosamax), etidronato, ibandronato, cimadronato, risedromato, y tiludromato); bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimero; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina, dacarbazina, dactinomicina, clorhidrato de daunorrubicina, decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; docetaxel, doxorubicina, clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; inhibidores de EphA2; elsamitrucina; enloplatino; enpromate; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato de estramustina sódico; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleuquina II (incluyendo la interleuquina II recombinante o IL2r), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3, interferón beta-I a, interferón gamma-I b; ioplatino; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina, clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; anticuerpos anti-CD2; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalicina; mitomicina; mitospero; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisurano; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; piposulfano; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbina; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiciprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina, sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; ceniplatino; cinostatina; clorhidrato de zorrubicina.

Otros ejemplos de tratar cáncer incluyen el tratamiento con un agente anticancerígeno o un agente antiproliferativo en el que el agente anticancerígeno o antiproliferativo se selecciona entre, pero no se limita a: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etniluracilo; abiratenona; aclarrubicina; acifulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina;

antagonistas de ALL-TK, altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolido; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética antidorsalizante; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores del gen de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosorina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilpermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; sulfoximina de butionina; calcipotriol; calfofostina C; derivados de camptotecina; IL-2 de viruela; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartilago; carzelesina; inhibidores de quinasas de caseína (ICOS); castanoespermine; cecropina B; cetorelix; clorinas; sulfonamida de cloroquinoxalina; cicaprost; cis-porfirina; cladribina, análogos de clomifeno, clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4, análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisanol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A, curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshdrodidemnina B; deslorelinea; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diazicuona; didemnina B; didox; dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón, doxifludina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselena; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirrubicina; epristeride; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol, fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida, flavopiridol; flecelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorrubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabine; ganirelix, inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; inhibidores de la HMG CoA reductasa (por ejemplo, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lescol, lupitor, lovastatina, rosuvastatina, y simvastatina); hepsulfam; heregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina, idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento insulinoide de tipo 1; agonistas de interferón; interferones; interleuquinas; iobenguano; yododoxorrubicina; ipomeanol; 4-iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplaquinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa leucocitario; leuprolida + estrógeno + progesterona; leuprorelina; levamisol; LFA-3TIP (Biogen, Cambridge, MA; documento de Publicación Internacional n.º WO 93/0686 y documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.162.432); liarzol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamine; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecán; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastato; masoprocol; maspin; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteinasas de matriz; menogarilo; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepriestona; miltefosina; mirimostim; ARN de doble cadena con apareamientos incorrectos; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafide; factor de crecimiento de fibroblastos mitotóxica-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A + pared celular de miobacteria sk; mopidamol; inhibidor del gen de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en supresor tumoral múltiple 1; agente anticancerígeno de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituídas; nafarelinea; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavin; nafterpin; nartograstim; nedaplatino; nemorrubicina; ácido neridróico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores del óxido nítrico; antioxidante nítróico; nitrulina; O6-bencilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; oracina; inductor de citoquinas oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrixoxina; ácido pamidróico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosán sódico; pentostatina; pentrozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol de perillio; fenazinomina; acetato de fenilo; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexima; placetina A; placetina B; inhibidor del activador de plasminógeno, complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteasoma; inmunomodulador basado en proteína A; inhibidor de la proteína quinasa C; inhibidores de la proteína quinasa C, microalgal; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado piridoxilado de hemoglobina y polioxitileno; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de proteína farnesiltransferasa de ras; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina, inhibidor derivado de senescencia 1; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína monocatenaria de unión a antígeno; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiastatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiamida; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista del péptido superactivo vasoactivo intestinal; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; 5-fluorouracilo; leucovorina; metiyoduro de tamoxifeno; taouromustina; tazaroteno; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor

de timopoyetina; timotrinano; hormona tiroidea estimulante; etiletiopurpurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células madre totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vapreotida; variolina B; sistema de vector, terapia génica con eritrocitos; talidomida; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina, vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; ceniplatino; zilascorb; y estimálámero de zinostatina.

En algunas realizaciones, el agente adicional usado en combinación con un compuesto es un agente inmunomodulador. Algunos ejemplos no limitantes de agentes inmunomoduladores incluyen agentes proteínicos tales como citoquinas, miméticos de péptidos, y anticuerpos (por ejemplo, humanos, humanizados, quiméricos, monoclonales, policlonales, fragmentos Fvs, ScFvs, Fab o F(ab)₂ o fragmentos de unión a epítipo), moléculas de ácidos nucleicos (por ejemplo, moléculas de ácidos nucleicos antisentido y triples hélices), moléculas de cáncer, compuestos orgánicos, y compuestos inorgánicos. En particular, los agentes inmunomoduladores incluyen, pero no se limitan a, metotrexato, leflunomida, ciclofosfamida, Cytoxan, Immuran, ciclosporina A, minociclina, azatioprina, antibióticos (por ejemplo, FK506 (tacrolimus)), metilprednisolona (MP), corticosteroides, esteroides, micofenolato de mofetilo, rapamicina (sirolimus), mizoribina, deoxiespergualina, brequinar, malononitriloamindas (por ejemplo, leflunamida), moduladores de receptores de linfocitos T, moduladores de receptores de citoquinas, y moduladores de mastocitos.

En una realización, el agente inmunomodulador es un agente quimioterapéutico. En una realización alternativa, el agente inmunomodulador es un agente inmunomodulador distinto de un agente quimioterapéutico. En algunas realizaciones, el agente adicional usado descrito en el presente documento no es un agente inmunomodulador.

En algunas realizaciones, el agente adicional usado en combinación con un compuesto es un agente antiangiogénico. Algunos ejemplos no limitantes de agentes antiangiogénicos incluyen proteínas, polipéptidos, péptidos, proteínas de fusión, anticuerpos (por ejemplo, humanos, humanizados, quiméricos, monoclonales, policlonales, fragmentos Fvs, ScFvs, Fab o F(ab)₂ o fragmentos de unión a antígeno de los mismos), tales como anticuerpos que se unen inmunoespecíficamente a TNF- α , moléculas de ácidos nucleicos (por ejemplo, moléculas antisentido o triples hélices), moléculas orgánicas, moléculas inorgánicas, y moléculas de cáncer que reducen o inhiben la angiogénesis. En otras realizaciones, el agente adicional descrito en el presente documento no es un agente antiangiogénico.

En algunas realizaciones, el agente adicional usado en combinación con un compuesto es un agente antiinflamatorio. Algunos ejemplos no limitantes de agentes antiinflamatorios incluyen cualquier agente antiinflamatorio, incluyendo agentes útiles en el tratamiento de trastornos inflamatorios, bien conocidos por el experto en la materia. Algunos ejemplos no limitantes de agentes antiinflamatorios incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), fármacos antiinflamatorios esteroideos, anticolinérgicos (por ejemplo, sulfato de atropina, metilnitrato de atropina, y bromuro de ipratropio (ATROVENTTM)), agonistas de β_2 (por ejemplo, abuterol (VENTOLINTM y PROVENTILTM), bitolterol (TORNALATETM), levalbuterol (XOPONEXTM), metaproterenol (ALUPENTTM), pirbuterol (MAXAIRTM), terbutalina (BRETHAIRETM y BRETHINETM), albuterol (PROVENTILTM, REPETABSTM, y VOLMAXTM), formoterol (FORADILAEROLIZERTM), y salmeterol (SEREVENTTM y SEREVENTDISKUSTM)), y metilxantinas (por ejemplo, teofilina (UNIPHYLTM, THEO-DURTM, SLO-BIDTM, y TEHO-42TM)). Algunos ejemplos de AINE incluyen, pero no se limitan a, aspirina, ibuprofeno, celecoxib (CELEBREXTM), diclofenaco (VOLTARENTM), etodolaco (LODINETM), fenoprofeno (NALFONTM), indometacina (INDOCINTM), ketoralaco (TORADOLTM), oxaprozina (DAYPROTM), nabumentona (RELAFENTM), sulindac (CLINORILTM), tolmantina (TOLECTINTM), rofecoxib (VIOXXTM), naproxeno (ALEVETM, NAPROSYNTM), ketoprofeno (ACTRONTM) y nabumetona (RELAFENTM). Tales AINE funcionan por inhibición de una enzima ciclooxigenasa (por ejemplo, COX-1 y/o COX-2). Algunos ejemplos de fármacos antiinflamatorios esteroideos incluyen, pero no se limitan a, glucocorticoides, dexametasona (DECADRONTM), corticosteroides (por ejemplo, metilprednisolona (MEDROLTM)), cortisona, hidrocortisona, prednisona (PREDNISONATM y DELTASONETM), prednisolona (PRELONETM y PEDI-APREDTM), triamcinolona, azulfidina, e inhibidores de eicosanoides (por ejemplo, prostaglandinas, tromboxanos, y leucotrienos.

En ciertas realizaciones, el agente adicional usado es un agente alquilante, una nitrosourea, un antimetabolito, y antraciclina, un inhibidor de la topoisomerasa II, o un inhibidor mitótico. Algunos agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, busulfán, cisplatino, carboplatino, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, dacarbacina, mecloretamina, melfalán, y temozolomida. Las nitrosoureas incluyen, pero no se limitan a carmustina (BCNU) y lomustina (CCNU). Los antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a, 5-fluorouracilo, capecitabina, metotrexato, gemcitabina, citarabina, y fludarabina. Las antraciclinas incluyen, pero no se limitan a, daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, idarrubicina, y mitoxantrona. Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, pero no se limitan a, topotecán, irinotecán, etopósido (VP-16), y tenipósido. Los inhibidores mitóticos incluyen, pero no se limitan a taxanos (paclitaxel, docetaxel), y los alcaloides de la vinca (vinblastina, vincristina, y vinorelbina).

En realizaciones más específicas, el agente adicional usado incluye, y no se limita a aflibercept, amsacrina, bleomicina, busulfán, capecitabina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clofarabina,

crisantaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina (IV y liposomal), docetaxel, doxorubicina (IV y liposomal), enzastaurina, epirubicina, etopósido, fludarabina, fluorouracilo (5FU), gemcitabina, implantes de gliadel, hidroxycarbamida, idarrubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, irinotecán, lanreotida, lenalidomida, leucovorina, lomustina, melfalán, mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitoxantrona, octreotida, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, pentostatina, procarbazona, raltitrexed, satraplatino, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, tegafur-uracilo, temozolomida, tenipósido, talidomida, tiotepa, tioguanina, topotecán, treosulfán, vatalanib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, ZD6474, anticuerpos monoclonales (tales como bevacizumab, cetuximab, IMC-A12, IMC-1121B, medi-522, rituximab y similares), agentes hormonales (tales como anastrozol, bicalutamida, buserelina, ciproterona, dietilestilbestrol, exemestano, flutamida, goserelina (mama y próstata), letrozol, leuprorelina, medroxiprogesterona, acetato de megestrol, tamoxifeno, toremifeno, triptorelina y similares), agentes biológicos (tales como interferón, interleuquina-12 y similares), inhibidores de la angiogénesis (tales como AE-941, angiostatina, carboxiamidotriazol, cilengitida, endostatina, bromhidrato de halofuginona, 2-metoxiestradiol, lactato de escualamina, SU6668 y similares), agentes de unión a tubulina (tales como fosfato de combretastatina A4 y similares), inhibidores de la metaloproteinasas de matriz (tales como BMS-275291 y similares) y/o inhibidores de serina/treonina/tirosina quinasa y un agente antiinflamatorio no esteroideo o COX-2 opcional (tal como celecoxib y similares) o corticosteroide (tal como prednisona y similar).

En algunas realizaciones, un compuesto se usa en combinación con terapia de radiación que comprende el uso de rayos X, rayos gamma y otras fuentes de radiación para destruir células madre cancerosas y/o células cancerosas. En realizaciones específicas, la terapia de radiación se administra como radiación de haz externo o teleterapia, en la que se dirige la radiación desde una fuente externa. En otras realizaciones, la terapia de radiación se administra en forma de terapia interna o braquiterapia en la que se coloca una fuente radiactiva en el interior del cuerpo cerca de las células madre cancerosas, células cancerosas y/o masa tumoral.

Actualmente se conocen en la técnica agentes anticancerígenos o antiproliferativos disponibles, sus regímenes de dosificación, rutas de administración y uso recomendado solos o en combinación y se han descrito en la literatura tal como Physician's Desk Reference (60^a ed., 2006).

Cualquier agente anticancerígeno o antiproliferativo o terapia anticancerígena que se conozca que sea útil, o que se haya usado o que se esté usando actualmente para el tratamiento de cáncer, se puede usar en combinación con los compuestos que se describen en el presente documento. Véase, por ejemplo, Gilman *et al.*, Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10^a ed., McGraw-Hill, Nueva York, 2001; The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Berkow, M.D. *et al.* (eds.), 17^a Ed., Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, Rahway, NJ, 1999; Cecil Textbook of Medicine, 20^a Ed., Bennett y Plum (eds.), W.B. Saunders, Filadelfia, 1996, y Physicians' Desk Reference (61^a ed. 1007) para información con respecto a terapias (por ejemplo, agentes profilácticos o terapéuticos) que se han usado o se están usando actualmente para prevenir, tratar y/o gestionar cáncer.

Composiciones farmacéuticas

La presente descripción también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo en una mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una realización descrita en el presente documento incluye una composición farmacéutica preparada mediante el proceso de mezcla de un compuesto de la presente invención o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo con un excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica también se puede formular para conseguir un pH fisiológicamente compatible, que varía de aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 11.

Otra realización de la presente incluye el uso de un compuesto de la presente invención o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo en una composición farmacéutica para tratar cáncer que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo en una mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en el presente documento, el término "composición" significa un producto que comprende ingredientes específicos en cantidades específicas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes específicos en las cantidades específicas.

En otra realización, la composición farmacéutica puede comprender un producto de combinación de uno o más compuestos descritos en el presente documento y uno o más agentes adicionales útiles en el tratamiento de cáncer, tal como un agente quimioterapéutico o bioquimioterapéutico.

La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente para administración de un agente farmacéutico, tal como los compuestos que se describen en el presente documento. La expresión se refiere a cualquier excipiente farmacéutico que se pueda administrar sin toxicidad indebida. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden determinar en parte mediante la composición particular que se administra, así como mediante el modo particular de administración y/o forma de dosificación. Algunos ejemplos no limitantes de

excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen portadores, disolventes, estabilizantes, adyuvantes, diluyentes, etc. Por lo tanto, existe una gran diversidad de formulaciones adecuadas de composiciones farmacéuticas como se describe en el presente documento (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences).

- 5 Algunos excipientes adecuados pueden ser moléculas portadoras que incluyen grandes macromoléculas metabolizadas lentamente tales como proteínas, polisacáridos, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, aminoácidos poliméricos, copolímeros de aminoácidos, y partículas de virus inactivas. Otros excipientes a modo de ejemplo incluyen antioxidantes tales como ácido ascórbico; agentes quelantes tales como AEDT; carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico; líquidos tales como aceites, agua, solución salina, glicerol y etanol; agentes humectantes y emulgentes; sustancias de tamponamiento de pH; y similares.
- 10 También se incluyen los liposomas dentro de la definición de excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento se pueden formular en cualquier forma adecuada para el método destinado de administración. Algunas formulaciones adecuadas para administración oral incluyen sólidos, soluciones líquidas, emulsiones y suspensiones, mientras que las formulaciones inhalables adecuadas para administración pulmonar incluyen líquidos y polvos. Algunas formulaciones alternativas incluyen jarabes, cremas, pomadas, comprimidos, y sólidos liofilizados que se pueden reconstituir con un disolvente fisiológicamente compatible antes de la administración.

15

20 Cuando se destinan a uso oral, se pueden preparar, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones no acuosas, polvos o gránulos dispersables (incluyendo partículas micronizadas o nanopartículas), emulsiones, cápsulas duras y blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación sabrosa.

25

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para su uso junto con comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como celulosas, carbonato de calcio o sodio, lactosa, fosfato de calcio o sodio; agentes disgregantes, tales como croscarmelosa sódica, povidona reticulada, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como povidona, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o se pueden revestir mediante técnicas conocidas que incluyen microencapsulación para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida a lo largo de un período de tiempo.

30

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar en forma de cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo celulosas, lactosa, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con un medio no acuoso o aceitoso, tal como glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de cacahuate, parafina líquida o aceite de oliva.

35

En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento se pueden formular en forma de suspensiones que comprenden un compuesto de la presente invención o una forma del mismo en una mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para la fabricación de una suspensión. En otras realizaciones más, las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento se pueden formular en forma de polvos o gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión mediante la adición de uno o más excipientes.

40

Algunos excipientes adecuados para su uso junto con suspensiones incluyen agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto, goma arábiga, agentes dispersantes o humectantes tales como fosfatidas de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán); y agentes espesantes, tales como carbómero, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones también pueden contener uno o más conservantes tales como ácido acético, p-hidroxi-benzoato de metilo y/o n-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes aromatizantes; y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

45

Las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuate, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Algunos agentes emulgentes adecuados incluyen gommas de origen natural, tales como goma arábiga y goma de tragacanto; fosfatidas de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos; anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán; y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietileno sorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y

60

65

aromatizantes. Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un agente aromatizante o agente colorante.

5 Además, las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una emulsión acuosa o suspensión oleaginosa inyectable estéril. Tal emulsión o suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable
10 estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,2-propanodiol. La preparación inyectable estéril también se puede preparar en forma de un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se pueden emplear aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar del mismo modo ácidos grasos tales
15 como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Los compuestos que se describen en el presente documento pueden ser básicamente insolubles en agua y moderadamente solubles en la mayoría de los disolventes próticos y aceites vegetales farmacéuticamente aceptables, pero generalmente solubles en ácidos grasos de cadena media (por ejemplo, los ácidos caprílico y
20 cáprico) o triglicéridos y en ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos de cadena media. De ese modo, se contemplan compuestos que se han modificado mediante sustituciones o adiciones de restos químicos o bioquímicos que los hacen más adecuados para el suministro (por ejemplo, aumento de solubilidad, bioactividad, palatabilidad, disminución de reacciones adversas, etc.), por ejemplo por esterificación, glicosilación, PEGilación, etc.

25 En algunas realizaciones, el compuesto que se describe en el presente documento se formula para administración oral en una composición basada en lípidos adecuada para compuestos de baja solubilidad. Las formulaciones basadas en lípidos pueden mejorar generalmente la biodisponibilidad oral de tales compuestos. Como tales, las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento pueden comprender una cantidad eficaz
30 de un compuesto de la presente invención o una forma del mismo, junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre ácidos grasos de cadena media o ésteres de propilenglicol de los mismos (por ejemplo, ésteres de propilenglicol de ácidos grasos comestibles tales como los ácidos grasos caprílico y cáprico) y tensioactivos farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de ricino hidrogenado 40 polioxil.

35 En otras realizaciones, la biodisponibilidad de los compuestos de baja solubilidad se puede mejorar usando técnicas de optimización de tamaño de partícula incluyendo la preparación de nanopartículas o nanosuspensiones usando técnicas conocidas por los expertos en la materia. Las formas de compuesto presentes en tales preparaciones incluyen formas amorfas, parcialmente amorfas, parcialmente cristalinas o cristalinas.

40 En realizaciones alternativas, la composición farmacéutica puede comprender además uno o más potenciadores de solubilidad acuosa, tales como una ciclodextrina. Algunos ejemplos no limitantes de ciclodextrina incluyen derivados de hidroxipropilo, hidroxietilo, glucosilo, maltosilo y maltotriosilo de α -, β -, y γ -ciclodextrina, e hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPBC). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además HPBC en un intervalo de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 20%, de aproximadamente un 1% a
45 aproximadamente un 15%, o de aproximadamente un 2,5% a aproximadamente un 10%. La cantidad de potenciador de solubilidad empleada puede depender de la cantidad de compuesto descrito en el presente documento en la composición.

50 En otras realizaciones son composiciones farmacéuticas en las que uno o más compuestos de la presente invención o una forma de los mismos se administran en un producto de combinación con uno o más agentes adicionales útiles en el tratamiento del cáncer. Los expertos en la materia reconocerán que se puede administrar una diversidad de ingredientes activos en una combinación con los compuestos que se describen en el presente documento con lo cual el producto puede actuar para aumentar o potenciar sinérgicamente la actividad anticancerígena de cualquiera o ambos del agente o agentes adicionales y el compuesto o compuestos que se describen en el presente documento.

55 Como se usa en el presente documento, el término "sinérgico" se refiere al efecto de la administración de un producto de combinación como se describe en el presente documento que es más eficaz que los efectos aditivos de dos cualesquiera o más agentes individuales. En una realización específica, un efecto sinérgico de un producto de combinación permite el uso de dosificaciones inferiores de uno o más agentes y/o la administración menos frecuente
60 de dichos agentes a un sujeto con cáncer. En ciertas realizaciones, la capacidad de utilizar dosificaciones inferiores de un agente y/o administrar dichos agentes con menos frecuencia reduce la toxicidad asociada a la administración de dichos agentes en un sujeto sin reducir la eficacia de dichos agentes en la prevención o tratamiento de cáncer. En algunas realizaciones, un efecto sinérgico da como resultado una eficacia mejorada de cada uno de los agentes en el tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, un efecto sinérgico de una combinación de agentes evita
65 reduce efectos secundarios adversos o no deseados asociados al uso de cualquier agente individual. La combinación de agentes en tal producto se puede administrar a un sujeto en la misma composición farmacéutica.

Alternativamente, los agentes se pueden ministrar concurrentemente a un sujeto en composiciones farmacéuticas separadas. Los agentes también se pueden administrar a un sujeto mediante rutas de administración iguales o diferentes. En una realización específica, al menos uno de los agentes es un compuesto.

- 5 También es posible combinar cualquier compuesto descrito en el presente documento con tales agentes adicionales útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo compuestos, en una forma de dosificación unitaria, o en formas de dosificación separadas destinadas a administración simultánea o secuencial a un paciente con necesidad de tratamiento. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones. En una realización alternativa, es posible administrar uno o más compuestos descritos en el presente documento y uno o más agentes adicionales mediante diferentes rutas.

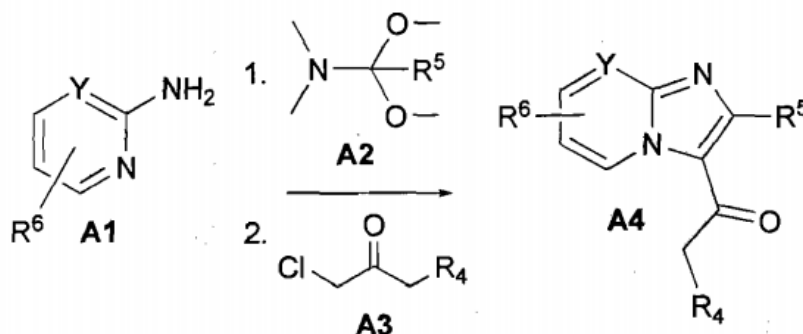
De acuerdo con los métodos que se describen en el presente documento, un producto de combinación puede incluir una combinación de ingredientes activos que: (1) se formula conjuntamente y administra o suministra simultáneamente en una formulación combinada; (2) se suministra mediante alternación o en paralelo en forma de formulaciones separadas; o (3) mediante cualquier otro régimen de combinación conocido en la técnica. Cuando se suministran en forma de formulaciones separadas en terapia de alternación, los métodos que se describen en el presente documento pueden comprender administrar o suministrar los ingredientes activos secuencialmente, por ejemplo, en solución, emulsión, suspensión, comprimidos, píldoras o cápsulas separados, o mediante diferentes inyecciones en jeringas separadas. En general, cuando se administra en alternación, se administra una dosificación eficaz de cada ingrediente activo secuencialmente, es decir, en serie, mientras que en la administración simultánea, se administran conjuntamente dosificaciones eficaces de dos o más ingredientes activos. También se pueden usar diversas secuencias de administración de combinación intermitente.

Ejemplos sintéticos generales

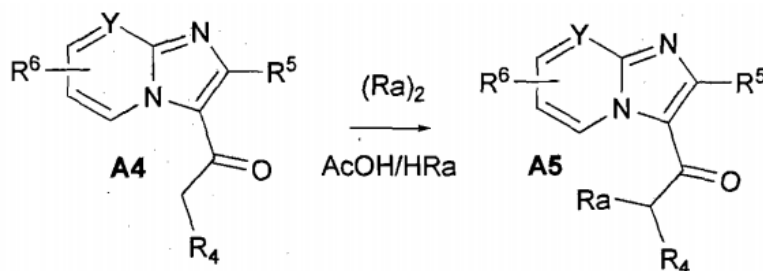
Como se desvela en el presente documento, los métodos para preparar los compuestos que se describen en el presente documento están disponibles a través de metodología sintética convencional bien conocida. Muchos de los materiales de partida están disponibles en el mercado o se pueden preparar usando las rutas que se describen posteriormente usando técnicas conocidas por los expertos en la materia.

Esquema A

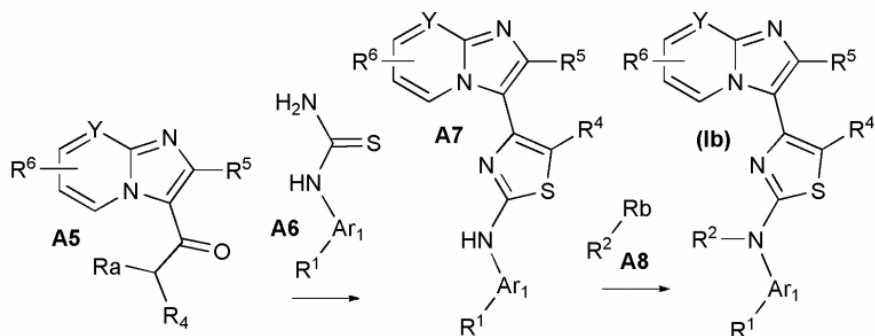
Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden preparar como se muestra en el siguiente Esquema A.



Usando condiciones de cierre de anillo conocidas por los expertos en la materia, se hace reaccionar un Compuesto A1 con un Compuesto A2, seguido de reacción con un Compuesto A3 sustituido con R₄ para proporcionar un Compuesto intermedio ceto A4.



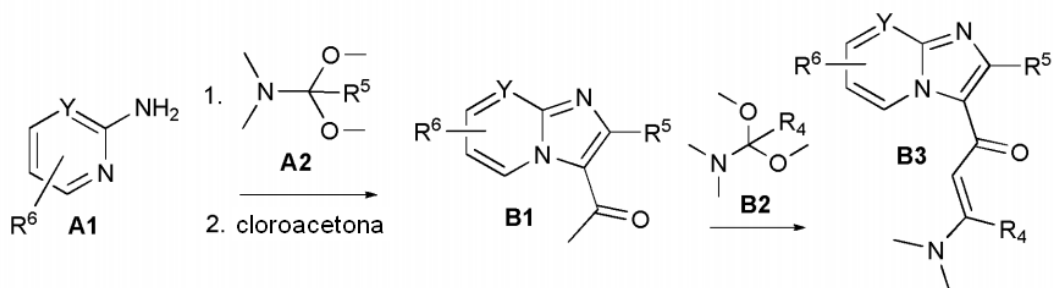
El Compuesto intermedio A4 se hace reaccionar con un halógeno (representado por Ra) en presencia de ácido acético y un ácido HRa para proporcionar un Compuesto A5 (en el que Ra representa un átomo de halógeno).



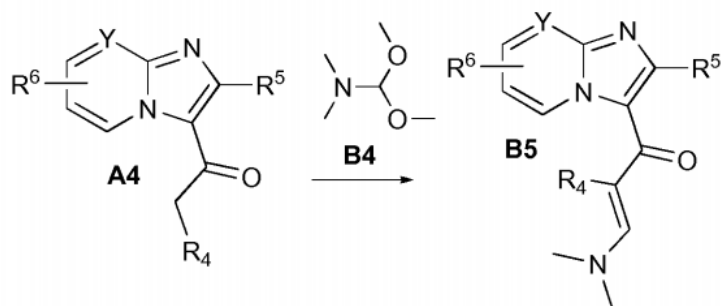
- 5 El Compuesto **A5** se hace reaccionar con un Compuesto **A6** para proporcionar un Compuesto **A7**, que qué se puede usar en la siguiente reacción con un Compuesto **A8** para proporcionar un compuesto, como se describe en el presente documento.

Esquema B

- 10 Los Compuestos de Fórmula (Ic), como se describen en el presente documento, se pueden preparar como se muestra en el siguiente Esquema B.

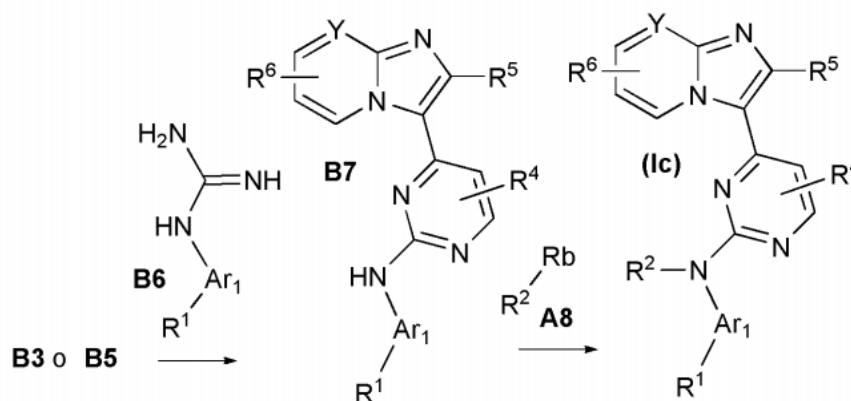


- 15 Usando condiciones de cierre de anillo conocidas por los expertos en la materia, se hace reaccionar un Compuesto **A1** con un Compuesto **A2** seguido de reacción con cloroacetona para proporcionar un Compuesto intermedio ceto **B1**. El Compuesto intermedio **A3** se hace reaccionar a continuación con un Compuesto **B2** en presencia de un reactivo adecuado para proporcionar un Compuesto **B3**.



- 20 Como alternativa, se puede hacer reaccionar el Compuesto con un Compuesto **B4** en presencia de un reactivo adecuado para proporcionar un Compuesto **B5**.

25



El Compuesto **B3** o el Compuesto **B5** se hace reaccionar con un Compuesto **B6** para proporcionar un Compuesto **B7**, que se usa a continuación en la reacción con un Compuesto **A8** para proporcionar un compuesto, como se describe en el presente documento.

Ejemplos sintéticos específicos

Para ayudar a la comprensión del ámbito de los compuestos que se describen en el presente documento, se incluyen los siguientes Ejemplos Específicos. Por supuesto, los experimentos relacionados con los compuestos que se describen en el presente documento no se deberían interpretar como limitantes específicamente del ámbito de los compuestos que se describen en el presente documento y se considera que tales variaciones de los compuestos que se describen en el presente documento, conocidas en la actualidad o desarrolladas posteriormente, que estarían dentro del alcance del experto en la materia, están dentro del ámbito que se describe en el presente documento y se reivindica posteriormente en el presente documento.

A diferencia de los ejemplos de trabajo, a menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades e ingredientes, condiciones de reacción, datos experimentales, etc., usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, se ha de entender que están modificados con el término "aproximadamente". Por lo tanto, la totalidad de tales números representa aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se busca obtener mediante una reacción o como resultado de condiciones experimentales variables. Por lo tanto, dentro de un intervalo esperado de reproducibilidad experimental, el término "aproximadamente" en el contexto de los datos resultantes, se refiere a un intervalo para los datos proporcionados que puede variar de acuerdo con una desviación típica del valor medio. Además, para los resultados experimentales proporcionados, los datos resultantes se pueden redondear por exceso y defecto para presentar datos de forma consistente, sin pérdida de cifras significativas. En el mejor de los casos, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al ámbito de las reivindicaciones, cada parámetro numérico se debería interpretar a la luz del número de dígitos significativos y las técnicas habituales de redondeo.

Aunque los intervalos y parámetros numéricos expuestos en el ámbito amplio de los compuestos descritos son aproximaciones, los valores numéricos expuestos en los ejemplos de trabajo se informan de forma tan precisa como es posible. Sin embargo, cualquier valor numérico contiene inherentemente ciertos errores que resultan necesariamente de la desviación típica encontrada en sus respectivas mediciones de ensayo.

Los compuestos que se proporcionan en el presente documento se describen con mayor detalle por referencia a los siguientes ejemplos no limitantes, que se ofrecen para ilustrar más completamente el ámbito de los compuestos descritos en el presente documento, pero no se han de interpretar como limitantes del ámbito de los mismos. Los ejemplos ilustran la preparación de ciertos compuestos descritos en el presente documento, y el ensayo de estos compuestos *in vitro* y/o *in vivo*. Los expertos en la materia entenderán que las técnicas que se describen en estos ejemplos representan técnicas descritas por los inventores para trabajar dentro de la práctica de los expertos en la técnica química, y como tales constituyen modos preferentes para la práctica de las mismas.

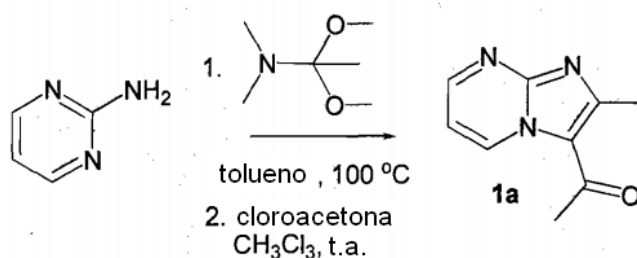
Todas las reacciones de los siguientes ejemplos se llevan a cabo en material de vidrio secado al horno en atmósfera de nitrógeno. Los reactivos y disolventes se usaron según se adquirieron (Sigma-Aldrich, Acros, AlfaAesar, TCI America), excepto donde se indique. Las separaciones cromatográficas se llevarán a cabo usando un sistema Rf CombiFlash® ISCO. Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro Bruker Avance III⁵⁰⁰ usando DMSO-d₆ con TMS o disolvente residual como patrón. Los puntos de fusión se determinaron usando un equipo SRS OptiMelt® M PA100 y están sin corregir/sin calibrar. El análisis por TLC se llevó a cabo usando placas con fondo de vidrio de 254 nm de Aldrich (60 Å, 250 μm) y se visualizaron usando tinciones de UV e I₂. Los espectros de masas se obtuvieron usando un sistema ACQUITY UPLC® y se muestran como ESI.

Las siguientes abreviaturas se proporcionan para asegurar que los términos usados en el presente documento no son ambiguos para el experto en la materia:

Abreviatura	Significado
AcOH	acético ácido
ESI	ionización por electronebulización
Bu	butilo
Comp.	compuesto
DMA	dimetilacetamida
DMF	dimetilformamida
Et	etilo
Et ₂ O	etoxietano/etil éter
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
h	hora(s)
Me	metilo
MS	espectro de masas M+H ⁺ (m/e) (a menos que se indique otra cosa)
t.a.	temperatura ambiente
TR	Tiempo de retención (min)
t-Bu	terc-butilo
UPLC	Cromatografía líquida de rendimiento ultraalto

5 Ejemplo 1

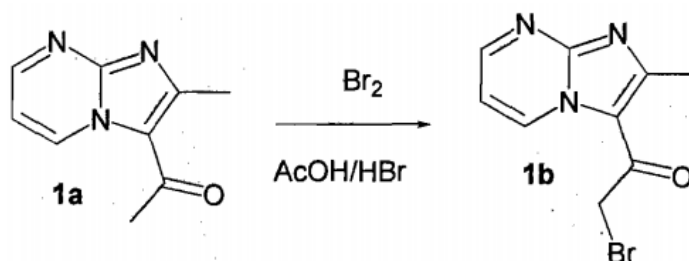
N-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina (Comp. 19)



10

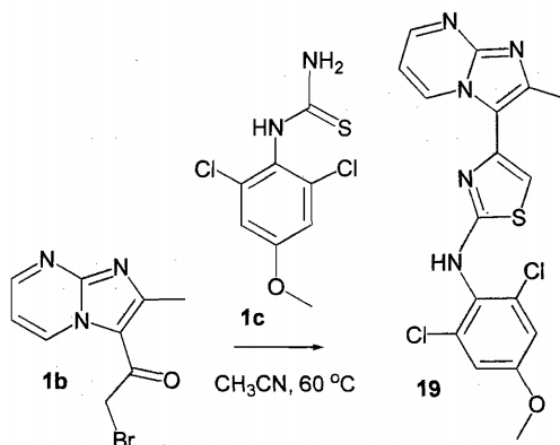
Etapa A. Preparación de 1-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)etanona

15 A 3,05 g (32,09 mmol) de 2-aminopirimidina en 5 ml de tolueno seco se añadieron 9,5 ml (64,19 mmol) de dimetil cetal de N,N-dimetilacetamida. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 48 h, a continuación se enfrió a t.a. y se añadieron 3,07 ml (38,51 mmol) de cloroacetona. Después de agitar durante 12 h a t.a., UPLC mostró el consumo casi completo del material de partida. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se disolvió en 60 ml de CH₂Cl₂, se lavó dos veces con agua, y secuencialmente con NaHCO₃ ac. y solución salina saturada, y a continuación se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por
 20 recristalización en EtOAc para producir el Compuesto del título **1a** (2,78 g, 49 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.



Etapa B. Preparación de 2-bromo-1-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)etanona

- 5 A una solución del Compuesto **1a** (2,0 g, 11,43 mmol) en 20 ml de AcOH glacial y 4 ml de HBr/AcOH al 33 % se añadió gota a gota Br_2 (0,59 ml, 11,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 8 h a t.a., período durante el cual se formó un precipitado de color amarillo. Después de que el análisis por UPLC mostrara un 95 % de conversión del material de partida, el precipitado se filtró y se disolvió en ~300 ml de CH_2Cl_2 , a continuación se lavó secuencialmente con NaHCO_3 ac. dos veces, y solución salina saturada, y a continuación se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el Compuesto del título **1b** (1,89 g, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



15 Etapa C. Bromhidrato de N-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina

- Se calentaron el Compuesto **1b** (74 mg, 0,29 mmol) y el Compuesto **1c** (73 mg, 0,29 mmol) en 2 ml de CH_3CN seco a 60 °C durante 2 h, después de lo cual UPLC mostró el consumo completo del material de partida. El precipitado de color canela formado durante la reacción se filtró, se lavó con CH_3CN y se secó a presión reducida para dar la sal de HBr del Compuesto del título **19** (99 mg, 70 %, 100 % de pureza mediante UPLC); p.f.: 232-240 °C; RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2,64 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,27 (s, 2H), 7,34 (s a, 1H), 7,62 (dd, 1H, $J = 6,8, 4,4$ Hz), 8,94 (dd, 1H, $J = 4,4, 1,7$ Hz), 9,47 (dd, 1H, $J = 6,8, 1,6$ Hz), 9,95 (s, 1H); espectro de masas (ESI): m/e (intensidad relativa en %) 405 (100, tiempo de retención 0,61, ACQUITY 1 min), 407 (40).

- 25 Se pueden preparar compuestos adicionales de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 sustituyendo los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción adecuados e incluyen los compuestos seleccionados entre (en los que la pureza por UPLC se muestra mediante el valor en % de la muestra y el tiempo de retención (TR) correlaciona con: ^a método por UPLC: ACQUITY 2 min, o ^b método por UPLC: ACQUITY 1 min):

Comp.	Nombre	MS	TR	UPLC
1	N-(2,6-dibromo-4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina	496	1,03 ^a	100
2	N-(3-cloro-2-metilfenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina	356	0,81 ^b	17
3	N-(2,5-dimetoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina	368	0,78 ^b	92
4	N-(2-etoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina	352	0,80 ^b	56
5	N-(2-clorofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina	342	1,01 ^a	94

ES 2 605 815 T3

Comp.	Nombre	MS	TR	UPLC
6	4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-m-toliltiazol-2-amina	322	0,64 ^d	98
7	N,N-dietil-N'-(4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-il)benceno-1,4-diamina	379	0,66 ^a	100
8	N-(2-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina	338	0,61 ^d	100
9	1-(3-(4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-ilamino)fenil)etanona	350	0,76 ^d	97
10	4-(4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-ilamino)bencenosulfonamida	387	0,74 ^a	92
11	N-(4-(4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-ilamino)fenil)acetamida	365	0,74 ^a	91
12	N,N-dimetil-N'-(4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-il)benceno-1,4-diamina	351	0,58 ^a	100
13	N-(4-etoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina	352	0,79 ^d	100
14	N-(4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina	338	1,26 ^a	100
15	ácido 4-(4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-ilamino)benzoico	352	0,82 ^a	95
16	4-(4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)tiazol-2-ilamino)fenol	337	0,75 ^d	84
17	4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)tiazol-2-amina	351	0,77 ^b	85
18	4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2-metoxifenil)tiazol-2-amina	351	0,77 ^d	68
20	N-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina	374	0,95 ^a	93
21	N-(2,6-dibromo-4-metilfenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina	480	0,76 ^b	100
22	4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(2,4,6-tribromofenil)tiazol-2-amina	545	0,69 ^a	100
23	N-(2,6-dibromo-4-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina	540	1,03 ^a	94
24	4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2,6-dibromo-4-metoxifenil)tiazol-2-amina	515	1,10 ^a	100
25	4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2,6-dibromo-4-metilfenil)tiazol-2-amina	499	0,81 ^b	100
26	4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)tiazol-2-amina	427	0,76 ^a	96
27	4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridina-3-il)-N-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina	385	0,82 ^b	100
29	4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-yodofenil)tiazol-2-amina	466	1,18 ^a	97
30	N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)tiazol-2-amina	384	0,99 ^a	96
31	bromhidrato de 3-[[4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenol	337	0,97 ^a	92
32	4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina	335	1,13 ^a	96
33	1-(4-[[4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etanona	363	1,07 ^a	95
34	1-(4-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etanona	350	1,6 ^a	95
35	bromhidrato de 3-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenol	323	0,79 ^a	94

ES 2 605 815 T3

Comp.	Nombre	MS	TR	UPLC
36	bromhidrato de 4-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenol	323	0,76 ^a	90
37	bromhidrato de N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	352	0,91 ^a	94
38	bromhidrato de N-(2,6-diclorofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	376, 378	0,98 ^a	97
39	bromhidrato de N-(4-yodofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	434	1,10 ^a	90
40	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	366	1,02 ^a	87
41	bromhidrato de N,N-dimetil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]benceno-1,4-diamina	350	0,67 ^a	100
44	bromhidrato de N-(4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	338	0,83 ^a	96
45	bromhidrato de N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	356	0,96 ^a	100
46	bromhidrato de N-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	372	1,02 ^a	94
48	bromhidrato de N-(4-bromofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	386, 388	1,05 ^a	100
49	bromhidrato de N-(4-clorofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	342, 344	1,03 ^a	100
50	bromhidrato de N-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	371	1,00 ^a	97
51	bromhidrato de N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	355	0,95 ^a	100
52	bromhidrato de N-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	381	0,92 ^a	95
53	bromhidrato de N-(4-yodofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	433	1,08 ^a	90
54	bromhidrato de N-[2,6-dibromo-4-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	538	1,01 ^a	98
55	bromhidrato de 1-(4-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etanona	349	0,85 ^a	97
56	bromhidrato de N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	351	0,92 ^a	100
57	bromhidrato de N-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	373	0,94 ^a	93
58	bromhidrato de N'-[4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina	384	0,80 ^a	100
59	bromhidrato de 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina	371	1,02 ^a	100
60	bromhidrato de 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-amina	375, 377	1,13 ^a	97
61	bromhidrato de N-(4-bromofenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	419, 421	1,15 ^a	98
62	bromhidrato de 1-(4-[[4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etanona	383	0,96 ^a	96
63	bromhidrato de N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	365	0,91 ^a	99

ES 2 605 815 T3

Comp.	Nombre	MS	TR	UPLC
64	bromhidrato de N'-[4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina	364	0,75 ^a	100
65	bromhidrato de N-(4-clorofenil)-4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	355	1,03 ^a	95
66	bromhidrato de 4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina	369	0,95 ^a	100
67	bromhidrato de N-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	385	1,02 ^a	100
68	bromhidrato de N-(4-bromofenil)-4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	399,401	1,05 ^a	94
69	bromhidrato de 4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina	447	1,07 ^a	100
70	bromhidrato de N'-[4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina	364	0,76 ^a	93
71	bromhidrato de 4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina	351	0,98 ^a	100
72	bromhidrato de N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	365	0,97 ^a	97
73	bromhidrato de N-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	385	1,00 ^a	100
74	bromhidrato de 4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina	395	0,96 ^a	98
75	bromhidrato de N'-[4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina	392	0,73 ^a	98
76	bromhidrato de 4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina	447	1,07 ^a	91
77	bromhidrato de N-(4-bromofenil)-4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	399,401	1,06 ^a	91
78	bromhidrato de N-(4-clorofenil)-4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	355	1,03 ^a	90
79	bromhidrato de 4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina	419	0,98 ^a	100
80	N-(4-bromofenil)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	400,402	1,08 ^a	90
81	bromhidrato de N'-[4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina	428,430	0,71 ^a	100
82	bromhidrato de N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	431	0,94 ^a	100
83	bromhidrato de 4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina	420	1,06 ^a	97
84	bromhidrato de N-(3,4-dimetoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	369	0,78 ^a	100
85	bromhidrato de 4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina	321,323	0,94	100
86	bromhidrato de N-(4-etilfenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	337	1,02 ^a	100
87	bromhidrato de 4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-[4-(propan-2-il)fenil]-1,3-tiazol-2-amina	351	1,07 ^a	100
88	bromhidrato de 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-etoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina	386	1,04 ^a	100

ES 2 605 815 T3

Comp.	Nombre	MS	TR	UPLC
89	bromhidrato de 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina	356	1,07 ^a	100
90	bromhidrato de 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-etilfenil)-1,3-tiazol-2-amina	369	1,15 ^a	100
91	bromhidrato de 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[4-(propan-2-il)fenil]-1,3-tiazol-2-amina	384	1,20 ^a	100
92	bromhidrato de 4-[[4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino] fenol	357	0,79 ^a	100
93	bromhidrato de 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina	416	1,15 ^a	100
94	bromhidrato de 3-[2-(1,3-benzodioxol-5-ilamino)-1,3-tiazol-4-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-ol	367	0,84 ^a	96
95	bromhidrato de N-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	406	1,01 ^a	100
96	bromhidrato de 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina	389	0,96 ^a	100
97	bromhidrato de N-(4-[[4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino] fenil)acetamida	398	0,76 ^a	100
98	bromhidrato de 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2,6-diclorofenil)-1,3-tiazol-2-amina	410	1,17 ^a	100
99	bromhidrato de 1-(4-[[4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino] fenil)etanona	427, 429	0,87 ^a	91
100	bromhidrato de 4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-amina	419, 421	1,07 ^a	98
101	bromhidrato de 4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina	511, 513	1,13 ^a	100
102	bromhidrato de 4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-bromofenil)-1,3-tiazol-2-amina	465	1,09 ^a	100
103	bromhidrato de 4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-cloro-4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina	451	1,00 ^a	100
104	bromhidrato de 4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina	433, 435	0,97 ^a	100
105	bromhidrato de 4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina	357	1,02 ^a	100
106	bromhidrato de N'-[4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina	370	0,71 ^a	100
107	bromhidrato de 1-(4-[[4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino] fenil)etanona	369	0,91 ^a	96
108	bromhidrato de 4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina	453	1,24 ^a	95
109	bromhidrato de 4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-cloro-4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina	391, 393	0,70 ^a	100
110	bromhidrato de 4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina	375	1,03 ^a	100
111	bromhidrato de 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2-amina	409, 411	0,75 ^b	100
112	bromhidrato de N-(4-terc-butilfenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	397	0,66 ^b	100
121	bromhidrato de N-(4-bromofenil)-5-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	400, 402	0,65 ^b	95

ES 2 605 815 T3

Comp.	Nombre	MS	TR	UPLC
122	bromhidrato de N-(4-yodofenil)-5-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	448	0,69 ^b	100
132	bromhidrato de N-(4-bromo-2-clorofenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	454, 456	0,84 ^b	96
133	bromhidrato de 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-fenil-1,3-tiazol-2 -amina	341	0,69 ^b	100
134	bromhidrato de 4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[2,6-dibromo-4-(2-metoxietoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina	559	0,75 ^b	100
135	bromhidrato de 4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2,4,6-tribromofenil)-1,3-tiazol-2-amina	563, 565	0,87 ^b	100
136	bromhidrato de 4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2,4,6-triclorofenil)-1,3-tiazol-2-amina	431	0,83 ^b	100
144	bromhidrato de 4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina	352	0,67 ^b	100
145	bromhidrato de N'-[4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina	365	0,51 ^b	97
146	bromhidrato de N-(2,6-dibromo-4-metoxifenil)-4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	510	0,75 ^a	100
147	bromhidrato de N-(4-clorofenil)-4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	356	0,75 ^a	100
148	bromhidrato de N-(4-bromofenil)-4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	400, 402	0,76 ^a	100
149	bromhidrato de 4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina	448	0,78 ^b	100
150	bromhidrato de 1-(4-{[4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino} fenil)etanona	364	0,62 ^b	100
151	bromhidrato de N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	366	0,66 ^b	100
152	bromhidrato de 4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina	370	0,69 ^b	100
153	bromhidrato de N-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	386	0,72 ^b	100
154	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]-1,3-tiazol-2-amina	406	0,92 ^b	100
155	bromhidrato de N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	373	0,59 ^b	100
156	bromhidrato de 4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina	451	0,68 ^b	100
157	bromhidrato de N'-[4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina	368	0,44 ^b	100
158	bromhidrato de N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	369	0,57 ^b	100
159	bromhidrato de 1-(4-{[4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino} fenil)etanona	367	0,53 ^b	100
160	bromhidrato de 4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina	355	0,58 ^b	100
161	bromhidrato de N-(4-clorofenil)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	359	0,65 ^b	100
162	bromhidrato de N-(4-bromofenil)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	404	0,67 ^b	100

ES 2 605 815 T3

Comp.	Nombre	MS	TR	UPLC
163	bromhidrato de N-(4-etoxifenil)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	369	0,63 ^b	100
164	bromhidrato de N-(4-terc-butilfenil)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	381	0,74 ^b	100
165	bromhidrato de N-(4-bromo-2-clorofenil)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	438	0,74 ^b	100
171	trifluoroacetato de N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	383	0,62 ^b	100
172	trifluoroacetato de N-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina.	399	0,64 ^b	100
173	trifluoroacetato de N-(4-etoxifenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	379	0,63 ^b	100
174	trifluoroacetato de N-(4-yodofenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	461	0,68 ^b	100
175	trifluoroacetato de N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	379	0,60 ^b	100
176	trifluoroacetato de N,N-dimetil-N'-[4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]benceno-1,4-diamina	378	0,47 ^b	100
177	trifluoroacetato de 1-(4-{[4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino} fenil)etanona	377	0,60 ^b	100
178	trifluoroacetato de N-(4-clorofenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	369	0,65 ^b	100
179	trifluoroacetato de N-(4-bromofenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	414	0,68 ^b	100
180	trifluoroacetato de N-(4-metoxifenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	365	0,60 ^b	100
181	bromhidrato de N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	384	0,67 ^b	100
182	bromhidrato de N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	380	0,62 ^b	100
183	bromhidrato de N,N-dimetil-N'-[4-(2-propilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]benceno-1,4-diamina	379	0,49 ^b	100
184	bromhidrato de N-(4-bromofenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	416	0,75 ^b	100
185	bromhidrato de N-(4-yodofenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	462	0,77 ^b	100
186	bromhidrato de N-(4-metoxifenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	366	0,63 ^b	100
187	bromhidrato de N-fenil-4-(2-propilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	336	0,64 ^b	100
188	bromhidrato de N-(3-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	337	0,62 ^b	100
191	bromhidrato de 4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina	321	0,64 ^b	100
192	bromhidrato de N-(4-etilfenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	335	0,70 ^b	98
193	bromhidrato de N,N-dietil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]benceno-1,4-diamina	378	0,43 ^b	96
194	bromhidrato de N-(4-{[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)acetamida	364	0,47 ^b	100

ES 2 605 815 T3

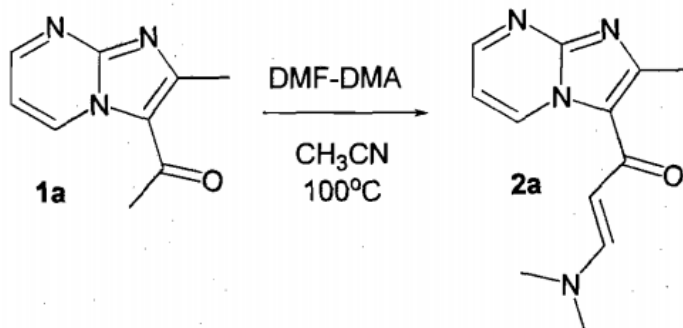
Comp.	Nombre	MS	TR	UPLC
195	bromhidrato de N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1,3-tiazol-2-amina	405	0,88 ^b	100
197	bromhidrato de N-(4-bromofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	386	0,68 ^b	96
198	bromhidrato de N-(3,4-diclorofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	376	0,69 ^b	96
199	bromhidrato de N-(4-clorofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	342	0,67 ^b	97
200	bromhidrato de N-(4-bromo-2-clorofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	421	0,70 ^b	100
201	bromhidrato de 4-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]benceno-1,2-diol	339	0,50 ^b	95
202	bromhidrato de N-(3,4-dimetoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	367	0,59 ^b	100
203	bromhidrato de N-(2,4-difluorofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	343	0,62 ^b	100
204	N-(4-etoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	351	0,65 ^b	100
205	bromhidrato de N-(2-bromo-4-metilfenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	435	0,75 ^b	100
206	bromhidrato de N'-[4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dietilbenceno-1,4-diamina	413	0,56 ^b	100
207	bromhidrato de 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina	402	0,69 ^b	100
208	bromhidrato de N-(2-bromo-4-metoxifenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	451	0,78 ^b	97
209	bromhidrato de 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina	356	0,78 ^b	100
210	bromhidrato de 3-[[4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il] amino] fenol	358	0,64 ^b	100
211	bromhidrato de 1-(3-[[4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino] fenil)etanona	384	0,69 ^b	100
212	bromhidrato de N-(3-bromofenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	421	0,79 ^b	100
213	bromhidrato de 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-amina	376	0,79 ^b	100
214	bromhidrato de 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2,4-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-amina	369	0,80 ^b	100
215	bromhidrato de 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-amina	359	0,76 ^b	100
216	bromhidrato de N-(4-bromo-2-metilfenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	435	0,85 ^b	100
217	bromhidrato de 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina	372	0,75 ^b	100
218	bromhidrato de 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2-amina	411	0,87 ^b	100
219	bromhidrato de 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-2-amina	413	1,12 ^a	98
220	bromhidrato de N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(6,8-dicloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	419, 420	0,74 ^b	100

ES 2 605 815 T3

Comp.	Nombre	MS	TR	UPLC
221	bromhidrato de N'-[4-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina	364	0,57 ^b	100
222	bromhidrato de 4-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina	351	0,71 ^b	100
223	bromhidrato de 4-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina	335	0,76 ^b	98
224	bromhidrato de N-(4-clorofenil)-4-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	355	0,56 ^b	93
225	bromhidrato de 4-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina	351	0,71 ^b	100
226	bromhidrato de N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	365	0,69 ^b	98
227	bromhidrato de N'-[4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina	428, 430	0,61 ^b	97
228	bromhidrato de 4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina	415, 417	0,77 ^b	100
229	bromhidrato de 4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina	399, 400	0,84 ^b	100
230	bromhidrato de 4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-amina	419, 421	0,87 ^b	97
231	bromhidrato de 4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-fenil-1,3-tiazol-2-amina	385, 387	0,79 ^b	100
232	bromhidrato de 4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina	415, 417	0,80 ^b	96
233	bromhidrato de 4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-2-amina	421	0,86 ^b	100
234	bromhidrato de 4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina	415, 417	0,82 ^b	100
235	bromhidrato de N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	429, 430	0,77 ^b	97
236	bromhidrato de 4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina	355	0,63 ^b	96
237	bromhidrato de 4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina	339	0,67 ^b	100
238	bromhidrato de 1-(3-((4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il)amino) fenil)etanona	331	0,93 ^b	86
239	bromhidrato de N-(2,6-dibromofenil)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina	482	0,66 ^b	100
240	bromhidrato de 4-(7-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-amina	375, 379	0,79 ^b	100
241	bromhidrato de 4-(7-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina	371	0,72 ^b	98
242	bromhidrato de N'-[4-(7-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina	384	0,59 ^b	100
243	bromhidrato de 4-(7-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina	355	0,77 ^b	100
244	bromhidrato de 1-(4-((4-(7-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il)amino) fenil)etanona	383	0,69 ^b	100

Ejemplo 2

N-(4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina (Comp. 42)

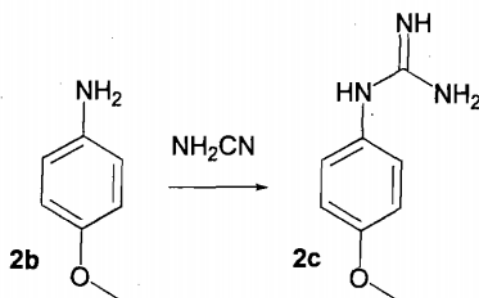


5

Etapa A. Preparación de (*E*)-3-(dimetilamino)-1-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)prop-2-en-1-ona

Al Compuesto de cetona **1a** (0,695 g, 3,97 mmol) en 5 ml de CH₃CN seco se añadieron 1,05 ml (7,94 mmol) de DMF-DMA. La mezcla se calentó a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 24 h, después de lo cual UPLC mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O, y el precipitado de color amarillo pálido se recogió para dar el Compuesto del título **2a** (0,65 g, 71 %) purificado. Si la reacción no transcurre hasta completarse (el producto no está purificado), el producto se puede purificar por recristalización en EtOH o por cromatografía en columna.

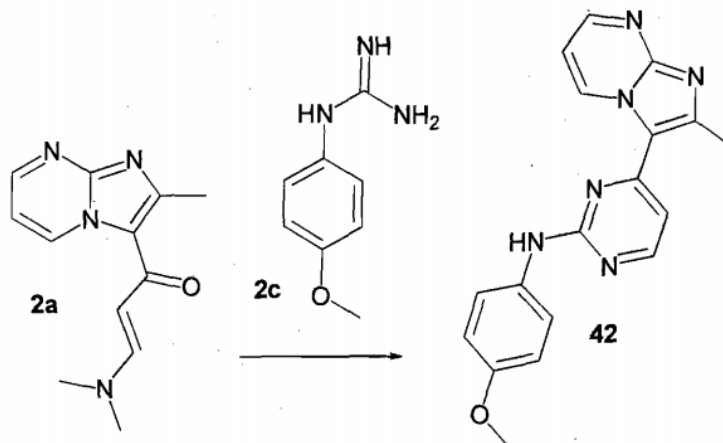
15



Etapa B. Preparación de 1-(4-metoxifenil)guanidina

A una suspensión bien agitada del Compuesto de amina **2b** (1,23 g, 1,0 mmol) y cianamida (0,424 g, 1,01 mmol) en CH₃CN (1 ml) se añadió HCl 4,0 M en dioxano (1,0 eq.). La mezcla de reacción se cerró herméticamente en atmósfera de N₂ y se calentó a 100 °C hasta que UPLC mostró la desaparición del material de partida (habitualmente 24-72 h). La reacción se interrumpió con NaHCO₃ ac., y a continuación la fracción acuosa se extrajo múltiples veces (hasta 10) con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, y a continuación se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el Compuesto del título **2c** (1,3 g, 79 %).

25



Etapa C. Preparación de N-(4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina

Se calentaron el Compuesto **2a** (100 mg, 0,437 mmol) y el Compuesto **2c** (72 mg, 0,437 mmol) en 1 ml de CH₃CN seco a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 96 h, después de lo cual UPLC mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró y se recogió un precipitado de color blanco para dar el Compuesto del título **42** (75 mg, 52 %, 100 % puro mediante UPLC); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,70 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 6,93 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 7,07 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz), 7,15 (dd, 1H, *J* = 6,5, 4,3 Hz), 7,59 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 8,50 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz), 8,64 (dd, 1H, *J* = 4,0, 1,9 Hz), 9,48 (s, 1H), 10,2 (s a, 1H), espectro de masas (ESI): m/e (intensidad relativa en %) 333 (100, tiempo de retención 0,91, ACQUITY 2 min).

Se pueden preparar compuestos adicionales de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2 sustituyendo los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción adecuados e incluyen los compuestos seleccionados entre (en los que la pureza por UPLC se muestra como el valor en % de la muestra y el tiempo de retención (TR) correlaciona con: ^a método por UPLC: ACQUITY 2 min, o ^b método por UPLC: ACQUITY 1 min):

Comp.	Nombre	MS	TR	UPLC
28	4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-metoxifenil)pirimidin-2-amina	318	0,92 ^a	100
43	N,N-dimetil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,4-diamina	346	0,74 ^a	100
47	N-(4-metoxifenil)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina	347	1,00 ^a	93
113	N-(4-clorofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina	336	1,05 ^a	100
114	N-(4-bromofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina	381	1,01 ^a	98
115	N-(4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina	332	0,96 ^a	99
116	N-(4-etoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina	347	0,97 ^a	95
117	1-(4-{[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]amino} fenil)etanona	344	0,93 ^a	100
118	N,N-dimetil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,3-diamina	345	0,79 ^a	98
119	N-(4-yodofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina	428	1,20 ^a	100
120	N-(4-yodofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina	429	1,18 ^a	98
123	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina	346	1,01 ^a	100
124	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina	347	0,99 ^a	98
125	N-(4-yodofenil)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina	443	1,23 ^a	95
126	N-(4-bromofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina	381, 383	1,15 ^a	100
127	N-(3-bromofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina	380, 382	1,14 ^a	99
128	N-(4-etoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina	380, 382	1,10 ^a	97
129	N,N-dimetil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,4-diamina	345	0,78 ^a	93
130	N,N-dietil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,4-diamina	373	0,80 ^a	95
131	1-(4-{[4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-il]amino} fenil)etanona	345	1,04 ^a	98
137	N,N,N'-trimetil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,4-diamina	359	0,92 ^a	91
138	N,N-dietil-N'-metil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,4-diamina	387	1,00 ^a	94

ES 2 605 815 T3

Comp.	Nombre	MS	TR	UPLC
139	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina	360	1,08 ^a	97
140	N-(2-clorofenil)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina	351	1,11 ^a	90
141	N-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina	360	1,09 ^a	100
142	N-(4-etoxifenil)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina	360	1,02 ^a	100
143	N-(4-yodofenil)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina	442	1,17 ^a	95
166	N-(2-fluorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina	306	1,02 ^a	100
167	1-(4-{metil[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)etanona	358	1,11 ^a	98
168	4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-2-amina	317	1,13 ^a	98
169	4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-2-amina	316	1,09 ^a	100
170	N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-2-amina	331	1,18 ^a	93
189	N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-2-amina	330	1,10 ^a	94
190	3-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenol	318	0,88 ^a	92
196	ácido 4-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]amino}benzoico	346	1,32 ^a	94
245	4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-2-amina	318	0,59 ^d	100
246	N-(3-clorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina	322	0,69 ^d	100
247	N-(2-clorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina	322	0,65 ^d	93
248	N-(4-fluorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina	306	0,89 ^d	100
249	N-(2,6-dibromo-4-metoxifenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina	476, 478	0,91 ^b	100
250	1-(4-[[4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenil)etanona	330	0,87 ^d	100
251	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina	332	0,87 ^d	99
252	N-(4-etoxifenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina	332	0,64 ^d	100
253	N,N-dietil-N'-[4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il] benceno-1,4-diamina	359	0,89 ^b	100
254	N'-[4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina	331	0,87 ^b	99
255	N-(3-fluorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina	306	0,91 ^d	100
256	N-(3-bromofenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina	368	0,94 ^d	97
257	N-(2,6-dibromo-4-metoxifenil)-4-(imidazo [1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina	477	0,97 ^b	100
258	1-(4-[[4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-il] amino]fenil)etanona	367	0,58 ^d	100
259	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina	333	0,93 ^d	100
260	4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(3-metoxifenil)pirimidin-2-amina	319	0,91 ^d	98
261	4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-2-amina	319	0,93 ^d	99
262	N-(4-etoxifenil)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina	333	0,94 ^d	100
263	N,N-dietil-N'-[4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,4-diamina	360	0,87 ^b	100

Comp.	Nombre	MS	TR	UPLC
264	N'-[4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,3-diamina	332	0,90 ^b	100
265	N'-[4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina	332	0,90 ^b	97
266	N-(2-fluorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina	307	0,94 ^d	99
267	N-(3-fluorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina	307	0,83 ^d	100
268	N-(4-fluorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina	307	0,92 ^d	100
269	N-(3-clorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina	323	0,88 ^d	95
270	N-(4-bromofenil)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina	369	0,89 ^d	96
271	N-(4-bromofenil)-4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina	395, 397	1,20 ^a	94

Ejemplos Biológicos

5 Los siguientes ejemplos biológicos demuestran la utilidad de los compuestos descritos en el presente documento para el cáncer mediante regulación negativa de la expresión de la proteína Bmi-1.

Ejemplo 1

Ensayo de Elisa de Sándwich

10

Siembra celular y tratamiento con el compuesto (Día 1):

15 Las células HT-1080 se sembraron a 8000 células/pocillo (50 ul) en placas de cultivo tisular de 96 pocillos. Después de que las células se convirtieran en adherentes (3-4 horas), se añadieron soluciones de reserva de los compuestos diluidas 2x en 50 ul de DMEM que contenía un 1 % de DMSO (la concentración final de DMSO era de un 0,5 %) y las placas se incubaron a 37 °C en un 5 % de CO₂ durante 40-48 horas.

Preparación de anticuerpo para la primera placa de ELISA (Día 2):

20 El primer anticuerpo (Millipore Mouse, monoclonal para ratón Bmi-1, clon F6, n.º de catálogo 05-637) diluido a 2 ug/ml en PBS se añadió (100 ul) a cada pocillo de una placa Nunc MaxiSorp de 96 pocillos para ELISA. La placa se cubrió con un cierre hermético para placa y se permitió que reposara durante una noche.

Preparación de lisado celular (Día 3):

25

El tampón de lisis 1x recién preparado se preparó en el día del ensayo como sigue a continuación: EDTA 1 mM, NaCl 150 mM, Triton-X 100 al 0,5 %, NaF 10 mM, B-Glicerofosfato 20 mM, DTT 1 mM (en PBS, pH 7,2-7,4) y cóctel de inhibidor de proteasa HALT 1x (Pierce n.º 78410).

30 El tampón de lisis 1x (40 ul) se añadió a cada pocillo y la placa se agitó durante 5-10 minutos en un agitador orbital para permitir la lisis celular, a continuación se añadió diluyente (BSA al 1 % en PBS en NP40 al 0,5 %) (100 ul) a cada pocillo.

35 La curva patrón de Bmi-1 se preparó en diluyente en las siguientes concentraciones de proteína: 8000, 4000, 2000, 1000, 500, 250, 125,0 pg/ml. El patrón de proteína recombinante de Bmi-1 (Proteína Recombinante PCGF4 (P01) de Novus Biologicals, n.º de catálogo H00000648-P01) usado en la curva patrón se almacenó a -80 °C, y en la primera descongelación, se diluyó a 10 ug/ul en Tampón de Bloqueo (BSA al 1 % en PBS; BSA: n.º de Catálogo 1600-100 de Fisher Scientific) antes de tomar alícuotas y volver a congelar a -80 °C. Las alícuotas se mantuvieron a 4 °C y se volvieron a usar después de la primera congelación, pero solamente durante 1-2 semanas. El patrón de proteína recombinante de Bmi-1 contiene una etiqueta de fusión de GST y de este modo aparecerá como transferencias de Western a aproximadamente 70 Kda.

40

Ensayo de ELISA (Día 3):

45 La placa de ELISA preparada se lavó 3x con tampón de lavado (Tween-20 al 0,05 % en PBS). El lavado final se retiró de la placa y la placa se secó con aplicaciones puntuales en toallas de papel. El tampón de bloqueo (300 ul) (BSA al 1 % en PBS) se añadió por pocillo. La placa se cubrió con un cierre hermético de placa y se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. La placa bloqueada se lavó 3x con tampón de lavado, el lavado final se retiró y la placa se secó con aplicaciones puntuales en toallas de papel. Las muestras y patrones preparados previamente

se añadieron (a 100 ul/pocillo) y la placa se cubrió con un cierre hermético de placa y se incubó a 4 °C durante una noche.

Ensayo de ELISA (Día 4):

5 La placa de ELISA preparada se retiró de 4 °C, se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación se lavó y se secó con aplicaciones puntuales como se ha descrito anteriormente para el Día 3. El segundo anticuerpo (anti-Bmi-1 de Conejo de Cell Signaling, n.º de Cat. 2830) diluido a 1:600 en tampón de bloqueo se añadió (100 ul) a cada pocillo, excepto cuando era necesario para pocillos de control de fondo. La placa se cubrió con un cierre hermético de placa y se incubó durante 1,5 h a temperatura ambiente.

10 La placa de ELISA se lavó y se secó con aplicaciones puntuales como se ha descrito anteriormente. El tercer anticuerpo (IgG anti-conejo conjugada con HRP de Cell Signaling (CellSignaling, n.º de Cat.: 7074) diluido a 1:300 en tampón de bloqueo se añadió (100 ul) a cada pocillo, excepto cuando era necesario para pocillos de control de fondo. La placa se incubó durante 1 h a temperatura ambiente.

15 La placa se lavó y se secó con aplicaciones puntuales como se ha descrito anteriormente, a continuación el sustrato de TMB preparado (kit de sustrato de TMB, n.º de catálogo 34021 de Pierce) (preparado mezclando los reactivos del kit a 1:1) (100 ul) se añadió por pocillo. La placa se incubó durante 20-30 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad, a continuación se añadió solución de parada (ácido sulfúrico 2 M en agua) (50 ul) por pocillo. Las placas se leyeron a DO450 (experimental) y DO570 (referencia).

20 Como se muestra en la Tabla 1, los compuestos de ensayo descritos en el presente documento demuestran valores de CI₅₀ de ELISA de Bmi-1 superiores a aproximadamente 1 µM a aproximadamente 3 µM (*), un valor de CI₅₀ superior a aproximadamente 0,5 µM a aproximadamente 1 µM (**), o un valor de CI₅₀ inferior a aproximadamente 0,5 µM (***).

Tabla 1
CI₅₀ ELISA Bmi-1 (µM)

Comp.	CI₅₀	Comp.	CI₅₀	Comp.	CI₅₀
1	***	35	***	56	***
17	***	36	***	57	***
12	***	37	***	58	***
13	***	38	***	59	***
14	***	39	***	60	***
19	**	40	***	61	***
20	*	41	***	62	***
21	***	42	***	63	***
22	***	43	***	64	***
23	*	44	***	65	***
24	***	45	***	66	***
25	***	46	***	67	***
26	*	47	***	68	***
27	***	48	***	69	***
28	***	49	***	70	***
29	***	50	***	71	***
30	***	51	***	72	***
31	***	52	***	73	***
32	***	53	***	74	***
33	***	54	***	75	***
34	***	55	***		
76	***	101	***	126	***

ES 2 605 815 T3

Comp.	CI50	Comp.	CI50	Comp.	CI50
77	***	102	***	127	***
78	***	103	***	128	***
79	***	104	***	129	***
80	***	105	***	130	***
81	***	106	***	131	***
82	***	107	***	132	***
83	**	108	***	133	***
84	***	109	***	134	***
85	***	110	***	135	***
86	***	111	***	136	**
87	***	112	***	137	***
88	***	113	***	138	***
89	***	114	***	139	***
90	***	115	***	140	***
91	***	116	***	141	***
92	***	117	***	142	***
93	***	118	***	143	**
94	***	119	***	144	***
95	***	120	***	145	***
96	***	121	***	146	***
97	***	122	***	147	***
98	***	123	***	148	***
99	***	124	***	149	***
100	***	125	***	150	***
151	***	176	***	201	***
152	***	177	***	202	***
153	***	178	***	203	***
154	***	179	***	204	***
155	***	180	***	205	***
156	***	181	***	206	***
157	***	182	***	207	***
158	***	183	***	208	***
159	***	184	***	209	***
160	***	185	***	210	***
161	***	186	***	211	***
162	***	187	***	212	***
163	***	188	***	213	***
164	***	189	***	214	***
165	***	190	***	215	***
166	***	191	***	216	***
167	***	192	***	217	***

Comp.	CI50	Comp.	CI50	Comp.	CI50
168	***	193	***	218	***
169	***	194	***	219	***
170	***	195	***	220	***
171	***	196	***	221	***
172	***	197	***	222	***
173	***	198	***	223	***
174	***	199	***	224	***
175	***	200	***	225	***
226	***	242	***	258	***
227	***	243	***	259	***
228	***	244	***	260	***
229	***	245	***	261	***
230	***	246	***	262	***
231	***	247	**	263	***
232	***	248	***	264	***
233	***	249	***	265	**
234	***	250	***	266	***
235	***	251	***	267	***
236	***	252	***	268	***
237	***	253	***	269	***
238	***	254	***	270	***
239	***	255	***	271	***
240	***	256	***		
241	***	257	***		

Ejemplo 2

Modelo de Xenoinjerto in vivo

5

Un modelo farmacodinámico que evalúa los niveles de Bmi-1 intratumor se usó para demostrar que los compuestos que se describen en el presente documento inhiben la expresión de Bmi-1 de forma selectiva *in vivo*. Las células HT1080 (células de fibrosarcoma humano) se implantaron por vía subcutánea en ratones atímicos. Después de siete días, a los ratones se les administraron dos compuestos por vía subcutánea a 30 o 60 mg/kg/día durante diez días.

10

A continuación, los tumores se extirparon de los ratones y se homogeneizaron en tampón Tris-HCl que contenía un cóctel de inhibidores de proteinasa. Los niveles de Bmi-1 intratumor se midieron posteriormente usando el ensayo de ELISA de Bmi-1 del Ejemplo 1. Las concentraciones de proteína de los homogenados se midieron con un kit de ensayo de Proteína Bio-Rad y los niveles de Bmi-1 intratumor se normalizaron con respecto a las concentraciones de proteína. El tratamiento con el compuesto durante diez días inhibía el crecimiento del tumor en un 35 % en comparación con los grupos de control tratados con vehículo. Además, el Compuesto 1 reducía de forma significativa los niveles de proteína Bmi-1 intratumor en un 67 % en comparación con el control de vehículo ($p < 0,002$). Como un control, los niveles de p27 se evaluaron para demostrar que los niveles de proteína total no se verían afectados dentro de los tumores. Dado que la expresión de p27 no está regulada por la actividad de Bmi-1, no se observaron cambios en los niveles de esta proteína dentro de los tumores tratados. Mientras tanto, no se observó toxicidad dentro de los ratones tratados durante el experimento de 10 días.

20

Ejemplo 3

Ensayos de modelo celular

25

Usando las condiciones de ensayo conocidas por los expertos en la materia, la capacidad de los compuestos descritos en el presente documento para reducir la expresión de Bmi-1 en las líneas celulares HT1080

(fibrosarcoma), U87-MG (glioblastoma), T98G (glioblastoma), K562 (leucemia mielógena crónica) y KG1 (leucemia mielógena aguda) se sometió a ensayo (a concentraciones del compuesto de ensayo calculadas a partir de los datos del ensayo de ELISA que se muestran en el Ejemplo 1) en comparación con puromicina como un control para proporcionar los valores de CE₅₀ que se muestran en la Tabla 2. La expresión "ND" significa que los datos no se determinaron.

5

Tabla 2
CE₅₀ Bmi-1 (μM)

Comp.	HT1080	U87-MG	T98G	K562	KG1
1	0,390	0,420	0,220	0,374	0,321
12	0,039	0,110	<0,004	0,010	0,216
14	0,003	0,008	<0,004	ND	ND
24	0,310	ND	ND	0,076	0,120
25	ND	ND	ND	0,100	>3
26	ND	ND	ND	0,234	0,317
27	0,410	1,200	0,091	0,055	0,128
28	ND	ND	ND	0,261	0,048
29	ND	ND	ND	0,005	0,304
30	0,004	ND	ND	<0,004	0,048
39	0,005	<0,004	<0,004	ND	ND
Control	0,450	0,420	0,230	0,490	1,103

Ejemplo 4

10 *Ensayo de unión a colágeno de cáncer de próstata*

La capacidad de los compuestos descritos en el presente documento para reducir la expresión de Bmi-1 en una pequeña población de células de inicio tumoral de una línea de células de cáncer de próstata DU145 se sometió al ensayo usando un ensayo de unión de colágeno.

15

Las células se sembraron en Colágeno I durante 5 horas. Las células de adherencia rápida tienen el fenotipo de las células CD44^{elevado}/α2β1^{elevado} y tienen una migración más elevada y una capacidad de invasión más elevada. Las células CD44^{elevado}/α2β1^{elevado} cuando se inyectan en ratones atímicos, pueden formar tumores en comparación con las células CD44^{bajo}/α2β1^{bajo}. Como se muestra en la Figura 1, los resultados del ensayo de unión a colágeno demostraban que estas células son resistentes a ciertos fármacos quimioterapéuticos usados comúnmente frente al cáncer de próstata. Los datos indican que las células CD44^{elevado}/α2β1^{elevado} presentan un aumento de los niveles de Bmi-1. En este estudio, los compuestos descritos en el presente documento demostraban inhibición de Bmi-1 en las células DU145 y también una disminución del número de células unidas a colágeno, sugiriendo por lo tanto que los compuestos que se describen en el presente documento son útiles en la dirección de células madre para cáncer de próstata para el tratamiento del cáncer de próstata.

25

Ejemplo 5

30 *Ensayo de linfoma de células del manto*

La amplificación del ADN de 10p12-p13 en MCL está asociada con la amplificación genética de BMI-1 y va acompañada por un aumento significativo en la expresión de BMI-1 (5-7 veces) con respecto a HSC normal. En este ensayo, los resultados indicaban que la inhibición de Bmi-1 con los compuestos que se describen en el presente documento daba como resultado una disminución de la supervivencia de las células MCL.

35

Líneas celulares derivadas de MCL y reactivos

Las líneas Jeko, Mino, y Rec-1 de células MCL fueron proporcionadas por la Colección Americana de Cultivos Tipo: The Bioresource Center (Manassas, VA). Todas las líneas de células MCL se cultivaron en RPMI-1640 (Invitrogen, Carlsbad, CA) suplementado con un 20 % de Suero Bovino Fetal (Sigma Aldrich)/1 % de Penicilina-Estreptomina (Invitrogen; Carlsbad, CA) en matraces de cultivo T-75. La concentración celular se mantuvo entre 2 y 3 x 10⁵ células/ml. Para todos los experimentos se usaron células de pasaje temprano (pasajes 2-4). La sedimentación de

40

densidad de Ficoll-Histopaque (Sigma Aldrich) se usó a la separación de residuos y purificación de líneas celulares antes de los experimentos. Todas las líneas celulares se incubaron a 37 °C, 5 % de CO₂.

Preparación del compuesto de ensayo

5 Un compuesto de ensayo se disolvió en un 100 % de DMSO y se almacenó a -20°C hasta su uso. Antes de los experimentos, los compuestos de ensayo se diluyeron en medio de cultivo RPMI-1640 que contenía < 1 % de DMSO.

10 *Ensayos de citotoxicidad (Curvas de Respuesta a la Dosis)*

15 Las líneas de células MCL se sembraron en placas de cultivo de 24 pocillos en medios de RPMI-1640 (20 % de FBS/1 % de Pen-Estrep) a concentraciones celulares de 2×10^5 células por mililitro (1 ml/pocillo, por triplicado). Las líneas de células Jeko, Mino y Rec-1 se trataron con compuestos de ensayos preparados en diluciones de fármaco en serie 3 veces, a concentraciones que variaban de 0 a 3 µm. El efecto citotóxicos de los compuestos de ensayo en las líneas de células MCL se evaluó midiendo la concentración celular y la viabilidad celular usando un Contador Vi-Cell de Beckman Coulter. Los controles y las células tratadas se cosecharon y el recuento se hizo el día 3.

20 Como se muestra en las Tablas 3a-3f, los compuestos de ensayo se administraron a líneas de células MCL (Mino, Jeko, y Rec1). Después de 72 h en cultivo, los compuestos de ensayo demostraban una reducción significativa de la viabilidad celular (%) de las líneas de células MCL.

Tabla 3a

Compuesto 1

Viabilidad celular (%) y concentración ($\times 10^6$)

<u>Dosis</u> (µM)	<u>MCL-Mino</u>		<u>MCL-Rec1</u>	
	Viabilidad	Conc.	Viabilidad	Conc.
0	94,6 ± 0,6	1,58 ± 0,01	90,9 ± 0,4	1,69 ± 0,02
0,004	94,7 ± 0,2	1,53 ± 0,07	91,9 ± 0,5	1,66 ± 0,12
0,037	95,1 ± 0,2	1,53 ± 0,05	91,7 ± 0,4	1,74 ± 0,05
0,11	94,6 ± 0,2	1,55 ± 0,02	91,7 ± 0,2	1,73 ± 0,02
0,33	94,5 ± 0,3	1,50 ± 0,02	90,9 ± 0,2	1,66 ± 0,01
1	89,4 ± 0,4	0,74 ± 0,02	85,0 ± 0,6	0,96 ± 0,08
3	59,3 ± 0,5	0,20 ± 0,01	56,3 ± 0,4	0,32 ± 0,01

Tabla 3b

Compuesto 14

Viabilidad celular (%) y concentración ($\times 10^6$)

<u>Dosis</u> (µM)	<u>MCL-Jeko</u>		<u>MCL-Mino</u>		<u>MCL-Rec1</u>	
	Viabilidad	Conc.	Viabilidad	Conc.	Viabilidad	Conc.
0	76,7 ± 1,35	2,05 ± 0,07	92,83 ± 0,18	1,56 ± 0,10	90,87 ± 0,40	1,69 ± 0,02
0,004	74,9 ± 0,55	1,83 ± 0,03	92,27 ± 0,38	1,26 ± 0,01	88,10 ± 0,88	1,52 ± 0,02
0,037	69,4 ± 1,63	1,63 ± 0,05	64,47 ± 16,64	0,66 ± 0,24	84,50 ± 0,66	1,22 ± 0,02
0,11	6,5 ± 0,55	0,07 ± 0,01	40,63 ± 1,91	0,23 ± 0,01	34,43 ± 3,25	0,24 ± 0,03
0,33	1,9 ± 0,31	0,02 ± 0,00	18,10 ± 1,78	0,06 ± 0,01	8,93 ± 0,15	0,05 ± 0,00
1	1,6 ± 0,26	0,02 ± 0,00	13,53 ± 1,85	0,05 ± 0,01	9,83 ± 0,33	0,05 ± 0,00
3	2,5 ± 0,35	0,03 ± 0,00	14,07 ± 0,28	0,05 ± 0,00	9,50 ± 0,35	0,05 ± 0,00

Tabla 3c

Compuesto 24

Viabilidad celular (%) y concentración ($\times 10^6$)

Dosis (μ M)	MCL-Jeko		MCL-Mino		MCL-Rec1	
	Viabilidad	Conc.	Viabilidad	Conc.	Viabilidad	Conc.
0	93,83 \pm 0,24	1,95 \pm 0,02	84,30 \pm 0,36	0,63 \pm 0,01	85,13 \pm 0,55	0,35 \pm 0,01
0,004	94,10 \pm 0,15	1,95 \pm 0,04	85,10 \pm 0,67	0,63 \pm 0,01	83,97 \pm 1,18	0,36 \pm 0,02
0,037	94,07 \pm 0,23	1,94 \pm 0,02	83,47 \pm 0,48	0,63 \pm 0,01	83,13 \pm 0,47	0,34 \pm 0,01
0,11	93,50 \pm 0,13	1,92 \pm 0,01	84,77 \pm 0,50	0,62 \pm 0,01	83,40 \pm 1,19	0,34 \pm 0,01
0,33	93,63 \pm 0,06	1,80 \pm 0,03	83,43 \pm 0,73	0,55 \pm 0,01	80,87 \pm 0,33	0,31 \pm 0,01
1	64,07 \pm 16,28	0,76 \pm 0,27	63,63 \pm 2,63	0,28 \pm 0,02	30,73 \pm 4,15	0,06 \pm 0,01
3	25,33 \pm 1,19	0,14 \pm 0,01	20,07 \pm 1,06	0,05 \pm 0,01	4,57 \pm 0,08	0,01 \pm 0,00

Tabla 3d

Compuesto 27

Viabilidad celular (%) y concentración ($\times 10^6$)

Dosis (μ M)	MCL-Jeko		MCL-Mino		MCL-Rec1	
	Viabilidad	Conc.	Viabilidad	Conc.	Viabilidad	Conc.
0	93,83 \pm 0,24	1,95 \pm 0,02	84,30 \pm 0,36	0,63 \pm 0,01	91,63 \pm 0,39	1,73 \pm 0,02
0,004	93,77 \pm 0,28	1,98 \pm 0,03	84,67 \pm 0,88	0,62 \pm 0,02	90,30 \pm 0,75	1,66 \pm 0,06
0,037	94,40 \pm 0,15	1,99 \pm 0,02	84,90 \pm 0,54	0,64 \pm 0,01	90,37 \pm 0,06	1,65 \pm 0,03
0,11	93,77 \pm 0,29	1,96 \pm 0,05	84,47 \pm 0,55	0,59 \pm 0,03	90,43 \pm 0,14	1,63 \pm 0,04
0,33	93,67 \pm 0,32	1,77 \pm 0,02	83,00 \pm 1,01	0,57 \pm 0,01	90,37 \pm 0,28	1,53 \pm 0,01
1	88,20 \pm 0,38	1,46 \pm 0,02	75,13 \pm 0,23	0,41 \pm 0,00	84,73 \pm 0,15	1,24 \pm 0,03
3	46,23 \pm 3,64	0,34 \pm 0,04	29,73 \pm 0,62	0,09 \pm 0,00	16,77 \pm 150	0,09 \pm 0,01

Tabla 3e

Compuesto 49

Viabilidad celular (%) y concentración ($\times 10^6$)

Dosis (μ M)	MCL-Jeko		MCL-Mino		MCL-Rec1	
	Viabilidad	Conc.	Viabilidad	Conc.	Viabilidad	Conc.
0	76,70 \pm 1,35	2,05 \pm 0,07	94,23 \pm 0,43	2,12 \pm 0,02	89,33 \pm 0,84	0,85 \pm 0,03
0,004	74,33 \pm 0,53	1,83 \pm 0,01	94,70 \pm 0,44	1,87 \pm 0,04	89,20 \pm 0,33	0,83 \pm 0,01
0,037	74,73 \pm 1,08	1,94 \pm 0,06	91,17 \pm 1,00	1,72 \pm 0,09	89,07 \pm 0,33	0,87 \pm 0,01
0,11	78,73 \pm 0,33	2,06 \pm 0,04	75,60 \pm 1,49	0,97 \pm 0,06	90,07 \pm 0,10	0,84 \pm 0,01
0,33	73,20 \pm 0,58	1,82 \pm 0,06	34,40 \pm 2,46	0,15 \pm 0,06	81,93 \pm 0,03	0,58 \pm 0,00
1	39,60 \pm 2,28	0,66 \pm 0,05	15,30 \pm 1,13	0,07 \pm 0,01	51,03 \pm 1,83	0,21 \pm 0,01
3	5,40 \pm 0,61	0,06 \pm 0,01	12,73 \pm 1,47	0,06 \pm 0,01	12,03 \pm 0,95	0,04 \pm 0,00

Tabla 3f
Compuesto 134

Viabilidad celular (%) y concentración ($\times 10^6$)

Dosis (μ M)	MCL-Jeko		MCL-Mino		MCL-Rec1	
	Viabilidad	Conc.	Viabilidad	Conc.	Viabilidad	Conc.
0	93,83 \pm 0,24	1,95 \pm 0,02	84,3 \pm 0,4	0,63 \pm 0,01	89,33 \pm 0,84	0,85 \pm 0,03
0,004	94,10 \pm 0,23	2,11 \pm 0,04	84,8 \pm 0,7	0,63 \pm 0,01	89,43 \pm 0,18	0,84 \pm 0,02
0,037	94,37 \pm 0,18	2,11 \pm 0,03	86,2 \pm 0,8	0,65 \pm 0,01	88,90 \pm 1,00	0,86 \pm 0,02
0,11	93,77 \pm 0,15	1,97 \pm 0,11	84,6 \pm 0,5	0,65 \pm 0,01	90,20 \pm 0,63	0,90 \pm 0,01
0,33	93,67 \pm 0,13	1,95 \pm 0,02	83,8 \pm 0,2	0,59 \pm 0,01	88,63 \pm 0,24	0,85 \pm 0,02
1	93,87 \pm 0,06	1,82 \pm 0,05	81,4 \pm 0,8	0,56 \pm 0,02	88,43 \pm 0,48	0,78 \pm 0,03
3	92,40 \pm 0,22	1,81 \pm 0,02	79,0 \pm 0,8	0,47 \pm 0,02	86,67 \pm 0,84	0,73 \pm 0,02

Ejemplo 6

5 *Ensayo de mieloma múltiple*

La amplificación del ADN de 10p12-p13 en MCL está asociada con la amplificación genética de BMI-1 y va acompañada por un aumento significativo en la expresión de BMI-1 (5-7 veces) con respecto a HSC normal. En este ensayo, los resultados indicaban que la inhibición de Bmi-1 usando los compuestos que se describen en el presente documento daba como resultado una disminución de la supervivencia de las células MCL.

Como se muestra en las Tablas 4a y 4b, los compuestos de ensayo se administraron a la línea de células MM. Después de 72 h en cultivo, los compuestos de ensayo demostraban una reducción significativa de la viabilidad celular (%) de las líneas de células MM.

Tabla 4a

Viabilidad celular (%) y concentración ($\times 10^6$)

Dosis (μ M)	Comp. 1		Comp. 14		Comp. 24	
	Viabilidad	Conc.	Viabilidad	Conc.	Viabilidad	Conc.
0	90,40 \pm 0,44	1,16 \pm 0,00	90,40 \pm 0,44	1,16 \pm 0,00	88,73 \pm 0,06	1,43 \pm 0,02
0,004	90,07 \pm 0,34	1,02 \pm 0,03	84,53 \pm 0,40	0,84 \pm 0,01	90,10 \pm 0,40	1,37 \pm 0,03
0,037	89,53 \pm 0,71	1,06 \pm 0,01	54,43 \pm 0,98	0,22 \pm 0,00	89,07 \pm 0,13	1,38 \pm 0,04
0,11	90,33 \pm 0,10	1,13 \pm 0,02	54,87 \pm 2,79	0,21 \pm 0,01	86,07 \pm 0,21	1,23 \pm 0,01
0,33	90,63 \pm 0,28	1,10 \pm 0,02	57,67 \pm 1,33	0,21 \pm 0,01	60,13 \pm 2,25	0,59 \pm 0,04
1	85,40 \pm 0,58	0,54 \pm 0,03	60,87 \pm 1,26	0,24 \pm 0,01	39,95 \pm 13,47	0,34 \pm 0,14
3	79,03 \pm 0,45	0,39 \pm 0,02	59,93 \pm 1,32	0,25 \pm 0,01	24,23 \pm 0,86	0,17 \pm 0,01

Tabla 4b

Viabilidad celular (%) y concentración ($\times 10^6$)

Dosis (μ M)	Comp. 27		Comp. 49		Comp. 134	
	Viabilidad	Conc.	Viabilidad	Conc.	Viabilidad	Conc.
0	88,73 \pm 0,06	1,43 \pm 0,02	90,40 \pm 0,44	1,16 \pm 0,00	88,73 \pm 0,06	1,43 \pm 0,02
0,004	89,13 \pm 0,19	1,46 \pm 0,01	89,63 \pm 0,35	1,22 \pm 0,05	91,17 \pm 0,43	1,36 \pm 0,01
0,037	87,53 \pm 0,60	1,36 \pm 0,07	89,53 \pm 0,46	1,09 \pm 0,05	90,27 \pm 0,10	1,33 \pm 0,01
0,11	86,00 \pm 0,20	1,30 \pm 0,01	84,70 \pm 0,88	0,85 \pm 0,05	87,93 \pm 0,50	1,28 \pm 0,01
0,33	69,27 \pm 0,75	0,80 \pm 0,01	69,57 \pm 0,85	0,38 \pm 0,01	86,10 \pm 0,31	1,18 \pm 0,04

	<u>Dosis</u>	<u>Comp. 27</u>		<u>Comp. 49</u>		<u>Comp. 134</u>	
	(μ M)	Viabilidad	Conc.	Viabilidad	Conc.	Viabilidad	Conc.
1		24,1 \pm 0,57	0,17 \pm 0,00	55,50 \pm 2,40	0,21 \pm 0,01	83,47 \pm 0,46	1,06 \pm 0,01
3		21,7 \pm 0,15	0,2 \pm 0,05	55,53 \pm 1,79	0,22 \pm 0,01	76,50 \pm 1,48	0,75 \pm 0,03

Ejemplo 7

5

Análisis de transferencia de Western: extracción de células completas

El análisis de transferencia de Western se usó para determinar los niveles de proteína citoplasmática de Bmi-1 y La activación de las proteínas ejecutoras fundamentales (Caspasas 3, 7, 8, 9) implicadas en la apoptosis. Los niveles de proteínas se midieron en líneas de células de linfoma de células del manto tratadas con inhibidor de Bmi-1. Cada una de las células Jeko, Mino y Rec1 se trataron con los Compuestos 1 (los datos no se muestran), 14 y 49 (los datos no se muestran) durante 24, 48 y 72 horas a concentraciones basándose en los valores de CI_{50} para cada compuesto (consultar los resultados de respuesta a la dosis de viabilidad celular y concentración mostrados en el Ejemplo 5). Las células se cosecharon en cada momento, se lavaron con PBS enfriado con hielo, y se lisaron con 1X de tampón de lisis (Tris-HCl 20 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, Na_2EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, Triton al 1 %, pirofosfato sódico 2,5 mM, beta-glicerofosfato 1 mM, Na_3VO_4 1 mM, 1 μ g/ml de leupeptina; Cell Signaling Technology; Danvers, MA). Las concentraciones de proteínas se determinaron usando el ensayo de proteína BCA de Pierce (Thermo Scientific; Rockford, IL). Las electroforesis de los lisados celulares (25 μ g) se realizaron con Mini Protean Systems de Bio-Rad Laboratories y se desarrollaron en Geles fundidos previamente Bio-Rad Readymade (4-20 % de geles de Tris-HCl). Las proteínas se transfirieron sobre membrana de PVDF (Bio-Rad), y se hizo inmunotransferencia con anticuerpo F6 anti-Bmi-1-clon (Millipore; Temecula, CA) y Caspasas 3, 7, 8 y 9 (Cell Signaling Technology; Danvers, MA).

Como se muestra en la Figura 2, las células MCL cultivadas con el Compuesto 14 durante 72 h daban como resultado una disminución dependiente del tiempo de los niveles de Bmi-1 con una activación simultánea de la Caspasa-9 y PARP, lo que indica una inducción de la ruta apoptótica.

Ejemplo 8

Análisis del ciclo celular

El análisis del ciclo celular se realizó para las líneas de células MCL tratadas con los Compuestos 1 inhibidores de Bmi-1 (los datos no se muestran), 14 y 49 (los datos no se muestran). Por ejemplo, las células Jeko, Mino y Rec1 tratadas con el Compuesto 14 inhibidor de BMI-1 a concentraciones de 60 nM, 75 nM, y 60 nM, respectivamente se cultivaron en matraces T-25 durante 24, 48 y 72 horas en 37 °C. Se cosecharon aproximadamente 1×10^6 células, se lavaron con PBS, se fijaron con un 70 % de etanol enfriado con hielo, y se trataron con 1 mg/ml de RNasa A (Invitrogen; Carlsbad, CA). A continuación, las células se tiñeron con 5 μ l de 1 mg/ml de Yoduro de Propidio (Sigma-Aldrich; St. Louis, MO), se incubaron en hielo durante al menos 1 h, y el perfil del ciclo celular se determinó usando análisis de citometría de flujo. El mismo protocolo se siguió para el análisis del ciclo celular de las líneas de células Jeko, Mino, y Rec1 tratadas con los Compuestos 1 (los datos no se muestran) y 49 (los datos no se muestran).

Como se muestra en la Figura 3, las células MCL se cultivaron con 60 nM del Compuesto 14 durante 72 h, seguido de análisis de citometría de flujo. Las células tratadas demostraban un bloqueo de G2/M a las 24 h seguido de un aumento en el contenido de ADN a las 48 y 72 h.

Ejemplo 9

Ensayo de apoptosis

Las células Jeko, Mino y Rec-1 se trataron con los Compuestos 1, 14 y 49 inhibidores de Bmi-1 en un ensayo de apoptosis usado para cuantificar y detectar células apoptóticas a las 24, 48 y 72 horas de tratamiento. El Kit n.º 2 de Ensayo de Apoptosis Vybrant® se usó para someter a ensayo la apoptosis en este estudio (Molecular Probes, Invitrogen; Eugene, OR). Las líneas de células Jeko, Mino, y Rec-1 se trataron con los Compuestos 1, 14 y 49 a concentraciones de 80 nM, 75 nM y 80 nM, respectivamente. Las células se cosecharon ($\sim 1 \times 10^6$ células) a 24, 28 y 72 horas, se lavaron con solución salina tamponada con fosfato enfriada con hielo y se volvieron a suspender en 1X de tampón de unión a anexina. Se añadieron Alexa-Fluor® 488 anexina V (5 μ l) y 100 μ g/ml de PI (1 μ l), y se incubaron a temperatura ambiente durante 15 min. Después de la adición de tampón de unión a anexina 1X, las células Jeko, Mino y Rec1 tratadas con los Compuestos 1, 14 y 49 se cosecharon, se colocaron en hielo y se analizaron mediante citometría de flujo. Las células Jeko, Mino y Rec-1 se trataron con inhibidor de Bmi-1. Los

Compuestos 1, 14 y 49 presentan una disminución sustancial de la viabilidad celular (~70-90 %) después de 3 días de tratamiento lo que indica una muerte celular significativa.

Se citan las siguientes publicaciones:

- 5 1. M. J. Alkema, J. Wiegant, A. K. Raap, A. Berns, L. M. van, *Hum. Mol. Genet.* **2**, 1597 (1993).
2. Y. Haupt, M. L. Bath, A. W. Harris, J. M. Adams, *Oncogene* **8**, 3161-3164 (1993).
3. J. M. Adams, S. Cory, *Cancer Surv.* **15**, 119 (1992).
4. Y. Haupt, G. Barri, J. M. Adams, *Mol. Biol. Rep.* **17**, 17 (1992).
- 10 5. L. M. van, M. Frasc, E. Wientjens, A. Berns, *Nature* **353**, 353 (1991).
6. L. M. van *et al.*, *Cell* **65**, 737 (1991).
7. J. J. Jacobs *et al.*, *Genes Dev.* **13**, 2678 (1999).
8. B. Scheijen, J. Jonkers, D. Acton, A. Berns, *J. Virol.* **71**, 9 (1997).
9. J. J. Jacobs, K. Kieboom, S. Marino, R. A. DePinho, L. M. van, *Nature* **397**, 164 (1999).
- 15 10. P. R. Solomon *et al.*, *Indian J. Med. Res.* **127**, 52 (2008).
11. B. Quesnel, C. Preudhomme, P. Fenaux, *Leuk. Lymphoma* **22**, 11 (1996).
12. S. Faderl *et al.*, *Cytokines Cell Mol. Ther.* **5**, 159 (1999).
13. S. Faderl *et al.*, *Clin. Cancer Res.* **5**, 1855 (1999).
14. S. W. Bruggeman *et al.*, *Cancer Cell* **12**, 328 (2007).
- 20 15. S. J. Kuerbitz, J. Malandro, N. Compitello, S. B. Baylin, J. R. Graff, *Cell Growth Differ.* **10**, 27 (1999).
16. S. Liu *et al.*, *Cancer Res.* **66**, 6063 (2006).
17. J. Wei, L. Zhai, J. Xu, H. Wang, *J. Biol. Chem.* **281**, 22537 (2006).
18. M. Courel, L. Friesenhahn, J. A. Lees, *Dev. Dyn.* **237**, 1232 (2008).
21. D. F. Dukers *et al.*, *Am. J. Pathol.* **164**, 873 (2004).
- 25 22. F. M. Raaphorst *et al.*, *Am. J. Pathol.* **157**, 709 (2000).
23. M. Sanchez-Beato *et al.*, *J. Pathol.* **204**, 528 (2004).
24. S. Bea *et al.*, *Blood* **93**, 4365 (1999).
25. M. S. Lindstrom, U. Klangby, K. G. Wiman, *Oncogene* **20**, 2171 (2001).
26. F. J. van Kemenade *et al.*, *Blood* **97**, 3896 (2001).
- 30 27. F. M. Raaphorst, C. J. Meijer, A. P. Otte, *Cancer Res.* **62**, 618 (2002).
28. F. M. Raaphorst *et al.*, *Am. J. Pathol.* **164**, 533 (2004).
29. V. Fernandez, E. Hartmann, G. Ott, E. Campo, A. Rosenwald, *J. Clin. Oncol.* **23**, 6364 (2005).
30. B. T. Spike, K. F. Macleod, *Cell Cycle* **4**, 42 (2005).
31. A. Dutton *et al.*, *Blood* **109**, 2597 (2007).
- 35 32. M. Chowdhury *et al.*, *Leukemia* **21**, 1116 (2007).
33. W. A. Dik *et al.*, *Leukemia* **19**, 1948 (2005).
34. M. Sawa *et al.*, *Int. J. Hematol.* **82**, 42-47 (2005).
35. J. Yang *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **104**, 10494 (2007).
36. G. D. van *et al.*, *Exp. Hematol.* **35**, 1538 (2007).
- 40 37. J. C. van Galen *et al.*, *J. Clin. Pathol.* **60**, 167 (2007).
38. R. Kuppers, U. Klein, M. L. Hansmann, K. Rajewsky, *N. Engl. J. Med.* **341**, 1520 (1999).
39. A. A. Alizadeh *et al.*, *Nature* **403**, 503 (2000).
40. C. P. Hans *et al.*, *Blood* **103**, 275 (2004).
41. W. P. de Boer, J. J. Oudejans, C. J. Meijer, J. Lankelma, *Bioinformatics.* **19**, 2000 (2003).
- 45 42. S. Bea *et al.*, *Cancer Res.* **61**, 2409 (2001).
43. G. V. Glinsky, O. Berezovska, A. B. Glinskii, *J. Clin. Invest* **115**, 1503-1521 (2005).
44. K. Mihara *et al.*, *Rinsho Ketsueki* **48**, 659 (2007).
45. J. B. Arnes, K. Collett, L. A. Akslen, *Histopathology* **52**, 370 (2008).
46. I. B. Engelsen *et al.*, *Br. J. Cancer* **98**, 1662 (2008).
- 50 47. V. Hayry *et al.*, *Acta Neuropathol.* (2008).
48. V. Hayry *et al.*, *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* (2008).
49. K. H. Huang, J. H. Liu, X. X. Li, L. B. Song, M. S. Zeng, *Nan. Fang Yi. Ke. Da. Xue. Xue. Bao.* **27**, 973 (2007).
50. E. M. Hurt, B. T. Kawasaki, G. J. Klarmann, S. B. Thomas, W. L. Farrar, *Br. J. Cancer* **98**, 756 (2008).
51. J. H. Liu *et al.*, *J. Surg. Oncol.* **97**, 267 (2008).
- 55 52. K. Mihara *et al.*, *Blood* **107**, 305 (2006).
53. L. B. Song *et al.*, *Cancer Res.* **66**, 6225 (2006).
54. H. Vekony *et al.*, *J. Clin. Pathol.* **61**, 744 (2008).
55. H. Wang *et al.*, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **134**, 535 (2008).
56. R. H. Breuer *et al.*, *Neoplasia.* **6**, 736 (2004).
- 60 57. S. Vonlanthen *et al.*, *Br. J. Cancer* **84**, 1372 (2001).
58. S. K. Li *et al.*, *J. Biol. Chem.* (2008).
59. W. J. Guo, S. Datta, V. Band, G. P. Dimri, *Mol. Biol. Cell* **18**, 536 (2007).
60. K. Nowak *et al.*, *Nucleic Acids Res.* **34**, 1745 (2006).
61. H. Cui *et al.*, *Am. J. Pathol.* **170**, 1370-1378 (2007).
- 65 62. G. P. Dimri *et al.*, *Cancer Res.* **62**, 4736 (2002).
63. M. K. Kang *et al.*, *Br. J. Cancer* **96**, 126 (2007).

64. J. H. Kim *et al.*, *Cancer Lett.* **203**, 217 (2004).
65. J. H. Kim *et al.*, *Breast* **13**, 383-388 (2004).
66. H. Koga *et al.*, *Oncogene* **18**, 3799 (1999).
67. N. Kozakowski, A. Soleiman, J. Pammer, *Pathol. Oncol. Res.* **14**, 9 (2008).
- 5 68. F. Zhang, L. Sui, T. Xin, *Exp. Oncol.* **30**, 70 (2008).
69. L. Liu, L. G. Andrews, T. O. Tollefsbol, *Oncogene* **25**, 4370-4375 (2006).
76. Park *et al.*, 2003, *Nature*. 423: 302-305.
77. Lessard *et al.*, 2003, *Nature* 423: 255-260.
78. Wiederschain *et al.*, 2007, *Mol Cell Biol.* 27 (13): 4968-4967.
- 10 79. Reinisch *et al.*, 2006, *Histol Histopathol.* 21: 1143-1149.
80. Breuer *et al.*, 2005, *Lung Cancer.* 48: 299-306.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una sal, hidrato, solvato, isómero geométrico, estereoisómero, racemato, enantiómero, diastereómero, tautómero o polimorfo del mismo seleccionado entre:
- 5 N-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina,
N-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina,
N-(2,6-dibromo-4-metilfenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina,
4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(2,4,6-tribromofenil)tiazol-2-amina,
N-(2,6-dibromo-4-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)tiazol-2-amina,
- 10 4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridina-3-il)-N-(2,6-dibromo-4-metoxifenil)tiazo-1-2-amina,
4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridina-3-il)-N-(2,6-dibromo-4-metilfenil)tiazol-2-amina,
4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridina-3-il)-N-(2,6-dicloro-4-metoxifenil)tiazo 1-2-amina,
4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridina-3-il)-N-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina,
4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-il)-N-(3-metoxifenil)pirimidin-2-amina,
- 15 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-yodofenil)tiazol-2-amina,
N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)tiazol-2-amina,
3-[[4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenol,
4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,
1-(4-[[4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etanona,
- 20 1-(4-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etanona,
3-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenol,
4-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenol,
N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
N-(2,6-diclorofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
- 25 N-(4-yodofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
N-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
N,N-dimetil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]benceno-1,4-diamina,
N-(4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
N,N-dimetil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,4-diamina,
- 30 N-(4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
N-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
N-(4-metoxifenil)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
N-(4-bromofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
- 35 N-(4-clorofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
N-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
N-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
N-(4-yodofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
- 40 N-[2,6-dibromo-4-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
1-(4-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etanona,
N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
N-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
N'-[4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
- 45 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
N-(4-bromofenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
1-(4-[[4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etanona,
N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-y l)-1,3-tiazol-2-amina,
- 50 N'-[4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
N-(4-clorofenil)-4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
N-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
N-(4-bromofenil)-4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
- 55 4-(2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
N'-[4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
N-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
- 60 4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina,
N'-[4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dietilbenceno-1,4-diamina,
4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
N-(4-bromofenil)-4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
N-(4-clorofenil)-4-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
- 65 4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
N-(4-bromofenil)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,

- N'-[4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
 N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(3,4-dimetoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 5 4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(4-etilfenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-[4-(propan-2-il)fenil]-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-etoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 10 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-etilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[4-(propan-2-il)fenil]-1,3-tiazol-2-amina,
 4-[[4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenol,
 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina,
 3-[2-(1,3-benzodioxol-5-ilamino)-1,3-tiazol-4-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-ol,
 15 N-(6-cloro-4-metoxifenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(4-[[4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)acetamida,
 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2,6-diclorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 1-(4-[[4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etanona,
 20 4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-bromofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-cloro-4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 25 4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 N'-[4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
 1-(4-[[4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etanona,
 4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-cloro-4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 30 4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(4-terc-butilfenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(4-clorofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
 N-(4-bromofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
 35 N-(4-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
 N-(4-etoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
 1-(4-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenil)etanona,
 N,N-dimetil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,3-diamina,
 N-(4-yodofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
 40 N-(4-yodofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
 N-(4-bromofenil)-5-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(4-yodofenil)-5-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
 N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
 45 N-(4-yodofenil)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
 N-(4-bromofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
 N-(3-bromofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
 N-(4-etoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
 N,N-dimetil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,4-diamina,
 50 N,N-dietil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,4-diamina,
 1-(4-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenil)etanona,
 N-(4-bromo-2-clorofenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-fenil-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[2,6-dibromo-4-(2-metoxietoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina,
 55 4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2,4,6-tribromofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2,4,6-triclorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 N,N,N'-trimetil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,4-diamina,
 N,N-dietil-N'-metil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,4-diamina,
 N-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
 60 N-(2-clorofenil)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
 N-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
 N-(4-etoxifenil)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
 N-(4-yodofenil)-N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
 4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 65 N'-[4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
 N-(2,6-dibromo-4-metoxifenil)-4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,

- N-(4-clorofenil)-4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(4-bromofenil)-4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 1-(4-[[4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etanona,
 5 N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 10 4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-il)-N-(4-yodofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 N'-[4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
 N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 1-(4-[[4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etanona,
 4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 15 N-(4-clorofenil)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(4-bromofenil)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(4-etoxifenil)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(4-terc-butilfenil)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(4-bromo-2-clorofenil)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 20 N-(2-fluorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
 1-(4-{metil[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)etanona,
 4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-2-amina,
 4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-2-amina,
 N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-2-amina,
 25 N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(4-etoxifenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(4-yodofenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 30 N,N-dimetil-N'-[4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]benceno-1,4-diamina,
 1-(4-[[4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etanona,
 N-(4-clorofenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(4-bromofenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(4-metoxifenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 35 N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 N,N-dimetil-N'-[4-(2-propilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]benceno-1,4-diamina,
 N-(4-bromofenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(4-yodofenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 40 N-(4-metoxifenil)-4-(2-propilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-fenil-4-(2-propilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(3-metoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-2-amina,
 3-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenol,
 45 4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(4-etilfenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 N,N-dietil-N'-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]benceno-1,4-diamina,
 N-(4-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)acetamida,
 N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1,3-tiazol-2-amina,
 50 ácido 4-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]amino]benzoico,
 N-(4-bromofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(3,4-diclorofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(4-clorofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(4-bromo-2-clorofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 55 4-[[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]benceno-1,2-diol,
 N-(3,4-dimetoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(2,4-difluorofenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(4-etoxifenil)-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(2-bromo-4-metilfenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 60 N'-[4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dietilbenceno-1,4-diamina,
 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(2-bromo-4-metoxifenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 3-[[4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenol,
 65 1-(3-[[4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etanona,
 N-(3-bromofenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,

- 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2,4-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(4-bromo-2-metilfenil)-4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 5 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(6,8-dicloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 N'-[4-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
 10 4-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(4-clorofenil)-4-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 15 N'-[4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
 4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-fenil-1,3-tiazol-2-amina,
 20 4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(8-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 25 4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 1-(3-{[4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etanona,
 N-(2,6-dibromofenil)-4-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(7-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 4-(7-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 30 N'-[4-(7-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
 4-(7-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina,
 1-(4-{[4-(7-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etanona,
 4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-2-amina,
 N-(3-clorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
 35 N-(2-clorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
 N-(4-fluorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
 N-(2,6-dibromo-4-metoxifenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
 1-(4-{[4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)etanona,
 N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
 40 N-(4-etoxifenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
 N,N-dietil-N'-[4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,4-diamina,
 N'-[4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
 N-(3-fluorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
 N-(3-bromofenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina,
 45 N-(2,6-dibromo-4-metoxifenil)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
 1-(4-{[4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)etanona,
 N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
 4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(3-metoxifenil)pirimidin-2-amina,
 4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-2-amina,
 50 N-(4-etoxifenil)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
 N,N-dietil-N'-[4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-il]benceno-1,4-diamina,
 N'-[4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,3-diamina,
 N'-[4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-il]-N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina,
 N-(2-fluorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
 55 N-(3-fluorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
 N-(4-fluorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
 N-(3-clorofenil)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina,
 N-(4-bromofenil)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina, y
 N-(4-bromofenil)-4-(2-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirimidin-2-amina.

60 2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal, hidrato, solvato, isómero geométrico, estereoisómero, racemato, enantiómero, diastereómero, tautómero o polimorfo del mismo en una mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

65 3. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal, hidrato, solvato, isómero geométrico, estereoisómero, racemato, enantiómero, diastereómero, tautómero o polimorfo del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer en un sujeto

que lo necesite.

4. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el tratamiento de cáncer en un sujeto que lo necesite comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal, hidrato, solvato, isómero geométrico, estereoisómero, racemato, enantiómero, diastereómero, tautómero o polimorfo del mismo al sujeto.
5. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal, hidrato, solvato, isómero geométrico, estereoisómero, racemato, enantiómero, diastereómero, tautómero o polimorfo del mismo inhibe la producción de células madre cancerosas.

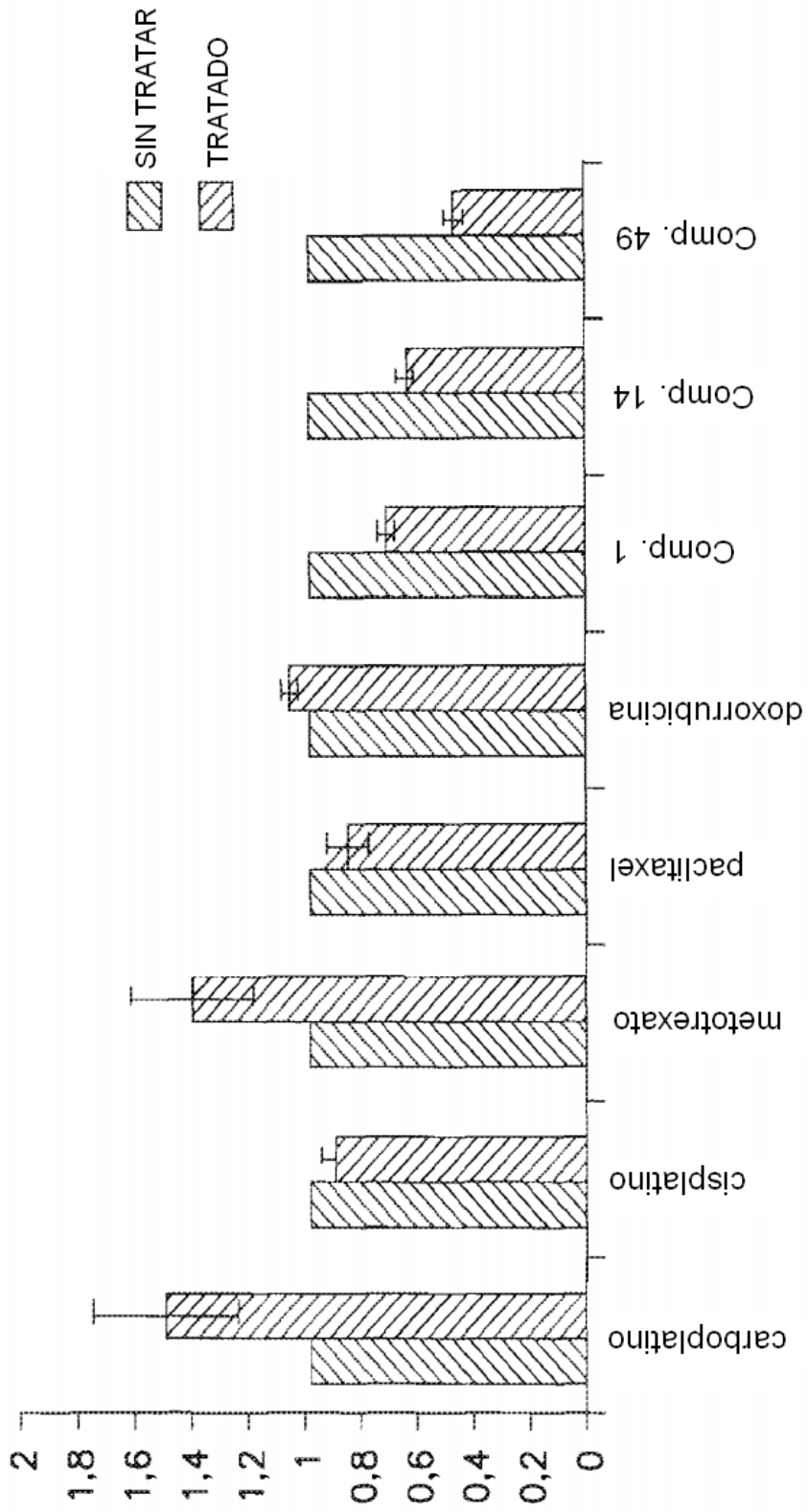


FIG.1

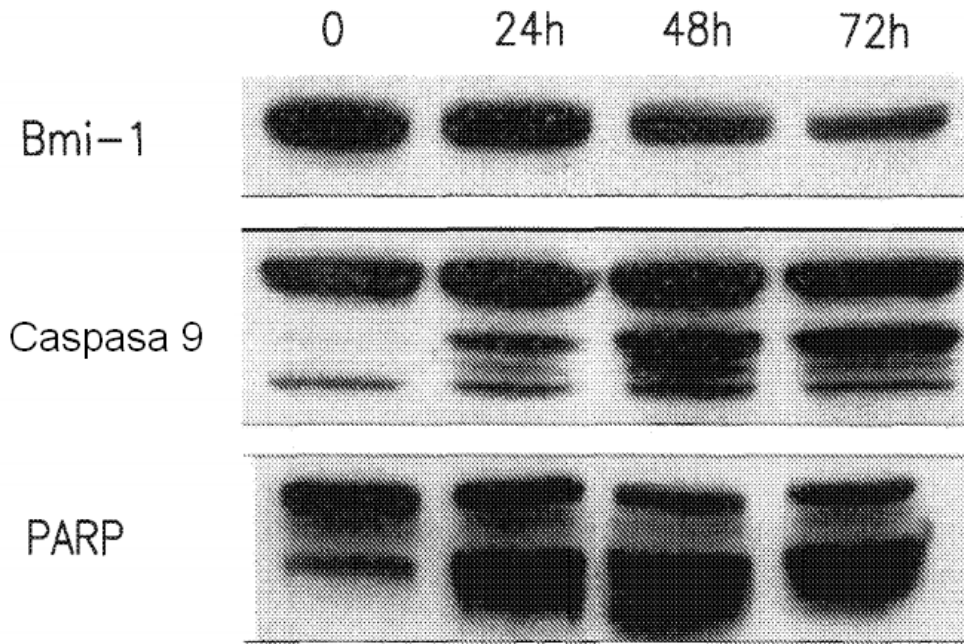


FIG.2

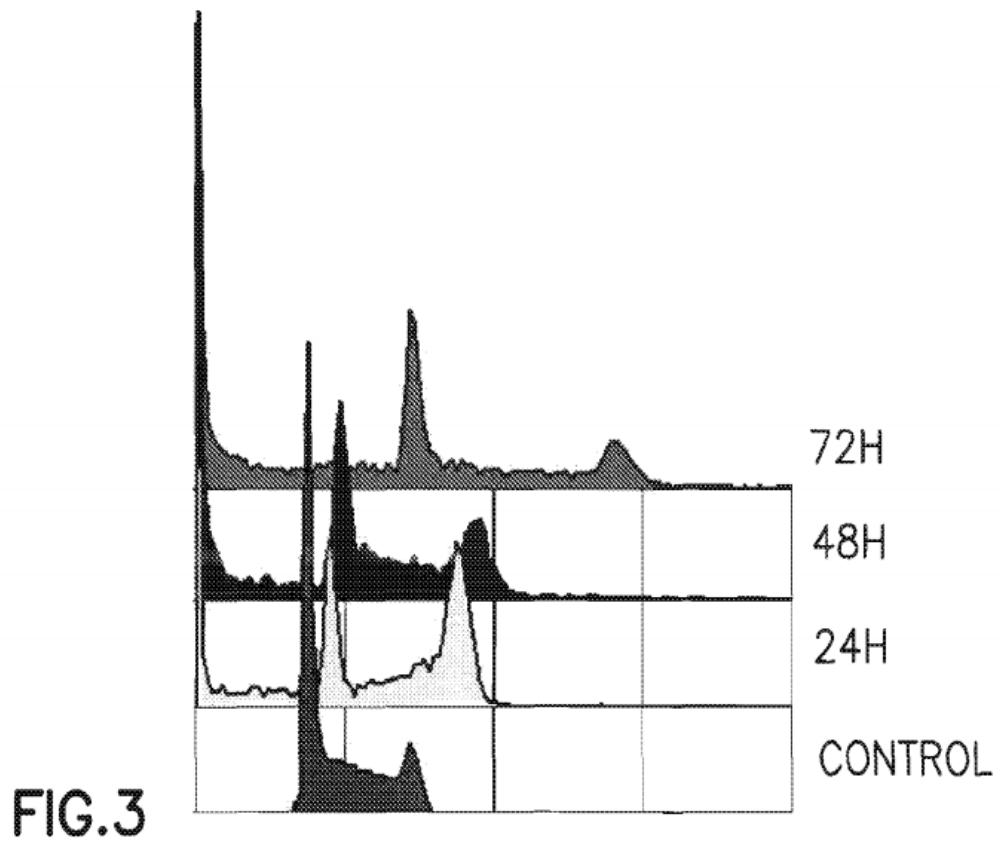


FIG.3