

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 452 349**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2008 E 08754590 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 2152700**

54 Título: **Inhibidores de CSF-1R, composiciones, y métodos de uso**

30 Prioridad:

21.05.2007 US 939303 P

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

01.04.2014

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**PFISTER, KEITH B.;
WAGMAN, ALLAN S.;
NG, SIMON;
SENDZIK, MARTIN;
SUTTON, JAMES y
WIESMANN, MARION**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 452 349 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de CSF-1R, composiciones, y métodos de uso

Antecedentes de la invención

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a los compuestos inhibidores de CSF-1R benzotiazol y benzoxazol 6-O-sustituídos, o las sales de estos farmacéuticamente aceptables. Esta invención también se refiere a las composiciones de los compuestos junto con los portadores farmacéuticamente aceptables. En otro aspecto, esta invención se refiere a los usos de los compuestos, ya sea solos o en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, en la profilaxis o el tratamiento del cáncer.

10 Estado de la Técnica

CSF-1R es el receptor para M-CSF (factor estimulante de colonias de macrófagos, también llamado CSF-1) y media los efectos biológicos de esta citoquina (Sherr 1985). La clonación del receptor del factor estimulante de colonias-1 (también denominado c-fms) fue descrita por primera vez en Roussel et al., Nature 325:549-552 (1987). En esta publicación, se demostró que CSF-1R tenía potencial de transformación dependiente de los cambios en la cola C-terminal de la proteína que incluye la pérdida de la fosforilación de la tirosina 969 inhibidora que une Cbl y regula así la inhibición de la expresión del receptor (Lee 1999).

CSF-1R es un receptor transmembrana con actividad tirosina quinasa (RTK) de una sola cadena y un miembro de la familia de la inmunoglobulina (Ig), motivo que contiene RTKs caracterizado por dominios Ig repetidos en la porción extracelular del receptor. El dominio de proteína tirosina quinasa intracelular se interrumpe por un dominio de inserto único que también está presente en los otros miembros de la familia de RTK clase III relacionados que incluyen los receptores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), receptor del factor de crecimiento de la célula madre (c-Kit) y receptor de la citoquina similar a fms (FLT3). A pesar de la homología estructural entre esta familia de receptores del factor de crecimiento, tienen distintas funciones específicas de tejido. CSF-1R se expresa principalmente en las células de linaje monocítico y en el tracto reproductivo femenino y la placenta. Además la expresión de CSF-1R se ha reportado en las células de Langerhans en la piel, un subconjunto de células del músculo liso (Inaba 1992), células B (Baker 1993) y la microglía (Sawada 1990).

Los principales efectos biológicos de la señalización de CSF-1R son la diferenciación, proliferación, migración, y supervivencia de los osteoclastos y macrófagos precursores a partir del linaje de monocitos. La activación de CSF-1R se media por su único ligando, M-CSF. El enlace de M-CSF con CSF-1R induce la formación de homodímeros y la activación de la quinasa mediante la fosforilación de la tirosina (Stanley 1997). Además la señalización está mediada por la subunidad p85 de PI3K y Grb2 que conecta con las vías PI3K/AKT y Ras/MAPK, respectivamente. Estas dos importantes vías de señalización pueden regular la proliferación, supervivencia y apoptosis. Otras moléculas de señalización que unen el dominio intracelular fosforilado de CSF-1R incluyen STAT1, STAT3, PLC γ , y Cbl (Bourette 2000).

35 La señalización de CSF-1R tiene un papel fisiológico en respuestas inmunes, en la remodelación ósea y en el sistema reproductor. Los animales de genes desactivados por su M-CSF-1 (ratón op/op; Pollard 1996) o CSF-1R (Dai 2002) han demostrado que tienen fenotipos osteopetróticos, hematopoyéticos, macrófagos de tejido, y reproductivos consistentes con un papel de CSF-1R en los tipos de células respectivos.

El éxito reciente de Herceptin® y Avastin® ha puesto de manifiesto la importancia en el desarrollo de terapias dirigidas a un objetivo biológico específico. Estos fármacos pueden minimizar los eventos adversos, tienen una mayor previsibilidad, dar una mayor flexibilidad a los médicos en sus tratamientos, y proveer a los investigadores con una mejor comprensión de un objetivo particular. Adicionalmente, la terapia dirigida puede permitir el tratamiento de múltiples indicaciones afectadas por la misma ruta de señalización con menores toxicidades y potencialmente más fáciles de manejar. (*BioCentury*, V. 14(10) Feb, 2006). La inhibición de una quinasa individual, tal como CSF-1R, que se integra con una ruta asociada con el cáncer u otras enfermedades, adicionalmente puede modular efectivamente las quinasas en dirección 3', afectando así la ruta total. Sin embargo, los sitios activos de 491 dominios de la proteína quinasa humana se conservan altamente, lo que hace el diseño de inhibidores selectivos un desafío formidable (Cohen 2005). Por consiguiente, existe una necesidad de inhibidores selectivos de quinasa, tales como los inhibidores selectivos de CSF-1R.

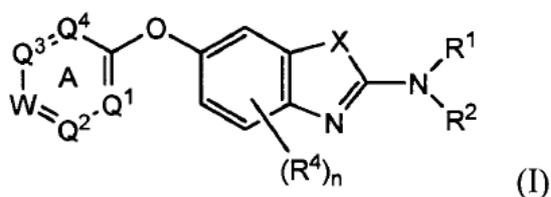
50 WO2005037273 revela los benzazoles sustituidos y su uso como inhibidores de Raf quinasa. WO2005073224 revela ciertos compuestos químicos y su uso para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades, tales como enfermedades mediadas por HGF.

EP1674466 revela los análogos 2,5- y 2,6-disustituidos benzazol y su uso como inhibidores de la proteína quinasa.

Resumen de la invención

5 Existe la necesidad continua de compuestos que inhiban la proliferación celular, inhiban el cultivo de tumores, traten el cáncer, modulen la detención del ciclo celular, y/o específicamente inhiban las moléculas tales como CSF-1R, y de las formulaciones farmacéuticas y medicamentos que contienen tales compuestos. También existe una necesidad de compuestos inhibidores selectivos de CSF-1R. También existe una necesidad de métodos de administración de tales compuestos, las formulaciones farmacéuticas, y los medicamentos para pacientes o sujetos necesitados de los mismos.

10 En algunas modalidades, la presente invención se dirige a los compuestos que tienen la Fórmula (I) o las sales de estos farmacéuticamente aceptables y las composiciones relacionadas de los mismos

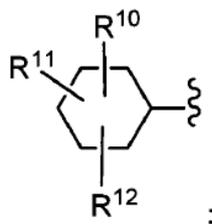


en donde:

X es O, S o S(O);

15 A es un anillo de seis miembros donde W es C-R³ o N, cada uno de Q¹, Q², Q³ y Q⁴ es independientemente C-R³ o N, a condición de que al menos uno de Q¹, Q², Q³ y Q⁴ sea N y al menos tres de Q¹, Q², Q³, Q⁴ y W sean N;

R¹ es L-R^{1b} en donde L es un enlace covalente o alquileo, y R^{1b} es



20 R¹⁰, R¹¹, y R¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido; o R¹¹ se toma junto con R¹² para formar un grupo seleccionado del grupo que consiste de arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

25 R² es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido; cada R³ es independientemente hidrógeno o R^{3a}, donde cada R^{3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, carbonitrilo, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, amino, amino sustituido, acilo, acilamino, alcoxi, alcoxi sustituido, carboxilo, carboxil éster, sulfonilo sustituido, aminosulfonilo, y aminocarbonilo; o dos grupos R^{3a} sobre dos átomos de carbono contiguos se toman junto con los átomos de carbono unidos a este para formar un grupo seleccionado de arilo, arilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

30 cada R⁴ es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, o halo; y

n es 0, 1, o 2;

en donde el término “heteroarilo” hace referencia a un grupo aromático de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo;

- 5 y en donde el término “heterociclilo” o “heterocíclico” hace referencia a un grupo saturado, parcialmente saturado o insaturado, pero no aromático, que tiene un anillo único o múltiples anillos condensados, de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, azufre u oxígeno dentro del anillo en donde, en sistemas de anillo fusionados, uno o más de los anillos puede ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo a condición de que el punto de unión sea a través del anillo no aromático.

Adicionalmente, estas y otras modalidades de la invención se describen a continuación en la Descripción Detallada.

Descripción detallada

- 10 A lo largo de esta aplicación, el texto hace referencia a varias modalidades que se relacionan con los compuestos, las composiciones, y los métodos. Las diferentes modalidades descritas están destinadas a proporcionar una variedad de ejemplos ilustrativos y no deben interpretarse como descripciones de especies alternativas. Más bien debe tenerse en cuenta que las descripciones de diversas modalidades proporcionadas en este documento pueden ser de alcance superpuesto. Las modalidades discutidas en este documento son solamente ilustrativas y no tienen la intención de limitar el alcance de la presente invención.
- 15

Definiciones

A menos que se defina específicamente de otra manera, los términos utilizados en este documento se definen a continuación.

- 20 El “alquilo” hace referencia a grupos hidrocarbilo alifático saturados monovalentes que tienen de 1 a 10 átomos de carbono y preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. El “alquilo C_{x-y}” hace referencia a grupos alquilo que tienen de x a y carbonos. Este término incluye, a modo de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales y ramificados tales como metilo (CH₃-), etilo (CH₃CH₂-), *n*-propilo (CH₃CH₂CH₂-), isopropilo ((CH₃)₂CH-), *n*-butilo (CH₃CH₂CH₂CH₂-), isobutilo ((CH₃)₂CHCH₂-), *sec*-butilo ((CH₃)(CH₃CH₂)CH-), *t*-butilo ((CH₃)₃C-), *n*-pentilo (CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-), y neopentilo ((CH₃)₃CCH₂-).

- 25 El “alquilo sustituido” hace referencia a un grupo alquilo que tiene de 1 a 5, preferiblemente 1 a 3, o más preferiblemente 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, azido, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cianato, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloalqueniloxi, cicloalqueniloxi sustituido, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, hidrazino, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, heterociclitio, heterociclitio sustituido, nitro, espirocicloalquilideno, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiocianato, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido, en donde dichos sustituyentes se definen en este documento.
- 30
- 35

- El “alquilideno” o “alquilenio” hace referencia a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados divalentes que tienen de 1 a 10 átomos de carbono y preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. El “alquilenio C_{x-y}” hace referencia a los grupos alquilenio que tiene de x a y carbonos. Los grupos alquilideno y alquilenio incluyen grupos hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada.
- 40

- El “alquilideno sustituido” o “alquilenio sustituido” hace referencia a un grupo alquilideno que tiene de 1 a 5, preferiblemente 1 a 3, o más preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, azido, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cianato, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloalqueniloxi, cicloalqueniloxi sustituido, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, hidrazino, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, heterociclitio, heterociclitio sustituido, nitro, oxo, tiona, espirocicloalquilideno, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiocianato, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido, en donde dichos sustituyentes se definen en este documento.
- 45
- 50

“Alcoxi” hace referencia al grupo -O-alquilo en donde alquilo se define en este documento. Alcoxi incluye, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *t*-butoxi, *sec*-butoxi, y *n*-pentoxi.

“Alcoxi sustituido” hace referencia al grupo -O-(alquilo sustituido) en donde alquilo sustituido se define en este documento.

5 “Acilo” hace referencia a los grupos H-C(O)-, alquilo-C(O)-, alquilo-C(O)- sustituido, alqueno-C(O)-, alqueno-C(O)- sustituido, alquino-C(O)-, alquino-C(O)- sustituido, cicloalquilo-C(O)-, cicloalquilo-C(O)- sustituido, cicloalqueno-C(O)-, cicloalqueno-C(O)- sustituido, arilo-C(O)-, arilo-C(O)- sustituido, hidrazino-C(O)- sustituido, heteroarilo-C(O)-, heteroarilo-C(O)- sustituido, heterocíclico-C(O)-, y heterocíclico -C(O)- sustituido, en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en este documento. Acilo incluye el grupo “acetilo” CH₃C(O)-.

15 “Acilamino” hace referencia a los grupos -NR²⁰C(O)alquilo, alquilo -NR²⁰C(O) sustituido, -NR²⁰C(O)cicloalquilo, -cicloalquilo -NR²⁰C(O) sustituido, -NR²⁰C(O)cicloalqueno, -NR²⁰C(O)cicloalqueno sustituido, -NR²⁰C(O)alqueno, -NR²⁰C(O) alqueno sustituido, -NR²⁰C(O)alquino, -NR²⁰C(O)alquino sustituido, -NR²⁰C(O)arilo, -NR²⁰C(O)arilo sustituido, -NR²⁰C(O)heteroarilo, -NR²⁰C(O)heteroarilo sustituido, -NR²⁰C(O)heterocíclico, y -NR²⁰C(O)heterocíclico sustituido en donde R²⁰ es hidrógeno o alquilo y en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en este documento.

20 “Aciloxi” hace referencia a los grupos alquilo-C(O)O-, alquilo-C(O)O- sustituido, alqueno-C(O)O-, alqueno-C(O)O- sustituido, alquino-C(O)O-, alquino-C(O)O- sustituido, arilo-C(O)O-, arilo-C(O)O- sustituido, cicloalquilo-C(O)O-, cicloalquilo-C(O)O- sustituido, cicloalqueno-C(O)O-, cicloalqueno-C(O)O- sustituido, heteroarilo-C(O)O-, heteroarilo -C(O)O- sustituido, heterocíclico-C(O)O-, y heterocíclico -C(O)O- sustituido en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en este documento.

“Amino” hace referencia al grupo -NH₂.

30 “Amino sustituido” hace referencia al grupo -NR²¹R²² donde R²¹ y R²² se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-alqueno, -SO₂-alqueno sustituido, -SO₂-cicloalquilo, -SO₂-cicloalquilo sustituido, -SO₂-cicloalqueno, -SO₂- cicloalqueno sustituido, -SO₂-arilo, -SO₂-arilo sustituido, -SO₂-heteroarilo, -SO₂-heteroarilo sustituido, -SO₂-heterocíclico, y -SO₂-heterocíclico sustituido y en donde R²¹ y R²² se unen opcionalmente, junto con el nitrógeno unido a este para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, a condición de que R²¹ y R²² ambos no sean hidrógeno, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en este documento. Cuando R²¹ es hidrógeno y R²² es alquilo, el grupo amino sustituido en este documento algunas veces denominado como alquilamino. Cuando R²¹ y R²² son alquilo, el grupo amino sustituido en este documento algunas veces denominado como dialquilamino. Cuando se refiere a un amino mono-sustituido, se entiende que cualquiera de R²¹ o R²² sea hidrógeno pero no ambos. Cuando se refiere a un amino disustituido, se entiende que ninguno de los dos R²¹ y R²² son hidrógeno.

“Hidroxiamino” hace referencia al grupo -NHOH.

“Alcoxi-amino” hace referencia al grupo -NHO-alquilo en donde alquilo se define en este documento.

45 “Aminocarbonilo” hace referencia al grupo -C(O)NR²³R²⁴, donde R²³ y R²⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, y acilamino, y donde R²³ y R²⁴ se unen opcionalmente junto con el nitrógeno unido a estos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en este documento.

sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido y donde R^{23} y R^{24} se unen opcionalmente junto con el nitrógeno unido a estos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en este documento.

“Arilo” o “Ar” hace referencia a un grupo carbocíclico aromático monovalente de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un anillo único (*por ejemplo*, fenilo) o múltiples anillos condensados (*por ejemplo*, naftilo o antrilo) anillos condensados que puede o no ser aromático (*por ejemplo*, 2-benzoxazolinona, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-7-il, y similares) a condición de que el punto de unión está en un átomo de carbono aromático. Los grupos arilo incluyen fenilo y naftilo.

“Arilo sustituido” hace referencia a grupos arilo que son sustituidos con 1 a 5, preferiblemente 1 a 3, o más preferiblemente 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, azido, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cianato, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloalqueniloxi, cicloalqueniloxi sustituido, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, hidroxilamino, alcoxiamino, hidrazino, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterociciloxi, heterociciloxi sustituido, heterociciltio, heterociciltio sustituido, nitro, SO_3H , sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiocianato, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido, en donde dichos sustituyentes se definen en este documento.

“Ariloxi” hace referencia al grupo -O-arilo, donde arilo es como se define en este documento, que incluye, a modo de ejemplo, fenoxi y naftoxi.

“Ariloxi sustituido” hace referencia al grupo -O-(arilo sustituido), donde arilo sustituido es como se define en este documento.

“Ariltio” hace referencia al grupo -S-arilo, donde arilo es como se define en este documento.

“Ariltio sustituido” hace referencia al grupo -S-(arilo sustituido), donde arilo sustituido es como se define en este documento.

“Alquenilo” hace referencia a grupos alquenilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y preferiblemente de 1 a 2 sitios de insaturación del vinilo ($>C=C<$). Tales grupos se ilustran, por ejemplo, por vinilo, alilo, y but-3-en-il.

“Alquenilo sustituido” hace referencia a grupos alquenilo que tienen de 1 a 3 sustituyentes, y preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste de alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloalqueniloxi, cicloalqueniloxi sustituido, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterociciloxi, heterociciloxi sustituido, heterociciltio, heterociciltio sustituido, nitro, SO_3H , sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido, en donde dichos sustituyentes se definen en este documento y con la condición de que cualquier sustitución hidroxilo o tiol no se una a un átomo de carbono vinilo (insaturado).

“Alquinilo” hace referencia a grupos hidrocarbilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y preferiblemente de 2 a 3 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y preferiblemente de 1 a 2 sitios de insaturación acetilénica (-CC-).

“Alquinilo sustituido” hace referencia a grupos alquinilo que tienen de 1 a 3 sustituyentes, y preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste de alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo

“Cicloalqueno” hace referencia a grupos alquilo cíclicos no aromáticos de 4 a 10 átomos de carbono que tienen anillos cíclicos únicos o múltiples y que tienen al menos una insaturación en el anillo $>C=C<$ y preferiblemente de 1 a 2 sitios de insaturación anillo $>C=C<$. “Cicloalqueno C_{x-y} ” hace referencia a grupos cicloalqueno que tienen de x a y carbonos.

- 5 “Cicloalquilo sustituido” y “cicloalqueno sustituido” hace referencia a un grupo cicloalquilo o cicloalqueno que tiene de 1 a 5 o preferiblemente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, tiona, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, azido, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cianato, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, hidroxilamino, alcoxilamino, hidrazino, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterocíclicilo, heterocíclicilo sustituido, heterocíclicilo, heterocíclicilo sustituido, heterocíclicilo, heterocíclicilo sustituido, nitro, SO_3H , sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiocianato, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido, en donde dichos sustituyentes se definen en este documento.

“Cicloalquilo” hace referencia a -O-cicloalquilo.

“Cicloalquilo sustituido” hace referencia a -O-(cicloalquilo sustituido).

- 20 “Cicloalquiltio” hace referencia a -S-cicloalquilo.

“Cicloalquiltio sustituido” hace referencia a -S-(cicloalquilo sustituido).

“Cicloalqueno” hace referencia a -O-cicloalqueno.

“Cicloalqueno sustituido” hace referencia a -O-(cicloalqueno sustituido).

“Cicloalqueno” hace referencia a -S-cicloalqueno.

- 25 “Cicloalqueno sustituido” hace referencia a -S-(cicloalqueno sustituido).

“Guanidino” hace referencia al grupo $-NHC(=NH)NH_2$.

- 30 “Guanidino sustituido” hace referencia a $-NR^{29}C(=NR^{29})N(R^{29})_2$ donde cada R^{29} se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y dos grupos R^{29} unidos a un átomo de nitrógeno guanidino común se unen opcionalmente junto con el nitrógeno unido a estos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, a condición de que al menos un R^{29} no es hidrógeno, y en donde dichos sustituyentes son como se definen en este documento.

“Halo” o “halógeno” hace referencia a flúor, cloro, bromo y yodo.

“Haloalquilo” hace referencia a la sustitución de grupos alquilo con 1 a 5 o preferiblemente de 1 a 3 grupos halo.

- 35 “Haloalcoxi” hace referencia a la sustitución de grupos alcoxi con 1 a 5 o preferiblemente de 1 a 3 grupos halo.

“Hidroxilo” o “hidroxilo” hace referencia al grupo -OH.

- 40 “Heteroarilo” hace referencia a un grupo aromático de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo. Tales grupos heteroarilo pueden tener un anillo único (por ejemplo, piridinilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizínilo o benzotienilo), en donde los anillos condensados pueden o no ser aromáticos y/o contener un heteroátomo a condición de que el punto de unión sea a través de un átomo del grupo heteroarilo aromático. En una modalidad, el o los átomos del anillo de nitrógeno y/o el azufre del grupo heteroarilo opcionalmente se oxidan para proveer las N-fracciones óxido ($N \rightarrow O$), sulfínilo, o sulfonilo. Los heteroarilos incluyen piridinilo, pirrolilo, indolilo, tiofenilo, y furanilo.

- 45 “Heteroarilo sustituido” hace referencia a grupos heteroarilo que son sustituidos con de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, o más preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste del mismo grupo de sustituyentes definidos para el arilo sustituido.

“Heteroariloxi” hace referencia a -O-heteroarilo.

“Heteroariloxi sustituido” hace referencia al grupo -O-(heteroarilo sustituido).

“Heteroariltio” hace referencia al grupo -S-heteroarilo.

“heteroariltio sustituido” hace referencia al grupo -S-(heteroarilo sustituido).

- 5 “Heterociclo” o “heterocíclico” o “heterocicloalquilo” o “heterociclilo” hace referencia a un grupo saturado, parcialmente saturado, o insaturado (pero no aromático) que tiene un anillo único o múltiples anillos condensados, incluyendo sistemas de anillos espirocíclicos en puente fusionados, de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, azufre u oxígeno dentro del anillo en donde, en los sistemas de anillo fusionados, uno o más de los anillos pueden ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo a condición de que el punto de unión sea a través del anillo no aromático. En una modalidad, el o los átomos de nitrógeno y/o azufre del grupo heterocíclico opcionalmente se oxidan para proveer las fracciones N-óxido, sulfínilo, sulfonilo.

10 “Heterocíclico sustituido” o “sustituido heterocicloalquilo” o “heterociclilo sustituido” se refieren a grupos heterociclilo que se sustituyen con de 1 a 5 o preferiblemente de 1 a 3 de los mismos sustituyentes como se define para el cicloalquilo sustituido.

- 15 “Heterociciloxi” hace referencia al grupo -O-Heterocicilil.

“Heterociciloxi sustituido” hace referencia al grupo -O-(Heterocicilil sustituido).

“Heterociciltio” hace referencia al grupo -S-Heterocicilil.

“Heterociciltio sustituido” hace referencia al grupo -S-(Heterocicilil sustituido).

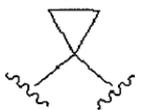
- 20 Ejemplos de heterociclo y heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinilo, tiomorfolinilo (también denominado como tiamorfolinilo), 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidina, y tetrahidrofurano.

25 “Nitro” hace referencia al grupo -NO₂.

“Oxo” hace referencia al átomo (=O).

“Óxido” hace referencia a los productos que resultan de la oxidación de uno o más heteroátomos. Ejemplos incluyen N-óxidos, sulfóxidos, y sulfonas.

- 30 “Espirociclilo” hace referencia a grupos cíclicos divalentes de 3 a 10 átomos de carbono que tienen un anillo cicloalquilo o heterociclilo con una unión espiro (la unión formada por un átomo único el cual es el único miembro común de los anillos) como se ilustra mediante la siguiente estructura:



- 35 “Espirocicloalquilo” o “espirocicloalquilideno” hace referencia a grupos cíclicos divalentes que tienen un anillo cicloalquilo con una unión espiro, como se describe para espirociclilo.

“Sulfonilo” hace referencia al grupo divalente -S(O)₂-.

- 40 “Sulfonilo sustituido” hace referencia al grupo -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-alquenilo, -SO₂-alquenilo sustituido, -SO₂-cicloalquilo, -SO₂-cicloalquilo sustituido, -SO₂-cicloalquenilo, -SO₂-cicloalquenilo sustituido, -SO₂-arilo, -SO₂-arilo sustituido, -SO₂-heteroarilo, -SO₂-heteroarilo sustituido, -SO₂-heterocíclico, -SO₂-heterocíclico sustituido, en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo,

heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en este documento. Sulfonilo sustituido incluye grupos tales como metil-SO₂-, fenil-SO₂-, y 4-metilfenil-SO₂-.

5 “Sulfonilo” hace referencia al grupo -OSO₂-alquilo, -OSO₂-alquilo sustituido, -OSO₂-alqueno, -OSO₂-alqueno sustituido, -OSO₂-cicloalquilo, -OSO₂-cicloalquilo sustituido, -OSO₂-cicloalqueno, -OSO₂-cicloalqueno sustituido, -OSO₂-arilo, -OSO₂-arilo sustituido, -OSO₂-heteroarilo, -OSO₂-heteroarilo sustituido, -OSO₂-heterocíclico, -OSO₂-heterocíclico sustituido, en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en este documento.

10 “Tioacilo” hace referencia a los grupos H-C(S)-, alquilo-C(S)-, alquilo sustituido-C(S)-, alqueno-C(S)-, alqueno sustituido-C(S)-, alquino-C(S)-, alquino sustituido-C(S)-, cicloalquilo-C(S)-, cicloalquilo sustituido-C(S)-, cicloalqueno-C(S)-, cicloalqueno sustituido-C(S)-, arilo-C(S)-, arilo sustituido-C(S)-, heteroarilo-C(S)-, heteroarilo sustituido-C(S)-, heterocíclico-C(S)-, y heterocíclico sustituido-C(S)-, en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en este documento.

15 “Tiol” hace referencia al grupo -SH.

“Alquilitio” hace referencia al grupo -S-alquilo en donde alquilo es como se define en este documento.

“Alquilitio sustituido” hace referencia al grupo -S-(alquilo sustituido) en donde alquilo sustituido es como se define en este documento.

20 “Tiocarbonilo” hace referencia al grupo divalente -C(S)- al cual es equivalente a -C(=S)-.

“Tiona” hace referencia al átomo (=S).

“Tiocianato” hace referencia al grupo -SCN.

25 “Compuesto” y “compuestos” como se utilizan en este documento hacen referencia a un compuesto abarcado por la fórmula genérica revelada en este documento, cualquier subgénero de las fórmulas genéricas, y cualquiera de los compuestos específicos dentro de la fórmula genérica y subgenérica, incluyendo el óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo. El término además incluye los estereoisómeros y tautómeros del compuesto o los compuestos.

30 “Solvato” o “solvatos” de un compuesto se refieren a aquellos compuestos, donde los compuestos son como se definen anteriormente, que están unidos a una cantidad estequiométrica o no-estequiométrica de un solvente. Los solvatos incluyen solvatos del óxido, éster, profármaco, o sal farmacéuticamente aceptable de las reveladas fórmulas genérica y subgenérica. Los solventes preferidos son volátiles, no-tóxicos, y/o aceptables para la administración a humanos en cantidades traza. Los solvatos apropiados incluyen agua.

“Estereoisómero” o “estereoisómeros” se refiere a los compuestos que difieren en la quiralidad de uno o más estereocentros. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros.

35 “Tautómero” se refiere a formas alternas de un compuesto que difiere en la posición de un protón, tales como tautómeros enol-ceto y imina-enamina, o las formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen un átomo del anillo unidos a ambas una fracción -NH- del anillo y una fracción =N- del anillo tales como pirazoles, imidazoles, benzimidazoles, triazoles, y tetrazoles.

40 “Profármaco” hace referencia a cualquier derivado de un compuesto de las modalidades que es capaz de proporcionar directa o indirectamente un compuesto de las modalidades o un metabolito activo o residuo de este cuando se administra a un sujeto. Los profármacos y derivados favorecidos son aquellos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de las modalidades cuando tales compuestos se administran a un sujeto (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado por vía oral sea absorbido más fácilmente en la sangre) o que mejore la administración del compuesto original a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o sistema linfático) relativo a la especie original. Los profármacos incluyen formas éster de los compuestos de la invención. Ejemplos de profármacos éster incluyen derivados formiato, acetato, propionato, butirato, acrilato, y etilsuccinato. Una visión general de los profármacos se provee en T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, las cuales se incorporan en este documento como referencia.

50

5 “Sal farmacéuticamente aceptable” hace referencia a las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluyen, solo a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, y tetraalquilamonio, y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánico o inorgánico, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, y oxalato. La sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto hace referencia a las sales farmacéuticamente aceptables incluyendo sales del óxido, éster, o profármaco de las fórmulas genérica y subgenérica reveladas.

“Paciente” hace referencia a mamíferos e incluye mamíferos humanos y no-humanos.

10 “Tratar” o “tratamiento” de una enfermedad en un paciente hace referencia a 1) la prevención de que se produzca una enfermedad en un paciente que está predispuesto o no muestra aún los síntomas de la enfermedad; 2) inhibición de la enfermedad o detención de su desarrollo; o 3) mejora o producción de la regresión de la enfermedad.

15 Referencia a la inhibición “selectiva”, hace referencia a un compuesto, composición, o quimiotipo que inhibe preferencialmente un objetivo particular o clase de objetivos. Referencia a “inhibición selectiva de CSF-1R” indica la inhibición preferencial de CSF-1R y opcionalmente como receptores quinasa tales como PDGFR. En algunas modalidades, la inhibición selectiva de CSF-1R hace referencia a la inhibición preferencial de CSF-1R sobre Raf quinasa. La inhibición “selectiva”, “dirigida”, “específica”, o “preferencial” no tiene la intención de significar ausencia completa de la actividad inhibidora con respecto a las otras quinastas o receptores.

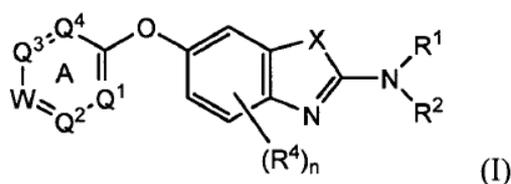
20 “Inhibidor de CSF-1R” hace referencia a un compuesto que puede inhibir CSF-1R. Preferiblemente, un inhibidor de CSF-1R es selectivo de CSF-1R sobre otros objetivos. En una modalidad, un inhibidor de CSF-1R tiene una inhibición selectiva de CSF-1R sobre Raf quinasa. En otra modalidad, tal inhibición selectiva hace referencia a al menos un preferencia de enlace 2:1 de un compuesto de esta invención con CSF-1R en relación con Raf quinasa. En incluso otras modalidades la preferencia de enlace es al menos 5:1. En incluso otras modalidades la preferencia de enlace es al menos 10:1.

25 A menos que se indique de lo contrario, la nomenclatura de los sustituyentes que no se definen de forma explícita en este documento se logran nombrando la porción terminal de la funcionalidad seguido por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente “arilalquiloxicarbonilo” hace referencia al grupo (arilo)-(alquilo)-O-C(O)-.

30 Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, los polímeros se lograron definiendo los sustituyentes con otros sustituyentes para ellos mismos (por ejemplo, arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como un sustituyente que es sustituido por sí mismo con un grupo arilo sustituido, el cual además es sustituido por un grupo arilo sustituido etc.) no están destinados para la inclusión en este documento. En tales casos, el número máximo de tales sustituciones es de tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de los grupos arilo sustituidos con dos otros grupos arilo sustituidos se limitan a -arilo sustituido-(arilo sustituido)-arilo sustituido.

35 Del mismo modo, se entiende que las definiciones anteriores no tienen la intención de incluir patrones de sustitución no permisibles (por ejemplo, metilo sustituido con grupos 5 fluoro). Tales patrones de sustitución no permisibles son bien conocidos por el experto en la técnica.

En algunas modalidades, la presente invención provee los compuestos de Fórmula (I):



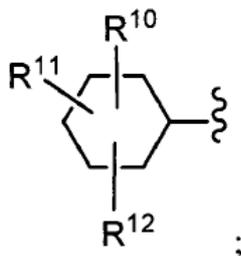
o una sal de este farmacéuticamente aceptable,

40 en donde:

X es O, S o S(O);

A es un anillo de seis miembros dónde W es C-R³ o N, cada uno de Q¹, Q², Q³ y Q⁴ es independientemente C-R³ o N, a condición de que al menos uno de Q¹, Q², Q³ y Q⁴ sea N y al menos tres de Q¹, Q², Q³, Q⁴ y W sean N;

R¹ es L-R^{1b} en donde L es un enlace covalente o alquileo, y R^{1b} es



5 R¹⁰, R¹¹, y R¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido; o R¹¹ se toma junto con R¹² para formar un grupo seleccionado del grupo que consiste de arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

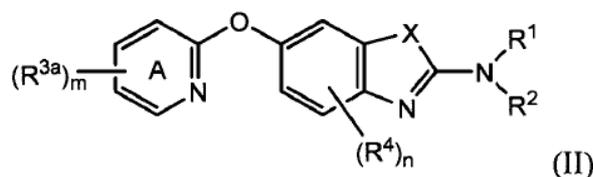
10 R² es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido; cada R³ es independientemente hidrógeno o R^{3a}, donde cada R^{3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, carbonitrilo, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, amino, amino sustituido, acilo, acilamino, alcoxi, alcoxi sustituido, carboxilo, carboxil éster, sulfonilo sustituido, aminosulfonilo, y aminocarbonilo; o dos grupos R^{3a} sobre dos átomos de carbono contiguos se toman junto con los átomos de carbono unidos a este para formar un grupo seleccionado de arilo, arilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

15 cada R⁴ es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, o halo; y n es 0, 1, o 2;

20 en donde el término "heteroarilo" hace referencia a un grupo aromático de 1 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo;

25 y en donde el término "heterociclilo" o "heterocíclico" hace referencia a un grupo saturado, parcialmente saturado o insaturado, pero no aromático, que tiene un anillo único o múltiples anillos condensados, de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, azufre u oxígeno dentro del anillo en donde, en los sistemas de anillo fusionados, uno o más de los anillos puede ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo a condición de que el punto de unión sea a través del anillo no aromático.

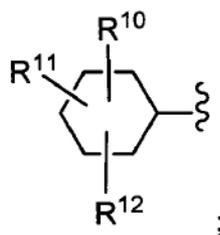
En algunas modalidades, la invención provee un compuesto de Fórmula (II):



o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde:

X es O, S o S(O);

30 R¹ es L-R^{1b} en donde L es un enlace covalente o alquileo, y R^{1b} es



5 R¹⁰, R¹¹, y R¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido; o R¹¹ se toma junto con R¹² para formar un grupo seleccionado del grupo que consiste de arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

R² es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido;

10 cada R^{3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, nitro, hidroxiamino, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, carbonitrilo, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, amino, amino sustituido, acilo, acilamino, alcoxi, alcoxi sustituido, carboxilo, carboxil éster, sulfonilo sustituido, aminosulfonilo, y aminocarbonilo; o dos grupos R^{3a} sobre dos átomos de carbono contiguos se toman junto con los átomos de carbono unidos a este para formar un grupo seleccionado de arilo, arilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

cada R⁴ es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, o halo;

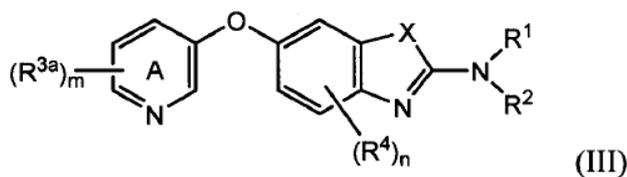
m es 0, 1, 2, o 3, y

n es 0, 1, o 2;

20 en donde el término "heteroarilo" hace referencia a un grupo aromático de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo;

25 y en donde el término "heterociclilo" o "heterocíclico" hace referencia a un grupo saturado, parcialmente saturado o insaturado, pero no aromático, que tiene un anillo único o múltiples anillos condensados, de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, azufre u oxígeno dentro del anillo en donde, en los sistemas de anillo fusionados, uno o más de los anillos puede ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo a condición de que el punto de unión sea a través del anillo no aromático.

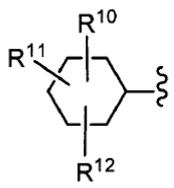
En algunas modalidades, la invención provee un compuesto de Fórmula (III):



o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde:

X es O, S o S(O);

30 R¹ es L-R^{1b} en donde L es un enlace covalente o alquileo, y R^{1b} es



5 R^{10} , R^{11} , y R^{12} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido; o R^{11} se toma junto con R^{12} para formar un grupo seleccionado del grupo que consiste de arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

10 R^2 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido; cada R^{3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, nitro, hidroxiamino, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, carbonitrilo, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, amino, amino sustituido, acilo, acilamino, alcoxi, alcoxi sustituido, carboxilo, carboxil éster, sulfonilo sustituido, aminosulfonilo, y aminocarbonilo; o dos grupos R^{3a} sobre dos átomos de carbono contiguos se toman
15 junto con los átomos de carbono unidos a este para formar un grupo seleccionado de arilo, arilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

cada R^4 es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, o halo;

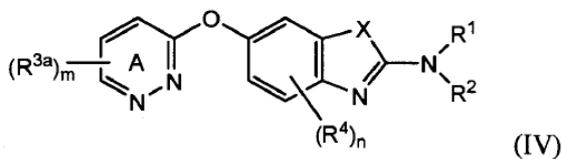
m es 0, 1, 2, o 3, y

n es 0, 1, o 2;

20 en donde el término "heteroarilo" hace referencia a un grupo aromático de 1 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo;

25 y en donde el término "heterociclilo" o "heterocíclico" hace referencia a un grupo saturado, parcialmente saturado o insaturado, pero no aromático, que tiene un anillo único o múltiples anillos condensados, de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, azufre u oxígeno dentro del anillo en donde, en sistemas de anillo fusionados, uno o más de los anillos puede ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo a condición de que el punto de unión sea a través del anillo no aromático.

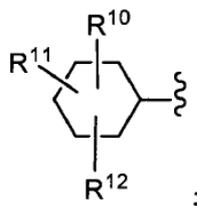
En algunas modalidades, la invención provee un compuesto de Fórmula (IV):



o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde:

X es O, S o S(O);

30 R^1 es L- R^{1b} en donde L es un enlace covalente o alquilenilo, y R^{1b} es



5 R^{10} , R^{11} , y R^{12} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido; o R^{11} se toma junto con R^{12} para formar un grupo seleccionado del grupo que consiste de arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

R^2 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido;

10 cada R^{3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, hidroxiamino, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, carbonitrilo, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, amino, amino sustituido, acilo, acilamino, alcoxi, alcoxi sustituido, carboxilo, carboxil éster, sulfonilo sustituido, aminosulfonilo, y aminocarbonilo; o dos grupos R^{3a} sobre dos átomos de carbono contiguos se toman junto con los átomos de carbono unidos a este para formar un grupo seleccionado de arilo, arilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

15 cada R^4 es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, o halo;

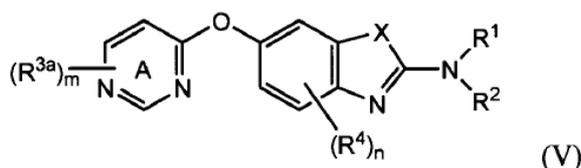
m es 0, 1, 2, o 3, y

n es 0, 1, o 2;

en donde el término "heteroarilo" hace referencia a un grupo aromático de 1 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo;

20 y en donde el término "heterociclilo" o "heterocíclico" hace referencia a un grupo saturado, parcialmente saturado o insaturado, pero no aromático, que tiene un anillo único o múltiples anillos condensados, de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, azufre u oxígeno dentro del anillo en donde, en los sistemas de anillos fusionados, uno o más de los anillos puede ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo a condición de que el punto de unión sea a través del anillo no aromático.

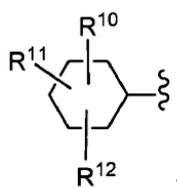
25 En algunas modalidades, la invención provee un compuesto de Fórmula (V):



o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde:

X es O, S o S(O);

R^1 es L- R^{1b} en donde L es un enlace covalente o alquileno, y R^{1b} es



30 R^{10} , R^{11} , y R^{12} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido; o R^{11} se toma junto con R^{12} para formar un grupo seleccionado del grupo que consiste de arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

35

R^2 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido;

5 cada R^{3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, hidroxiamino, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, carbonitrilo, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, amino, amino sustituido, acilo, acilamino, alcoxi, alcoxi sustituido, carboxilo, carboxil éster, sulfonilo sustituido, aminosulfonilo, y aminocarbonilo; o dos grupos R^{3a} sobre dos átomos de carbono contiguos se toman junto con los átomos de carbono unidos a este para formar un grupo seleccionado de arilo, arilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

10 cada R^4 es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, o halo;

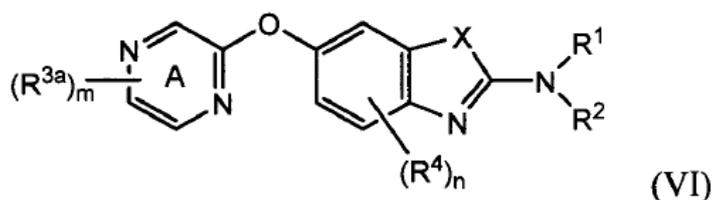
m es 0, 1, 2, o 3, y

n es 0, 1, o 2;

en donde el término "heteroarilo" hace referencia a un grupo aromático de 1 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo;

15 y en donde el término "heterociclilo" o "heterocíclico" hace referencia a un grupo saturado, parcialmente saturado o insaturado, pero no aromático, que tiene un anillo único o múltiples anillos condensados, de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, azufre u oxígeno dentro del anillo en donde, en los sistemas de anillos fusionados, uno o más de los anillos puede ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo a condición de que el punto de unión sea a través del anillo no aromático.

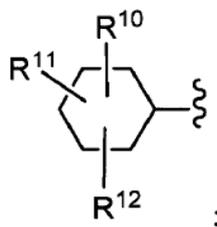
20 En algunas modalidades, la invención provee un compuesto de Fórmula (VI):



o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde:

X es O, S o S(O);

R^1 es L- R^{1b} en donde L es un enlace covalente o alqueno, y R^{1b} es



25 R^{10} , R^{11} , y R^{12} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido; o R^{11} se toma junto con R^{12} para formar un grupo seleccionado del grupo que consiste de arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

30

R^2 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido;

5 cada R^{3a} es hidrógeno o R^{3a}, dónde cada R^{3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, nitro, hidroxiamino, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, carbonitrilo, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, amino, amino sustituido, acilo, acilamino, alcoxi, alcoxi sustituido, carboxilo, carboxil éster, sulfonilo sustituido, aminosulfonilo, y aminocarbonilo; o dos grupos R^{3a} sobre dos átomos de carbono contiguos se toman junto con los átomos de carbono unidos a este para formar un grupo seleccionado de arilo, arilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

cada R⁴ es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, o halo;

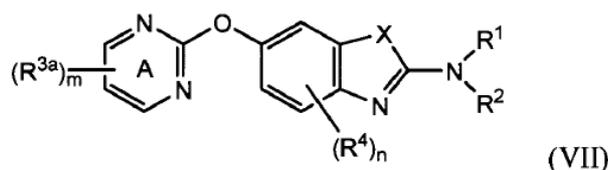
m es 0, 1, 2, o 3, y

10 n es 0, 1, o 2;

en donde el término "heteroarilo" hace referencia a un grupo aromático de 1 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo;

15 y en donde el término "heterociclilo" o "heterocíclico" hace referencia a un grupo saturado, parcialmente saturado o insaturado, pero no aromático, que tiene un anillo único o múltiples anillos condensados, de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, azufre u oxígeno dentro del anillo en donde, en los sistemas de anillos fusionados, uno o más de los anillos puede ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo a condición de que el punto de unión sea a través del anillo no aromático.

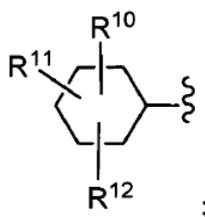
En algunas modalidades, la invención provee un compuesto de Fórmula (VII):



20 o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde:

X es O, S o S(O);

R¹ es L-R^{1b} en donde L es un enlace covalente o alquileo, y R^{1b} es



25 R¹⁰, R¹¹, y R¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido; o R¹¹ se toma junto con R¹² para formar un grupo seleccionado del grupo que consiste de arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

30 R² es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido;

35 cada R^{3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, nitro, hidroxiamino, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, carbonitrilo, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, amino, amino sustituido, acilo, acilamino, alcoxi, alcoxi sustituido, carboxilo, carboxil éster, sulfonilo sustituido, aminosulfonilo, y aminocarbonilo; o dos grupos R^{3a} sobre dos átomos de carbono contiguos se

toman junto con los átomos de carbono unidos a este para formar un grupo seleccionado de arilo, arilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

cada R^4 es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, o halo;

m es 0, 1, 2, o 3, y

5 n es 0, 1, o 2;

en donde el término "heteroarilo" hace referencia a un grupo aromático de 1 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo;

10 y en donde el término "heterociclilo" o "heterocíclico" hace referencia a un grupo saturado, parcialmente saturado o insaturado, pero no aromático, que tiene un anillo único o múltiples anillos condensados, de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, azufre u oxígeno dentro del anillo en donde, en los sistemas de anillos fusionados, uno o más de los anillos puede ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo a condición de que el punto de unión sea a través del anillo no aromático.

15 Varias modalidades que se relacionan con un compuesto de Fórmula (I)-(VII) o una sal de este farmacéuticamente aceptable se proveen a continuación. Estas modalidades cuando se refieren a diferentes sustituyentes o variables se pueden combinar entre sí o con cualquiera de las otras modalidades descritas en esta aplicación. En algunos aspectos, se proveen los compuestos de Fórmula (I)-(VII) que tienen uno o más de las siguientes características.

En algunas modalidades, el compuesto es una sal.

En algunas modalidades, X es S.

En algunas modalidades, X es O.

20 En algunas modalidades, X es S(O).

En algunas modalidades, el óxido es un óxido en donde X es S(O)₂.

En algunas modalidades, R₂ es hidrógeno o metilo.

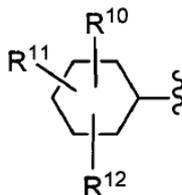
En algunas modalidades, L es un enlace covalente.

En algunas modalidades, L es alquileo.

25 En algunas modalidades, L es metileno.

En algunas modalidades, L es -CH₂- o -CH(CH₃)-.

En algunas modalidades, R^{1b} es



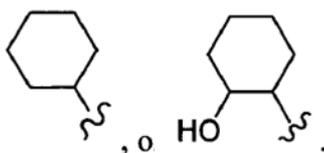
30 en donde R¹⁰, R¹¹, y R¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido; o R¹¹ se toma junto con R¹² para formar un grupo seleccionado del grupo que consiste de arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido.

35 En algunas modalidades, R¹⁰, R¹¹, y R¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido, y alcoxi.

En algunas modalidades, al menos uno de R¹⁰, R¹¹, y R¹² es hidroxilo.

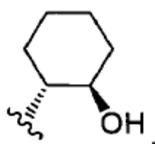
En algunas modalidades, R¹¹ se toma junto con R¹² para formar un arilo o arilo sustituido.

En algunas modalidades, R^{1b} es



5

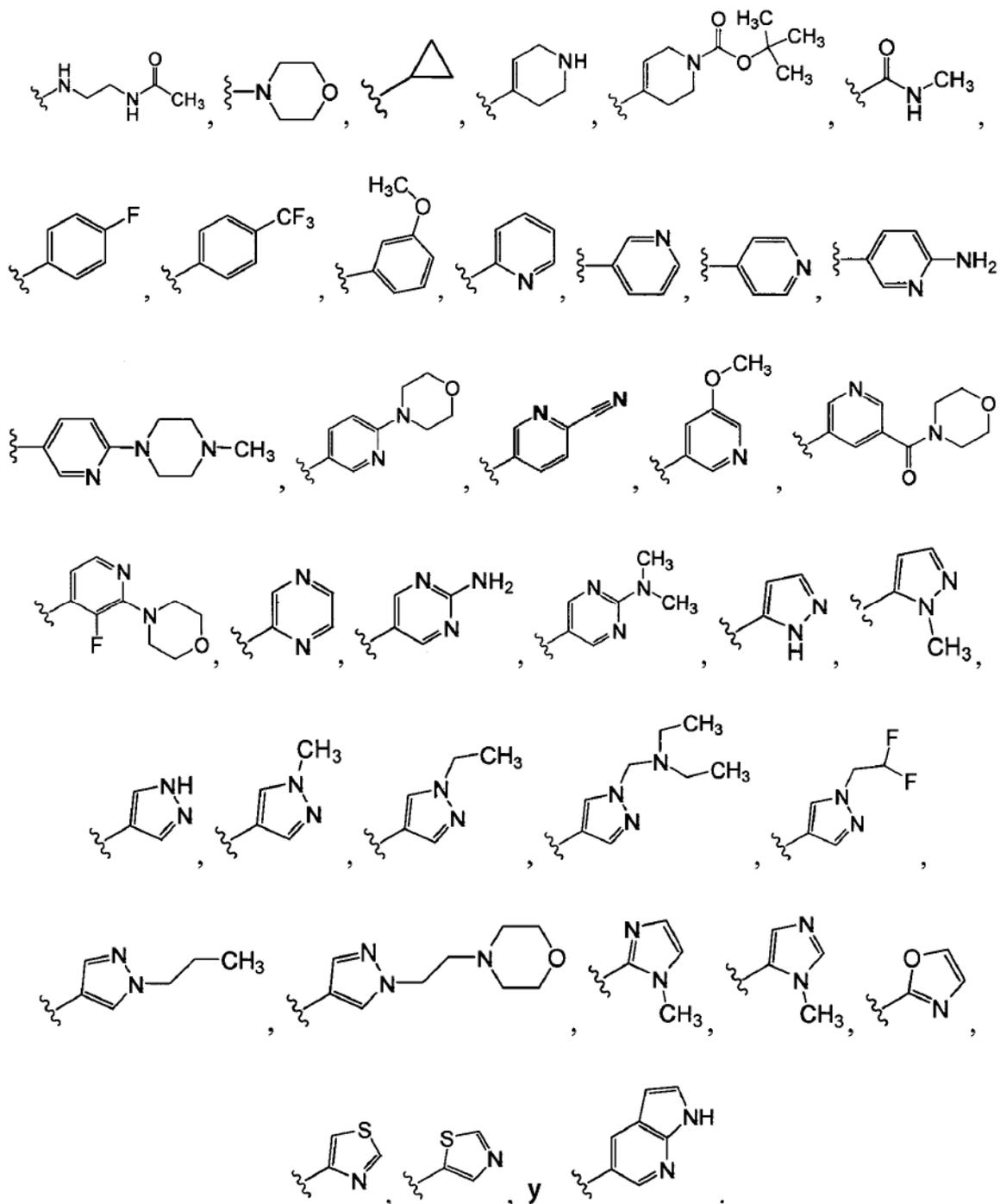
en algunas modalidades, R^{1b} es



10 En algunas modalidades, cada R^{3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, nitro, hidroxiamino, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, carbonitrilo, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, amino, amino sustituido, acilo, acilamino, alcoxi, alcoxi sustituido, carboxilo, carboxil éster, sulfonilo sustituido, aminosulfonilo, y aminocarbonilo.

15 En algunas modalidades, cada grupo R^{3a} se selecciona del grupo que consiste de F, Cl, Br, -NHOH, -NO₂, -CN, amino, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, pirrolidinilo, piperidinilo, piperidinona, pirrolidinona, piridin-2(1H)-ona, morfolino, tiamorfolino, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, furilo, tienilo, furanilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, naftilo, y pirrolo[2,3-b]piridinilo, en donde dicho amino, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, pirrolidinilo, piperidinilo, piperidinona, pirrolidinona, piridin-2(1H)-ona, morfolino, tiamorfolino, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, furilo, tienilo, furanilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, naftilo, o pirrolo[2,3-b]piridinilo se sustituye con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente
20 seleccionados del grupo que consiste de halo, hidroxilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, acilamino, amino, aminocarbonilo, carbonitrilo, carboxil éster, carboxilo, sulfonilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido.

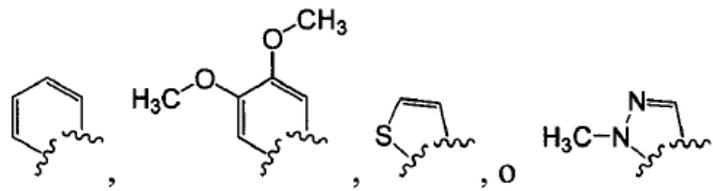
En algunas modalidades, cada grupo R^{3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste de F, Cl, Br, -NH₂, -NHOH, -NO₂, -CN, -CF₃,



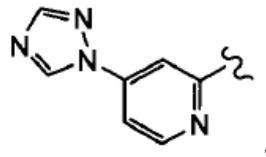
En algunas modalidades, dos grupos R^{3a} sobre dos átomos de carbono contiguos se toman junto con los átomos de carbono unidos a este para formar un grupo seleccionado de arilo, arilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido.

- 5 En algunas modalidades, dos grupos R^{3a} sobre dos átomos de carbono contiguos se toman junto con los átomos de carbono unidos a este para formar un anillo de benceno, tiofeno, o pirazol, en donde dicho anillo benceno, tiofeno, o pirazol se sustituye con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi.

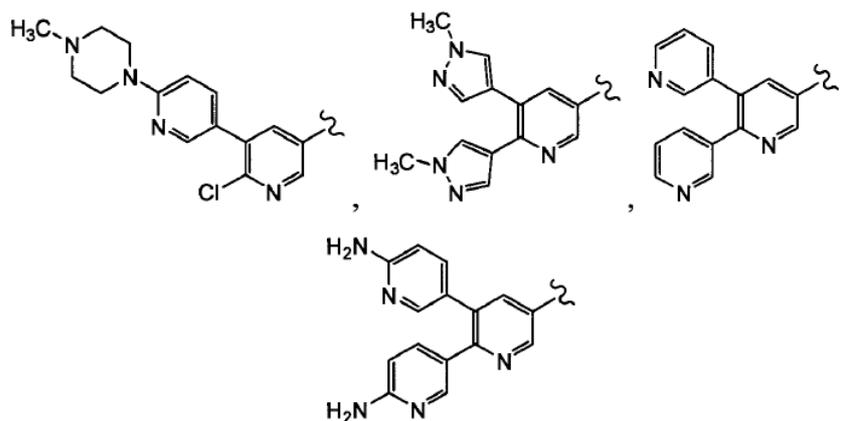
En algunas modalidades, dos grupos R^{3a} sobre dos átomos de carbono contiguos se toman junto con los átomos de carbono unidos a este para formar



En algunas modalidades, el anillo A es

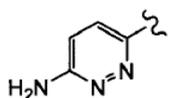


En algunas modalidades, el anillo A se selecciona del grupo que consiste de

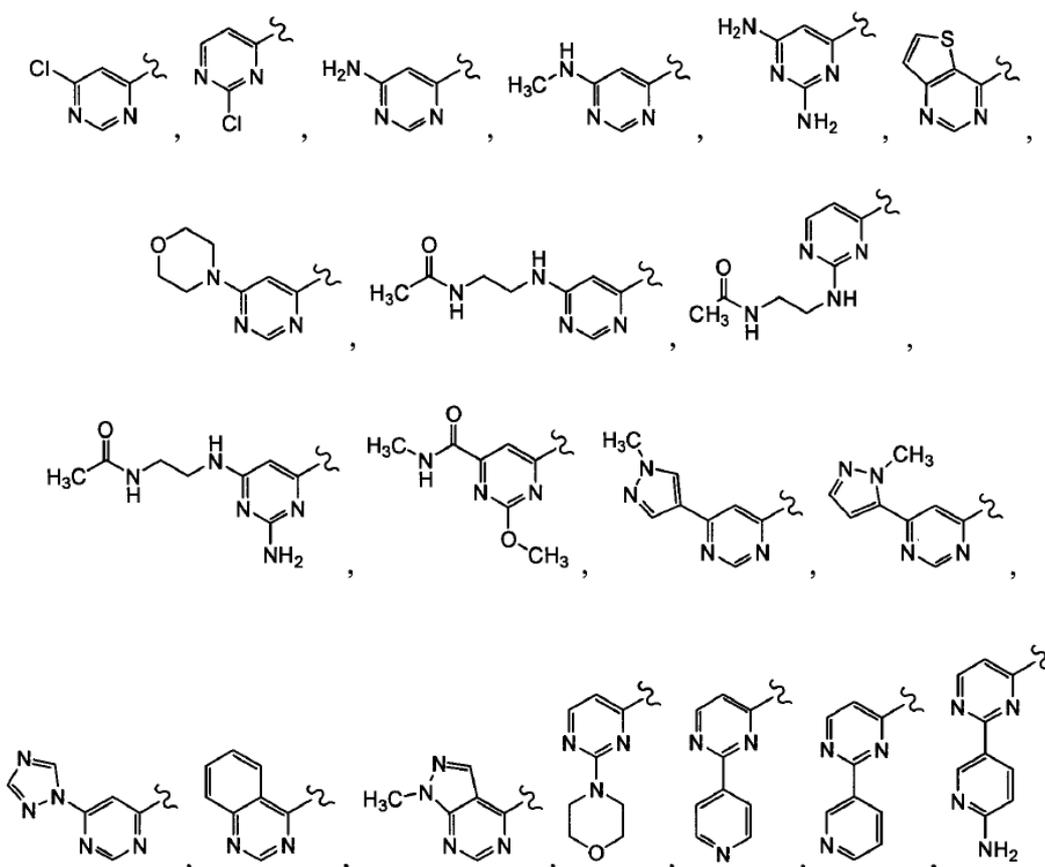


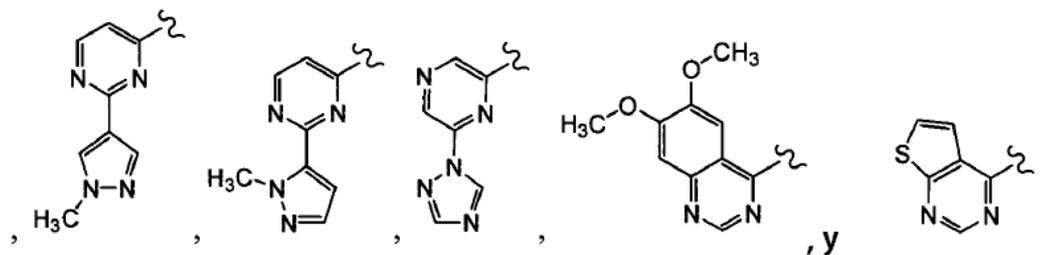
y

en algunas modalidades, el anillo A es

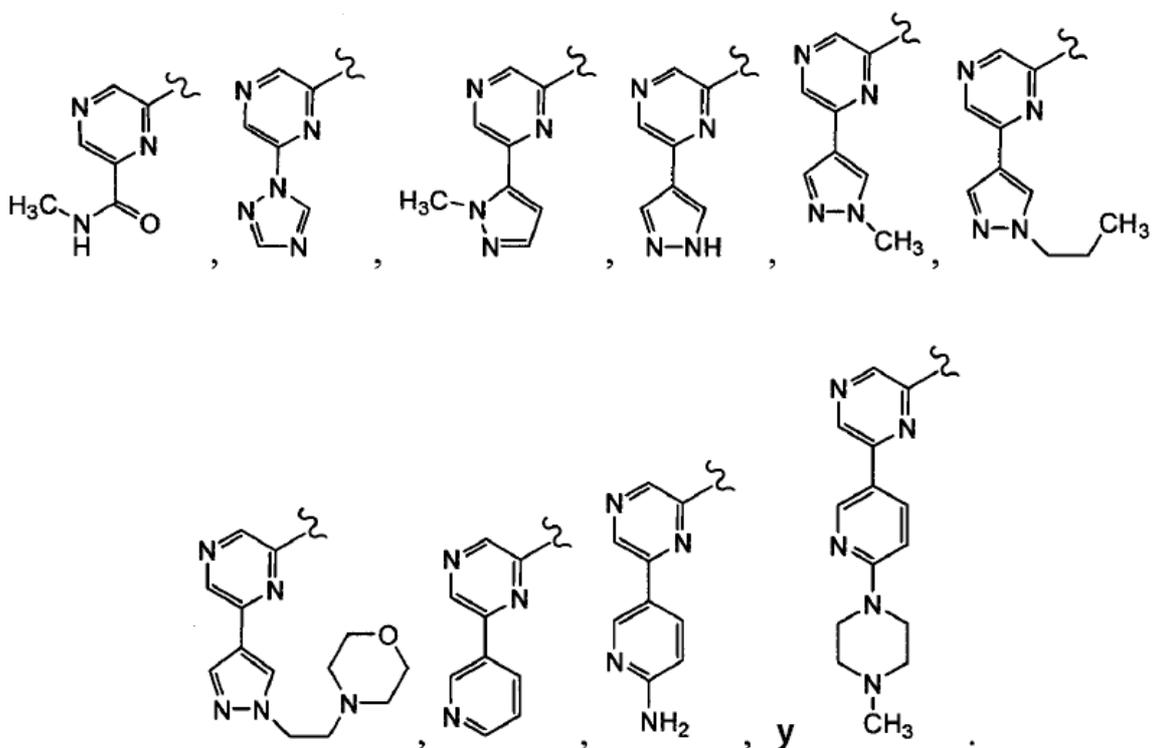


5 En algunas modalidades, el anillo A se selecciona del grupo que consiste de





En algunas modalidades, el anillo A se selecciona del grupo que consiste de



- 5 En algunas modalidades, se provee un compuesto seleccionado de la Tabla 1 o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de este.

Tabla 1.

Compuesto #	Estructura	Nombre
1		6-(4-cloropiridin-3-iloxi)-N-(ciclohexilmetil) benzo[d]tiazol-2-amina
2		6-(6-cloropirimidin-4-iloxi)-N-(ciclohexilmetil) benzo[d]tiazol-2-amina
3		6-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)pirimidina-2,4-diamina
4		6-(2-cloropirimidin-4-iloxi)-N-(ciclohexilmetil) benzo[d]tiazol-2-amina
5		(1R, 2R)-2-(6-(6-cloropirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
6		(1R, 2R)-2-(6-(2-cloropirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
7		(1R, 2R)-2-(6-(4-cloropiridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
8		6-(6-aminopirimidin-4-iloxi)-N-(ciclohexilmetil) benzo[d]tiazol-2-amina
9		(1R, 2R)-2-(6-(6-aminopirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
10		6-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)-2-metoxi-N-metilpirimidina-4-carboxamida

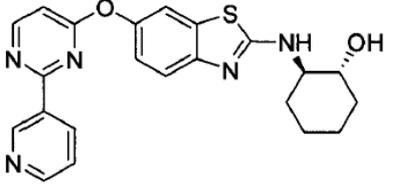
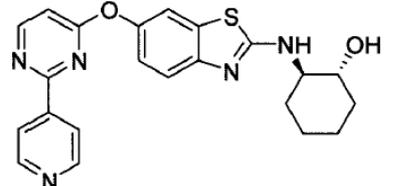
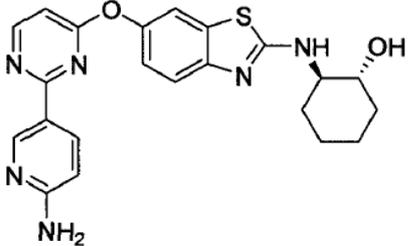
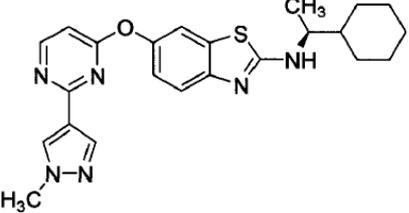
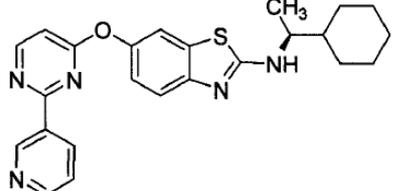
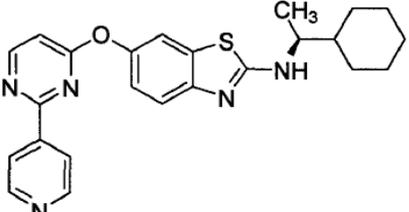
(continuación)

Compuesto #	Estructura	Nombre
11		N-(ciclohexilmetil)-6-(6-morfolinopirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina
12		N-(2-(6-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)pirimidin-4-ilamino)etil)acetamida
13		N-(ciclohexilmetil)-6-(6-(metilamino)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina
14		N-(2-(2-amino-6-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)pirimidin-4-ilamino)etil)acetamida
15		N-(ciclohexilmetil)-6-(2-morfolinopirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina
16		N-(2-(4-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)pirimidin-2-ilamino)etil)acetamida
17		N-(ciclohexilmetil)-6-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina
18		(1R, 2R)-2-(6-(quinazolin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
19		(1R, 2R)-2-(6-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol

(continuación)

Compuesto #	Estructura	Nombre
20		N-(ciclohexilmetil)-6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina
21		N-(ciclohexilmetil)-6-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina
22		(1R, 2R)-2-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
23		(1R, 2R)-2-(6-(2-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino) ciclohexanol
24		6-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-iloxi)-N-(ciclohexilmetil)benzo[d]tiazol-2-amina
25		(1R, 2R)-2-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
26		(1R, 2R)-2-(6-(2-(1-metil-1 H-pirazol-5-il)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol

(continuación)

Compuesto #	Estructura	Nombre
27		(1R, 2R)-2-(6-(2-(piridin-3-il)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclo hexanol
28		(1R, 2R)-2-(6-(2-(piridin-4-il)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclo hexanol
29		(1R, 2R)-2-(6-(2-(6-aminopiridin-3-il)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
30		(S)-N-(1-ciclohexiletil)-6-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina
31		(S)-N-(1-ciclohexiletil)-6-(2-(piridin-3-il)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina
32		(S)-N-(1-ciclohexiletil)-6-(2-(piridin-4-il)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina

(continuación)

Compuesto #	Estructura	Nombre
33		(S)-6-(2-(6-aminopiridin-3-il)pirimidin-4-iloxi)-N-(1-ciclohexiletil)benzo[d]tiazol-2-amina
34		(S)-N-(1-ciclohexiletil)-6-(2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina
35		(S)-6-(6-cloropirimidin-4-iloxi)-N-(1-ciclohexiletil)benzo[d]tiazol-2-amina
36		(S)-6-(2-cloropirimidin-4-iloxi)-N-(1-ciclohexiletil)benzo[d]tiazol-2-amina
37		N-(ciclohexilmetil)-6-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina
38		N-(ciclohexilmetil)-6-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina
39		(S)-6-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-iloxi)-N-(1-ciclohexiletil)benzo[d]tiazol-2-amina
40		(S)-6-(6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirazin-2-iloxi)-N-(1-ciclohexiletil)benzo[d]tiazol-2-amina
41		(S)-6-(6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidin-4-iloxi)-N-(1-ciclohexiletil)benzo[d]tiazol-2-amina

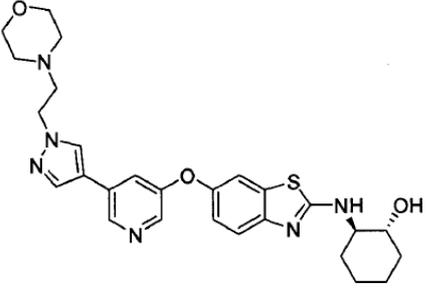
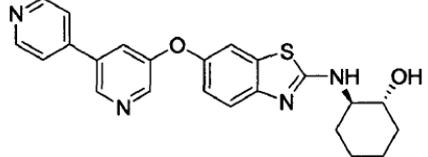
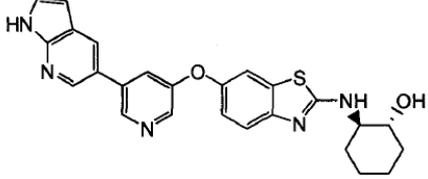
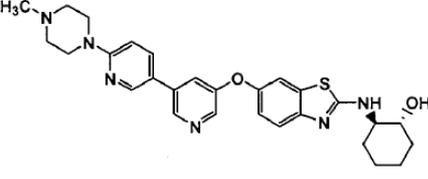
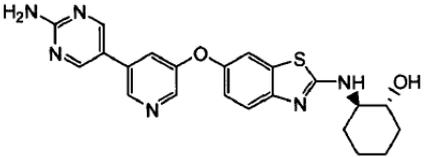
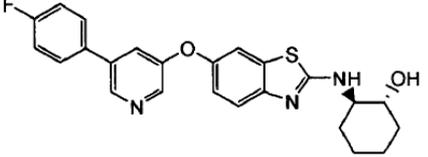
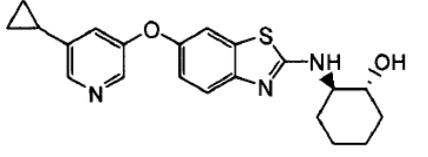
(continuación)

Compuesto #	Estructura	Nombre
42		(1R, 2R)-2-(6-(6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirazin-2-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
43		(1R, 2R)-2-(6-(6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
44		N-(ciclohexilmetil)-6-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina
45		(1R, 2R)-2-(6-(5-bromopiridin-3-iloxi)benzo[d] tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
46		(1R, 2R)-2-(6-(5-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
47		(1R, 2R)-2-(6-(6'-amino-3,3'-bipiridin-5-iloxi)benzo [d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
48		5-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6- iloxi)-N-metilpicolinamida
49		3-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6- iloxi)-N-metilisonicotinamida
50		6-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6- iloxi)-N-metilpirazina-2-carboxamida

(continuación)

Compuesto #	Estructura	Nombre
51		(S)-6-(2-(1-ciclohexiletilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)-N-metilpirazina-2-carboxamida
52		6-(2-((1R, 2R)-2-hidroxiciclohexilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)-N-metilpirazina-2-carboxamida
53		(S)-5-(2-(1-ciclohexiletilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)-N-metilpicolinamida
54		5-(2-((1R, 2R)-2-hidroxiciclohexilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)-N-metilpicolinamida
55		(1R, 2R)-2-(6-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
56		(1R, 2R)-2-(6-(5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
57		(1R, 2R)-2-(6-(3,3'-bipiridin-5-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
58		(1R, 2R)-2-(6-(5-(1-propil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol

(continuación)

Compuesto #	Estructura	Nombre
59		(1R, 2R)-2-(6-(5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino) ciclohexanol
60		(1R, 2R)-2-(6-(3,4'-bipiridin-5-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
61		(1R, 2R) -2-(6-(5-(1H-pirrol [2,3-b]piridin-5-il) piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino) ciclohexanol
62		(1R,2R)-2-(6-(6'-(4-metilpiperazin-1-il)-3,3'-bipiridin-5-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
63		(1R,2R)-2-(6-(5-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
64		(1R, 2R)-2-(6-(5-(4-fluorofenil)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
65		(1R, 2R)-2-(6-(5-ciclopropilpiridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol

(continuación)

Compuesto #	Estructura	Nombre
66		(1R, 2R) -2- (6- (5-(1-metil-1H-imidazol-2-il) piridin-3-iloxi) benzo [d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
67		(1R, 2R)-2-(6-(2,3'-bipiridin-5'-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
68		(1R, 2R) -2-(6-(5-(1-metil-1H-imidazol-5-il) piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino) ciclohexanol
69		(1R, 2R)-2-(6-(5-(tiazol-4-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
70		(1R, 2R)-2-(6-(5-(tiazol-5-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
71		N-(ciclohexilmetil)-6-(6-nitropiridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina
72		(1R,2R)-2-(6-(6'-morfolino-3,3'-bipiridin-5-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
73		5'-(2-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)-3,3'-bipiridina-6-carbonitrilo

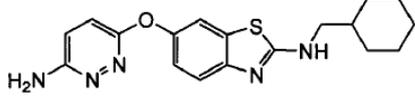
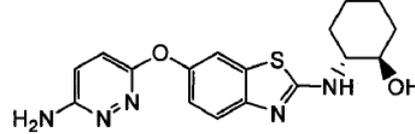
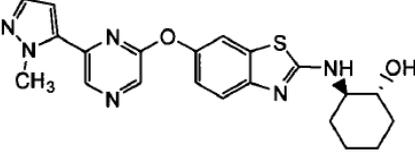
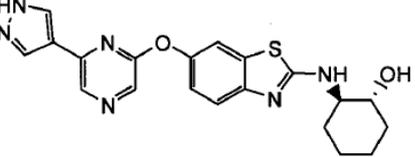
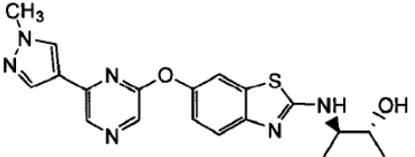
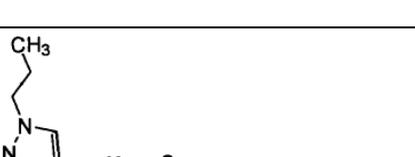
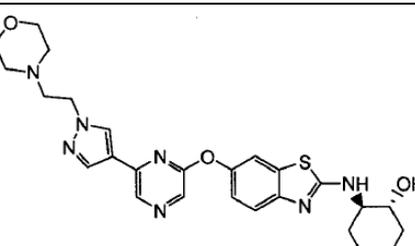
(continuación)

Compuesto #	Estructura	Nombre
74		(1R, 2R)-2-(6-(5'-metoxi-3,3'-bipiridin-5-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
75		(5'-(2-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)-3,3'-bipiridin-5-il)(morfolino)metanona
76		(1R, 2R)-2-(6-(5-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
77		(1R, 2R)-2-(6-(3'-fluoro-2'-morfolino-3,4'-bipiridin-5-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
78		(1R,2R)-2-(6-(5-(1H-pirazol-5-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
79		tert-butil 4-(5-(2-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)piridin-3-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato
80		(1R,2R)-2-(6-(5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol

(continuación)

Compuesto #	Estructura	Nombre
81		(1R,2R)-2-(6-(5-(1-(2-(diethylamino)etil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
82		(1R, 2R)-2-(6-(5-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino) ciclohexanol
83		(1R, 2R)-2-(6-(5-(oxazol-2-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
84		(1R, 2R)-2-(6-(5-(pirazin-2-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
85		(1R, 2R)-2-(6-(5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino) ciclohexanol
86		5-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)picolinonitrilo
87		(S)-5-(2-(1-ciclohexiletilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)picolinonitrilo
88		5-(2-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)picolinonitrilo

(continuación)

Compuesto #	Estructura	Nombre
89		6-(6-aminopiridazin-3-iloxi)-N-(ciclohexilmetil) benzo[d]tiazol-2-amina
90		(1R, 2R)-2-(6-(6-aminopiridazin-3-iloxi)benzo[d] tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
91		(1R, 2R)-2-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirazin-2-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
92		(1R, 2R)-2-(6-(6-(1H-pirazol-4-il)pirazin-2-iloxi) benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
93		(1R, 2R)-2-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ila mino)ciclohexanol
94		(1R, 2R)-2-(6-(6-(1-propil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino) ciclohexanol
95		(1R,2R)-2-(6-(6-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino) ciclohexanol

(continuación)

Compuesto #	Estructura	Nombre
96		(1R, 2R)-2-(6-(6-(piridin-3-il)pirazin-2-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
97		(1R, 2R)-2-(6-(6-(6-aminopiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
98		(1R, 2R)-2-(6-(6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazin-2-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
99		(1R, 2R)-2-(6-(5-bromo-6-cloropiridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
100		(S)-6-(6-aminopiridin-3-iloxi)-N-(1-ciclohexiletil)benzo[d]tiazol-2-amina
101		(S)-N-(1-ciclohexiletil)-6-(6-(hidroxiamino)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina
102		(1R, 2R)-2-(6-(6-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
103		(1R, 2R)-2-(6-(2-cloro-6'-(4-metilpiperazin-1-il)-3,3'-bipiridin-5-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol

(continuación)

Compuesto #	Estructura	Nombre
104		(1R, 2R)-2-(6-(6'-amino-2-cloro-3,3'-bipiridin-5-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
105		(1R, 2R)-2-(6-(2-cloro-3,3'-bipiridin-5-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
106		(1R, 2R)-2-(6-(5,6-bis(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
107		(1R, 2R)-2-(6-(5,6-bis(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
108		(1R, 2R)-2-(6-(5,6-bis(6-amino-piridin-3-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
109		(1R, 2R)-2-(6-(5,6-bis(piridin-3-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
110		(1R, 2R)-2-(6-(piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol

5

En algunas modalidades, se provee una composición farmacéutica efectiva para inhibir la actividad de CSF-1R en un sujeto humano o animal cuando se administra a este, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención incluyendo los compuestos de Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), o (VII), o un óxido, éster, profármaco, solvato, o las sales de estos farmacéuticamente aceptables y un portador farmacéuticamente aceptable.

También será evidente para los expertos en la técnica que los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), o (VII), o las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, óxidos, y profármacos de cualquiera de ellos, se pueden someter a tautomerización y por lo tanto pueden existir en diversas formas tautoméricas.

5 Los compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), o (VII), así como las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, óxidos, y profármacos de cualquiera de ellos, pueden comprender átomos de carbono sustituidos asimétricamente. Tales átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden dar lugar a los compuestos existentes en la forma de enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, tal como en las formas (R)- o (S)-. Como resultado, se
10 contemplan todos los posibles isómeros, estereoisómeros individuales en sus formas ópticamente puras, mezclas de estos, mezclas racémicas (o "racematos"), mezclas de diastereómeros, así como los diastereómeros únicos de los compuestos. Los términos configuración "S" y "R", como se utiliza en este documento, son como se definen por la IUPAC 1974 RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY, Pure Appl. Chem. 45:13-30 (1976).

15 Métodos para el tratamiento de enfermedades mediadas por CSF-1R

Existen tres mecanismos distintos mediante los cuales la señalización de CSF-1R es probable que participe en el crecimiento del tumor y la metástasis. El primero es que la expresión del ligando de CSF y el receptor se han encontrado en las células tumorales originadas en el sistema reproductivo femenino (mama, ovarios, endometrio, cuello del útero) (Scholl 1994; Kacinski 1997; Nagan 1999; Kirma 2007) y la expresión se ha asociado con el cultivo
20 de xenoinjerto de cáncer de mama así como un mal pronóstico en pacientes de cáncer de mama. Dos mutaciones puntuales se observaron en CSF-1R en aproximadamente 10-20% de pacientes con leucemia mielocítica aguda, leucemia mielocítica crónica y mielodisplasia evaluados en un estudio, y se encontró que una de las mutaciones desestabiliza el rendimiento del receptor (Ridge 1990). Sin embargo la incidencia de las mutaciones no se podría confirmar en los últimos estudios (Abu-Duhier 2003). También se encontraron mutaciones en algunos casos de
25 cáncer hepatocelular (Yang 2004) y de mielofibrosis idiopática (Abu-Duhier 2003).

La sinovitis vellonodular pigmentada (PVNS) y los Tumores de células Gigantes Tenosinovial (TGCT) pueden ocurrir como resultado de una translocación que fusiona el gen M-CSF a un gen del colágeno COL6A3 y dar lugar a la sobre expresión de M-CSF (West 2006). Se propone que un efecto de visión panorámica es responsable de la masa tumoral resultante que consiste de células monocíticas atraídas por las células que expresan M-CSF. TGCTs son
30 tumores más pequeños que se pueden eliminar con relativa facilidad de los dedos dónde se producen en su mayoría. PVNS es más agresiva ya que puede reaparecer en las articulaciones grandes y no se controla tan fácilmente quirúrgicamente.

El segundo mecanismo se basa en el bloqueo de la señalización a través de M-CSF/CSF-1R en sitios de metástasis en hueso que induce la osteoclastogénesis, la resorción ósea y las lesiones óseas osteolíticas. Se ha encontrado
35 que cánceres de mama, de riñón, y de pulmón son ejemplos de cánceres que producen metástasis en los huesos y causan la enfermedad del hueso osteolítica, que resulta en complicaciones del esqueleto. El M-CSF liberado por las células tumorales y el estroma induce la diferenciación de progenitores de monocitos mieloides hematopoyéticos con los osteoclastos maduros en colaboración con el activador del receptor del factor nuclear kappa-B ligand-RANKL. Durante este proceso, M-CSF actúa como un factor permisivo proporcionando la señal de supervivencia a los
40 osteoclastos (Tanaka 1993). Es probable que la inhibición de la actividad quinasa de CSF-1R durante la maduración y la diferenciación de osteoclastos con un inhibidor de molécula pequeña, impida la actividad desequilibrada de los osteoclastos que causan la enfermedad osteolítica y los eventos asociados, relacionados con el esqueleto en enfermedad metastásica. Considerando que el cáncer de mama, de pulmón y el mieloma múltiple por lo general dan lugar a lesiones osteolíticas, metástasis en el hueso en cáncer de próstata inicialmente tiene una apariencia
45 osteoblástica en la cual el aumento de la actividad de la formación del hueso da lugar a "tejido fibroso" que es diferente de la estructura laminar típica de un hueso normal. Durante el avance de la enfermedad las lesiones del hueso muestran un componente osteolítico significativo así como altos niveles en suero de resorción ósea y sugiere que puede ser útil una terapia anti-resorción. Se ha demostrado que los bisfosfonatos inhiben la formación de lesiones osteolíticas y reducen el número de eventos relacionados con el esqueleto solo en los hombres con cáncer
50 de próstata metastásico de hormono-refractario pero en este momento su efecto sobre las lesiones osteoblásticas es controversial y a la fecha los bisfosfonatos no han sido beneficiosos en la prevención de metástasis ósea o cáncer de próstata sensible a la hormona. El efecto de los agentes anti-resortivos en cáncer de próstata osteolítico/osteoblástico mezclados todavía se está estudiando en la clínica (Choueiri 2006; Vessella 2006).

El tercer mecanismo se basa en la reciente observación de que los macrófagos asociados con los tumores (TAM) encontrados en los tumores sólidos de los cánceres de mama, próstata, ovarios y cuello del útero correlacionados con un pronóstico malo (Bingle 2002; Pollard 2004). Los macrófagos son reclutados para el tumor por M-CSF y otra
55 quimioquinas. A continuación, los macrófagos pueden contribuir al avance del tumor a través de la secreción de factores angiogénicos, proteasas y otros factores de crecimiento y citoquinas y pueden ser bloqueados, mediante la inhibición de la señalización de CSF-1R. Recientemente se demostró por Zins et al (Zins 2007) que la expresión de

ARNsi del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), M-CSF o la combinación de ambos sería reducir el crecimiento del tumor en un modelo de xenoinjerto de ratón entre 34% y 50% después de la inyección intratumoral del ARNsi respectivo el xenoinjerto. El ARNsi dirigido contra TNF α secretado por las células SW620 humanas redujo el M-CSF de ratón y condujo a la reducción de macrófagos en el tumor. Además el tratamiento de xenoinjertos de tumor MCF7 con un fragmento de enlace de antígeno dirigido contra anticuerpo M-CSF dio lugar al 40% de inhibición del crecimiento del tumor, revirtió la resistencia a la quimioterapia y cuando se administra en combinación con la quimioterapia mejoró la supervivencia de los ratones (Paulus 2006).

TAMs no solo son un ejemplo de un enlace emergente entre la inflamación crónica y cáncer. Existe evidencia adicional de un enlace entre la inflamación y el cáncer, como muchas enfermedades crónicas se asocian con un aumento en el riesgo de cáncer, los cánceres surgen en sitios de inflamación crónica, mediadores químicos de la inflamación se encuentran en muchos tipos de cáncer; la eliminación de los mediadores químicos o celulares de la inflamación inhibe el desarrollo de cánceres experimentales y el uso a largo plazo de agentes anti-inflamatorios reduce el riesgo de algunos tipos de cáncer. Existe una relación con el cáncer de un número de condiciones inflamatorias entre la gastritis inducida por *H.pylori* con el cáncer gástrico, Esquistosomiasis para el cáncer de la vejiga, HHV8 con el sarcoma de Kaposi, endometriosis con el cáncer de ovarios y prostatitis con el cáncer de próstata (Balkwill 2005). Los macrófagos son células clave en la inflamación crónica y responden diferencialmente a su microambiente. Existen dos tipos de macrófagos que se consideran extremos en un continuo de estados funcionales: los macrófagos M1 están implicados en reacciones de Tipo 1. Estas reacciones implican la activación por productos microbianos y la consiguiente destrucción de microorganismos patógenos que dan lugar a intermedios de oxígeno reactivos. En el otro extremo del extremo están los macrófagos M2 implicados en reacciones de Tipo 2 que promueven la proliferación celular, inflamación tunc e inmunidad adaptiva y promueven la remodelación tisular, angiogénesis y reparación (Mantovani 2004). La inflamación crónica resulta en la neoplasia establecida usualmente se asocia con macrófagos M2. Una citoquina fundamental que media en las reacciones inflamatorias es el TNF- α que es fiel a su nombre puede estimular inmunidad anti-tumor y necrosis hemorrágica a dosis altas pero también se ha encontrado recientemente que se expresa por células tumorales y que actúa como un promotor de tumor (Zins 2007; Balkwill 2006). El rol específico de los macrófagos con respecto al tumor incluso necesita que se entienda mejor incluyendo el potencial de dependencia espacial y temporal de su función y la importancia de los tipos de tumores específicos.

En otra modalidad, se provee un método para el tratamiento de periodontitis, histiocitosis X, osteoporosis, enfermedad ósea de Paget (PDB), la pérdida ósea debido a la terapia con cáncer, osteolisis periprotética, osteoporosis inducida por los glucocorticoides, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, artritis inflamatoria, y la inflamación.

Rabello 2006 ha demostrado que SNPs en el gen CSF1, mostraron una asociación positiva con la periodontitis agresiva: una enfermedad inflamatoria de los tejidos periodontales que causan la pérdida de los dientes debido a la resorción del hueso alveolar.

La histiocitosis X (también denominada histiocitosis de célula de Langerhans, LCH) es una enfermedad proliferativa de células dendríticas de Langerhans que aparece para diferenciar en los osteoclastos en hueso y lesiones de LCH extraóseas. Las células de Langerhans se derivan de monocitos circulantes (Ginoux 2006). El incremento de los niveles de M-CSF que ha sido medido en suero y las lesiones cuando se encuentran, se correlacionan con la severidad de la enfermedad (da Costa 2005). La enfermedad se produce principalmente en una población de pacientes pediátricos y tiene que ser tratada con quimioterapia cuando la enfermedad se convierte en sistémica o es recurrente.

La patofisiología de la osteoporosis está mediada por osteoblastos de la formación ósea y el aumento de la resorción ósea dependiente de los osteoblastos. Los datos de apoyo han sido descritos por Cenci et al que demuestran que una inyección del anticuerpo anti-M-CSF preserva la densidad ósea e inhibe la resorción ósea en ratones ovariectomizados (Cenci 2000). Recientemente se identificó un vínculo potencial entre la pérdida ósea postmenopáusica debido a la deficiencia de estrógenos y se encontró que la presencia de la célula T que produce TNF- α , afecta el metabolismo óseo (Roggia 2004). Un posible mecanismo podría ser la inducción de M-CSF por el TNF α *in vivo*. Un papel importante de M-CSF en osteoclastogénesis inducida por TNF- α se confirmó mediante el efecto de un anticuerpo dirigido contra el inhibidor de M-CSF que bloquea la osteólisis inducida por TNF α en ratones y de ese modo hace de los inhibidores de señalización de CSF-1R objetivos potenciales para la artritis inflamatoria (Kitaura 2005).

La enfermedad ósea de Paget (PDB) es el segundo trastorno más común del metabolismo óseo, después de la osteoporosis en la cual las anomalías focales del aumento de rendimiento óseo conducen a complicaciones tales como dolor óseo, deformidades, fracturas patológicas, y sordera. Se han identificado las mutaciones en cuatro genes que regulan la función normal de osteoclastos y predisponen a los individuos a PDB y los trastornos relacionados: mutaciones de inserción en TNFRSF11A, que codifica el activador del receptor del factor nuclear (NF) kappaB (RANK)-a regulador crítico de la función de los osteoclastos, inactivación de mutaciones de TNFRSF11B que codifican la osteoprotegerina (un receptor señuelo para el ligando RANK), mutaciones del gen sequestosome 1

(SQSTM1), que codifica una importante andamio de proteínas en la ruta NFkappaB y las mutaciones en el gen de la proteína que contiene valosina (VCP). Este gen codifica VCP, que tiene un papel en la focalización del inhibidor de NFkappaB para la degradación por medio del proteasoma (Daroszezwska, 2006). Los inhibidores CSF-1R dirigidos proveen una oportunidad para bloquear la desregulación de la señalización RANKL indirectamente y añade una opción de tratamiento adicional a los bisfosfonatos utilizados actualmente.

La pérdida ósea inducida por terapia del cáncer especialmente en pacientes con cáncer de mama y de próstata es una indicación adicional cuando un inhibidor de CSF-1R dirigido podría prevenir la pérdida ósea (Lester 2006). Con el pronóstico mejorado de cáncer de mama temprano, las consecuencias a largo plazo de las terapias adyuvantes se vuelven más importantes como algunas de las terapias incluyendo quimioterapia, irradiación, inhibidores de la aromatasa y ablación del ovario afectan el metabolismo óseo por la disminución de la densidad mineral ósea, que resultan en aumento del riesgo de la osteoporosis y fracturas asociadas (Lester 2006). El equivalente a la terapia adyuvante del inhibidor de la aromatasa en cáncer de mama es una terapia de ablación andrógena en cáncer de próstata que conduce a la pérdida de densidad mineral ósea y aumenta significativamente el riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis (Stoch 2001).

Es probable que la inhibición dirigida de la señalización de CSF-1R sea beneficiosa en otras indicaciones así como cuando los tipos de células dirigidas incluyen osteoclastos y macrófagos por ejemplo el tratamiento de complicaciones específicas en respuesta al reemplazo de articulación como una consecuencia de artritis reumatoide. Fracaso del implante debido a la pérdida ósea periprostética y consecuente aflojamiento de la prótesis es una complicación importante del reemplazo de articulación y requiere cirugía repetida con cargas socioeconómicas altas para pacientes concretos y el sistema de atención de la salud. Hasta la fecha, no existe ninguna terapia de fármaco aprobada para prevenir o inhibir la osteolisis periprostética (Drees 2007).

La osteoporosis inducida por los glucocorticoides (GIOP) es otra indicación en la cual un inhibidor de CSF-1R podría prevenir la pérdida ósea después del uso a largo plazo de los glucocorticocolesteroloides, que se administran como resultado de diversas condiciones entre ellas, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el asma y la artritis reumatoide (Guzman-Clark 2007; Feldstein 2005).

La artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la artritis inflamatoria son en sí mismas indicaciones potenciales de la señalización de inhibidores CSF-1R en las que consisten de un componente macrófago a una destrucción ósea de grado variable (Ritchlin 2003). La osteoartritis y la artritis reumatoide son enfermedades autoinmunes inflamatorias causadas por la acumulación de macrófagos en el tejido conectivo y la infiltración de macrófagos en el fluido sinovial, que es al menos parcialmente mediada por M-CSF. Campbell et al. (2000) demostraron que M-CSF se produce por células de tejido de articulación humana (condrocitos, fibroblastos sinoviales) *in vitro* y se encuentra en fluido sinovial de pacientes con artritis reumatoide, lo que sugiere que contribuye a la proliferación del tejido sinovial y la infiltración de macrófagos que se asocia con la patogénesis de la enfermedad. La inhibición de la señalización de CSF-1R es probable que controle el número de macrófagos en la articulación y alivie el dolor de la destrucción ósea asociada. Con el fin de minimizar los efectos adversos y para entender mejor el impacto de la señalización de CSF-1R en estas indicaciones, un método es inhibir específicamente CSF-1R sin la focalización de un gran número de otras quinasas, tales como Raf quinasa.

Los recientes informes de literatura correlacionan el aumento del M-CSF circulante con un pronóstico malo y la progresión aterosclerótica en la enfermedad de arteria coronaria crónica (Saitoh 2000; Ikonomidis 2005); M-CSF influye el proceso the aterosclerótico ayudando a la formación de células espumosas (macrófagos con LDL oxidada ingerida) que expresan CSF-1R y representan la placa inicial (Murayama 1999).

La expresión y señalización de M-CSF y CSF-1R se encuentra en microglía activada. La microglía, que son macrófagos residentes del sistema nervioso central, puede ser activada por diversas agresiones, incluyendo infección y lesión traumática. M-CSF se considera un regulador clave de respuestas inflamatorias en el cerebro y los niveles de M-CSF aumentan en la encefalitis HIV-1, enfermedad de Alzheimer (AD) y tumores de cerebro. La microgliosis como una consecuencia de señalización autocrina por medio de MCSF/CSF-1R da lugar a la inducción de citoquinas inflamatorias y óxidos nítricos que se liberan como se demuestra por ejemplo, mediante el uso de un modelo experimental de daño neuronal (Hao 2002; Murphy 1998). Se encontró que la microglía que tiene una mayor expresión de las placas circundantes de CSF-1R en AD y en el modelo de ratón transgénico V717F de proteína precursora amiloide de AD (Murphy 2000). Por otro lado, los ratones op/op con menor número de microglía en el cerebro resultó en la deposición fibrilar de A β y pérdida neuronal en comparación con el control normal lo que sugiere que la microglía tiene una función neuroprotectora en el desarrollo de AD carente en los ratones op/op (Kaku 2003).

En este documento se revela un método para el tratamiento de los trastornos relacionados con CSF-1R en un sujeto humano o animal necesitado de dicho tratamiento, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad de un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), o (VII) efectiva para prevenir o reducir el crecimiento del tumor en el sujeto.

En este documento se revela un método para el tratamiento de los trastornos relacionados con CSF-1R en un sujeto humano o animal necesitado de dicho tratamiento, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad de un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), o (VII) efectiva para prevenir o reducir la osteoclastogénesis, la resorción ósea y/o la lesiones óseas en el sujeto.

5 En este documento se revela un método para el tratamiento de los trastornos relacionados con CSF-1R en un sujeto humano o animal necesitado de dicho tratamiento que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad de un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), o (VII) efectiva para tratar el trastorno en el sujeto en combinación con al menos un agente adicional para el tratamiento del crecimiento del tumor y/o la metástasis, la osteoclastogénesis, la resorción ósea y/o las lesiones óseas. En una modalidad más particular, el agente adicional es un bisfosfonato.

15 En este documento se revela un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), o (VII) capaz de inhibir de forma selectiva o preferencial CSF-1R. En una modalidad los inhibidores selectivos de CSF-1R son capaces de inhibir CSF-1R en más de aproximadamente 5-veces, o aproximadamente 10 veces, o aproximadamente 20 veces, o aproximadamente 30 veces, o aproximadamente 50 veces, o aproximadamente 100 veces, o aproximadamente 250 veces, o aproximadamente 500 veces, o aproximadamente 750 veces, o aproximadamente 1,000 veces, o aproximadamente 2,000 veces la actividad inhibidora (con respecto a los valores de IC₅₀, por ejemplo) en Raf quinasa.

En este documento se revela un método de inhibición de CSF-1R, que comprende poner en contacto una célula con un inhibidor de CSF-1R de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), o (VII).

20 En un aspecto, el efecto inhibitor de los compuestos inhibidores de CSF-1R sobre Raf se determina utilizando el siguiente ensayo biotinilado. La actividad de Raf quinasa se mide proporcionando ATP, un sustrato de quinasa recombinante inactiva MEK y ensayando la transferencia de la fracción fosfato al residuo MEK. La MEK de longitud completa recombinante con una mutación de inactivación del sitio de enlace K97R ATP (interpretación de quinasa inactiva) se expresa en *E. coli* y marcada con biotina después de la purificación. El ADNc de MEK se subclonó con un (His)₆ tag N-terminal y se expresó en *E. coli* y el sustrato de MEK recombinante se purificó a partir de lisado de *E. coli* por medio de cromatografía de afinidad de nickel seguido por intercambio de aniones. La preparación del sustrato MEK final se biotiniló (Pierce EZ-Link Sulfo-NHS-LC-Biotin) y concentró a aproximadamente 11.25 μM. Raf recombinante (incluyendo las isoformas c-Raf y B-Raf mutante) se obtiene mediante la purificación de células de insecto sf9 infectadas con los correspondientes vectores de expresión de Raf recombinante humana. Las isoformas de Raf recombinante se purifican a través de una interacción de anticuerpo Glu o mediante Cromatografía de Ion Metálico.

35 Para cada ensayo, el compuesto se diluye en serie, por ejemplo, iniciando a 25 μM con diluciones de 3-veces, en DMSO y luego se mezclan con diversas isoformas Raf (aproximadamente 0.50 nM cada una). El sustrato de quinasa inactiva biotina-MEK (50 nM) se adiciona en la solución reguladora de reacción más ATP (1 μM). La solución reguladora de reacción contiene Tris-HCl 30 mM pH 7.5, MgCl₂ 10 mM, DTT 2 mM, EDTA 4mM, beta-glicerofosfato 25 mM, MnCl₂ 5 mM, y 0.01% de BSA/PBS. Las reacciones se incuban posteriormente por aproximadamente 2 horas a temperatura ambiente y se detuvieron, mediante la adición de EDTA 0.5 M. La mezcla de reacción detenida se transfiere a una placa recubierta con neutravidina y se incubó durante aproximadamente 1 hora. El producto fosforilado se mide con el sistema de fluorescencia resuelta en el tiempo DELFIA, utilizando un anti-p-MEK de conejo (Señalización Celular) como el anticuerpo primario y anti-conejo marcado con europio como el anticuerpo secundario. La fluorescencia resuelta en el tiempo se puede leer en un fluorómetro DELFIA Wallac 1232. La concentración del compuesto para un 50% de inhibición (IC₅₀) se calcula, mediante regresión no-lineal, utilizando software de análisis de datos XL Fit.

45 En este documento se revela un método para el tratamiento de los trastornos relacionados con CSF-1R en un sujeto humano o animal necesitado de dicho tratamiento que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad de un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), o (VII) efectiva para prevenir o reducir el crecimiento del tumor en el sujeto, en combinación con al menos un agente adicional para el tratamiento del cáncer. En una modalidad más particular el agente adicional es un bisfosfonato.

50 Un número de apropiados agentes anticancerígenos que se utilizan como combinación de terapias se contemplan para su uso. Ejemplos de los agentes anticancerígenos adicionales incluyen, pero no se limitan a, agentes que inducen la apoptosis; polinucleótidos (por ejemplo, ribozimas); polipéptidos (por ejemplo, enzimas); fármacos; miméticos biológicos; alcaloides; agentes alquilantes; antibióticos antitumorales; antimetabolitos; hormonas; compuestos de platino; anticuerpos monoclonales conjugados con fármacos anticancerígenos, toxinas, y/o radionúclidos; modificadores de respuesta biológica (por ejemplo interferones [por ejemplo IFN-α, etc.] y las interleucinas [por ejemplo IL-2, etc.], etc.); agentes de inmunoterapia adoptiva; factores de crecimiento hematopoyéticos; agentes que induce la diferenciación celular tumoral (por ejemplo ácido all-trans-retinoico, etc.); reactivos de terapia génica; reactivos de terapia antisentido y nucleótidos; vacunas tumorales; inhibidores de

angiogénesis, y similares. Otros numerosos ejemplos de compuestos quimioterapéuticos y terapias anticancerígenos apropiados para la coadministración con los compuestos revelados de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), o (VII) se conocen por los expertos en la técnica.

5 En algunas modalidades, agentes anticancerígenos adicionales que se utilizan en combinación con los compuestos comprenden agentes que inducen o estimulan la apoptosis. Los agentes que inducen la apoptosis incluyen, pero no se limitan a, radiación (por ejemplo, ω); inhibidores de quinasa (por ejemplo, inhibidor de la quinasa del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico [EGFR], inhibidor de la quinasa del Receptor del Factor de Crecimiento Endotelial Vascolar [VEGFR], inhibidor de la quinasa del Receptor del Factor de Crecimiento de Fibroblastos [FGFR], inhibidor de la quinasa del Receptor del Factor de Crecimiento derivado de las Plaquetas [PDGFR] I, y los inhibidores de quinasa Bcr-Abl tales como STI-571, Gleevec, y Glivec); moléculas antisentido; anticuerpos [por ejemplo, Herceptina y Rituxano]; anti-estrógenos [por ejemplo, raloxifeno y tamoxifeno]; antiandrógenos [por ejemplo, flutamida, bicalutamida, finasteride, aminoglutetamida, ketoconazol, y corticosteroides]; inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) [por ejemplo, Celecoxib, meloxicam, NS-398, y fármacos antiinflamatorios no-esteroidales (NSAIDs)]; y fármacos quimioterapéuticos contra el cáncer [por ejemplo, irinotecan (Camptosar), CPT-11, fludarabina (Fludara), dacarbazina (DTIC), dexametasona, mitoxantrona, Mylotarg, VP-16, cisplatino, 5-FU, Doxrubicin, Taxotere o taxol; moléculas de señalización celular; ceramidas y citoquinas; y estaurosporina, y similares.

20 Los compuestos de las modalidades reveladas presentadas en este documento son útiles *in vitro* o *in vivo* en la inhibición del crecimiento de células cancerosas. Los compuestos se pueden utilizar solos o en composiciones junto con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otros aspectos, se proveen las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), o (VII) junto con un portador farmacéuticamente aceptable apropiado para la administración a un sujeto humano o animal, ya sea solo o junto con otros agentes anticancerígenos.

25 En este documento, se revelan los métodos de fabricación de los compuestos de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), o (VII), como se describe en este documento.

Otros aspectos proveen las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), o (VII) como se describe en este documento, en donde dicho compuesto inhibe preferencialmente CSF-1R sobre la Raf quinasa. Más particularmente dicho compuesto inhibe Raf quinasa en más de aproximadamente 1 μ M.

30 Otros aspectos además comprenden un agente adicional. Más particularmente, dicho agente adicional es un bisfosfonato.

35 En este documento, se revelan los compuestos de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), o (VII) efectivos para inhibir la actividad de CSF-1R en un sujeto humano o animal cuando se administra a este. Más particularmente, dicho compuesto muestra un valor de IC_{50} con respecto a la inhibición de CSF-1R de menos de aproximadamente 1 μ M. Más particularmente, dicho compuesto muestra un valor de IC_{50} con respecto a la inhibición de Raf de más de aproximadamente 1 μ M.

En este documento se revela un método de inhibición de CSF-1R, en donde dicho compuesto inhibe selectivamente CSF-1R.

40 Los compuestos de las modalidades son útiles *in vitro* o *in vivo* en la inhibición del crecimiento de células cancerosas. Los compuestos se pueden utilizar solos o en composiciones junto con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Administración y Composición Farmacéutica

45 En general, los compuestos de las modalidades serán administrados en una cantidad terapéuticamente efectiva por medio de cualquiera de los modos de administración aceptados para los agentes que presentan utilidades similares. La cantidad actual del compuesto, i.e., el ingrediente activo, dependerá de numerosos factores tales como la severidad de la enfermedad que se trata, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la ruta y forma de administración, y otros factores. El fármaco se puede administrar más de una vez al día, preferiblemente una vez o dos veces al día. Todos estos factores están dentro de la habilidad del médico tratante.

50 Las cantidades efectivas de los compuestos generalmente incluyen cualquier cantidad suficiente para inhibir de forma detectable la actividad de CSF-1R por cualquiera de los ensayos descritos en este documento, mediante otros ensayos de la actividad de CSF-1R quinasa conocidos por los expertos en la técnica o mediante la detección de una inhibición o alivio de los síntomas de cáncer.

La cantidad del ingrediente activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo de administración particular. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específica para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, velocidad de excreción, combinación del fármaco, y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a la terapia. La cantidad terapéuticamente efectiva para una situación dada se puede determinar fácilmente por experimentación rutinaria y está dentro de la habilidad y juicio del médico.

Una dosis efectiva terapéuticamente, en general puede ser una dosis diaria total administrada a un huésped en dosis únicas o divididas puede estar en cantidades, por ejemplo, de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal al día y de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 30 mg/kg peso corporal al día. Las composiciones unitarias de dosificación pueden contener tales cantidades de submúltiplos de las mismas, para constituir la dosis diaria.

La elección de la formulación depende de varios factores tales como el modo de la administración del fármaco y la biodisponibilidad de la sustancia farmacéutica. El fármaco se puede administrar como composiciones farmacéuticas por cualquiera de las siguientes rutas: administración por vía oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal o por supositorio), o parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea). Una forma de administración es la oral utilizando una conveniente régimen de dosificación diaria que se puede ajustar de acuerdo con el grado de afección. Las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles, o cualquiera de las otras composiciones. Otro modo de administración es la inhalación tal como para suministrar un agente terapéutico directamente al tracto respiratorio (véase U.S. Patent 5,607,915).

Los apropiados portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, agentes de procesamiento y potenciadores y modificadores de la administración del fármaco, tales como, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, dextrosa, hidroxipropil- β -ciclodextrina, polivinilpirrolidona, ceras de bajo punto de fusión, resinas de intercambio iónico, y similares, así como combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos. Excipientes líquidos y semisólidos se pueden seleccionar a partir de glicerol, propilenglicol, agua, etanol y diversos aceites, incluyendo los de petróleo, origen de animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc. En algunas modalidades los portadores líquidos, particularmente para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa, y glicoles. Otros excipientes apropiados farmacéuticamente aceptables se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Pub. Co., New Jersey (1991).

Como se utiliza en este documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" hace referencia a sales de metales alcalinotérreos o ácidos no tóxicos de los compuestos de Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), o (VII). Estas sales se pueden preparar *in situ* durante la purificación y el aislamiento final de los compuestos de Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), o (VII), o mediante la reacción por separado de las funciones ácido o base con un apropiado ácido o base orgánico o inorgánico, respectivamente. Las sales representativas incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato y undecanoato. También, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo, tales como cloruro, bromuros, y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dialquilo como dimetil, dietil, dibutil, y diamil sulfatos, haluros de cadena larga tales como decil, lauril, miristil y estearil cloruros, bromuros y yoduros, aralquil haluros como bencil y fenetil bromuros, y otros. Por consiguiente se obtienen los productos dispersables o solubles en aceite o agua.

Ejemplos de ácidos que pueden ser empleados para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen tales ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y tales ácidos orgánicos como ácido oxálico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido succínico y ácido cítrico. Las sales de adición básicas se pueden preparar *in situ* durante la purificación y el aislamiento final de los compuestos de Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), o (VII), o mediante la reacción por separado de las fracciones de ácido carboxílico con una base apropiada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un metal cation farmacéuticamente aceptable o con amoníaco, o una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cationes basados en los metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares, así como amonio no-tóxico, amonio cuaternario, y cationes de amina, incluyendo, pero no se limitan a amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la

formación de sales de adición de bases incluyen dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares.

Como se utiliza en este documento, el término “éster farmacéuticamente aceptable” hace referencia a ésteres, que hidrolizan *in vivo* e incluyen aquellos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto original o una sal de este. Apropriados grupos éster incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanóico, alquenoico, cicloalcanóico y alcanodioico, en los cuales cada fracción alquilo o alquenoilo ventajosamente no tienen más de 6 átomos de carbono. Ejemplos de ésteres particulares incluyen formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

El término “profármacos farmacéuticamente aceptables” como se utiliza en este documento hace referencia a los profármacos de los compuestos que están, dentro del alcance del juicio médico, apropiado para utilizar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, acorde con una relación riesgo/beneficio razonable, y efectiva para su uso pretendido, así como las formas zwitterionicas, cuando sea posible, de los compuestos de las modalidades. El término “profármaco” hace referencia a los compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* para producir el compuesto original de la fórmula anterior, por ejemplo por hidrólisis en sangre. Una discusión completa se provee en T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambas de las cuales se incorporan en este documento como referencia.

Será evidente para los expertos en la técnica que los compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), o (VII) o las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, óxidos, y profármacos de cualquiera de ellos, pueden ser procesados *in vivo* a través del metabolismo en un célula o cuerpo de animal o humano para producir los metabolitos. El término “metabolito” como se utiliza en este documento hace referencia a la fórmula de cualquier derivado producido en un sujeto después de la administración de un compuesto original. Los derivados se puede producir a partir del compuesto original mediante diversas transformaciones bioquímicas en el sujeto tales como, por ejemplo, oxidación, reducción, hidrólisis, o conjugación e incluyen, por ejemplo, óxidos y derivados desmetilados. Los metabolitos de un compuesto de las modalidades se puede identificar utilizando técnicas de rutina conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Bertolini, G. et al., *J. Med. Chem.* 40:2011-2016 (1997); Shan, D. et al., *J. Pharm. Sci.* 86(7):765-767; Bagshawe K., *Drug Dev. Res.* 34:220-230 (1995); Bodor, N., *Advances in Drug Res.* 13:224-331 (1984); Bundgaard, H., *Design of Prodrugs* (Elsevier Press 1985); y Larsen, I. K., *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991). Se debe entender que compuestos químicos individuales que son metabolitos de los compuestos de Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), o (VII) o las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, óxidos y profármacos de cualquiera de ellos, se incluyen dentro de las modalidades proporcionadas en este documento.

Los compuestos de las modalidades preferidas se pueden administrar por vía oral, parenteral, sublingual, por aerolización o spray por inhalación, por vía rectal, o tópica en formulaciones unitarias de dosificación que contiene portadores, adyuvantes, y vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables convencionales según se desee. La administración tópica también puede implicar el uso de administración transdérmica tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforésis. El término parenteral como se utiliza en este documento incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intratecal, intramuscular, inyección intraesternal, o técnicas de infusión.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones oleaginosas o acuosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando apropiados agentes de dispersión o humidificantes y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una suspensión o solución inyectable estéril en un solvente o diluyente parenteral no-tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-propanediol. Entre los solventes y vehículos aceptables que se pueden emplear son agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos, estériles se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono o di-glicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Los supositorios para administración rectal del fármaco se pueden preparar mediante la mezcla del fármaco con un excipiente no-irritante apropiado tales como manteca de cacao y glicoles de polietileno, que son sólidos a temperaturas corrientes pero líquidos a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales diferentes de diluentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos, y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes reguladores. Los comprimidos y píldoras adicionalmente se pueden preparar con recubrimientos entéricos.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, siropes, y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluentes inertes utilizados comúnmente en la técnica, tales como agua. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humidificantes, emulsificantes y agentes de suspensión, ciclodextrinas, y agentes edulcorantes, saborizantes, y aromatizantes.

Los compuestos de las modalidades también se pueden administrar en la forma de liposomas. Como se conoce en la técnica, los liposomas generalmente se derivan de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos mono- o multilamelares hidratados que se dispersan en un medio acuoso. Se puede utilizar cualquier lípido no-tóxico, metabolizable y fisiológicamente aceptable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener estabilizantes, conservantes, excipientes, y similares. Ejemplos de lípidos son los fosfolípidos y fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos. Los métodos para formar liposomas se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.W., p. 33 et seq. (1976).

Los gases comprimidos se pueden utilizar para dispersar un compuesto de las modalidades en forma de aerosol. Los gases inertes apropiados para este propósito son nitrógeno, dióxido de carbono, etc. Otros excipientes farmacéuticos apropiados y sus formulaciones se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, edited by E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18th ed., 1990).

Para la administración mediante inhalación, el compuesto se puede formular como solución líquida, suspensiones, propulsores de aerosol o polvo seco y se cargan en un dispensador apropiado para la administración. Existen varios tipos de inhaladores nebulizador-dispositivos de inhalación de farmacéuticos, inhaladores de dosis medida (MDI) e inhaladores de polvo seco (DPI). Los dispositivos nebulizadores producen un flujo de aire de alta velocidad que hacen que los agentes terapéuticos (que se formulan en una forma líquida) para rociar como una niebla que se introduce en el tracto respiratorio del paciente. Por lo general, los MDI's son formulaciones envasadas con un gas comprimido. Después del accionamiento, el dispositivo descarga una cantidad medida del agente terapéutico por el gas comprimido, proporcionando así un método de administración confiable de una cantidad fija del agente. DPI dispensa agentes terapéuticos en la forma de un bidón de flujo libre que se puede dispersar en el flujo de aire inspiratorio del paciente durante respiración mediante el dispositivo. Con el fin de lograr un polvo de flujo libre, el agente terapéutico se formula con un excipiente tal como lactosa. Una cantidad medida del agente terapéutico se almacena en una forma de cápsula y se dispensa con cada accionamiento.

Recientemente, las formulaciones farmacéuticas se han desarrollado especialmente para fármacos que muestran pobre biodisponibilidad basándose en el principio de que la biodisponibilidad se puede aumentar por el incremento del área superficial i.e., disminución del tamaño de partícula. Por ejemplo, U.S. Pat. No. 4,107,288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas en el rango de tamaño de aproximadamente 10 a aproximadamente 1,000 nm en la cual el material activo está soportado sobre una matriz reticulada de macromoléculas. U.S. Patent No. 5,145,684 describe la producción de una formulación farmacéutica en la cual la sustancia farmacéutica se pulveriza a nanopartículas (tamaño medio de partícula de aproximadamente 400 nm) en la presencia de un modificador de superficie y luego se dispersa en un medio líquido para proporcionar una formulación farmacéutica que muestra una biodisponibilidad notablemente alta.

Terapias de combinación

Mientras que los compuestos de las modalidades se pueden administrar como el agente farmacéutico activo solo, también se pueden utilizar en combinación con uno o más otros agentes utilizados en el tratamiento del cáncer. Los compuestos de las modalidades también son útiles en combinación con agentes terapéuticos y agentes anti-cáncer conocidos, y las combinaciones de los compuestos revelados en la actualidad con otros agentes anti-cáncer o quimioterapéuticos están dentro del alcance de las modalidades. Ejemplos de tales agentes se pueden encontrar en *Cancer Principles and Practice of Oncology*, V. T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (Feb. 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto en la técnica sería capaz de discernir que combinaciones de agentes serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y el cáncer implicado. Tales agentes anti-cáncer incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: moduladores del receptor de estrógeno, moduladores del receptor de andrógenos, moduladores del receptor de retinoides, agentes citotóxicos/citostáticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la proteína preniltransferasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa y otros inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de la proliferación celular y la señalización de la supervivencia, agentes inductores de la apoptosis y agentes que interfieren con los controles del ciclo celular. Los compuestos de las modalidades también son útiles cuando se co-administran con terapia de radiación.

Por lo tanto, en una modalidad, los compuestos también se utilizan en combinación con conocidos agentes anticancerígenos incluyendo, por ejemplo, moduladores del receptor de estrógeno, moduladores del receptor de andrógenos, moduladores del receptor de retinoides, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la proteína preniltransferasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de HIV proteasa, inhibidores de la transcriptasa inversa, y otros inhibidores de la angiogénesis.

Los moduladores del receptor de estrógenos son compuestos que pueden interferir con o inhiben en enlace del estrógeno con el receptor, independientemente del mecanismo. Ejemplos de moduladores del receptor de estrógenos incluyen, pero no se limitan a, tamoxifen, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]-fenil-2,2-dimetilpropanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenil-hidrazona, y SH646.

Los moduladores del receptor de andrógenos son compuestos que pueden interferir con o inhibir el enlace de andrógenos con un receptor de andrógenos. Ejemplos representativos de moduladores del receptor de andrógenos incluyen finasterida y otros inhibidores de la 5 α - reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol, y acetato de abiraterona. Los moduladores del receptor de retinoides son compuestos que interfieren o inhiben el enlace de retinoides con un receptor retinoide. Ejemplos de moduladores del receptor de retinoides incluyen bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α -difluorometilomitina, LX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil) retinamida, y N4-carboxifenil retinamida.

Los agentes citotóxicos y/o citostático son compuestos que pueden causar muerte celular o inhiben la proliferación celular principalmente al interferir directamente con el funcionamiento de las células o inhiben o interfieren con la mitosis celular, incluyendo agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, intercalantes, compuestos activables por hipoxia, inhibidores de microtúbulos/agentes estabilizantes de microtúbulos, inhibidores de cinesinas mitóticas, inhibidores de quinasas implicadas en la progresión mitótica, antimetabolitos; modificadores de respuesta biológica; agentes terapéuticos hormonales/anti-hormonales, factores de crecimiento hematopoyéticos, agentes terapéuticos dirigidos de anticuerpo monoclonal, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de proteasoma y los inhibidores de la ubiquitina ligasa. Ejemplos de agentes citotóxicos incluyen, pero no se limitan a, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatin, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosilato de improsulfano, trofosulfano, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irifulveno, dexifosfamida, cis-aminadicloro(2-metil-piridina)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans, trans)-bis-mu-(hexane-1,6-diamina)-mu-[diamina-platino(II)]bis[diamina(cloro)platino (II)], diaricidinilespermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplaston, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, anamicina, galarubicina, elinafida, MEN10755, y 4-deametoxi-3-deamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorubicina (véase WO 00/50032). Un ejemplo representativo de un compuesto activable por hipoxia es la tirapazamina. Los inhibidores de la proteasoma incluyen, pero no se limitan a, lactacistina y bortezomib. Ejemplos de inhibidores de microtúbulos/agentes estabilizantes de microtúbulos incluyen paclitaxel, sulfato de vindesina, 3', 4'-didehidro-4'-deoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil) benceno, sulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butil-amida, TDx258, las epotilonas (véase por ejemplo U.S. Pat. Nos. 6,284,781 y 6,288,237) y BMS 188797. Ejemplos representativos de inhibidores de la topoisomerasa incluyen topotecan, hieptamina, irinotecan, rubitecan, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benciliden-chartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-k]acridina-2-(6H) propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]-indolizino[1,2b]quinolina-10,13 (9H,15H)diona, lurtotecan, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino) etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazole-1-carboxamida, asulacrina, (5a, 5aB, 8aa, 9b)- 9-[2-[N-[2-(dimetilamino)-etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,9-hexahidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilenedioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]-fenantridinio, 6,9-bis [(2-aminoetil)amino]benzo-[g]isoquinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etil-aminometil)-6H-pirazolo[4,5,1'-de]acridin-6-ona, N-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetilamino)etil)-acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino) etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona, y dimesna. Ejemplos de inhibidores de cinesinas mitóticas, tales como la cinesina mitótica humana KSP, se describen en la Publicaciones PCT WO 01/30768 y WO 01/98278, WO 03/050,064 (Jun. 19,2003), WO 03/050,122 (Jun. 19,2003), WO 03/049,527 (Jun. 19, 2003), WO 03/049,679 (Jun. 19, 2003), WO 03/049,678 (Jun. 19, 2003) y WO 03/39460 (May 15, 2003) y PCT pendiente Appl. Nos. US03/06403 (presentada el 4 de Marzo de 2003), US03/15861 (presentada el 19 de Mayo de 2003), US03/15810 (presentada el 19 de Mayo de 2003), US03/18482 (presentada el 12 de Junio de 2003) y US03/18694 (presentada el 12 de Junio de 2003). En una modalidad los inhibidores de cinesinas mitóticas incluyen, pero no se limitan a los inhibidores de KSP, inhibidores de MKLP1, inhibidores de CENP-E, inhibidores de MCAK, inhibidores de Kif14, inhibidores de Mphosph1 y los inhibidores de Rab6-KIFL.

Los inhibidores de quinasas implicados en la progresión mitótica incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la aurora quinasa, inhibidores de quinasas de tipo Polo (PLK) (por ejemplo, inhibidores de PLK-1), inhibidores de bub-1 e inhibidores de bub-1R. Los agentes antiproliferativos incluyen oligonucleótidos de ARN y ADN antisentido tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231, y INX3001, y antimetabolitos tales como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, citarabina ocfosfato, hidrato de sodio de fosteabina, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-deoxi-2'-metilideno-citidina, 2'-fluorometilen-2'-deoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidro-benzofuril) sulfonil]-N'-(3,4-

diclorofenil) urea, N6-[4-deoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicil-amino]-L-glicero-B-L-manno-heptopiranosil] adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster del ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,1-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-il acético, swainsonina, iometrexol, dexrazoxana, metioninasa, 2'-ciano-2'-deoxi-N4- palmitoil-1-B-D-arabino furanosil citosina y tiosemicarbazona de 3-aminopiridina-2-carboxaldehído. Ejemplos de agentes terapéuticos dirigidos de anticuerpo monoclonal incluyen los agentes terapéuticos que tienen agentes citotóxicos o radioisótopos unidos a un anticuerpo monoclonal específico de célula cancerígena o específico de célula diana. Ejemplos incluyen, por ejemplo, Bexxar. Los inhibidores de HMG-CoA reductasa son inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa. Los compuestos que tienen actividad inhibidora para la HMG-CoA reductasa se pueden identificar fácilmente utilizando ensayos bien conocidos en la técnica tales como los descritos o citados en U.S. Pat. No. 4,231,938 y WO 84/02131. Ejemplos de inhibidores de HMG-CoA reductasa que se pueden utilizar incluyen, pero no se limitan a, lovastatina (MEVACOR®; véase U.S. Pat. Nos. 4,231,938, 4,294,926 y 4,319,039), simvastatina (ZOCOR®; véase U.S. Pat. Nos. 4,444,784, 4,820,850 y 4,916,239), pravastatina (PRAVACHOL®; véase U.S. Pat. Nos. 4,346,227, 4,537,859, 4,410,629, 5,030,447 y 5,180,589), fluvastatina (LESCOL®; véase U.S. Pat. Nos. 5,354,772, 4,911,165, 4,929,437, 5,189,164, 5,118,853, 5,290,946 y 5,356,896) y atorvastatina (LIPITOR®; véase U.S. Pat. Nos. 5,273,995, 4,681,893, 5,489,691 y 5,342,952). Las fórmulas estructurales de estos y de los inhibidores de HMG-CoA reductasa adicionales que se pueden utilizar en los métodos presentes se describen en la página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", Chemistry & Industry, pp. 85-89 (5 Feb. 1996) y U.S. Pat. Nos. 4,782,084 y 4,885,314. En una modalidad, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona de lovastatina o simvastatina.

Los inhibidores de la proteína preniltransferasa son compuestos que inhiben una cualquiera o cualquier combinación de las enzimas de la proteína preniltransferasa, incluyendo proteína farnesil transferasa (FPTasa), proteína geranilgeranil transferasa tipo I (GGPTasa-I), y proteína geranilgeranil transferasa tipo-II (GGPTasa-II, también denominado Rab GGPTasa). Ejemplos de compuestos que inhiben la proteína prenil transferasa incluyen (6)-6-[amino(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metilo]-4-(3-clorofenil)-1-metil-2(1H)-quinolinone, (-)-6-[amino(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metilo]-4-(3-clorofenil)-1-metil-2(1H)-quinolinone, (+)-6-[amino(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il) metilo]-4-(3-clorofenil)-1-metil-2(1H)-quinolinone, 5(S)-n-butyl-1-(2,3-dimetilfenil)-4-[1-(4-cyanobenzil)-5-imidazolilmetil]-2-piperazinona, (S)-1-(3-clorofenil)-4-[1-(4-cianobenzil)-5-imidazolilmetil]-5-[2-(etanosulfonil) metil]-2-piperazinona, 5(S)-n-butyl-1-(2-metilfenil)-4-[1-(4-cianobenzil)-5-imidazolilmetil]-2-piperazinona, 1-(3-clorofenil)-4-[1-(4-cianobenzil)-2-metil-5-imidazolilmetil]-2-piperazinona, 1-(2,2-difeniletíl)-3-[N-(1-(4-cianobenzil)-1H-imidazol-5-iletíl)carbamoil]piperidina, 4-{-[4-hidroxiometil-4-(4-cloropiridin-2-ilmetil)-piperidina-1-ilmetil]-2-metilimidazol-1-ilmetil}benzonitrilo, 4-{-[4-hidroxiometil-4-(3-clorobenzil)-piperidina-1-ilmetil]-2-metilimidazol-1-ilmetil}benzonitrilo, 4-{3-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)benzil]-3H-imidazol-4-ilmetil}-benzonitrilo, 4-{3-[4-(5-cloro-2-oxo-2H-[1,2']bipiridin-5'-ilmetil)-3H-imidazol-4-ilmetil}benzonitrilo, 4-{3-[4-(2-oxo-2H-[1,2']bipiridin-5'-ilmetil)-3H-imidazol-4-ilmetil}benzonitrilo, 4-{3-(2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-4-ilmetil)-3H-imidazol-4-ilmetil}benzonitrilo, 18,19-dihidro-19-oxo-5H,17H-6,10:12,16-dimeteno-1H-imidazo[4,3-c][1,11,4]dioxazaciclononadecina-9-carbonitrilo, (6)-19,20-dihidro-19-oxo-5H-18,21-etano-12,14-eteno-6,10-meteno-22H-benzo[d]imidazo[4,3-k]-[1,6,9,12]oxatriaza-ciclooctadecina-9-carbonitrilo, 19,20-dihidro-19-oxo-5H,17H-18,21-etano-6,10:12,16-dimeteno-22H-imidazo[3,4-h][1,8,11,14]oxatriazacicloeicosina-9-carbonitrilo, y (±)-19,20-dihidro-3-metil-19-oxo-5H-18,21-etano-12,14-eteno-6,10-meteno-22H-benzo[d]imidazo[4,3-k][1,6,9,12]oxa-triazaciclooctadecina-9-carbonitrilo. Otros ejemplos de inhibidores de la proteína preniltransferasa se pueden encontrar en las siguientes publicaciones y patentes: WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, U.S. Pat. No. 5,420,245, U.S. Pat. No. 5,523,430, U.S. Pat. No. 5,532,359, U.S. Pat. No. 5,510,510, U.S. Pat. No. 5,589,485, U.S. Pat. No. 5,602,098, European Patent Publ. 0 618 221, European Patent Publ. 0 675 112, European Patent Publ. 0 604 181, European Patent Publ. 0 696 593, WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, U.S. Pat. No. 5,661,152, WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, U.S. Pat. No. 5,571,792, WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436, y U.S. Patent No. 5,532,359. Para un ejemplo del papel de un inhibidor de la proteína prenil transferasa en la angiogénesis véase European J. of Cancer 35(9):1394-1401 (1999).

Los inhibidores de la angiogénesis se refieren a los compuestos que pueden inhibir la formación de nuevos vasos sanguíneos, independientemente del mecanismo. Ejemplos de inhibidores de la angiogénesis incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la tirosina quinasa, tales como inhibidores de los receptores de la tirosina quinasa Flt-1 (VEGFR1) y Flk-1/KDR (VEGFR2), inhibidores de derivados epidérmicos, derivados de fibroblastos, o factores de crecimiento de derivados de las plaquetas, inhibidores de MMP (metaloproteasa de matriz), bloqueadores de la integrina, interferón- alfa, interleucina-12, polisulfato de pentosan, inhibidores de la ciclooxigenasa, incluyendo anti-inflamatorios no-esteroidales (NSAIDs) como aspirina e ibuprofeno así como inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 como celecoxib y rofecoxib (PNAS 89:7384 (1992); JNCI 69:475 (1982); Arch. Ophthalmol. 108:573 (1990); Anat. Rec., (238):68 (1994); FEBS Letters 372:83 (1995); Clin. Orthop. 313:76 (1995); J. Mol. Endocrinol. 16:107 (1996); Jpn. J. Pharmacol. 75:105 (1997); Cancer Res. 57:1625 (1997); Cell 93:705 (1998); Intl. J Mol. Med.

2:715 (1998); J. Biol. Chem. 274:9116 (1999)), antiinflamatorios esteroidales (tales como corticosteroides, mineralocorticoides, dexametasona, prednisona, prednisolona, metilpred, betametasona), carboxiamidotriazol, combretastatina A4, escualamina, 6-O-cloroacetyl-carbonil)-fumagilol, talidomida, angiostatina, troponina-1, antagonistas de la angiotensina II (véase Fernandez et al., J. Lab. Clin. Med. 105:141-145 (1985)), y anticuerpos to VEGF (véase, Nature Biotechnology, 17:963-968 (October 1999); Kim et al Nature, 362:841-844 (1993); WO 00/44777; y WO 00/61186). Otros agentes terapéuticos que modulan o inhiben la angiogénesis y también pueden ser utilizados en combinación con los compuestos de las modalidades incluyen agentes que modulan o inhiben los sistemas de coagulación y fibrinólisis (véase la revisión en Clin. Chem. La. Med. 38:679-692 (2000)). Ejemplos de tales agentes que modulan o inhiben las rutas de coagulación y fibrinólisis incluyen, pero no se limitan a, heparina (véase Thromb. Haemost. 80: 1 0-23 (1998)), low molecular weight heparins y carboxipeptidase U inhibidores (también conocidos como inhibidores de inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina activa [TAFIa]) (véase Thrombosis Res. 101:329-354 (2001)). Se han descrito inhibidores de TAFIa en PCT Publication WO 03/013,526 y U.S. Ser. No. 60/349,925 (presentada el 18 de enero de 2002). Las modalidades también abarcan combinaciones de los compuestos de las modalidades con NSAIDs que son inhibidores selectivos de COX-2 (generalmente definidos como los que poseen una especificidad para la inhibición de COX-2 sobre COX-1 de al menos aproximadamente 100 veces según se mide por la relación de IC₅₀ para COX-2 sobre IC₅₀ para COX-1 evaluado mediante ensayos celulares o microsomales). Tales compuestos incluyen, pero no se limitan a los revelados en U.S. Pat. No. 5,474,995, expedida el 12 de Dic. De 1995, U.S. Pat. No. 5,861,419, expedida el 19 de Enero de 1999, U.S. Pat. No. 6,001,843, expedida el 14 de Dic. de 1999, U.S. Pat. No. 6,020,343, expedida el 1 de Feb. de 2000, U.S. Pat. No. 5,409,944, expedida el 25 de Abr. de 1995, U.S. Pat. No. 5,436,265, expedida el 25 de Jul. de 1995, U.S. Pat. No. 5,536,752, expedida el 16 de Jul. de 1996, U.S. Pat. No. 5,550,142, expedida el 27 de Ago. de 1996, U.S. Pat. No. 5,604,260, expedida el 18 de Feb. de 1997, U.S. Pat. No. 5,698,584, expedida el 16 de Dic. de 1997, U.S. Pat. No. 5,710,140, expedida el 20 de Ene. de 1998, WO 94/15932, publicada el 21 de Jul. de 1994, U.S. Pat. No. 5,344,991, expedida el 6 de Jun. de 1994, U.S. Pat. No. 5,134,142, expedida el 28 de Jul. de 1992, U.S. Pat. No. 5,380,738, expedida el 10 de Ene. de 1995, U.S. Pat. No. 5,393,790, expedida el 20 de Feb. de 1995, U.S. Pat. No. 5,466,823, expedida el 14 de Nov. de 1995, U.S. Pat. No. 5,633,272, expedida el 27 de May. de 1997, y U.S. Pat. No. 5,932,598, expedida el 3 de Ago. de 1999, todas las cuales se incorporan en este documento como referencia. Los inhibidores de COX-2 representativos que son útiles en los métodos de las modalidades incluyen 3-fenil-4-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-(5H)-furanona; y 5-cloro-3-(4-metilsulfonil)fenil 2-(2-metil-5-piridinil)piridina. Los compuestos que se describen como inhibidores específicos de COX-2 y que por lo tanto son útiles en las modalidades, y métodos de síntesis de los mismos, se pueden encontrar en las siguientes patentes, solicitud de patente en trámite y publicaciones, que se incorporan en este documento como referencia: WO 94/15932, publicada el 21 de Jul. de 1994, U.S. Pat. No. 5,344,991, expedida el 6 de Jun. de, 1994, U.S. Pat. No. 5,134,142, expedida el 28 de Jul. de 1992, U.S. Pat. No. 5,380,738, expedida el 10 de Ene. de 1995, U.S. Pat. No. 5,393,790, expedida el 20 de Feb. de 1995, U.S. Pat. No. 5,466,823, expedida el 14 de Nov. de 1995, U.S. Pat. No. 5,633,272, expedida el 27 de May. de 1997, U.S. Pat. No. 5,932,598, expedida el 3 de Ago. de 1999, U.S. Pat. No. 5,474,995, expedida el 12 de Dic. de 1995, U.S. Pat. No. 5,861,419, expedida el 19 de Enero de 1999, U.S. Pat. No. 6,001,843, expedida el 14 de Dic. de 1999, U.S. Pat. No. 6,020,343, expedida el 1 de Feb. de 2000, U.S. Pat. No. 5,409,944, expedida el 25 de Abr. de 1995, U.S. Pat. No. 5,436,265, expedida el 25 de Jul. de 1995, U.S. Pat. No. 5,536,752, expedida el 16 de Jul. de 1996, U.S. Pat. No. 5,550,142, expedida el 27 de Ago. de 1996, U.S. Pat. No. 5,604,260, expedida el 18 de Feb. de 1997, U.S. Pat. No. 5,698,584, expedida el 16 de Dic. de 1997, y U.S. Pat. No. 5,710,140, expedida el 20 de Ene. de 1998. Otros ejemplos de inhibidores de la angiogénesis incluyen, pero no se limitan a, endostatina, ucraína, ranpirnasa, IM862, 5-metoxi- 4-[2-metil-3-(3-metil-2-butenil)oxiranil]-1-oxaspiro[2,5]oct-6-il(cloroacetyl)carbamat, acetildinanalina, 5-amino- 1-[[3,5-dicloro-4-(4-clorobenzoil)fenil]metil]-1 H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, CM101, escualamina, combretastatina, RPI4610, NX31838, fosfato de manopentaosa sulfatada, 7,7-(carbonil-bis[imino-N-metil-4,2-pirrol-carbonilimino][N-metil-4,2-pirrol]-carbonilimino]-bis-(1,3-naftalendisulfonato), y 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metil]- 2-indolinona (SU5416).

Los agentes que interfieren con los controles del ciclo celular son compuestos que pueden inhibir las proteínas quinasas que transducen las señales de control del ciclo celular, sensibilizando así la célula cancerígena frente a los agentes que dañan el ADN. Tales agentes incluyen los inhibidores de ATR, ATM, las quinasas Chk1 y Chk2 y los inhibidores de quinasa cdk y cdc y se dan específicamente a modo de ejemplo mediante 7-hidroxiestaurosporina, flavopiridol, CYC202 (Cyclacel) y BMS-387032.

Los inhibidores de la proliferación celular y ruta de señalización de supervivencia pueden ser agentes farmacéuticos que pueden inhibir receptores de superficie celular y cascadas de transducción de señal en dirección 3' de los receptores de la superficie de la célula. Tales agentes incluyen inhibidores de EGFR (por ejemplo gefitinib y erlotinib), inhibidores de ERB-2 (por ejemplo trastuzumab), inhibidores de IGFR, inhibidores de receptores de citoquina, inhibidores de MET, inhibidores de PI3K (por ejemplo LY294002), serina/treonina quinasas (incluyendo pero no se limitan a inhibidores de Akt tal como se describe en WO 02/083064, WO 02/083139, WO 02/083140 y WO 02/083138), inhibidores de Raf quinasa (por ejemplo BAY-43-9006), inhibidores de MEK (por ejemplo CI-1040 y PD-098059) e inhibidores de mTOR (por ejemplo Wyeth CCI-779). Tales agentes incluyen compuestos de inhibidor de molécula pequeña y antagonistas del anticuerpo.

Los agentes que inducen la apoptosis incluyen activadores de los miembros de la familia del receptor de TNF (incluyendo los receptores TRAIL).

5 En ciertas modalidades, agentes representativos útiles en combinación con los compuestos de las modalidades para el tratamiento del cáncer incluyen, por ejemplo, irinotecan, topotecan, gemcitabina, 5-fluorouracilo, leucovorin carboplatino, cisplatino, taxanos, tezacicabina, ciclofosfamida, alcaloides de la vinca, imatinib (Gleevec), antraciclinas, rituximab, trastuzumab, así como otros agentes quimioterapéuticos contra el cáncer.

10 Los compuestos anteriores que se emplean en combinación con los compuestos de las modalidades se pueden utilizar en cantidades terapéuticas como se indica en la *Physicians' Desk Referencia* (PDR) 47th Edition (1993), la cual se incorpora en este documento como referencia, o dichas cantidades útiles terapéuticamente como serían conocidos por un experto en la técnica.

15 Los compuestos de las modalidades y los otros agentes anticancerígenos se pueden administrar en la dosificación clínica máxima recomendada o a dosis inferiores. Los niveles de dosificación de los compuestos activos en las composiciones de las modalidades pueden variarse con el fin de obtener una respuesta terapéutica deseada dependiendo de la ruta de administración, severidad de la enfermedad y la respuesta del paciente. La combinación se puede administrar como composiciones separadas o como una forma de dosificación única que contiene ambos agentes. Cuando se administra como una combinación, los agentes terapéuticos se pueden formular como composiciones separadas, que se administran al mismo tiempo o en momentos diferentes, o los agentes terapéuticos, pueden ser administrados como una sola composición.

Métodos Sintéticos Generales

20 Los compuestos revelados en este documento se pueden preparar a partir de materiales iniciales disponibles fácilmente utilizando los siguientes métodos y procedimientos generales. Será apreciado que cuando se dan las condiciones del proceso preferidas o típicas (i.e., temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactantes, solventes, presiones, etc.), otras condiciones del proceso también se pueden utilizar a menos que se indique de otra manera. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los solventes o reactantes
25 particulares utilizados, pero tales condiciones se pueden determinar por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

30 Adicionalmente, como será evidente para los expertos en la técnica, grupos protectores convencionales pueden ser necesario para prevenir que determinados grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. Los grupos protectores apropiados para diversos grupos funcionales así como condiciones apropiadas para grupos funcionales particulares de desprotección y protección son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores se describen en T. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1999, y referencias citadas en este documento.

35 Además, los compuestos revelados en este documento pueden contener uno o más centros quirales. Por consiguiente, si se desea, tales compuestos se pueden preparar o aislar como estereoisómeros puros, i.e., como diastereómeros o enantiómeros individuales, o como mezclas enriquecidas de estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) se incluyen dentro del alcance de las modalidades, a menos que se indique de otra manera. Los estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) se pueden preparar utilizando, por ejemplo, materiales iniciales ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. De forma alternativa, las mezclas racémicas de tales compuestos se pueden separar utilizando, por ejemplo,
40 cromatografía de columna quiral, agentes de resolución quiral y similares.

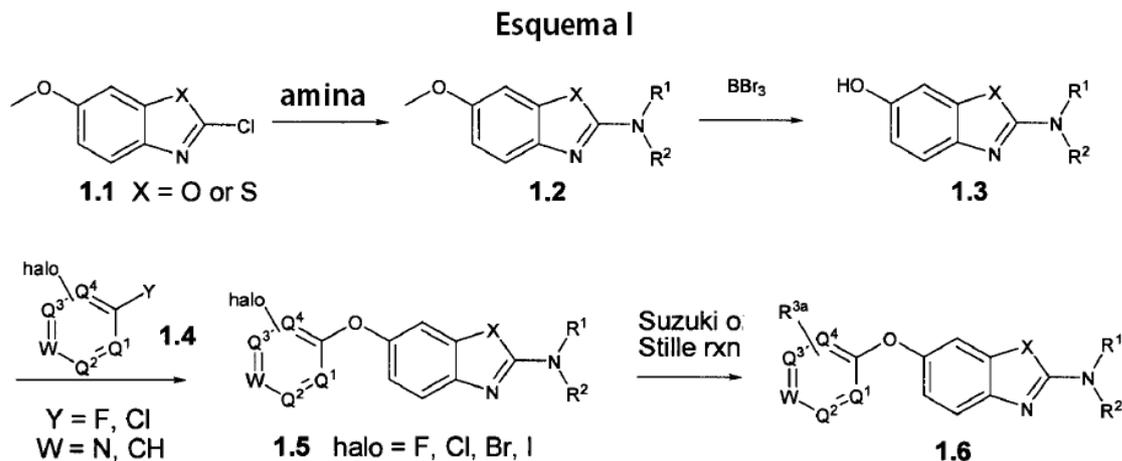
45 Los materiales iniciales para las siguientes reacciones generalmente son conocidos compuestos o se pueden preparar mediante conocidos procedimientos u modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales iniciales son disponibles de proveedores comerciales tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition), y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

50 Los diversos materiales iniciales, intermedios, y compuestos de las modalidades se pueden aislar y purificar cuando sea apropiado utilizando técnicas convencionales tales como precipitación, filtración, cristalización, evaporación, destilación, y cromatografía. Caracterización de estos compuestos se pueden realizar utilizando métodos convencionales tales como por punto de fusión, espectro de masas, resonancia magnética nuclear, y varios otros análisis espectroscópicos.

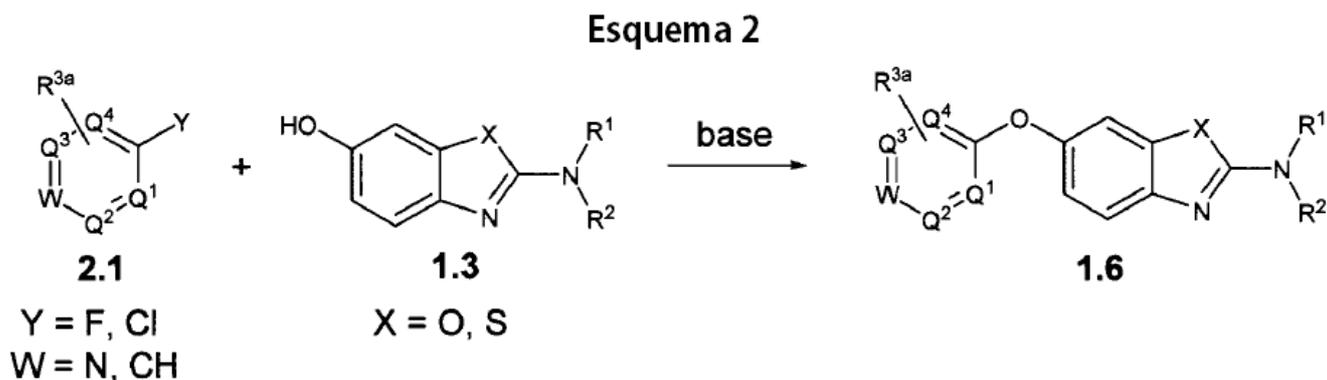
Los compuestos de las modalidades generalmente se pueden preparar utilizando un número de métodos familiares para un experto en la técnica, y generalmente se pueden hacer de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción 1 y 2, que se describen con detalle en los Ejemplos siguientes ejemplos.

Esquemas generales:

- 5 Los esquemas 1 y 2 ilustran los métodos generales para la preparación de los intermedios y los compuestos de la invención. Estos compuestos se preparan a partir de materiales iniciales que son conocidos en la técnica o están disponibles comercialmente.



- 10 En el Esquema 1, los benzoxazoles o benzotiazoles de fórmula 1.1, dónde con propósitos ilustrativos, el grupo protector del oxígeno es un grupo metilo, se hace reaccionar con una amina sustituida HNR^1R^2 para proporcionar los intermedios 1.2. El tratamiento de 1.2 con un reactivo de des-metilación tal como, por ejemplo, BBr_3 provee los fenoles de fórmula 1.3. El posterior tratamiento de los intermedios de fórmula 1.3 con un grupo halo heteroarilo de fórmula 1.4 a temperaturas que generalmente oscilan, pero no se limitan, de temperatura ambiente a $130\text{ }^\circ\text{C}$ en la presencia de una base tal como, por ejemplo, carbonato de potasio o cesio provee los compuestos de fórmula 1.5.
- 15 El tratamiento adicional con ácidos borónicos o estannanos bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki o Stille que son conocidas en la técnica, provee los compuestos de fórmula 1.6.



- 20 En el Esquema 2, los benzoxazoles o benzotiazoles de fórmula 1.6 se pueden preparar iniciando con halo-heteroarilos de fórmula 2.1, tales como halo-pirimidinas, halo-pirazinas, o halo-piridina, que se hacen reaccionar con un intermedio fenol de fórmula 1.3, en la presencia de una base tal como, por ejemplo, carbonato de potasio o cesio en un solvente tal como, por ejemplo, dimetil formamida, acetonitrilo o dioxano bajo condiciones de formación de éter apropiadas.

EJEMPLOS

- 25 Haciendo referencia a los ejemplos que siguen, los compuestos de las modalidades se sintetizaron utilizando los métodos descritos en este documento, u otros métodos, los cuales se conocen en la técnica.

5 Los compuestos y/o intermedios se caracterizaron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando un sistema de cromatografía Waters Millenium con un Módulo de Separación 2695 (Milford, MA). Las columnas analíticas fueron de fase reversa Phenomenex Luna C18 -5 μ , 4.6 x 50 mm, de Alltech (Deerfield, IL). Se utilizó un gradiente de elución (flujo 2.5 mL/min), por lo general iniciando con 5 % de acetonitrilo/95 % de agua y progresando a 100 % de acetonitrilo durante un periodo de 10 minutos. Todos los solventes contenían 0.1% de ácido trifluoroacético (TFA). Los compuestos se detectaron mediante absorción de luz ultravioleta (UV) a ya sea 220 o 254 nm. Los solventes de HPLC fueron de Burdick y Jackson (Muskegan, MI), o Fisher Scientific (Pittsburgh, PA).

10 En algunos casos, la pureza se evaluó mediante cromatografía de capa delgada (TLC) utilizando placas de vidrio o plástico cubiertas con silica gel, tales como, por ejemplo, láminas flexibles Baker-Flex Silica Gel 1B2-F. Los resultados de TLC se detectaron fácilmente de forma visual con luz ultravioleta, o empleando la conocida técnica de tinción con vapor de yodo y otras diversas técnicas.

15 El análisis de espectrometría de masas se llevó a cabo en uno de dos instrumentos LCMS: un Sistema Waters (Alliance HT HPLC y un espectrómetro de masas Micromass ZQ; Columna: Eclipse XDB-C18, 2.1 x 50 mm; gradiente: 5-95 % (o 35-95 %, o 65-95 % o 95-95 %) acetonitrilo en agua con 0.05 % de TFA durante un periodo de 4 min; velocidad de flujo 0.8 mL/min; rango de peso molecular 200-1500; Voltaje del cono 20 V; temperatura de columna 40 °C) o un Sistema Hewlett Packard (Series 1100 HPLC; Columna: Eclipse XDB-C 18, 2.1 x 50 mm; gradiente: 5-95 % acetonitrilo en agua con 0.05 % de TFA durante un periodo de 4 min; velocidad de flujo 0.8 mL/min; rango de peso molecular 150-850; Voltaje del cono 50 V; temperatura de columna 30 °C). Todas las masas fueron reportadas como las de los iones primarios protonados.

20 El análisis GCMS se realizó en un instrumento Hewlett Packard (cromatógrafo de gases HP6890 Series con un Detector Selectivo de Masas 5973; volumen del inyector: 1 μ L; temperatura inicial de columna: 50 °C; temperatura final de columna: 250 °C; tiempo de rampa: 20 minutos; velocidad de flujo de gas: 1 mL/min; columna: 5 % de fenil metil siloxano, Modelo No. HP 190915-443, dimensiones: 30.0 m x 25 m x 0.25 m).

25 El análisis de resonancia magnética nuclear (NMR) se llevó a cabo en algunos de los compuestos con un Varian 300 MHz NMR (Palo Alto, CA). La referencia espectral fue, ya sea TMS o el cambio químico conocido del solvente. Algunas muestras del compuesto se realizaron a temperaturas elevadas (por ejemplo, 75 °C), para promover el aumento de la solubilidad de la muestra.

La pureza de algunos de los compuestos se evalúa mediante el análisis elemental (Desert Analytics, Tucson, AZ).

Los puntos de fusión se determinan en un equipo Laboratory Devices Mel-Temp (Holliston, MA).

30 Las separaciones preparativas se llevaron a cabo utilizando un sistema de cromatografía Flash 40 y KP-Sil, 60A (Biotage, Charlottesville, VA), o mediante cromatografía de columna instantánea utilizando material de empaque silica gel (230-400 malla), o por HPLC utilizando un Waters 2767 Sample Manager, columna de fase reversa C-18, 30X50 mm, flujo 75 mL/min. Los solventes típicos empleados para el sistema Flash 40 Biotage y cromatografía de columna instantánea son diclorometano, metanol, acetato de etilo, hexano, acetona, amonio acuoso (o hidróxido de amonio), y trietil amina. Los solventes típicos empleados para el HPLC de fase reversa son concentraciones variables de acetonitrilo y agua con 0.1% de ácido trifluoroacético.

Los ejemplos a continuación, así como a lo largo de la aplicación, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se definen, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.

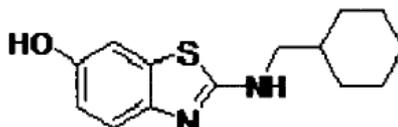
Abreviaturas

40	ACN	Acetonitrilo
	BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
	DCM	Diclorometano
	DIEA	diisopropiletilamina
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
45	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	N,N-dimetilformamida

	DMSO	dimetil sulfóxido
	DPPF	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	eq	equivalente
	EtOAc	acetato de etilo
5	EtOH	etanol
	HATU	2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	MCPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico
	MeOH	metanol
10	NBS	N-bromosuccinimida
	NMP	N-metil-2-pirrolidona
	Rt	tiempo de retención
	THF	tetrahidrofurano

Ejemplo 1

15 2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-ol



Etapa 1.

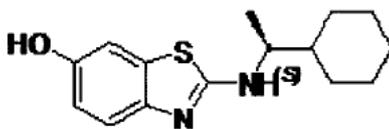
20 A una solución de 2-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol (900 mg, 4.5 mmol) en 4.5 mL de NMP, se le adicionó ciclohexilmetanamina (865 mg, 7.65 mmol) y DIPEA (1.57 mL, 9.0 mmol). La solución de reacción se agitó de 105-110 °C, durante 66 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (250 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2x 60 mL), agua (3x 60 mL), NaCl saturado (60 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y concentró *in vacuo* para proveer la N-(ciclohexilmetil)-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina como un sólido (1.18 gramos). ES/MS *m/z* 277.1 (MH⁺).

Etapa 2.

25 A una solución de N-(ciclohexilmetil)-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina (1.40 g, 5.05 mmol) en 12 mL de DCM se le adicionó lentamente tribromuro de boro 1 M en DCM (10.6 mL, 10.6 mmol) durante aproximadamente 3 min a 0 °C. La solución de reacción se agitó a 0 °C, durante 20 min y a temperatura ambiente por 2 horas más. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (200 mL) y agua (50 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 10 min. A la mezcla se le adicionó cuidadosamente un exceso de NaHCO₃ sólido hasta que sea básica y se continuó la agitación por 1 hora. La mezcla se separó en fases y la capa acuosa fue extraída con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 mL), solución saturada de NaCl (25 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio. Esta mezcla se filtró a través de un tapón de silica gel y se concentró bajo presión reducida para proveer el compuesto base como un sólido (1.32 gramos). ES/MS *m/z* 263.1 (MH⁺).

Ejemplo 2

35 (S)-2-(1-ciclohexiletilamino)benzo[d]tiazol-6-ol



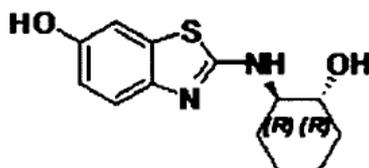
Etapa 1.

5 A una solución de 2-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol (2.0 g, 10 mmol) en 10 mL de NMP se le adicionó (S)-1-ciclohexiletanamina (2.3 g, 18 mmol) y DIPEA (3.5 mL, 20 mmol). La solución de reacción se agitó a 110 °C, durante 96 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (170 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado (60 mL), solución de NaHCO₃ al 5 % (60 mL), agua (60 mL), NaCl saturado (60 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró *in vacuo* para proveer la (S)-N-(1-ciclohexiletil)-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina como un sólido crudo (3.39 gramos). ES/MS *m/z* 291.1 (MH⁺).

Etapa 2.

10 A una solución de (S)-N-(1-ciclohexiletil)-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina (3.39 g, 10 mmol) en 30 mL de DCM, se le adicionó lentamente tribromuro de boro 1 M en DCM (20 mL, 20 mmol) a 0 °C. La solución de reacción se agitó a 0 °C, durante 20 min y a continuación a temperatura ambiente, durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se disolvió en EtOAc (400 mL) y agua (90 mL) y se agitó a temperatura ambiente, durante 10 min. A la mezcla se le adicionó un exceso de NaHCO₃ sólido hasta que sea básica. La agitación se continuó a temperatura ambiente, durante 1 hora. La capa acuosa separada fue extraída con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL), solución saturada de NaCl (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de columna de silica gel con EtOAc/hexanos (3/7) proporcionó el compuesto base como un sólido (2.0 gramos). ES/MS *m/z* 277.1 (MH⁺).

Ejemplo 3

20 **2-((1R, 2R)-2-hidroxiciclohexilamino)benzo[d]tiazol-6-ol**

Etapa 1.

25 A una solución de amina (1R, 2R)-(-)-2-benziloxiciclohexilamina (20 g, 97.4 mmol) en MeOH seco (390 mL), enfiada en baño de hielo, se le adicionó lentamente solución de HCl 4.0 M en dioxano (49 mL, 195 mmol) con una jeringa. El baño de hielo se eliminó y la solución resultante se roció con N₂ por 10 min. Se adicionó Pd/C al 10 % (3 g, 28 mmol) a la solución y la reacción se purgó con H₂ y se mantuvo bajo una H₂ atmósfera. Después de 4 h, se le adicionaron 10 mL adicionales de solución de HCl 4.0 M en dioxano y la reacción se mantuvo bajo una atmósfera de H₂ durante la noche. Al finalizar (después de LCMS), la reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite delgada, empacada ligeramente y los sólidos recolectados se lavaron sucesivamente con MeOH y EtOAc. Los filtrados orgánicos combinados se concentraron bajo presión reducida para proveer el (1R,2R)-2-aminociclohexanol clorhidrato como un sólido de color pálido, (13.8 g, 91 mmol, 93 %). LCMS *m/z* 116.0 (MH⁺), Rt = 0.37 min.

Etapa 2.

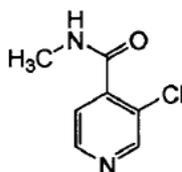
35 A una solución de 2-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol (1.0 g, 5 mmol) en 5.5 mL de NMP se le adicionó (1R, 2R)-2-aminociclohexanol clorhidrato (910 mg, 6 mmol) y DIPEA (2.44 mL, 14 mmol). La solución de reacción se agitó a 115 °C, durante 96 horas. La solución de reacción cruda se purificó por medio de HPLC preparativa para proveer las fracciones purificadas que se combinaron y neutralizaron con NaHCO₃ sólido. La solución resultante fue extraída con EtOAc (2x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (60 mL) y salmuera (60 mL), a continuación se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron *in vacuo* para proveer el (1R, 2R)-2-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol (1.06 g, 3.81 mmol) como un sólido de color marfil. ES/MS *m/z* 279.1(MH⁺).

40 Etapa 3.

5 A una solución de (1R, 2R)-2-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol (1.06 g, 3.81 mmol) en 16 mL de DCM se le adicionó tribromuro de boro 1 M en DCM (8 mL, 8 mmol) lentamente a 0 °C. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 2 horas. Después de la eliminación de todo el solvente *in vacuo*, la mezcla se apagó con agua (30 mL) y solución de NaHCO₃ diluida, y extracción con EtOAc (3x100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y la posterior eliminación de EtOAc *in vacuo* produjo el producto deseado (1.16 g) como un sólido de color rosa. El residuo se purificó por medio de cromatografía de columna instantánea para proveer el compuesto base (1.0 g, 3.78 mmol) como un sólido de color marrón. ES/MS m/z 265.1 (MH⁺).

Ejemplo 4

3-cloro-N-metilpiridina-4-carboxamida



10

Etapa 1.

15 A una suspensión de ácido 3-cloroisonicotínico (750 mg, 4.76 mmol, 1.0 eq) en 25 mL de tolueno, se le adicionó cloruro de tionilo (3.0 mL, 41.6 mmol, 8.7 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C, durante 3 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se disolvió en 25 mL de tolueno y se concentró nuevamente, para proveer la sal clorhidrato cruda 3-cloroisonicotinoil cloruro, la cual fue utilizada en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

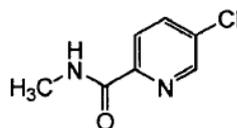
Etapa 2.

20 A una suspensión de clorhidrato crudo de 3-cloroisonicotinoil cloruro en 25 mL de THF se le adicionó solución de metilamina (2M en THF, 20 mL, 40 mmol, 8.4 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 1 hora y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se disolvió en EtOAc (75 mL) y solución de agua/salmuera/bicarbonato de sodio saturado (1/1/1, 75 mL) y se separaron las fases. La capa acuosa fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de agua/salmuera/bicarbonato de sodio saturado (1/1/1, 25 mL) y salmuera (25 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio. La eliminación del solvente bajo presión reducida proporcionó el compuesto base como un sólido de color blanco amarillento (321 mg, 39.7 %), el cual se utilizó sin una purificación adicional. ES/MS m/z 171.0, (MH⁺), Rt = 0.65 min.

25

Ejemplo 5

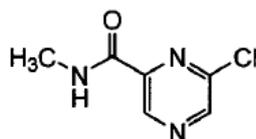
5-cloro-N-metilpiridina-2-carboxamida



30 El ácido 5-cloropicolínico se convirtió al compuesto base mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 4. Rendimiento: 754 mg, 69.5 %. ES/MS m/z 171.0, (MH⁺), Rt = 1.92 min.

Ejemplo 6

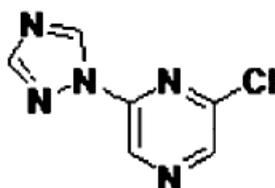
6-cloro-N-metilpirazina-2-carboxamida



El ácido 5-cloropirazina-2-carboxílico se convirtió al compuesto base mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 4. Rendimiento: 315 mg, 58.1 %. ES/MS m/z 172.0, (MH^+), R_t = 1.50 min.

Ejemplo 7

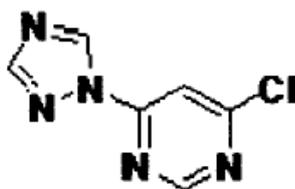
5 2-cloro-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirazina



10 A una solución de 1,2,4-triazol (276 mg, 4.0 mmol, 2.0 eq) en 1.5 mL de DMF se le adicionó cuidadosamente hidruro de sodio (60 % en peso. en aceite mineral, 120 mg, 3.0 mmol, 3.0 eq) (precaución: el desarrollo de gas intenso). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 45 min. Se adicionó 2,6-dicloropirazina (298 mg, 2.0 mmol, 1.0 eq) en 0.5 mL de DMF y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C, durante 60 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (15 mL) y agua (15 mL). La capa orgánica separada se concentró bajo presión reducida para proporcionar el material crudo que contiene el compuesto base. El material crudo se suspendió en NMP (2 mL) y se utilizó directamente en las reacciones de acoplamiento con fenoles. ES/MS m/z 182.0, (MH^+), R_t = 1.68 min.

15 Ejemplo 8

4-cloro-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina

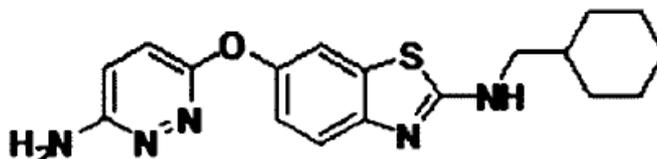


La 4,6-dicloropirimidina se convirtió al compuesto base, mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 7. ES/MS m/z 182.0, (MH^+), R_t = 1.65 min.

20

Ejemplo 9

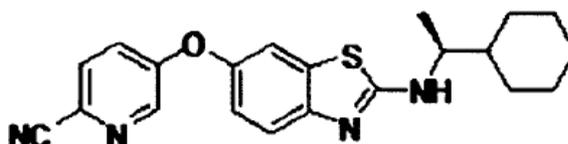
6-(6-aminopiridazin-3-iloxi)-N-(ciclohexilmetil)benzo[d]tiazol-2-amina (89)



Una solución de 2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-ol (30 mg, 0.114 mmol; véase el anterior Ejemplo 1), carbonato de cesio (120 mg, 0.368 mmol), y 6-cloropiridazin-3-amina (22.2 mg, 0.171 mmol) en 0.7 mL de DMF se calentó a 120°C, durante 4 días. La mezcla de reacción cruda se filtró, se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó para proveer el compuesto base como su sal TFA (3 mg). ES/MS m/z 356.0 (MH^+), R_t = 2.07 min.

5 Ejemplo 10

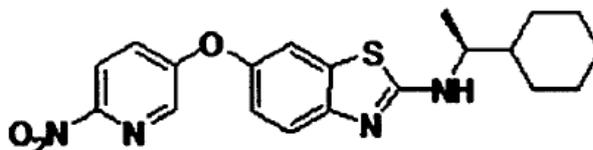
(S)-5-(2-(1-ciclohexiletilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)picolinonitrilo (87)



10 A una mezcla de reacción de (S)-2-(1-ciclohexiletilamino)benzo[d]tiazol-6-ol (15 mg, 0.057 mmol; véase el anterior Ejemplo 2) y carbonato de cesio (47 mg, 0.143 mmol) en 0.6 mL de NMP se le adicionó 5-cloropicolinonitrilo (15.8 mg, 0.114 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C, durante 22 horas o hasta finalización, por LC. La mezcla de reacción cruda se filtró, se purificó por medio de HPLC preparativa y se liofilizó para proveer el compuesto base como su sal TFA (16 mg). ES/MS m/z 379.0, (MH^+), R_t = 2.86 min.

Ejemplo 11

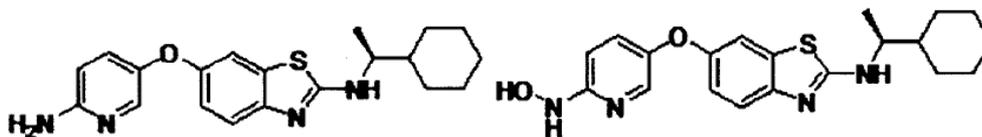
(S)-N-(1-ciclohexiletil)-6-(6-nitropiridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina



15 A una mezcla de reacción de (S)-2-(1-ciclohexiletilamino)benzo[d]tiazol-6-ol (25 mg, 0.095 mmol; véase el anterior Ejemplo 2) y carbonato de cesio (78 mg, 0.239 mmol) en 0.6 mL de NMP, se le adicionó 5-cloro-2-nitropiridina (22.7 mg, 0.143 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C, durante 16 horas. La mezcla de reacción cruda se filtró, se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó para proveer el compuesto base como su sal TFA (13 mg). ES/MS m/z 398.9 (MH^+), R_t = 2.86 min.

Ejemplo 12

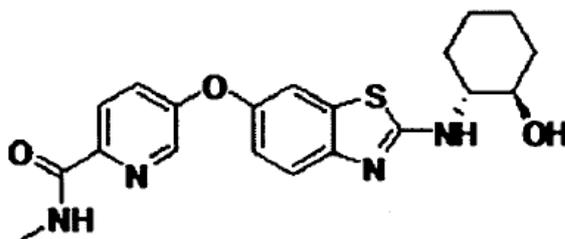
(S)-6-(6-aminopiridin-3-iloxi)-N-(1-ciclohexiletil)benzo[d]tiazol-2-amina (100) y (S)-N-(1-ciclohexiletil)-6-(6-(hidroxiamino)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina (101)



25 A una solución de (S)-N-(1-ciclohexiletil)-6-(6-nitropiridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina (13mg, 0.033 mmol) en MeOH (1 mL) se le adicionó paladio sobre carbón activado (10 % en peso, ~25 mg). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno (bombona) durante 24 horas. La mezcla de reacción cruda se filtró, se purificó por medio de HPLC preparativa y se liofilizó para proveer los compuestos base como sales de TFA. **100**: ES/MS m/z 369.1 (MH^+), R_t = 2.16 min; **101**: ES/MS m/z 385.1 (MH^+), R_t = 2.18 min.

30 Ejemplo 13

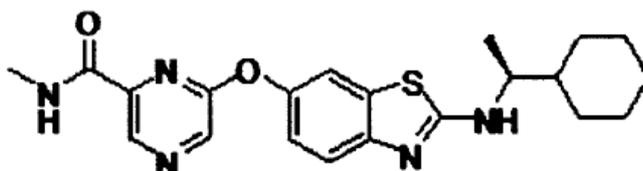
5-(2-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)-N-metilpicolinamida (54)



5 A una mezcla de reacción de 2-((1R, 2R)-2-hidroxiciclohexilamino)benzo[d]tiazol-6-ol (15 mg, 0.057 mmol; véase el anterior Ejemplo 3) y carbonato de cesio (46 mg, 0.142 mmol) en 0.6 mL de NMP, se le adicionó 5-cloro-N-metilpiridina-2-carboxamida (14.5 mg, 0.085 mmol; véase el anterior Ejemplo 5). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C, durante 16 horas o hasta que se completó por LC. La mezcla de reacción cruda se filtró, se purificó por medio de HPLC preparativa y se liofilizó para proveer el compuesto base como su sal TFA (5.0 mg). ES/MS m/z 398.9, (MH⁺), Rt = 2.01 min.

Ejemplo 14

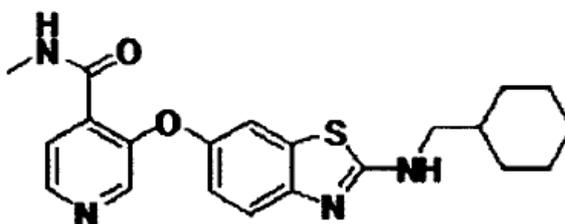
(S)-6-(2-(1-ciclohexiletilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)-N-metilpirazina-2-carboxamida (51)



10 A una mezcla de reacción de (S)-2-(1-ciclohexiletilamino)benzo[d]tiazol-6-ol (15 mg, 0.057 mmol; véase el anterior Ejemplo 2) y carbonato de cesio (47 mg, 0.143 mmol) en 0.5 mL de NMP se le adicionó 6-cloro-N-metilpirazina-2-carboxamida (19.6 mg, 0.114 mmol; véase el anterior Ejemplo 6). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C, durante 3 horas o hasta que se completó por LC. La mezcla de reacción cruda se filtró, se purificó por medio de HPLC preparativa y se liofilizó para proveer el compuesto base como su sal TFA (12 mg). ES/MS m/z 412.0, (MH⁺), Rt = 2.50 min.

Ejemplo 15

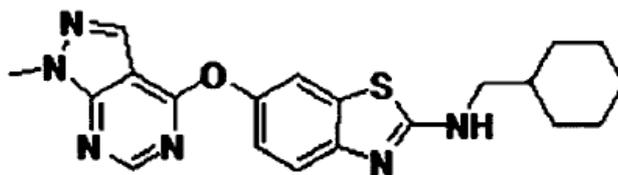
3-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)-N-metilisonicotinamida (49)



20 A una mezcla de reacción de 2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-ol (30 mg, 0.114 mmol; véase el anterior Ejemplo 1) y carbonato de cesio (120 mg, 0.368 mmol) en 0.7 mL de DMF, se le adicionó 3-cloro-N-metilpiridina-4-carboxamida (21.5 mg, 0.126 mmol; véase el anterior Ejemplo 4). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C, durante 16 horas o hasta que se completó por LC. La mezcla de reacción cruda se filtró, se purificó por medio de HPLC preparativa y se liofilizó para proveer el compuesto base como su sal TFA (9.0 mg). ES/MS m/z 397.0 (MH⁺), Rt = 2.16 min.

Ejemplo 16

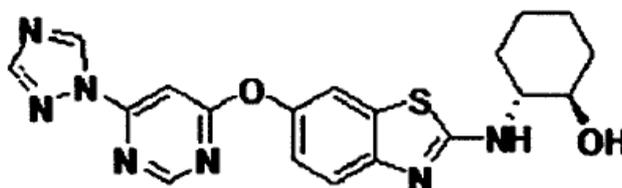
N-(ciclohexilmetil)-6-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina (44)



5 A una mezcla de reacción de 2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-ol (19 mg, 0.072 mmol; véase el anterior Ejemplo 1) y carbonato de cesio (60 mg, 0.184 mmol) en 0.5 mL de NMP se le adicionó 4-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidina (18.2 mg, 0.108 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C, durante 2 horas o hasta que se completó por LC. La mezcla de reacción cruda se filtró, se purificó por medio de HPLC preparativa y se liofilizó para proveer el compuesto base como su sal TFA (16.0 mg). ES/MS m/z 395.0 (MH^+), R_t = 2.40 min.

Ejemplo 17

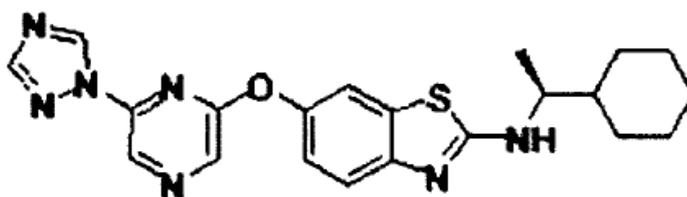
(1R, 2R)-2-(6-(6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol (43)



10 A una mezcla de reacción de 2-((1R, 2R)-2-hidroxiciclohexilamino)benzo[d]tiazol-6-ol (20 mg, 0.076 mmol; véase el anterior Ejemplo 3) y carbonato de cesio (60 mg, 0.183mmol) en 0.6 mL de NMP, se le adicionó una suspensión de 4-cloro-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina cruda (0.25 mL; véase el anterior Ejemplo 8). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C, durante 3 horas o hasta que se completó por LC. La mezcla de reacción cruda se filtró, se purificó por medio de HPLC preparativa y se liofilizó para proveer el compuesto base como su sal TFA (6.0 mg). ES/MS m/z 410.0, (MH^+), R_t = 1.83 min.

Ejemplo 18

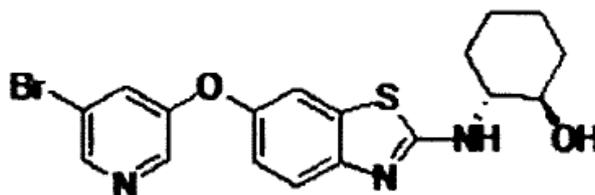
(S)-6-(6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirazin-2-iloxi)-N-(1-ciclohexiletil)benzo[d]tiazol-2-amina (40)



20 A una mezcla de reacción de (S)-2-(1-ciclohexiletilamino)benzo[d]tiazol-6-ol (20 mg, 0.076 mmol; véase el anterior Ejemplo 2) y carbonato de cesio (60 mg, 0.183 mmol) en 0.8 mL de NMP, se le adicionó una suspensión de 2-cloro-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirazina cruda en NMP (0.25 mL; véase el anterior Ejemplo 7). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C, durante 3 horas o hasta que se completó por LC. La mezcla de reacción cruda se filtró, se purificó por medio de HPLC preparativa y se liofilizó para proveer el compuesto base como su sal TFA (6.3 mg). ES/MS m/z 422.1, (MH^+), R_t = 2.62 min.

25 Ejemplo 19

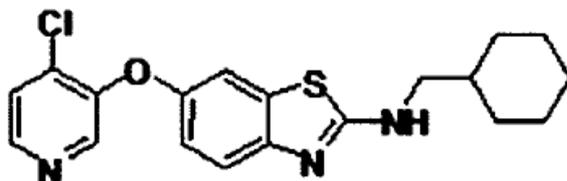
(1R, 2R)-2-(6-(5-bromopiridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol (45)



5 A una mezcla de reacción de 2-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexilamino)benzo[d]tiazol-6-ol (30 mg, 0.113 mmol; véase el anterior Ejemplo 3) en 0.5 mL de NMP se le adicionó carbonato de cesio (78 mg, 0.238 mmol) y se agitó, durante 3-5 min a temperatura ambiente. A esta mezcla se le adicionó 3-bromo-5-fluoropiridina (40 mg, 0.226 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110°C, durante 18 horas o hasta que se completó por LC. La mezcla de reacción cruda se filtró, se purificó por medio de HPLC preparativa y se liofilizó para proveer el compuesto base como su sal TFA (31.0 mg). ES/MS m/z 419.9/421.9 (MH^+), R_t = 2.27 min.

Ejemplo 20

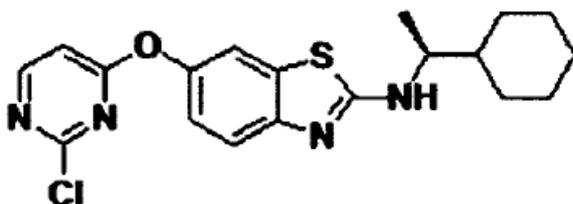
6-(4-cloropiridin-3-iloxi)-N-(ciclohexilmetil)benzo[d]tiazol-2-amina (1)



10 A una mezcla de reacción de 2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-ol (18 mg, 0.068 mmol; véase el anterior Ejemplo 1) en 0.4 mL de NMP, se le adicionó carbonato de cesio (56 mg, 0.171 mmol) y se agitó, durante 1-3 min a temperatura ambiente. A esta mezcla se le adicionó 4-cloro-3-fluoropiridina (17.8mg, 0.136 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C, durante 24 horas o hasta que se completó por LC. La mezcla de reacción cruda se filtró, se purificó por medio de HPLC preparativa y se liofilizó para proveer el compuesto base como su sal TFA (2.5mg). ES/MS m/z 374.1 (MH^+), R_t = 2.41 min.

Ejemplo 21

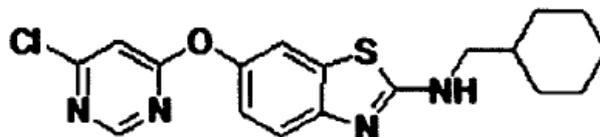
(S)-6-(2-cloropirimidin-4-iloxi)-N-(1-ciclohexiletil)benzo[d]tiazol-2-amina (36)



20 A una mezcla de reacción de (S)-2-(1-ciclohexiletilamino)benzo[d]tiazol-6-ol (135 mg, 0.487 mmol; véase el anterior Ejemplo 2) en 1.8 mL de NMP se le adicionó carbonato de cesio (397 mg, 1.22 mmol) y se agitó, durante 3-5 min a temperatura ambiente. A esta mezcla se le adicionó 2,4-dicloropirimidina (145 mg, 0.974 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55-60 °C, durante 18 horas o hasta que se completó por LC. La mezcla de reacción cruda se filtró, se purificó por medio de HPLC preparativa y se liofilizó para proveer el compuesto base como su sal TFA (155 mg). ES/MS m/z 389.1, (MH^+), R_t = 2.76 min.

Ejemplo 22

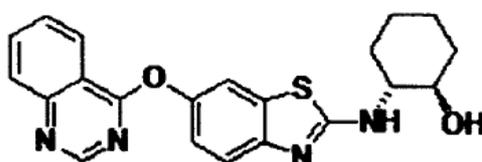
6-(6-cloropirimidin-4-iloxi)-N-(ciclohexilmetil)benzo[d]tiazol-2-amina (2)



5 A una mezcla de reacción de 2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-ol (18 mg, 0.068 mmol; véase el anterior Ejemplo 1) en 0.4 mL de NMP, se le adicionó carbonato de cesio (56 mg, 0.171 mmol) y se agitó, durante 1-3 min a temperatura ambiente. A esta mezcla se le adicionó 4,6-dicloropirimidina (20.3 mg, 0.136 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C, durante 3 horas o hasta que se completó por LC. La mezcla de reacción cruda se filtró, se purificó por medio de HPLC preparativa y se liofilizó para proveer el compuesto base como su sal TFA (5.3 mg). ES/MS m/z 375.1 (MH⁺), Rt = 2.78 min.

Ejemplo 23

(1R, 2R)-2-(6-(quinazolin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol (18)



10 A una mezcla de reacción de 2-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexilamino)benzo[d]tiazol-6-ol (15.1 mg, 0.057mmol; véase el anterior Ejemplo 3) en 0.4 mL de NMP, se le adicionó carbonato de cesio (47 mg, 0.143 mmol) y se agitó, durante 1-3 min a temperatura ambiente. A esta mezcla se le adicionó 4-cloroquinazolina (18.8 mg, 0.114 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 5 horas o hasta que se completó por LC. La mezcla de reacción cruda se filtró, se purificó por medio de HPLC preparativa, base libre, se concentró bajo presión reducida y se liofilizó para proveer el compuesto base (7.4 mg) como un sólido. ES/MS m/z 393.2 (MH⁺), Rt = 2.10 min.

Ejemplos 24-27



Ejemplo 24

20 (1R, 2R)-2-(6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol (46)

25 A una mezcla de reacción de (1R, 2R)-2-(6-(5-bromopiridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol (12 mg, 0.0286 mmol, véase el anterior Ejemplo 19) en 0.6 mL de DME, se le adicionó 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (24 mg, 0.114 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (7.2 mg, 0.0086 mmol) y Na₂CO₃ 2M (0.15 mL, 0.30 mmol). La solución de reacción se agitó a 100-105 °C, durante 2 horas o hasta que se completó por LC. La mezcla de reacción cruda se concentró a sólido, se volvió a disolver en 0.8 mL de DMF, se filtró, se purificó en HPLC preparativa y se liofilizó para proveer el compuesto base como la sal de TFA (4.9 mg). ES/MS m/z 422.1 (MH⁺), Rt = 1.83 min.

Ejemplo 25

30 tert-butil 4-(5-(2-((1R, 2R)-2-hidroxiciclohexilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)piridin-3-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (79)

A una mezcla de reacción de (1R,2R)-2-(6-(5-bromopiridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol (12.5 mg, 0.030 mmol, véase el anterior Ejemplo 19) en 0.5 mL de NMP se le adicionó tert-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (37 mg, 0.120 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (7.5 mg, 0.009 mmol) y Na₂CO₃ 2M (0.10 mL, 0.20 mmol). La solución de reacción se agitó a 105-110 °C, durante 2 horas o hasta que se

completó por LC. La mezcla de reacción cruda se filtró, se purificó sobre HPLC preparativa y se liofilizó para proveer el compuesto base como sal de TFA (10.2 mg). ES/MS m/z 523.2 (MH^+), R_t = 2.41 min.

Ejemplo 26

(1R, 2R)-2-(6-(5-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol (82)

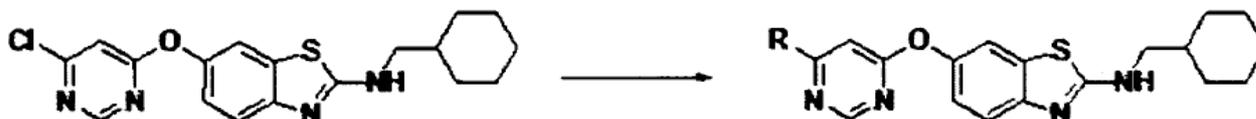
5 A una mezcla de reacción de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (210 mg, 1.08 mmol) en 2.0 mL de NMP se le adicionó carbonato de cesio (672 mg, 2.06 mmol). La mezcla de reacción se agitó, durante 5 min y a continuación, se le adicionó 1,1-difluoro-2-yodoetano (197 mg, 1.03 mmol) y se agitó a temperatura ambiente, durante 40 horas. A partir de la anterior mezcla de reacción cruda, se retiraron y se utilizaron 0.8 mL (0.432 mol).
 10 (Los restantes 1.2 mL se almacenaron en el congelador). A los 0.8 mL de la mezcla de reacción anterior se le adicionaron (1R,2R)-2-(6-(5-bromopiridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol (15.0 mg, 0.0357 mmol, véase el anterior Ejemplo 19), Pd(dppf)₂Cl₂ (8.8 mg, 0.0107 mmol) y Na₂CO₃ 2 M (0.108 mL, 0.216 mmol). La solución de reacción se agitó a 105-110 °C, durante 90 min o hasta que se completó por LC. La mezcla de reacción cruda se filtró, se purificó en HPLC preparativa y se liofilizó para proveer el compuesto base como sal de TFA (3.3 mg).
 15 ES/MS m/z 472.1 (MH^+), R_t = 2.03 min.

Ejemplo 27

(1R, 2R)-2-(6-(2,3'-bipiridin-5'-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol (67)

A una mezcla de reacción de (1R, 2R)-2-(6-(5-bromopiridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol (12.5 mg, 0.030 mmol, véase el anterior Ejemplo 19) en 0.5 mL de DMF, se le adicionó cloruro de litio (19 mg, 0.45 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (7.5 mg, 0.009 mmol) y a continuación 2-(tributilstannil)piridina (44 mg, 0.12 mmol). La solución de
 20 reacción se agitó a 110 °C, durante 4 horas o hasta que se completó por LC. La mezcla de reacción cruda se filtró, se purificó en HPLC preparativa y se liofilizó para proveer el compuesto base como sal de TFA (2.4 mg). ES/MS m/z 419.1 (MH^+), R_t = 2.00 min.

Ejemplos 28-30



Ejemplo 28

N-(ciclohexilmetil)-6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina (20)

A una mezcla de reacción de 6-(6-cloropirimidin-4-iloxi)-N-(ciclohexilmetil)benzo[d]tiazol-2-amina (15 mg, 0.040 mmol, véase el anterior Ejemplo 22) en 0.6 mL de DME, se le adicionó 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (42 mg, 0.20 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (6.6 mg, 0.008 mmol) y Na₂CO₃ 2M (0.18 mL, 0.36 mmol). La solución de reacción se agitó a 100-105 °C, durante 90 min o hasta que se completó por LC. La mezcla de reacción cruda se concentró a sólido, se volvió a disolver en 0.8 mL de DMF, se filtró, se purificó en HPLC preparativa y se liofilizó para proveer el compuesto base como la sal de TFA (6.7 mg). ES/MS m/z 421.2 (MH^+), R_t = 2.46 min.

Ejemplo 29

N-(ciclohexilmetil)-6-(6-morfolinopirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina (11)

A la mezcla de reacción de 6-(6-cloropirimidin-4-iloxi)-N-(ciclohexilmetil)benzo[d]tiazol-2-amina (15 mg, 0.040 mmol, véase el anterior Ejemplo 22) en 0.4 mL de NMP, se le adicionó DIPEA (0.0175 mL, 0.10 mmol) y morfolina (28.0 mg, 0.32 mmol). La solución de reacción se agitó a 105-110 °C, durante 5 horas o hasta que se completó por LC. La reacción en bruto se filtró, se purificó con HPLC preparativa y se liofilizó para proveer el compuesto base como la sal de TFA (5.7 mg). ES/MS m/z 426.2 (MH^+), R_t = 2.46 min.

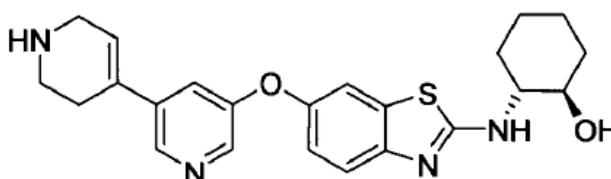
Ejemplo 30

Síntesis de N-(ciclohexilmetil)-6-(6-(metilamino)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina (13)

- 5 A una mezcla de reacción de 6-(6-cloropirimidin-4-iloxi)-N (ciclohexilmetil)benzo[d]tiazol-2-amina (15 mg, 0.040 mmol, véase el anterior Ejemplo 22) en 0.4 mL de NMP, se le adicionó DIPEA (0.0175 mL, 0.10 mmol) y solución al 40% de metanamina en agua (0.2 mL, 2.58 mmol). La solución de reacción se selló en un tubo de vidrio y se agitó a 105 °C, durante 20 horas o hasta que se completó por LC. La reacción en bruto se concentró, se filtró, se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó para proveer el compuesto base como sal de TFA (5.6 mg). ES/MS m/z 370.2 (MH⁺), Rt = 2.20 min.

Ejemplo 31

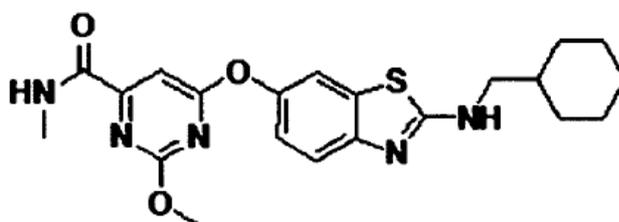
(1R, 2R)-2-(6-(5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol (85)



- 10 A un tert-butil 4-(5-(2-((1R, 2R)-2-hidroxiciclohexilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)piridin-3-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato sólido (7.2 mg, 0.0138 mmol, véase el anterior Ejemplo 25), se le adicionó HCl 4M en Dioxano (1 mL, 4.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 1 hora. La mezcla de reacción en bruto se concentró a un sólido y se liofilizó para proveer el compuesto base como sal HCl (4.8 mg). ES/MS m/z 423.2 (MH⁺), Rt = 1.72 min.

15 Ejemplo 32

6-(2-(Ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)-2-metoxi-n-metilpirimidina-4-carboxamida (10)



Etapa 1.

- 20 A la mezcla de reacción de 2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-ol (18.0 mg, 0.068 mmol; véase el anterior Ejemplo 1) en 0.4 mL de NMP, se le adicionó carbonato de cesio (56 mg, 0.171 mmol) y se agitó, durante 1-3 min a temperatura ambiente. A esta mezcla se le adicionó metil 2,6-dicloropirimidina-4-carboxilato (28 mg, 0.136 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C, durante 2 horas o hasta que se completó por LC. La mezcla de reacción en bruto se filtró, se purificó por medio de HPLC preparativa y se liofilizó para proveer el metil 2-cloro-6-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)pirimidina-4-carboxilato como su sal TFA (7.0 mg). ES/MS m/z 433.1 (MH⁺), Rt = 2.51 min.

Etapa 2.

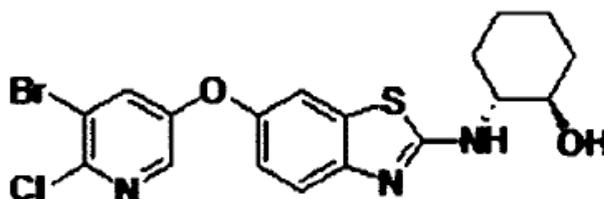
- 30 A una mezcla de reacción de metil 2-cloro-6-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)pirimidina-4-carboxilato (94 mg, 0.217 mmol, véase la anterior Etapa 1) en 3.0 mL de THF y 0.75 mL de MeOH, se le adicionó solución acuosa 1M de hidróxido de litio (0.651 mL, 0.651 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 1 hora o hasta que se completó por LC. La mezcla de reacción en bruto se acidificó con HCl 1M, se concentró a un sólido, se disolvió en 2.0 mL de DMF, se filtró, se purificó por medio de HPLC preparativa y se liofilizó para proveer el ácido 6-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)-2-metoxipirimidina-4-carboxílico como su sal TFA (14.0 mg). ES/MS m/z 415.1 (MH⁺), Rt = 2.46 min.

Etapa 3.

5 A una mezcla de reacción del ácido 6-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)-2-metoxipirimidina-4-carboxílico (10 mg, 0.024 mmol, véase la anterior Etapa 2) en 0.6 mL de NMP, se le adicionó DIPEA (0.033 mL, 0.192 mmol), HATU (18.3 mg, 0.048 mmol) y se agitó durante 2-3 min. A esta mezcla, se le adicionó metanamina clorhidrato (6.4 mg, 0.096 mmol) y se agitó a temperatura ambiente, durante 5 horas o hasta que se completó por LC. La mezcla de reacción en bruto se filtró, se purificó por medio de HPLC preparativa y se liofilizó para proveer el compuesto base 6-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)-2-metoxi-N-metilpirimidina-4-carboxamida como su sal TFA (3.4 mg). ES/MS m/z 428.1 (MH^+), R_t = 2.56 min.

Ejemplo 33

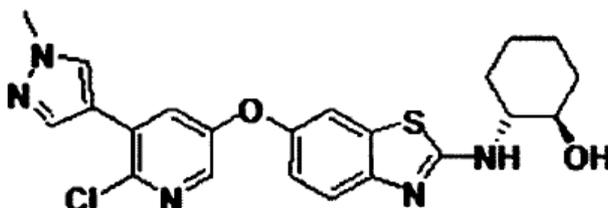
(1R, 2R)-2-(6-(5-bromo-6-cloropiridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol (99)



10
15 A una mezcla de reacción de 2-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexilamino)benzo[d]tiazol-6-ol (140 mg, 0.53 mmol; véase el anterior Ejemplo 3) en 1.8 mL de NMP, se le adicionó carbonato de cesio (380 mg, 1.166 mmol) y se agitó, durante 3-5 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se le adicionó 3-bromo-2-cloro-5-fluoropiridina (223 mg, 1.06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50-55 °C, durante 24 horas o hasta que se completó por LC. La mezcla de reacción en bruto se filtró, se purificó por medio de HPLC preparativa y se liofilizó para proveer el compuesto base como su sal TFA (122.0 mg). ES/MS m/z 454.0/456.0 (MH^+), R_t = 2.64 min.

Ejemplo 34

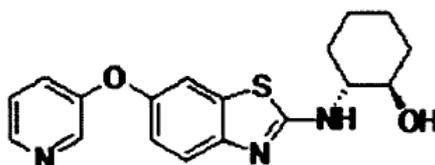
(1R, 2R)-2-(6-(6-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol (102)



20 A una mezcla de reacción de (1R, 2R)-2-(6-(5-bromo-6-cloropiridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol (26.0 mg, 0.0573 mmol) en 0.6 mL de DME se le adicionó 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1Hpirazol (19.1 mg, 0.0917 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (11.7 mg, 0.0143 mmol) y Na₂CO₃ 2M (0.17 mL, 0.34 mmol). La solución de reacción se agitó a 105-110 °C, durante 75 minutos o hasta que se completó por LC. La mezcla de reacción en bruto se concentró a sólido, se volvió a disolver en 0.8 mL de NMP, se filtró, se purificó por HPLC prep., y se liofilizó para proveer el compuesto base como la sal de TFA (5.9 mg). ES/MS m/z 456.1 (MH^+), R_t = 2.30 min.

Ejemplo 35

Síntesis de (1R, 2R)-2-(6-(piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol (110)

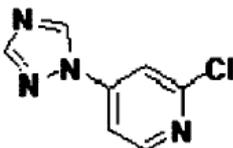


30 Al (1R,2R)-2-(6-(5-bromopiridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol sólido (18 mg, 0.043 mmol) bajo argón, se le adicionó paladio al 10 % en peso sobre carbón activado (9.0 mg), etanol (1.2 mL), y DIPEA (0.023 mL, 0.1129

mmol). Al recipiente de reacción se le adicionó una bombona llena de hidrógeno y luego se evacuó, se volvió a llenar con hidrógeno cinco veces. La mezcla de reacción bajo hidrógeno se agitó a temperatura ambiente, durante 4 horas o hasta que se completó por LC. La mezcla de reacción en bruto se burbujeó con argón y se filtró con un filtro en línea y se burbujeó con etanol. El filtrado se concentró a un sólido el cual se volvió a disolver en 0.8 mL de DMF, se purificó sobre HPLC prep., y se liofilizó para proveer el compuesto base como la sal de TFA (7.2 mg). ES/MS m/z 342.1 (MH^+), R_t = 1.73 min.

Ejemplo 36

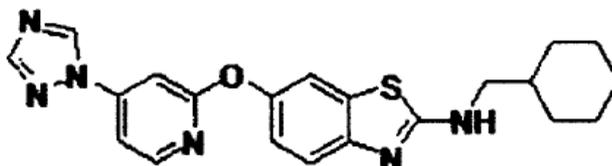
2-cloro-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridina



10 El hidruro de sodio (60 % en peso. en aceite mineral, 400 mg, 10.0 mmol, 5.0 eq) se suspendió cuidadosamente en 5 mL de DMA (precaución: el intensivo desarrollo de gas). A la mezcla se le adicionó cuidadosamente 1,2,4-triazol (691 mg, 10.0 mmol, 5.0 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 30 min. Se le adicionó en porciones 2,4-dicloropiridina (300 mg, 2.0 mmol, 1.0 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C, durante 3.5 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con solución saturada de NaCl (25 mL) y EtOAc (15 mL). La capa acuosa separada fue extraída con EtOAc (3x 25 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaCl (25 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de columna de sílica con EtOAc/hexanos (3/1) proporciona la 2-cloro-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridina como un sólido de color blanco. Rendimiento: 290 mg. ES/MS m/z 181.1 (MH^+).

Ejemplo 37

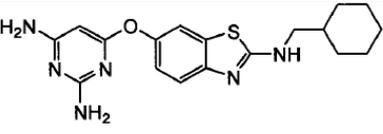
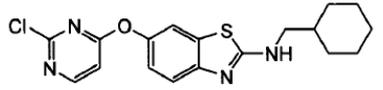
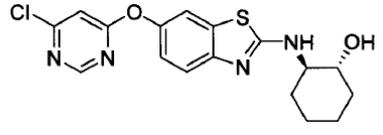
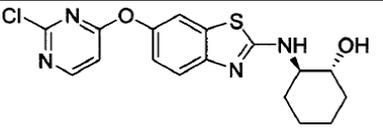
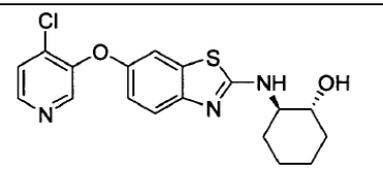
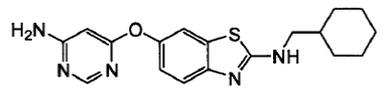
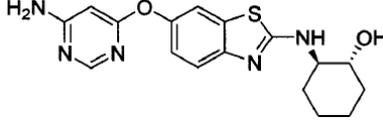
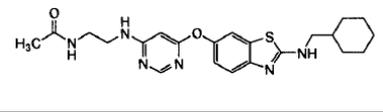
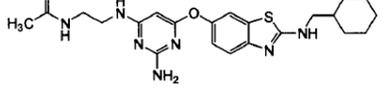
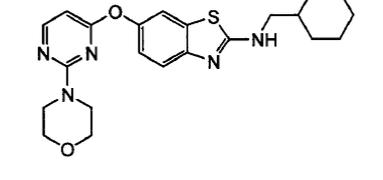
20 **6-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-iloxi)-N-(ciclohexilmetil)benzo[d]tiazol-2-amina (24)**



25 A una mezcla de reacción de 2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-ol (20 mg, 0.076 mmol; véase el anterior Ejemplo 1) y carbonato de cesio (62.1 mg, 0.905 mmol) en 0.5 mL de NMP, se le adicionó 2-cloro-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il) piridina (34.4 mg, 0.191 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C, durante aproximadamente 16 horas. La mezcla de reacción en bruto se filtró, se purificó por medio de HPLC preparativa y se liofilizó para proveer el compuesto base como su sal TFA (16.0 mg). ES/MS m/z 407.1 (MH^+), R_t = 2.48 min.

Los compuestos en la siguiente Tabla 2 se hicieron de acuerdo con los procedimientos similares a los descritos en los anteriores Ejemplos como se indica en la columna de Método.

Tabla 2.

No.	Estructura	Nombre	(M+H) ⁺ , Rt (min.)	Método
3		6-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo [d]tiazol-6-iloxi)pirimidina-2,4- diamina	371.2, 1.84	Ejemplo 19
4		6-(2-cloropirimidin-4-iloxi)-N-(ciclohexilmetil)benzo [d]tiazol-2-amina	375.1, 2.68	Ejemplo 21
5		(1R,2R)-2-(6-(6-cloropirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino) ciclohexanol	377.1, 2.08	Ejemplo 22
6		(1R, 2R)-2-(6-(2-cloropirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino) ciclohexanol	377.1, 2.01	Ejemplo 21
7		(1R, 2R)-2-(6-(4-cloropiridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino) ciclohexanol	376.1, 2.02	Ejemplo 20
8		6-(6-aminopirimidin-4- iloxi)-N-(ciclohexilmetil)benzo [d]tiazol-2-amina	356.1, 2.12	Ejemplo 19
9		(1R, 2R)-2-(6-(6-aminopirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino) ciclohexanol	358.1, 1.68	Ejemplo 19
12		N-(2-(6-(2-(ciclohexilmetilamino) benzo[d]tiazol-6-iloxi)pirimidin-4-ilamino)etil)acetamida	441.1, 2.10	Ejemplo 29
14		N-(2-(2-amino-6-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo [d]tiazol-6-iloxi)pirimidin-4- ilamino)etil)acetamida	456.2, 2.09	Ejemplo 29
15		N-(ciclohexilmetil)-6-(2- morfolinopirimidin-4-iloxi)benzo [d]tiazol-2-amina	426.2, 2.35	Ejemplo 29

(continuación)

No.	Estructura	Nombre	(M+H) ⁺ , Rt (min.)	Método
16		N-(2-(4-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)pirimidin-2-ilamino)etil)acetamida	441.2, 2.11	Ejemplo 29
17		N-(ciclohexilmetil)-6-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)benzo [d]tiazol-2-amina	451.2, 2.48	Ejemplo 23
19		(1R, 2R)-2-(6-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)benzo [d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	453.2, 2.05	Ejemplo 23
21		N-(ciclohexilmetil)-6-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina	421.2, 2.45	Ejemplo 28
22		(1R, 2R)-2-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-iloxi)benzo [d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	423.2, 1.99	Ejemplo 28
23		(1R, 2R)-2-(6-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	423.2, 2.00	Ejemplo 28
25		(1R, 2R)-2-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-iloxi)benzo [d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	423.2, 2.13	Ejemplo 28
26		(1R, 2R)-2-(6-(2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-iloxi)benzo [d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	423.2, 2.16	Ejemplo 28

(continuación)

No.	Estructura	Nombre	(M+H) ⁺ , Rt (min.)	Método
27		(1R, 2R)-2-(6-(2-(piridin-3-il) pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino) ciclohexanol	420.1, 1.89	Ejemplo 28
28		(1R, 2R)-2-(6-(2-(piridin-4-il) pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	420.1, 1.88	Ejemplo 28
29		(1R, 2R)-2-(6-(2-(6-aminopiridin-3-il)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	435.1, 1.91	Ejemplo 28
30		(S)-N-(1-ciclohexiletil)-6-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina	435.2, 2.55	Ejemplo 28
31		(S)-N-(1-ciclohexiletil)-6-(2-(piridin-3-il)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina	432.2, 2.41	Ejemplo 28
32		(S)-N-(1-ciclohexiletil)-6-(2-(piridin-4-il)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina	432.1, 2.34	Ejemplo 28
33		(S)-6-(2-(6-aminopiridin-3-il) pirimidin-4-iloxi)-N-(1-ciclohexiletil)benzo[d]tiazol-2-amina	447.1, 2.36	Ejemplo 28

(continuación)

No.	Estructura	Nombre	(M+H) ⁺ , Rt (min.)	Método
34		(S)-N-(1-ciclohexiletil)-6-(2-(1- metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4- iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina	435.2, 2.77	Ejemplo 28
35		(S)-6-(6-cloropirimidin-4- iloxi)-N-(1- ciclohexiletil)benzo [d]tiazol-2-amina	389.1, 2.83	Ejemplo 21
37		N-(ciclohexilmetil)-6-(tieno[2,3- d]pirimidin-4- iloxi)benzo[d]tiazol- 2-amina	397.1, 2.85	Ejemplo 16
38		N-(ciclohexilmetil)-6-(tieno[3,2- d]pirimidin-4- iloxi)benzo[d]tiazol- 2-amina	397.1, 2.66	Ejemplo 16
39		(S)-6-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il) piridin-2-iloxi)-N-(1- ciclohexiletil)benzo[d]tiazol-2- amina	421.1, 2.55	Ejemplo 37
41		(S)-6-(6-(1H-1,2,4-triazol-1-il) pirimidin-4-iloxi)- N-(1- ciclohexiletil)benzo[d]tiazol-2- amina	422.1, 2.64	Ejemplo 17
42		(1R, 2R)-2-(6-(6-(1H-1,2,4-triazol-1- il)pirazin-2-iloxi) benzo[d]tiazol- 2-ilamino)ciclohexanol	410.0, 1.85	Ejemplo 18
47		(1R, 2R)-2-(6-(6'-amino-3,3'- bipiridin-5- iloxi)benzo[d]tiazol-2- ilamino)ciclohexanol	434.0, 1.75	Ejemplo 24
48		5-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo [d]tiazol-6- iloxi)-N-metilpicolinamida	397.1, 2.59	Ejemplo 13
50		6-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo [d]tiazol-6- iloxi)-N-metilpirazina- 2-carboxamida	398.1, 2.40	Ejemplo 14
52		6-(2-((1R,2R)-2- hidroxiciclohexilamino)benzo[d] tiazol-6-iloxi)- N-metilpirazina- 2-carboxamida	400.0, 1.90	Ejemplo 14

(continuación)

No.	Estructura	Nombre	(M+H) ⁺ , Rt (min.)	Método
53		(S)-5-(2-(1-ciclohexiletilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)-N-metilpicolinamida	411.0, 2.61	Ejemplo 13
55		(1R, 2R)-2-(6-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	408.1, 1.80	Ejemplo 25
56		(1R, 2R)-2-(6-(5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	422.1, 2.05	Ejemplo 25
57		(1R, 2R)-2-(6-(3,3'-bipiridin-5-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	419.1, 1.82	Ejemplo 25
58		(1R, 2R)-2-(6-(5-(1-propil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	450.1, 2.10	Ejemplo 25
59		(1R, 2R)-2-(6-(5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	521.1, 1.75	Ejemplo 25
60		(1R, 2R)-2-(6-(3,4'-bipiridin-5-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	419.0, 1.78	Ejemplo 25
61		(1R, 2R)-2-(6-(5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	458.1, 1.95	Ejemplo 25

(continuación)

No.	Estructura	Nombre	(M+H) ⁺ , Rt (min.)	Método
62		(1R, 2R)-2-(6-(6'-(4-metilpiperazin-1-il)-3,3'-bipiridin-5-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	517.1, 1.77	Ejemplo 25
63		(1R, 2R)-2-(6-(5-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	435.1, 1.80	Ejemplo 25
64		(1R, 2R)-2-(6-(5-(4-fluorofenil)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	436.1, 2.34	Ejemplo 25
65		(1R, 2R)-2-(6-(5-(ciclopropilpiridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	382.1, 1.95	Ejemplo 25
66		(1R, 2R)-2-(6-(5-(1-metil-1Himidazol-2-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	422.1, 1.81	Ejemplo 27
68		(1R, 2R)-2-(6-(5-(1-metil-1Himidazol-5-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	422.1, 1.81	Ejemplo 27
69		(1R, 2R)-2-(6-(5-(tiazol-4-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	425.0, 2.02	Ejemplo 27
70		(1R, 2R)-2-(6-(5-(tiazol-5-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	425.0, 2.07	Ejemplo 27
71		N-(ciclohexilmetil)-6-(6-nitropiridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina	385.0, 2.92	11

(continuación)

No.	Estructura	Nombre	(M+H) ⁺ , Rt (min.)	Método
72		(1R, 2R)-2-(6-(6'-morfolino-3,3'-bipiridin-5-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	504.1, 1.90	Ejemplo 25
73		5'-(2-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)-3,3'-bipiridina-6-carbonitrilo	444.1, 2.19	Ejemplo 25
74		(1R, 2R)-2-(6-(5'-metoxi-3,3'-bipiridin-5-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	449.1, 1.93	Ejemplo 25
75		(5'-(2-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)-3,3'-bipiridin-5-il)(morfolino)metanona	532.1, 1.94	Ejemplo 25
76		(1R,2R)-2-(6-(5-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	463.1, 2.08	Ejemplo 25
77		(1R, 2R)-2-(6-(3'-fluoro-2'-morfolino-3,4'-bipiridin-5-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	522.1, 2.28	Ejemplo 25
78		(1R, 2R)-2-(6-(5-(1H-pirazol-5-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	408.1, 1.90	Ejemplo 25
80		(1R,2R)-2-(6-(5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	436.1, 1.98	Ejemplo 26

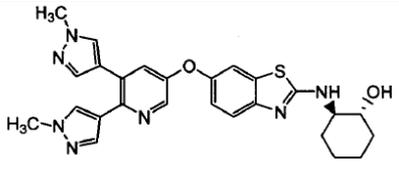
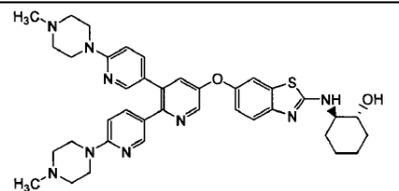
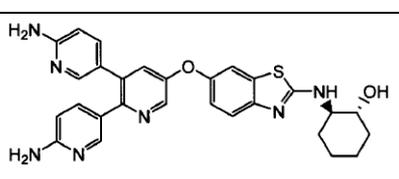
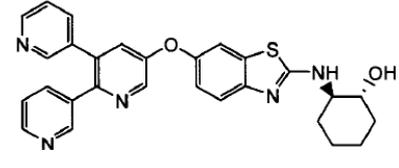
(continuación)

No.	Estructura	Nombre	(M+H) ⁺ , Rt (min.)	Método
81		(1R,2R)-2-(6-(5-(1-(2-(diethylamino)etil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-iloxi) benzo[d]tiazol-2-ilamino) ciclohexanol	507.2, 1.83	Ejemplo 26
83		(1R,2R)-2-(6-(5-(oxazol-2-il) piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	409.1, 2.13	Ejemplo 27
84		(1R,2R)-2-(6-(5-(pirazin-2-il) piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	420.1, 2.02	Ejemplo 27
86		5-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo [d]tiazol-6-iloxi)picolinonitrilo	365.0, 2.77	Ejemplo 10
88		5-(2-((1R, 2R)-2-hidroxiciclohexilamino)benzo[d] tiazol-6-iloxi)picolinonitrilo	366.9, 2.14	Ejemplo 10
90		(1R, 2R)-2-(6-(6-aminopiridazin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino) ciclohexanol	358.0, 1.66	Ejemplo 9
91		(1R,2R)-2-(6-(6-(1-metil-1Hpirazol- 5-il)pirazin-2-iloxi)benzo [d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	423.1, 2.20	Ejemplo 25
92		(1R,2R)-2-(6-(6-(1H-pirazol-4-il) pirazin-2-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	409.1, 2.04	Ejemplo 25
93		(1R, 2R)-2-(6-(6-(1-metil-1Hpirazol-4-il)pirazin-2-iloxi)benzo [d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	423.1, 2.12	Ejemplo 25

(continuación)

No.	Estructura	Nombre	(M+H) ⁺ , Rt (min.)	Método
94		(1R, 2R)-2-(6-(6-(1-propil-1H-pirazol-4-yl)pirazin-2-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	451.2, 2.33	Ejemplo 25
95		(1R, 2R)-2-(6-(6-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-yl)pirazin-2-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	522.2, 1.93	Ejemplo 25
96		(1R, 2R)-2-(6-(6-(piridin-3-yl)pirazin-2-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	420.1, 1.90	Ejemplo 25
97		(1R, 2R)-2-(6-(6-(6-aminopiridin-3-yl)pirazin-2-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	435.1, 1.94	Ejemplo 25
98		(1R, 2R)-2-(6-(6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-yl)pirazin-2-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	518.2, 1.99	Ejemplo 25
103		(1R, 2R)-2-(6-(2-cloro-6'-(4-metilpiperazin-1-il)-3,3'-bipiridin-5-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	551.2, 2.05	Ejemplo 34
104		(1R, 2R)-2-(6-(6'-amino-2-cloro-3,3'-bipiridin-5-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	468.1, 2.00	Ejemplo 34
105		(1R, 2R)-2-(6-(2-cloro-3,3'-bipiridin-5-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	453.1, 2.00	Ejemplo 34

(continuación)

No.	Estructura	Nombre	(M+H) ⁺ , Rt (min.)	Método
106		(1R,2R)-2-(6-(5,6-bis(1-metil-1Hpirazol-4-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	502.2, 1.95	Ejemplo 34
107		(1R, 2R)-2-(6-(5,6-bis(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	692.4, 1.87	Ejemplo 34
108		(1R, 2R)-2-(6-(5,6-bis(6-aminopiridin-3-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	526.2, 1.81	Ejemplo 34
109		(1R, 2R)-2-(6-(5,6-bis(piridin-3-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol	496.1, 1.83	Ejemplo 34

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Ejemplo Biológico 1

5 Ensayos in vitro de quinasa para el Receptor 1 del factor Estimulante de Colonias (CSF-1R)

La actividad quinasa de diversas proteínas tirosina quinasa se pueden medir proporcionando ATP y un apropiado sustrato que contiene péptido o proteína tirosina, y ensayando la transferencia de fracción fosfato para el residuo tirosina. La correspondiente proteína recombinante para el dominio citoplásmico del CSF-1R humano fue adquirida de Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA U.S.A. (#PV3249). Para cada ensayo, los compuestos de prueba se diluyeron en serie, iniciando a 25 μM con diluciones 3-veces, en DMSO en placas de 384 pozos, a continuación se mezclan con una apropiada solución reguladora de reacción quinasa que consiste de Hepes 50 mM, MgCl_2 5 mM, MnCl_2 10 mM, BSA al 0.1%, pH 7.5, ditiotretol 1.0 mM, Tween 80 al 0.0 1 % más ATP 1 μM . Se adicionaron la proteína quinasa y un sustrato de péptido biotinilado apropiado a 50 nM para proveer un volumen final de 20 μL , las reacciones se incubaron, durante 2 horas a temperatura ambiente y se detuvieron mediante la adición de 10 μL de EDTA 45mM, Hepes 50 mM pH 7.5. Se adicionaron a la mezcla de reacción de parada 30 μL de perlas PT66 Alphascreen (Perkin Elmer, Boston, MA, U.S.A.). La reacción se incubó, durante la noche y se leyó en el Envision (Perkin Elmer). El producto del péptido fosforilado se midió con el sistema AlphaScreen (Perkin Elmer) utilizando perlas aceptoras recubiertas con anticuerpo PT66 anti-fosfotirosina y perlas dadoras recubiertas con estreptavidina que emite una señal fluorescente a la longitud de onda de emisión 520-620 nM en caso de estar cerca. La concentración de cada compuesto para un 50% de inhibición (IC_{50}) se calculó mediante regresión no-lineal, utilizando el software de análisis de datos XL Fit.

La quinasa de CSF-1R se evaluó en Hepes 50 mM pH 7.0, MgCl_2 5 mM, MnCl_2 10 mM, DTT 1 mM, 1 mg/mL de BSA, ATP 1.0 μM , y sustrato del péptido GGGGRPRAATF-NH2 (SEQ ID NO:1) biotina 0.05 μM . Se adicionó quinasa de CSF-1R a una concentración final de 4 nM.

25 Ejemplo Biológico 2

Inhibición *In Vitro* de Fosforilación del Receptor CSF-1R Tirosina

Para probar la inhibición de la fosforilación del receptor CSF-1R de la tirosina, las células HEK293H adquiridas de Invitrogen Cat. # 11631017 transfectadas con el receptor humano CSF-1R de longitud completa clonado en casa en vector de transfección episomal de mamífero se incubaron, durante 1 h con diluciones en serie de compuestos iniciando a partir de 10 μ M con 3 diluciones y a continuación se estimula, durante 8 min con 50 ng/mL de MCSF. Después se eliminó el sobrenadante, las células se lisaron sobre hielo con solución reguladora de lisis (NaCl 150 mM, Tris 20 mM, pH 7.5, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, 1% de Triton X-100 y los inhibidores de NaF, proteasa y fosfatasa) y a continuación se agita, durante 15-20 min a 4°C. A continuación, el lisado fue transferido a placas de 96 pozos recubiertas con anticuerpo CSF-1R total que ya habían sido bloqueadas con 3% de Bloqueador A de Mesoscale discovery (MSD), durante 2 horas y posteriormente se lavó. Los lisados se incubaron durante la noche a 4°C y a continuación, las placas se lavaron 4x con Solución Reguladora de Lavado MSD Tris. El anticuerpo SULFO-TAG anti-pTyr de MSD se diluyó a 20 nM final en 1% de solución de Bloqueador A (MSD) y se adicionó a las placas lavadas y se incubó durante 1.5-2 h antes de la adición de solución reguladora de lectura (MSD). Las placas se leyeron en el instrumento Sector 6000 (MSD). Los datos en bruto se importaron en Abase y se calcularon las EC₅₀s con el software de análisis de datos XL-fit.

Ejemplo Biológico 3

Inhibidores de CSF-1R en el Modelo MNFS-60 Pk/Pd

Se implantaron cinco millones de células MNFS-60 en solución HBSS/matrigel s.q. en el flanco derecho. Aproximadamente 3 semanas después de la inyección de células tumorales, se midieron los tumores y los ratones seleccionados se asignaron al azar en grupos (n=3 excepto para el grupo vehículo, donde n=6), basándose en el tamaño del tumor.

Los compuestos que inhibieron la proliferación mediada por M-CSF en las células MNFS-60 y la fosforilación de CSF-1R con EC₅₀s <100 nM se probaron en el modelo de tumor singénico MNFS-60 (5 X 10⁶ cuando se implanta subcutáneamente en matrigel y se cultivaron 3-4 semanas hasta que alcanzan aproximadamente 150 mm²). Una sola dosis de 100 mg/kg de los compuestos representativos enumerados en la Tabla 1 se administró a animales con tumor MNFS-60; las muestras de plasma y tumor se recogieron a diferentes momentos después de la dosificación a partir de 1h hasta 24h.

Se demostró que varios de los compuestos revelados en este documento inhiben la fosforilación Tyr723 de CSF-1R en lisados tumorales en \geq 50% en comparación con control vehículo 4 hrs después de la dosificación según se determinó por Western Blot.

Adicionalmente, varios de los compuestos revelados en este documento se probaron en un modelo de ratón de artritis severa de inicio rápido (Terato, K. et al., Journal de Immunology 148:2103-2108; 1992) y el tratamiento inició el día tres después la inyección del cóctel anticuerpo anti-colágeno después de estimulación LPS. A lo largo de los 12 días de tratamiento con inhibidores de CSF-1R, la extensión de la inflamación en las patas y la severidad de la resorción ósea se registraron. No se observó una atenuación significativa de la hinchazón en el grupo tratado en comparación con el grupo control; sin embargo, hubo una tendencia hacia la mejoría de la severidad de la resorción ósea. Hasta la fecha, no existen reportes de que los inhibidores de CSF-1R son efectivos en este modelo de artritis. La única reducción exitosa del avance de la enfermedad se reportó para la inhibición mediante la señalización de CSF-1R con un anticuerpo Anti-MCSF en un modelo de ratón de artritis de inicio lento, menos severo (Campbell et al J. Leukoc. Biol. 68: 144-150; 2000).

Ejemplo Biológico 4

Inhibición de Señalización de Raf Quinasa en un Ensayo Bioquímico *In Vitro*

El efecto inhibitor de los compuestos sobre Raf se determinó utilizando el siguiente ensayo biotinilado. La actividad de Raf quinasa se midió proporcionando ATP, un sustrato de quinasa recombinante inactiva MEK y ensayando la transferencia de la fracción fosfato al residuo MEK. Se expresó en *E. coli* MEK de longitud completa recombinante con una inactivación de la mutación del sitio de enlace K97R ATP (interpretación quinasa inactiva) y se marcó con biotina después de la purificación. El ADNc de MEK se subclonó con una etiqueta N-terminal (His)₆ y se expresó en *E. coli* y el sustrato de MEK recombinante se purificó a partir de *E. coli* lisado por medio de cromatografía de afinidad de nickel después de intercambio aniónico. La preparación del sustrato MEK final fue biotinilada (Pierce EZ-Link Sulfo-NHS-LC-Biotin) y se concentró a 11.25 μ M. Fue obtenida Raf recombinante (incluyendo las isoformas mutantes c-Raf y B-Raf) por medio de la purificación de células de insecto sf9 infectadas con los correspondientes vectores de expresión de Raf recombinante humana. Las isoformas de Raf recombinante se purificaron a través de una interacción de anticuerpo Glu o mediante Cromatografía de Ion Metálico.

Para cada ensayo, el compuesto se diluyó en serie, iniciando a 25 μM con diluciones de 3-veces, en DMSO y a continuación se mezclan con diversas isoformas Raf (0.50 nM cada). El sustrato de quinasa inactiva biotina-MEK (50 nM) se adicionó en solución reguladora de reacción más ATP (1 μM). La solución reguladora de reacción contenía Tris-HCl 30 mM pH 7.5, MgCl_2 10 mM, DTT 2 mM, EDTA 4mM, beta-glicerofosfato 25 mM, MnCl_2 5 mM, y 0.01% de BSA/PBS. Posteriormente las reacciones se incubaron, durante 2 horas a temperatura ambiente y se detuvieron mediante la adición de EDTA 0.5 M. La mezcla de reacción de parada fue transferida a una placa recubierta con neutravidina (Pierce) y se incubó, por 1 hora. El producto fosforilado se midió con the DELFIA sistema de fluorescencia resuelta en el tiempo (Wallac), utilizando un anti-p-MEK de conejo (Señalización Celular) como el anticuerpo primario y anti-conejo marcado con europio como el anticuerpo secundario. La fluorescencia resuelta en el tiempo se puede leer en un fluorómetro Wallac 1232 DELFIA. La concentración del compuesto para un 50% de inhibición (IC_{50}) se calculó mediante regresión no-lineal utilizando el software de análisis de datos XL Fit.

Ejemplo Biológico 5

Inhibición de Señalización de quinasa cKIT y PDGFR β en un Ensayo Bioquímico *In Vitro*

Se determinaron los valores de IC_{50} para la inhibición de RTKs en el formato alfascreen, que mide la inhibición mediante el compuesto de transferencia del fosfato con un sustrato mediante la enzima respectiva. En resumen, el respectivo dominio RTK adquirido como Proteína recombinante humana (cKIT Upstate #14-559, PDGFR β Invitrogen #P3082) se incubó con diluciones en serie del compuesto en la presencia de sustrato y concentraciones de ATP en 3 momentos del Km de la enzima.

El dominio quinasa de cKIT se evaluó en Hepes 50mM, pH=7.5, MgCl_2 5 mM, MnCl_2 10 mM, DTT 1mM, BSA al 0.1% con sustrato de péptido biotinilado 0.06 μM (GGLFDDPSYVNVQNL-NH₂) y ATP 15 μM (ATP KM aparente = 15 μM). El dominio quinasa de PDGFR β se evaluó en Hepes 50mM, pH=7.5, MgCl_2 20 mM, DTT 1mM, BSA al 0.1% con sustrato de péptido biotinilado 0.1 μM (GGLFDDPSYVNVQNL-NH₂) y ATP 10 μM (ATP KM aparente = 25 μM). Las reacciones se incubaron a temperatura ambiente, durante 3 a 4 hr y se detuvieron con solución reguladora (EDTA 20 mM, Tween-20 0.01% para ambos PDGFR β y cKIT). Se adicionaron perlas Alphascreen PY20 a la reacciones cKIT detenidas y se adicionaron perlas PY20 Ab / Proteína A Alphascreen a las reacciones detenidas del PDGFR β . Ambas reacciones se incubaron durante la noche y se leyeron en el lector de Alphascreen. La concentración del compuesto para un 50% de inhibición (IC_{50}) se calculó empleando la regresión no lineal utilizando el software de análisis de datos XL-Fit. Como un compuesto control, se colocó estaurosporina en cada ensayo y para validar los resultados se necesita una $Z' > 0.5$.

Ejemplo Biológico 6

Ensayo de viabilidad celular en células MNFS60 dependientes de MCSF

La viabilidad celular se evaluó mediante Cell Titer Glo, Promega. MNFS60 (células AML murino) se sembraron en placas de 96 pozos tratadas con TC a una densidad de 5,000 células por pozo en RPMI-1640, FBS al 10%, y Estreptomicina Penicilina al 1% antes de la adición del compuesto. Los compuestos de prueba se diluyeron en serie (3 veces) en DMSO a 500x de la concentración final. Para cada concentración del compuesto de prueba, alícuotas de 2 μl (500x) del compuesto o 100% de DMSO (control) se diluyeron en 500 μl de medio de cultivo que contenía 2x la concentración final del factor de crecimiento MCSF para 2 x la concentración y a continuación se diluyó 1x en las células. La concentración final de MCSF es 10 ng/mL. Las células se incubaron, durante 72hrs a 37°C, 5% de CO_2 . Después de la incubación, se adicionan 100 μl de Cell Titer Glo a cada pozo para determinar las células viables. El ensayo se llevó a cabo de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Promega Corporation, Madison, WI. USA). Cada condición experimental se llevó a cabo por triplicado. Los datos en bruto se importaron en Abase y se calcularon las EC_{50} s con el software de análisis de datos XL-fit. Las unidades de luz relativas de los Pozos que contenían las células son MCSF en el medio y como consecuencia no crecieron se definieron como el 100% de inhibición.

Ejemplo Biológico 7

Modelo de Osteólisis Inducida por el Tumor

Se ha demostrado que los modelos de osteólisis inducida por el tumor (TIO) sintetizan la destrucción ósea en bruto que se observa en pacientes con cáncer con metástasis de tumor osteolítica y se ha reportado ampliamente tanto en la literatura con bisfosfonato y en conjunto con la prueba de nuevos agentes anti-osteolíticos. Los resultados de estos estudios se correlacionan bien con la actividad clínica humana (Kim S-J et al., 2005, Canc. Res., 65(9): 3707; Corey, E et al., 2003, Clin. Canc. Res., 9:295; Alvarez, E. et al., 2003, Clin. Canc. Res., 9: 5705). El procedimiento incluye la inyección de células tumorales directamente en la tibia proximal. Una vez que las células se estabilizan, proliferan y secretan los factores que potencian la actividad de osteoclastos, dando como resultado la resorción ósea

trabecular y cortical. Los animales se trataron con agentes anti-resorción después de la implantación de las células tumorales y la destrucción ósea se mide en un número de maneras al final del estudio.

5 Las líneas celulares tumorales utilizadas en este protocolo son de origen humano y representan las líneas tumorales que han sido modificados previamente de tal manera que expresan ahora la enzima Luciferasa con el fin de realizar el seguimiento de las células tumorales en el animal utilizando el sistema Xenogen. La fuerza de la señal de la luz también provee una indicación de aproximadamente cuantas células tumorales se localizan en un sitio particular.

10 Los ratones se inyectan subcutáneamente ya sea con 2.5 mg/kg flunixin meglumina 30 minutos antes de la inoculación celular para proveer la analgesia después del procedimiento. A continuación, los ratones se anestesiaron mediante la inhalación de isoflurano (se puede utilizar una inyección de ketamina/xilazina si no se encuentra disponible el isoflurano). Los animales anestesiados se colocan en la posición supina y después de la aspiración de células tumorales en una micro-jeringa de 50 o 100 µl adaptada con una aguja de calibre 26- o 27-, la aguja será insertada a través de la corteza de la tuberosidad anterior de la tibia derecha con un movimiento de rotación "drill-like" para minimizar la posibilidad de fractura cortical. El paso exitoso de la aguja a través de la corteza y en la médula ósea se indica por la pérdida de resistencia contra el movimiento hacia adelante de la aguja. Una vez que la corteza del hueso se atraviesa, se inyectarán 10-20 µl de suspensión celular (6×10^5 células de carcinoma de mama MDA-MB-231Luc o 3×10^5 de carcinoma de próstata PC-3MLuc) será inyectada en la médula ósea de la tibia. Los animales serán observados para asegurar una recuperación sin complicaciones (lámpara o almohadilla caliente) hasta que se recupere de la anestesia.

20 El avance del crecimiento del tumor en el hueso se puede dividir en cinco etapas (Etapas 0-4). Las etapas se definen de la siguiente manera y se pueden monitorear mediante la comparación con la pierna (izquierda) no inyectada del ratón:

Etapas 0: normal, sin signo de ningún cambio en el hueso.

Etapas 1: Lesión dudosa o mínima; normal arquitectura/corteza.

Etapas 2: Lesión definida; ruptura de la arquitectura/corteza mínima

25 Etapas 3: Lesión grande; ruptura de arquitectura/corteza.

Etapas 4: Destrucción total; sin la preservación de la arquitectura, "etapa avanzada". Los animales que alcanzaron esta etapa serán retirados del estudio y se someterán a eutanasia.

30 La toma de imágenes de fotonos de las piernas se utiliza para evaluar el crecimiento del tumor en los sitios de inyección y aislados durante el estudio utilizando el sistema Xenogen para cuantificar las células tumorales en la tibia y confirmar la falta de fugas en otras zonas. Los radiogramas de las piernas se toman hasta una vez a la semana a través del final del estudio utilizando Unidad de rayos X Faxitron para evaluar destrucción ósea cortical en el lugar de la inyección. Mientras que se utilizan más líneas celulares invasivas tales como la PC-3M-Luc, monitoreamos en daño óseo una a dos semanas después la inyección y después semanalmente. Para las líneas celulares que forman lesiones a una velocidad más lenta, tal como la MDAMB-231Luc, que no manifiesta el daño del hueso hasta 4-5 semanas después de la implantación, las primeras imágenes radiográficas se toman aproximadamente 4 semanas después de que los animales han sido implantado intratibialmente con las células para establecer controles referencia y a continuación una vez a la semana para medir el daño del hueso iniciando en el momento cuando las lesiones se empiezan a desarrollar basándose estudios piloto de desarrollo del modelo. Por ejemplo, en ratones inyectados con MDA-MB-231Luc, una imagen será tomada aproximadamente 4 semanas después de la implantación, con imágenes semanales después de esto.

40 Los animales se pueden dosificar con moléculas pequeñas, anticuerpos monoclonales, o proteínas una vez o dos veces al día, por cualquiera de las rutas estándar.

45 El punto final de este estudio es el momento en el cual la mayoría de los animales no tratados (control negativo) han alcanzado la enfermedad en estado avanzado (Etapa 4) y se someten a eutanasia. En este punto, los animales restantes en el estudio se sometieron a eutanasia, independientemente de la etapa de sus tumores. Los estudios duran aproximadamente 5-10 semanas dependiendo de la línea celular. Después de que los rayos X finales se toman, se extrae la sangre de los animales mediante punción cardíaca (para el ensayo de los marcadores óseos en suero; véase más adelante). A continuación, las imágenes de rayos X en el punto final se distribuyen a 5 voluntarios que puntúan cada imagen de acuerdo con el sistema de puntuación detallado anteriormente. Las puntuaciones para cada ratón se promedian y expresan como la puntuación osteolítica media o porcentaje de animales con osteólisis severa (animales con puntuaciones mayores de 2).

Ejemplo Biológico 8

Ensayo de Trap5b de Ratón (IDS Inc., Fountain Hills, AZ)

5 Este ensayo es un ensayo de actividad de enzima inmunofijada de fase sólida para la determinación de fosfatasa ácida tartrato-resistente 5b derivada de osteoclastos en muestras de suero de ratón. Trap5b se expresa mediante los osteoclastos de resorción ósea y es secretada en la circulación. Por lo tanto, Trap5b en suero se considera que es un marcador útil de la resorción ósea, el número y la actividad de osteoclastos.

10 El ensayo de Trap5b de ratón utiliza un anticuerpo policlonal preparado utilizando Trap5b recombinante de ratón como antígeno. En la prueba, el anticuerpo se incubó en pozos de microtitulación recubiertos con IgG anti-conejo. Después del lavado, el estándar, los controles y las muestras de suero diluidas se incuban en los pozos, y la actividad de Trap5b unida se determina con un sustrato cromogénico para desarrollar el color. La reacción se detiene y la absorbancia de la mezcla de reacción se lee en un lector de placas de microtitulación a 405 nm. La intensidad de color es directamente proporcional a la cantidad y actividad de Trap5b presente en la muestra. Mediante la representación de la absorbancia media para cada estándar en la ordenada frente a la concentración en el eje de la abscisa, los valores de las muestras desconocidas se pueden leer de la curva estándar y se expresaron en U/L de Trap5b. La sensibilidad analítica del ensayo es 0.1 U/L y la variación inter- e intra-ensayo está por debajo del 10%. Se encontró que los niveles de Trap5b se correlacionan bien con la puntuación osteolítica media (evaluada por rayos X).

15 Mientras que un número de las modalidades de la invención y las variaciones de las mismas se han descrito con detalle, otras modificaciones y métodos de uso serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Por consiguiente, se debe entender que las diversas aplicaciones, modificaciones y sustituciones se pueden hacer de equivalentes sin apartarse del espíritu de la invención o el alcance de las reivindicaciones.

20 La Tabla 3 muestra el porcentaje de inhibición de la actividad de los compuestos representativos de la invención cuando se prueba a aproximadamente 1µM en el ensayo indicado como se describe en los Ejemplos Biológicos. Se contempla que los compuestos que tienen 0 % de inhibición a 1µM mostrarán actividades inhibitoras a una concentración mayor. Un "N/D" significa que el compuesto no fue probado en el ensayo particular.

25 Tabla 3.

Compuesto	CSF1RK 1	CKIT	PDGF RK BETA	CPEC50 MNFS60MCSF	PCSF1R
1	100	66	34	22	N/D
2	78	11	6	N/D	N/D
3	19	23	0	N/D	N/D
4	73	23	0	N/D	N/D
5	41	25	0	N/D	N/D
6	18	19	0	N/D	N/D
7	100	25	11	42	N/D
8	100	75	46	30	N/D
9	97	13	2	15	N/D
10	96	16	5	27	N/D
11	68	19	13	N/D	N/D
12	80	13	37	N/D	N/D
13	98	42	30	18	N/D
14	26	23	0	N/D	N/D

ES 2 452 349 T3

(continuación)

Compuesto	CSF1RK 1	CKIT	PDGF RK BETA	CPEC50 MNFS60MCSF	PCSF1R
15	94	26	16	N/D	N/D
16	89	22	35	N/D	N/D
17	100	99	98	100	N/D
18	100	22	11	38	N/D
19	100	34	30	100	N/D
20	100	99	82	96	N/D
21	100	100	92	100	N/D
22	100	29	11	100	N/D
23	100	19	7	100	N/D
24	44	7	9	0	N/D
25	69	22	0	14	N/D
26	100	24	20	19	N/D
27	100	20	8	54	78
28	100	18	25	67	88
29	100	13	11	76	N/D
30	100	24	21	100	N/D
31	100	29	6	58	59
32	100	30	14	58	70
33	100	32	22	78	N/D
34	100	21	6	19	N/D
35	79	20	2	N/D	N/D
36	59	19	0	N/D	N/D
37	100	75	39	0	N/D
38	100	99	83	N/D	N/D
39	27	33	0	N/D	N/D
40	68	32	17	N/D	N/D
41	99	28	0	0	N/D
42	51	9	10	N/D	N/D

ES 2 452 349 T3

(continuación)

Compuesto	CSF1RK 1	CKIT	PDGF RK BETA	CPEC50 MNFS60MCSF	PCSF1R
43	57	15	14	N/D	N/D
44	99	14	19	0	N/D
45	100	60	5	96	93
46	100	60	12	100	N/D
47	100	63	1	100	N/D
48	96	22	8	0	N/D
49	95	32	6	N/D	N/D
50	98	32	11	N/D	N/D
51	97	32	14	3	N/D
52	78	33	12	N/D	N/D
53	98	12	13	13	N/D
54	87	56	13	N/D	N/D
55	100	84	19	N/D	N/D
56	100	43	10	93	96
57	100	45	0	96	96
58	100	86	7	N/D	N/D
59	100	78	16	N/D	N/D
60	100	52	3	97	95
61	100	84	8	N/D	N/D
62	100	77	26	N/D	N/D
63	100	35	14	61	80
64	100	54	8	100	95
65	100	73	8	N/D	N/D
66	100	40	9	90	96
67	100	94	36	N/D	N/D
68	100	33	21	85	93
69	100	97	31	N/D	N/D
70	100	64	13	100	N/D

ES 2 452 349 T3

(continuación)

Compuesto	CSF1RK 1	CKIT	PDGF RK BETA	CPEC50 MNFS60MCSF	PCSF1R
71	25	11	1	N/D	N/D
72	100	76	10	N/D	N/D
73	99	44	3	23	N/D
74	100	59	1	100	N/D
75	100	28	5	33	N/D
76	100	24	0	54	N/D
77	100	83	6	N/D	N/D
78	100	88	9	N/D	N/D
79	100	48	9	93	93
80	100	66	0	100	N/D
81	100	56	0	100	N/D
82	100	82	0	N/D	N/D
83	100	86	98	N/D	N/D
84	100	99	100	100	N/D
85	96	13	2	13	N/D
86	39	19	1	N/D	N/D
87	32	16	0	N/D	N/D
88	32	15	0	N/D	N/D
89	75	46	9	N/D	N/D
90	28	33	87	N/D	N/D
91	95	21	14	N/D	N/D
92	100	27	23	70	93
93	100	18	22	82	95
94	100	13	9	80	95
95	100	18	8	47	N/D
96	100	23	9	32	N/D
97	100	24	19	62	91
98	100	15	12	100	98

(continuación)

Compuesto	CSF1RK 1	CKIT	PDGF RK BETA	CPEC50 MNFS60MCSF	PCSF1R
99	83	27	21	N/D	N/D
100	100	90	31	N/D	N/D
101	100	74	31	58	N/D
102	86	11	7	N/D	N/D
103	100	14	9	35	N/D
104	86	15	15	N/D	N/D
105	43	9	9	N/D	N/D
106	81	13	18	N/D	N/D
107	100	16	26	100	86
108	93	10	23	N/D	N/D
109	48	11	16	N/D	N/D
110	100	10	14	54	N/D

Las siguientes referencias se citan en la especificación.

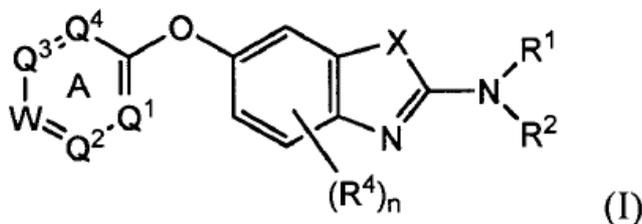
- 5 Sherr, C.J., et al., The c-fms proto-oncogene product is related to the receptor for the mononuclear phagocyte growth factor, CSF 1. *Cell*, 1985. 41(3): p. 665-676.
- Roussel, M.F., et al., Transforming potential of the c-fms proto-oncogene (CSF-1 receptor). 1987. 325(6104): p. 549-552.
- 10 Lee, P.S., et al., The Cbl protooncoprotein stimulates CSF-1 receptor multiubiquitination and endocytosis, and attenuates macrophage proliferation. *Embo J*, 1999. 18(13): p. 3616-28.
- Inaba, T., et al., Expression of M-CSF receptor encoded by c-fms on smooth muscle cells derived from arteriosclerotic lesion. *J Biol Chem*, 1992. 267(8): p. 5693-9.
- Baker, A.H., et al., Expression of the colony-stimulating factor 1 receptor in B lymphocytes. *Oncogene*, 1993. 8(2): p. 371-8.
- 15 Sawada, M., et al., Activation and proliferation of the isolated microglia by colony stimulating factor-1 and posible involvement of protein kinase C. *Brain Res*, 1990. 509(1): p. 119-24.
- Stanley, E.R., et al., Biology and action of colony-stimulating factor-1. *Mol Reprod Dev*, 1997. 46(1): p. 4-10.
- Bourette, R.P. and L.R. Rohrschneider, Early events in M-CSF receptor signaling. *Growth Factors*, 2000. 17(3): p. 155-66.
- 20 Pollard, J. W., Role of colony-stimulating factor-1 in reproduction and development. *Mol Reprod Dev*, 1997. 46(1): p. 54-60; discussion 60-1.
- Dai, X.M., et al., Targeted disruption of the mouse colony-stimulating factor 1 receptor gene results in osteopetrosis, mononuclear phagocyte deficiency, increased primitive progenitor cell frequencies, and reproductive defects. *Blood*, 2002. 99(1): p. 111-20.

- Scholl, S.M., et al., Anti-colony-stimulating factor-1 antibody staining in primary breast adenocarcinomas correlates with marked inflammatory cell infiltrates and prognosis. *J Natl Cancer Inst*, 1994. 86(2): p. 120-6.
- Kacinski, B.M., CSF-1 and its receptor in breast carcinomas and neoplasms of the female reproductive tract. *Mol Reprod Dev*, 1997. 46(1): p. 71-4.
- 5 Ngan, H.Y., et al., Proto-oncogenes and p53 protein expression in normal cervical stratified squamous epithelium and cervical intra-epithelial neoplasia. *Eur J Cancer*, 1999. 35(10): p. 1546-50.
- Kirma, N., et al., Elevated expression of the oncogene c-fms and its ligand, the macrophage colony-stimulating factor-1, in cervical cancer and the role of transforming growth factor-beta1 in inducing c-fms expression. *Cancer Res*, 2007. 67(5): p. 1918-26.
- 10 Ridge, S.A., et al., FMS mutations in myelodysplastic, leukemic, and normal subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990. 87(4): p. 1377-80.
- Abu-Duhier, F.M., et al., Mutational analysis of class III receptor tyrosine kinases (C-KIT, C-FMS, FLT3) in idiopathic myelofibrosis. *Br J Haematol*, 2003. 120(3): p. 464-70.
- 15 Yang, D.H., et al., The relationship between point mutation and abnormal expression of c-fms oncogene in hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2004. 3(1): p. 86-9.
- West, R.B., et al., A landscape effect in tenosynovial giant-cell tumor from activation of CSF1 expression by a translocation in a minority of tumor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006. 103(3): p. 690-5.
- Tanaka, S., et al., Macrophage colony-stimulating factor is indispensable for both proliferation and differentiation of osteoclast progenitors. *J Clin Invest*, 1993. 91(1): p. 257-63.
- 20 Choueiri, M.B., et al., The central role of osteoblasts in the metastasis of prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev*, 2006. 25(4): p. 601-9.
- Vessella, R.L. and E. Corey, Targeting factors involved in bone remodeling as treatment strategies in prostate cancer bone metastasis. *Clin Cancer Res*, 2006. 12(20 Pt 2): p. 6285s-6290s.
- Bingle, L., N.J. Brown, and C.E. Lewis, The role of tumour-associated macrophages in tumour progression: implications for new anticancer therapies. *J Pathol*, 2002. 196(3): p. 254-65.
- 25 Pollard, J.W., Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer*, 2004. 4(1): p. 71-8.
- Zins, K., et al., Colon Cancer Cell-Derived Tumor Necrosis Factor- α Mediates the Tumor Growth-Promoting Response in Macrophages by Up-regulating the Colony-Stimulating Factor-1 Pathway. *CAN-06-2295. Cancer Res*, 2007. 67(3): p. 1038-1045.
- 30 Paulus, P., et al., Colony-Stimulating Factor-1 Antibody Reverses Chemoresistance in Human MCF-7 Breast Cancer Xenografts. *CAN-05-3523. Cancer Res*, 2006. 66(8): p. 4349-4356.
- Balkwill, F., K.A. Charles, and A. Mantovani, Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer Cell*, 2005. 7(3): p. 211-7.
- 35 Mantovani, A., et al., The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol*, 2004. 25(12): p. 677-86.
- Balkwill, F., TNF-alpha in promotion and progression of cancer. *Cancer Metastasis Rev*, 2006. 25(3): p. 409-16.
- Cohen, M.S., et al., Structural bioinformatics-based design of selective, irreversible kinase inhibitors. *Science*, 2005. 308(5726): p. 1318-21.
- 40 Rabello, D., et al., CSF1 gene associated with aggressive periodontitis in the Japanese population. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006. 347(3): p. 791-6.
- da Costa, C.E., et al., Presence of osteoclast-like multinucleated giant cells in the bone and nonostotic lesions of Langerhans cell histiocytosis. *J Exp Med*, 2005. 201(5): p. 687-93.

- Cenci, S., et al., M-CSF neutralization and egr-1 deficiency prevent ovariectomy-induced bone loss. *J Clin Invest*, 2000. 105(9): p. 1279-87.
- Roggia, C., et al., Role of TNF-alpha producing T-cells in bone loss induced by estrogen deficiency. *Minerva Med*, 2004. 95(2): p. 125-32.
- 5 Kitaura, H., et al., M-CSF mediates TNF-induced inflammatory osteolysis. *J Clin Invest*, 2005. 115(12): p. 3418-27.
- Daroszewska, A. and S.H. Ralston, Mechanisms of disease: genetics of Paget's disease of bone and related disorders. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2006. 2(5): p. 270-7.
- 10 Lester, J.E., et al., Current management of treatment-induced bone loss in women with breast cancer treated in the United Kingdom. *Br J Cancer*, 2006. 94(1): p. 30-5.
- Lester, J., et al., The causes and treatment of bone loss associated with carcinoma of the breast. *Cancer Treat Rev*, 2005. 31(2): p. 115-42.
- Stoch, S.A., et al., Bone loss in men with prostate cancer treated with gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(6): p. 2787-91.
- 15 Drees, P., et al., Mechanisms of disease: Molecular insights into aseptic loosening of orthopedic implants. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2007. 3(3): p. 165-71.
- Guzman-Clark, J.R., et al., Barriers in the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum*, 2007. 57(1): p. 140-6.
- 20 Feldstein, A.C., et al., Practice patterns in patients at risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2005. 16(12): p. 2168-74.
- Ritchlin, C.T., et al., Mechanisms of TNF alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest*, 2003. 111(6): p. 821-31.
- Campbell, I.K., et al., The colony-stimulating factors and collagen-induced arthritis: exacerbation of disease by MCSF and G-CSF and requirement for endogenous M-CSF. *J Leukoc Biol*, 2000. 68(1): p. 144-50.
- 25 Saitoh, T., et al., Clinical significance of increased plasma concentration of macrophage colony-stimulating factor in patients with angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*, 2000. 35(3): p. 655-65.
- Ikonomidis, I., et al., Increased circulating C-reactive protein and macrophage-colony stimulating factor are complementary predictors of long-term outcome in patients with chronic coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2005. 26 (16): p. 1618-24.
- 30 Murayama, T., et al., Intraperitoneal administration of anti-c-fms monoclonal antibody prevents initial events of atherogenesis but does not reduce the size of advanced lesions in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*, 1999. 99(13): p. 1740-6.
- Hao, A.J., S.T. Dheen, and E.A. Ling, Expression of macrophage colony-stimulating factor and its receptor in microglia activation is linked to teratogen-induced neuronal damage. *Neuroscience*, 2002. 112(4): p. 889-900.
- 35 Murphy, G.M., Jr., L. Yang, and B. Cordell, Macrophage colony-stimulating factor augments beta-amyloid-induced interleukin-1, interleukin-6, and nitric oxide production by microglial cells. *J Biol Chem*, 1998. 273(33): p. 20967-71.
- Murphy, G.M., Jr., et al., Expression of macrophage colony-stimulating factor receptor is increased in the AbetaPP (V717F) transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Am J Pathol*, 2000. 157(3): p. 895-904.
- 40 Kaku, M., et al., Amyloid beta protein deposition and neuron loss in osteopetrotic (op/op) mice. *Brain Res Brain Res Protoc*, 2003. 12(2): p. 104-8.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es de Fórmula (I):



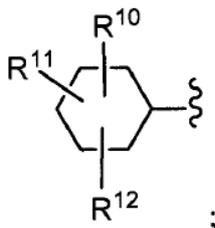
o una sal de este farmacéuticamente aceptable,

5 en donde:

X es O, S o S(O);

A es un anillo de seis miembros dónde W es C-R³ o N, cada uno de Q¹, Q², Q³ y Q⁴ es independientemente C-R³ o N, a condición de que al menos uno de Q¹, Q², Q³ y Q⁴ sea N y al menos tres de Q¹, Q², Q³, Q⁴ y W sean N;

R¹ es L-R^{1b} en donde L, es un enlace covalente o alquileo, y R^{1b} es



10

R¹⁰, R¹¹, y R¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido; o R¹¹ se toma junto con R¹² para formar un grupo seleccionado del grupo que consiste de arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

15

R² es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido;

20

cada R³ es independientemente hidrógeno o R^{3a}, dónde cada R^{3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, carbonitrilo, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, amino, amino sustituido, acilo, acilamino, alcoxi, alcoxi sustituido, carboxilo, carboxil éster, sulfonilo sustituido, aminosulfonilo, y aminocarbonilo; o dos grupos R^{3a} sobre dos átomos de carbono contiguos se toman junto con los átomos de carbono unidos a estos para formar un grupo seleccionado de arilo, arilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

25

cada R⁴ es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, o halo;

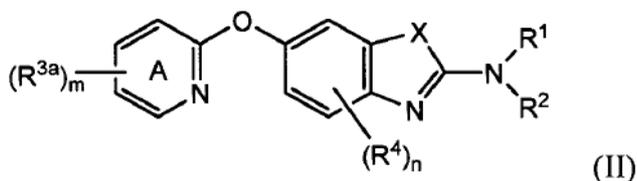
y

n es 0, 1, o 2;

en donde el término "heteroarilo" hace referencia a un grupo aromático de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo;

5 y en donde el término "heterociclilo" o "heterocíclico" hace referencia a un grupo saturado, parcialmente saturado o insaturado, pero no aromático, que tiene un anillo único o múltiples anillos condensados, de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, azufre u oxígeno dentro del anillo en donde, en los sistemas de anillo fusionados, uno o más de los anillos pueden ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo a condición de que el punto de unión sea a través del anillo no aromático.

2. Un compuesto de la Reivindicación 1 que es de Fórmula (II):



o una sal de este farmacéuticamente aceptable,

en donde:

10 R^1 y R^2 son como se describe en la reivindicación 1;

15 cada R^{3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, nitro, hidroxiamino, alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, carbonitrilo, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenoilo, cicloalquenoilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, amino, amino sustituido, acilo, acilamino, alcoxi, alcoxi sustituido, carboxilo, carboxil éster, sulfonilo sustituido, aminosulfonilo, y aminocarbonilo; o dos grupos R^{3a} sobre dos átomos de carbono contiguos se toman junto con los átomos de carbono unidos a estos para formar un grupo seleccionado de arilo, arilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

cada R^4 es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, o halo;

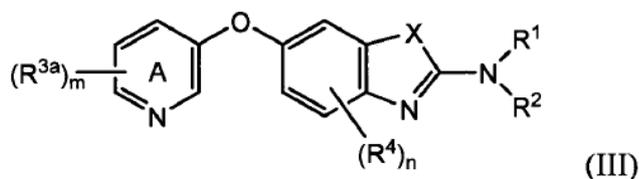
m es 0, 1, 2, o 3, y

20 n es 0, 1, o 2;

en donde el término "heteroarilo" hace referencia a un grupo aromático de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo;

25 y en donde el término "heterociclilo" o "heterocíclico" hace referencia a un grupo saturado, parcialmente saturado o insaturado, pero no aromático, que tiene un anillo único o múltiples anillos condensados, de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, azufre u oxígeno dentro del anillo en donde, en los sistemas de anillo fusionados, uno o más de los anillos puede ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo a condición de que el punto de unión sea a través del anillo no aromático.

3. Un compuesto de la Reivindicación 1, que es de la Fórmula (III):



30 o una sal de este farmacéuticamente aceptable,

en donde:

X es O, S o S(O);

R^1 y R^2 son como se describe en la reivindicación 1;

5 cada R^{3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, nitro, hidroxiamino, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, carbonitrilo, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, amino, amino sustituido, acilo, acilamino, alcoxi, alcoxi sustituido, carboxilo, carboxil éster, sulfonilo sustituido, aminosulfonilo, y aminocarbonilo; o dos grupos R^{3a} sobre dos átomos de carbono contiguos se toman junto con los átomos de carbono unidos a estos para formar un grupo seleccionado de arilo, arilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

cada R⁴ es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, o halo;

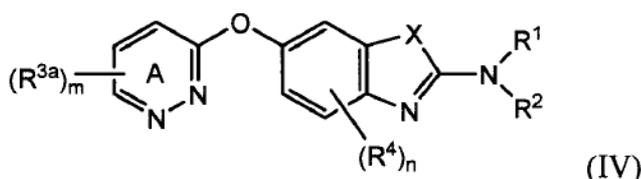
m es 0, 1, 2, o 3, y

10 n es 0, 1, o 2;

en donde el término “heteroarilo” hace referencia a un grupo aromático de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo;

15 y en donde el término “heterocíclico” o “heterocíclico” hace referencia a un grupo saturado, parcialmente saturado o insaturado, pero no aromático, que tiene un anillo único o múltiples anillos condensados, de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, azufre u oxígeno dentro del anillo en donde, en los sistemas de anillo fusionados, uno o más de los anillos pueden ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo a condición de que el punto de unión sea a través del anillo no aromático.

4. Un compuesto de la Reivindicación 1, que es de la Fórmula (IV):



20 o una sal de este farmacéuticamente aceptable,

en donde:

X es O, S o S(O);

R¹ y R² son como se describe en la reivindicación 1;

25 cada R^{3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, hidroxiamino, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, carbonitrilo, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, amino, amino sustituido, acilo, acilamino, alcoxi, alcoxi sustituido, carboxilo, carboxil éster, sulfonilo sustituido, aminosulfonilo, y aminocarbonilo; o dos grupos R^{3a} sobre dos átomos de carbono contiguos se toman junto con los átomos de carbono unidos a estos para formar un grupo seleccionado de arilo, arilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

30

cada R⁴ es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, o halo;

m es 0, 1, 2, o 3, y

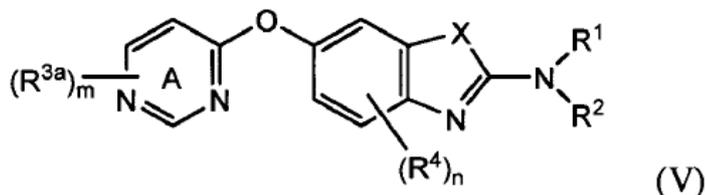
n es 0, 1, o 2;

35 en donde el término “heteroarilo” hace referencia a un grupo aromático de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo;

y en donde el término “heterocíclico” o “heterocíclico” hace referencia a un grupo saturado, parcialmente saturado o insaturado, pero no aromático, que tiene un anillo único o múltiples anillos condensados, de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, azufre u oxígeno dentro del

anillo en donde, en los sistemas de anillos fusionados, uno o más de los anillos pueden ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo a condición de que el punto de unión sea a través del anillo no aromático.

5. Un compuesto de la Reivindicación 1, que es de la Fórmula (V):



5 o una sal de este farmacéuticamente aceptable,

en donde:

X es O, S o S(O);

R¹ y R² son como se describe en la reivindicación 1;

10 cada R^{3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, hidroxiamino, alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, carbonitrilo, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenoilo, cicloalquenoilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, amino, amino sustituido, acilo, acilamino, alcoxi, alcoxi sustituido, carboxilo, carboxil éster, sulfonilo sustituido, aminosulfonilo, y aminocarbonilo; o dos grupos R^{3a} sobre dos átomos de carbono contiguos se toman junto con los átomos de carbono unidos a estos para formar un grupo seleccionado de arilo, arilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

15 cada R⁴ es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, o halo;

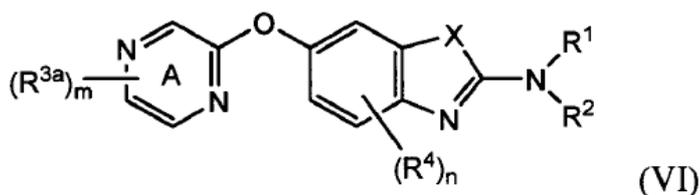
m es 0, 1, 2, o 3, y

n es 0, 1, o 2;

20 en donde el término "heteroarilo" hace referencia a un grupo aromático de 1 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo;

25 y en donde el término "heterocíclico" o "heterocíclico" hace referencia a un grupo saturado, parcialmente saturado o insaturado, pero no aromático, que tiene un anillo único o múltiples anillos condensados, de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, azufre u oxígeno dentro del anillo en donde, en los sistemas de anillos fusionados, uno o más de los anillos pueden ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo a condición de que el punto de unión sea a través del anillo no aromático.

6. Un compuesto de la Reivindicación 1 que es de la Fórmula (VI):



o una sal de este farmacéuticamente aceptable,

en donde:

30 X es O, S o S(O);

R¹ y R² son como se describe en la reivindicación 1;

5 cada R^{3a} es hidrógeno o R^{3a}, dónde cada R^{3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, nitro, hidroxiamino, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, carbonitrilo, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, amino, amino sustituido, acilo, acilamino, alcoxi, alcoxi sustituido, carboxilo, carboxil éster, sulfonilo sustituido, aminosulfonilo, y aminocarbonilo; o dos grupos R^{3a} sobre dos átomos de carbono contiguos se toman junto con los átomos de carbono unidos a estos para formar un grupo seleccionado de arilo, arilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

cada R⁴ es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, o halo;

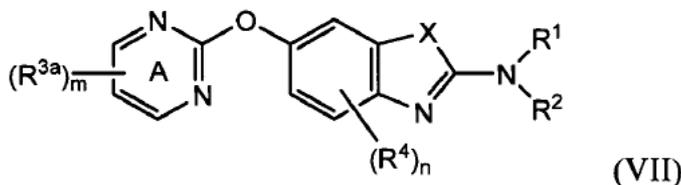
10 m es 0, 1, 2, o 3, y

n es 0, 1, o 2;

en donde el término "heteroarilo" hace referencia a un grupo aromático de 1 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo;

15 y en donde el término "heterocíclico" o "heterocíclico" hace referencia a un grupo saturado, parcialmente saturado o insaturado, pero no aromático, que tiene un anillo único o múltiples anillos condensados, de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, azufre u oxígeno dentro del anillo en donde, en los sistemas de anillos fusionados, uno o más de los anillos pueden ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo a condición de que el punto de unión sea a través del anillo no aromático.

7. Un compuesto de la Reivindicación 1, que es de la Fórmula (VII):



20

o una sal de este farmacéuticamente aceptable,

en donde:

X es O, S o S(O);

R¹ y R² son como se describe en la reivindicación 1;

25 cada R^{3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, nitro, hidroxiamino, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, carbonitrilo, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, amino, amino sustituido, acilo, acilamino, alcoxi, alcoxi sustituido, carboxilo, carboxil éster, sulfonilo sustituido, aminosulfonilo, y aminocarbonilo; o dos grupos R^{3a} sobre dos átomos de carbono contiguos se toman junto con los átomos de carbono unidos a estos para formar un grupo seleccionado de arilo, arilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

30

cada R⁴ es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, o halo;

m es 0, 1, 2, o 3, y

n es 0, 1, o 2;

35 en donde el término "heteroarilo" hace referencia a un grupo aromático de 1 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo;

y en donde el término "heterocíclico" o "heterocíclico" hace referencia a un grupo saturado, parcialmente saturado o insaturado, pero no aromático, que tiene un anillo único o múltiples anillos condensados, de 1 a 10 átomos de

carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, azufre u oxígeno dentro del anillo en donde, en los sistemas de anillo fusionados, uno o más de los anillos pueden ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo a condición de que el punto de unión sea a través del anillo no aromático.

8. Un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde X es S.
- 5 9. Un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde R² es hidrógeno o metilo.
10. Un compuesto de las Reivindicaciones 1-7, en donde L es un enlace covalente.
11. Un compuesto de las Reivindicaciones 1-7, en donde L es -CH₂- o -CH(CH₃)-.
12. Un compuesto de las Reivindicaciones 1-7, en donde R¹⁰, R¹¹, y R¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxil, alquilo, alquilo sustituido, y alcoxi.
- 10 13. Un compuesto de la Reivindicación 1 o una sal de este farmacéuticamente aceptable seleccionado de la siguiente tabla:

Compuesto	Estructura	Nombre
1		6-(4-cloropiridin-3-iloxi)-N-(ciclohexilmetil) benzo[d]tiazol-2-amina
2		6-(6-cloropirimidin-4-iloxi)-N-(ciclohexilmetil) benzo[d]tiazol-2-amina
3		6-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)pirimidina-2,4-diamina
4		6-(2-cloropirimidin-4-iloxi)-N-(ciclohexilmetil) benzo[d]tiazol-2-amina
5		(1R, 2R)-2-(6-(6-cloropirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
6		(1R, 2R)-2-(6-(2-cloropirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
7		(1R, 2R)-2-(6-(4-cloropiridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol

(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
8		6-(6-aminopirimidin-4-iloxi)-N-(ciclohexilmetil) benzo[d]tiazol-2-amina
9		(1R, 2R)-2-(6-(6-aminopirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
10		6-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)-2-metoxi-N-metilpirimidina-4-carboxamida
11		N-(ciclohexilmetil)-6-(6-morfolinopirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina
12		N-(2-(6-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)pirimidin-4-ilamino)etil)acetamida
13		N-(ciclohexilmetil)-6-(6-(metilamino)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina
14		N-(2-(2-amino-6-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)pirimidin-4-ilamino)etil)acetamida
15		N-(ciclohexilmetil)-6-(2-morfolinopirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina
16		N-(2-(4-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)pirimidin-2-ilamino)etil)acetamida
17		N-(ciclohexilmetil)-6-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina

(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
18		(1R, 2R)-2-(6-(quinazolin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
19		(1R, 2R)-2-(6-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
20		N-(ciclohexilmetil)-6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina
21		N-(ciclohexilmetil)-6-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il) pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina
22		(1R, 2R)-2-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
23		(1R, 2R)-2-(6-(2-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino) ciclohexanol
24		6-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2- iloxi)-N-(ciclohexilmetil)benzo[d]tiazol-2-amina

(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
25		(1R, 2R)-2-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
26		(1R, 2R)-2-(6-(2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
27		(1R, 2R)-2-(6-(2-(piridin-3-il)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
28		(1R, 2R)-2-(6-(2-(piridin-4-il)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
29		(1R, 2R)-2-(6-(2-(6-aminopiridin-3-il)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
30		(S)-N-(1-ciclohexiletil)-6-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina
31		(S)-N-(1-ciclohexiletil)-6-(2-(piridin-3-il)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina

(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
32		(S)-N-(1-ciclohexiletil)-6-(2-(piridin-4-il)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina
33		(S)-6-(2-(6-aminopiridin-3-il)pirimidin-4-iloxi)-N-(1-ciclohexiletil)benzo[d]tiazol-2-amina
34		(S)-N-(1-ciclohexiletil)-6-(2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina
35		(S)-6-(6-cloropirimidin-4-iloxi)-N-(1-ciclohexiletil)benzo[d]tiazol-2-amina
36		(S)-6-(2-cloropirimidin-4-iloxi)-N-(1-ciclohexiletil)benzo[d]tiazol-2-amina
37		N-(ciclohexilmetil)-6-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina
38		N-(ciclohexilmetil)-6-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina
39		(S)-6-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-iloxi)-N-(1-ciclohexiletil)benzo[d]tiazol-2-amina

(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
40		(S)-6-(6-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pirazin-2-iloxi)-N-(1-ciclohexiletil)benzo[d]tiazol-2-amina
41		(S)-6-(6-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pirimidin-4-iloxi)-N-(1-ciclohexiletil)benzo[d]tiazol-2-amina
42		(1R, 2R)-2-(6-(6-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pirazin-2-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
43		(1R, 2R)-2-(6-(6-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
44		N-(ciclohexilmetil)-6-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina
45		(1R, 2R)-2-(6-(5-bromopiridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
46		(1R, 2R)-2-(6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
47		(1R, 2R)-2-(6-(6'-amino-3,3'-bipiridin-5-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
48		5-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)-N-metilpicolinamida

(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
49		3-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6- iloxi)-N-metilisonicotinamida
50		6-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6- iloxi)-N-metilpirazina-2-carboxamida
51		(S)-6-(2-(1-ciclohexiletilamino)benzo[d]tiazol-6- iloxi)-N-metilpirazina-2-carboxamida
52		6-(2-((1 R, 2R)-2-hidroxiciclohexilamino)benzo[d] tiazol-6- iloxi)-N-metilpirazina-2-carboxamida
53		(S)-5-(2-(1-ciclohexiletilamino)benzo[d]tiazol-6- iloxi)-N-metilpicolinamida
54		5-(2-((1R, 2R)-2-hidroxiciclohexilamino)benzo[d] tiazol-6- iloxi)-N-metilpicolinamida
55		(1R, 2R)-2-(6-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-3- iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
56		(1R, 2R) -2-(6-(5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3- iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino) ciclohexanol
57		(1R, 2R)-2-(6-(3,3'-bipiridin-5- iloxi)benzo[d]tiazol-2- ilamino)ciclohexanol

(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
58		(1R, 2R)-2-(6-(5-(1-propil-1H-pirazol-4-il)piridin-3- iloxi) benzo[d]tiazol-2-ilamino) ciclohexanol
59		(1R, 2R)-2-(6-(5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-ilo)benzo[d]tiazol-2-ilamino) ciclohexanol
60		(1R, 2R)-2-(6-(3,4'-bipiridin-5-ilo)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
61		(1R, 2R)-2-(6-(5-(1H-pirrol [2,3-b]piridin-5-il) piridin-3- iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino) ciclohexanol
62		(1R,2R)-2-(6-(6'-(4-metilpiperazin-1-il)-3,3'-bipiridin-5- iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
63		(1R,2R)-2-(6-(5-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-3- iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
64		(1R, 2R)-2-(6-(5-(4-fluorofenil)piridin-3- iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol

(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
65		(1R, 2R)-2-(6-(5-ciclopropilpiridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
66		(1R, 2R)-2-(6-(5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
67		(1R, 2R)-2-(6-(2,3'-bipiridin-5'-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
68		(1R, 2R)-2-(6-(5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
69		(1R, 2R)-2-(6-(5-(tiazol-4-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
70		(1R, 2R)-2-(6-(5-(tiazol-5-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
71		N-(ciclohexilmetil)-6-(6-nitropiridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina
72		(1R,2R)-2-(6-(6'-morfolino-3,3'-bipiridin-5-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol

(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
73		5'-(2-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)-3,3'-bipiridina-6-carbonitrilo
74		(1R, 2R)-2-(6-(5'-metoxi-3,3'-bipiridin-5-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
75		(5'-(2-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)-3,3'-bipiridin-5-il)(morfolino)metanona
76		(1R, 2R)-2-(6-(5-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il) piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino) ciclohexanol
77		(1R, 2R)-2-(6-(3'-fluoro-2'-morfolino-3,4'-bipiridin-5-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino) ciclohexanol
78		(1R,2R)-2-(6-(5-(1H-pirazol-5-il)piridin-3-iloxi) benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
79		tert-butyl 4-(5-(2-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexilamino) benzo[d]tiazol-6-iloxi)piridin-3-il)-5,6- dihidropiridina-1(2H)-carboxilato
80		(1R,2R)-2-(6-(5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol

(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
81		(1R,2R)-2-(6-(5-(1-(2-(diethylamino)etil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
82		(1R, 2R)-2-(6-(5-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino) ciclohexanol
83		(1R, 2R)-2-(6-(5-(oxazol-2-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
84		(1R, 2R)-2-(6-(5-(pirazin-2-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
85		(1R, 2R)-2-(6-(5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino) ciclohexanol
86		5-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)picolinonitrilo
87		(S)-5-(2-(1-ciclohexiletilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)picolinonitrilo
88		5-(2-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)picolinonitrilo

(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
89		6-(6-aminopiridazin-3-iloxi)-N-(ciclohexilmetil) benzo[d]tiazol-2-amina
90		(1R, 2R)-2-(6-(6-aminopiridazin-3-iloxi)benzo[d] tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
91		(1R, 2R)-2-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirazin-2-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
92		(1R, 2R)-2-(6-(6-(1H-pirazol-4-il)pirazin-2-iloxi) benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
93		(1R, 2R)-2-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
94		(1R, 2R)-2-(6-(6-(1-propil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino) ciclohexanol
95		(1R,2R)-2-(6-(6-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino) ciclohexanol
96		(1R, 2R)-2-(6-(6-(piridin-3-il)pirazin-2-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol

(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
97		(1R, 2R)-2-(6-(6-(6-aminopiridin-3-il)pirazin-2-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
98		(1R, 2R)-2-(6-(6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazin-2-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
99		(1R, 2R)-2-(6-(5-bromo-6-cloropiridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
100		(S)-6-(6-aminopiridin-3-iloxi)-N-(1-ciclohexiletil)benzo[d]tiazol-2-amina
101		(S)-N-(1-ciclohexiletil)-6-(6-(hidroxiamino)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-amina
102		(1R, 2R)-2-(6-(6-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
103		(1R, 2R)-2-(6-(2-cloro-6'-(4-metilpiperazin-1-il)-3,3'-bipiridin-5-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
104		(1R, 2R)-2-(6-(6'-amino-2-cloro-3,3'-bipiridin-5-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol

(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
105		(1R, 2R)-2-(6-(2-cloro-3,3'-bipiridin-5-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
106		(1R, 2R)-2-(6-(5,6-bis(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
107		(1R, 2R)-2-(6-(5,6-bis(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-iloxi)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
108		(1R, 2R)-2-(6-(5,6-bis(6-amino-piridin-3-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
109		(1R, 2R)-2-(6-(5,6-bis(piridin-3-il)piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol
110		(1R, 2R)-2-(6-(piridin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)ciclohexanol

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-13 y un portador farmacéuticamente aceptable.

5 15. Un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, para el tratamiento de un trastorno mediado por CSF-1R en un sujeto humano o animal, en donde el trastorno mediado por CSF-1R se selecciona del grupo que consiste de cáncer, osteoporosis, artritis, aterosclerosis y nefritis glomerular crónica.

10 16. Un compuesto de la Reivindicación 15, en donde el trastorno mediado por CSF-1R es un cáncer seleccionado del grupo que consiste de leucemia mielocítica, mielofibrosis idiopática, cáncer de mama, cáncer cuello del útero, cáncer de ovarios, cáncer de endometrio, cáncer de próstata, cáncer hepatocelular, mieloma múltiple, cáncer de pulmón, cáncer renal, y cáncer de hueso.

17. Un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13 para el uso en medicina.