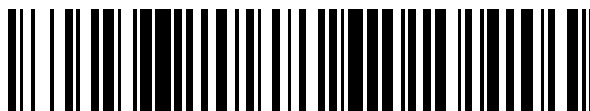


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 329**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/53** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)  
**A61P 1/00** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.02.2011 PCT/US2011/023464**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2011 WO11162835**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2011 E 11703989 (1)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2531509**

54 Título: **Imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinas como inhibidores de c-Met**

30 Prioridad:

**03.02.2010 US 300946 P**

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

**07.04.2017**

73 Titular/es:

**INCYTE HOLDINGS CORPORATION (100.0%)  
 1801 Augustine Cut-Off  
 Wilmington, DE 19803, US**

72 Inventor/es:

**ZHUO, JINCONG;  
 HE, CHUNHONG y  
 YAO, WENQING**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Marta**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 608 329 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

Imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinas como inhibidores de c-Met

5 Solicitud relacionada

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinas que son inhibidores de c-Met y son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a c-Met incluyendo el cáncer.

Antecedentes de la invención

15 Las proteínas cinasas (PK, del inglés *protein kinases*) son un grupo de enzimas que regulan diversos procesos biológicos importantes incluyendo el crecimiento, la supervivencia y la diferenciación celulares, la formación y la morfogénia de órganos, la neovascularización, la reparación y la regeneración tisulares, entre otros. Las proteínas cinasas ejercen sus funciones fisiológicas a través de la catálisis de la fosforilación de proteínas (o sustratos) y modulando de este modo las actividades celulares de los sustratos en diversos contextos biológicos. Además de las funciones en tejidos/órganos normales, muchas proteínas cinasas también desempeñan funciones más especializadas en una gran cantidad de enfermedades humanas incluyendo el cáncer. Un subconjunto de proteínas cinasas (también denominado proteína cinasas oncogénicas), cuando se desregula, puede causar la formación y el crecimiento de tumores y puede contribuir adicionalmente al mantenimiento y la progresión del tumor (Blume-Jensen P *et al.*, *Nature* 2001, 411(6835):355-365). Hasta el momento, las proteínas cinasas oncogénicas representan uno de los grupos más grandes y más atractivos de proteínas diana para la intervención en el cáncer y el desarrollo de fármacos.

30 c-Met, un protooncogén, es un miembro de una subfamilia distinta de tirosina cinasas receptoras heterodiméricas que incluye Met, Ron y Sea (Birchmeier, C. *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003, 4(12):915-925; Christensen, J. G. *et al.*, *Cancer Lett.* 2005, 225(1):1-26). El único ligando de alta afinidad para c-Met es el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, del inglés *hepatocyte growth factor*), también conocido como factor de dispersión (SF, del inglés *scatter factor*). La unión del HGF a c-Met induce la activación del receptor a través de la autofosforilación dando como resultado un aumento de la señalización dependiente del receptor. Tanto c-Met como el HGF se expresan ampliamente en una diversidad de órganos, pero su expresión normalmente está confinada a las células de origen epitelial y mesenquimal, respectivamente. Las funciones biológicas de c-Met (o vía de señalización de c-Met) en tejidos normales y en tumores malignos humanos tales como el cáncer se han documentado bien (Christensen, J. G. *et al.*, *Cancer Lett.* 2005, 225(1):1-26; Corso, S. *et al.*, *Trends in Mol. Med.* 2005, 11(6):284-292).

40 HGF y c-Met son necesarios, cada uno, para el desarrollo normal de los mamíferos y las anomalías notificadas tanto en ratones con HGF anulado como en ratones con c-Met anulado, son coherentes con la proximidad de defectos de expresión embrionaria y de transición epitelio-mesenquimatoso durante la morfogénia de órganos (Christensen, J. G. *et al.*, *Cancer Lett.* 2005, 225(1):1-26). Coherente con estos hallazgos, la transducción de la señalización y los efectos biológicos posteriores de la vía HGF/c-Met han demostrado ser importante para la interacción epitelio-mesenquimatoso y la regulación de la migración celular, la invasión, la proliferación y la supervivencia celulares, la angiogénesis, la morfogénia y la organización de las estructuras tubulares tridimensionales (por ejemplo, las células tubulares renales, la formación de glándulas) durante el desarrollo. Las consecuencias específicas de la activación de la vía c-Met en una célula/tejido dado son altamente dependientes del contexto.

50 La vía c-Met desregulada desempeña papeles importantes y a veces causativos (en el caso de alteraciones genéticas) en la formación, el crecimiento, el mantenimiento y la progresión tumorales (Birchmeier, C. *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003, 4(12):915-925; Boccaccio, C. *et al.*, *Nat. Rev. Cancer* 2006, 6(8):637-645; Christensen, J. G. *et al.*, *Cancer Lett.* 2005, 225(1):1-26. HGF y/o c-Met se sobreexpresan en porciones significativas de la mayoría de los cánceres humanos y con frecuencia se asocian a malos resultados clínicos tales como una enfermedad más agresiva, la progresión de la enfermedad, la metástasis tumoral y la el acortamiento de la supervivencia del paciente. Además, los pacientes con niveles altos de proteínas HGF/c-Met son más resistentes a la quimioterapia y la radioterapia. Además de la expresión anormal de HGF/c-Met, el receptor c-Met también puede activarse en los pacientes con cáncer a través de mutaciones genéticas (tanto de la estirpe germinal como somáticas) y la amplificación génica. Aunque la amplificación génica y las mutaciones son las alteraciones genéticas más comunes que se han reportado en pacientes, el receptor también puede activarse por delecciones, truncamientos, reordenamiento de genes, así como por el procesamiento anormal del receptor y mecanismos reguladores negativos defectuosos.

65 Los diversos cánceres en los que c-Met está implicada incluyen, pero se limitan a: carcinomas (por ejemplo, de vejiga, de mama, del cuello uterino, colangiocarcinoma, colorrectal, esofágico, gástrico, de cabeza y cuello, renal, hepático, pulmonar, nasofaríngeo, ovárico, pancreático, prostático, tiroideo); sarcomas musculoesqueléticos (por ejemplo, osteosarcoma, sarcoma sinovial, rhabdomyosarcoma); sarcomas de tejidos blandos (por ejemplo,

HFM/fibrosarcoma, leiomiomas, sarcoma de Kaposi); tumores malignos hematopoyéticos (por ejemplo, mieloma múltiple, linfomas, leucemia de linfocitos T en adultos, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica); y otras neoplasias (por ejemplo, glioblastomas, astrocitomas, melanoma, mesotelioma y tumor de Wilm ([www.vai.org/met/](http://www.vai.org/met/); Christensen, J. G. *et al.*, *Cancer Lett.* 2005, 225(1):1-26).

La idea de que la vía c-Met activada contribuye a la formación y progresión tumorales y podría ser una buena diana para la intervención eficaz del cáncer se ha consolidado aún más por numerosos estudios preclínicos (Birchmeier, C. *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003, 4(12):915-925; Christensen, J. G. *et al.*, *Cancer Lett.* 2005, 225(1):1-26; Corso, S. *et al.*, *Trends in Mol. Med.* 2005, 11 (6): 284-292). Por ejemplo, los estudios demostraron que el gen de fusión *tpo-met*, la sobreexpresión de *c-met* y las mutaciones de *c-Met* activada provocaron, todos, la transformación oncogénica de diversas estirpes celulares modelo y dieron como resultado la formación de tumores y la metástasis en ratones. Más importante aún, se han demostrado actividades antitumorales (a veces la regresión del tumor) y antimetastásicas significativas *in vitro* e *in vivo* con agentes que alteran y/o bloquean específicamente la señalización HGF/c-Met. Esos agentes incluyen anticuerpos anti-HGF y anti-c-Met, antagonistas de péptidos de HGF, receptor de c-Met señuelo, antagonistas de péptido c-Met, mutaciones de c-Met negativas dominantes, oligonucleótidos y ribozimas antisentido específicos de c-Met, e inhibidores selectivos de la cinasa c-Met de molécula pequeña (Christensen, J. G. *et al.*, *Cancer Lett.* 2005, 225(1):1-26).

Además del papel establecido en el cáncer, la señalización HGF/c-Met anormal también está implicada en la aterosclerosis, la fibrosis pulmonar, la fibrosis y la regeneración renales, las enfermedades hepáticas, los trastornos alérgicos, los trastornos inflamatorios y autoinmunes, las enfermedades cerebrovasculares, las enfermedades cardiovasculares, las afecciones asociadas al trasplante de órganos (Ma, H. *et al.*, *Atherosclerosis.* 2002, 164(1):79-87; Crestani, B. *et al.*, *Lab. Invest.* 2002, 82(8):1015-1022; Sequera-Flores, A. A. *et al.*, *Rev. Gastroenterol. Mex.* 2004, 69(4):243-250; Morishita, R. *et al.*, *Curr. Gene Ther.* 2004, 4(2):199-206; Morishita, R. *et al.*, *J. Endocr.* 2002, 49(3):273-284; Liu, Y., *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2002, 11(1):23-30; Matsumoto, K. *et al.*, *Kidney Int.* 2001, 59(6):2023-2038; Balkovetz, D. F. *et al.*, *Int. Rev. Cytol.* 1999, 186:225-250; Miyazawa, T. *et al.*, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1998, 18(4):345-348; Koch, A. E. *et al.*, *Arthritis Rheum.* 1996, 39(9):1566-1575; Futamatsu, H. *et al.*, *Circ. Res.* 2005, 96(8):823-830; Eguchi, S. *et al.*, *Clin. Transplant.* 1999, 13(6):536-544).

Se necesitan continuamente formas nuevas o mejoradas de agentes existentes que inhiban cinasas tales como c-Met para desarrollar productos farmacéuticos más eficaces para tratar el cáncer y otras enfermedades. Los compuestos y sales que se describen en el presente documento se refieren a estas necesidades y otros fines. 39(9):1566-1575; Futamatsu, H. *et al.*, *Circ. Res.* 2005, 96(8):823-830; Eguchi, S. *et al.*, *Clin. Transplant.* 1999, 13(6):536-544).

El documento WO2008/064157 describe imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinas y imidazo[1,2-a]pirimidinas que son inhibidores de cinasas tales como c-Met.

Se necesitan continuamente formas nuevas o mejoradas de agentes existentes que inhiban cinasas tales como c-Met para desarrollar productos farmacéuticos más eficaces para tratar el cáncer y otras enfermedades. Los compuestos y sales que se describen en el presente documento se refieren a estas necesidades y otros fines.

#### Sumario de la invención

La presente invención proporciona, entre otros, los siguientes compuestos que son inhibidores de c-Met:

2-fluoro-N-[(2R)-2-hidroxiopropil-(4-(7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)]benzamida (Fórmula I);

2-cloro-N-[(1S)-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil-(4-(7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)]benzamida (Fórmula III);

La presente invención proporciona adicionalmente una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

La presente invención proporciona adicionalmente un método *in vitro* de inhibición de la actividad proliferativa de una célula que comprende poner en contacto la célula con un compuesto o sal de la invención.

La presente invención proporciona adicionalmente un compuesto para su uso en un método de inhibición de la metástasis tumoral en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de la invención.

La presente invención proporciona adicionalmente un compuesto para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad en un paciente, en el que la enfermedad está asociada a la desregulación de la vía de señalización HGF/c-MET, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de la invención.

La presente invención proporciona adicionalmente un compuesto para su uso en un método de tratamiento del cáncer en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de la invención.

- 5 La presente invención proporciona adicionalmente un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición del crecimiento tumoral.

La presente invención proporciona adicionalmente un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de la metástasis tumoral.

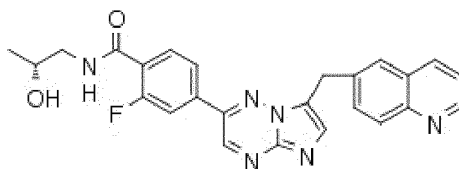
- 10 La presente invención proporciona adicionalmente un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada a la desregulación de la vía de señalización HGF/c-MET.

- 15 La presente invención proporciona adicionalmente un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un cáncer.

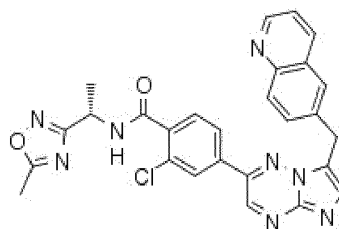
Descripción detallada

- 20 La presente invención proporciona, entre otros, los siguientes compuestos que son inhibidores de c-Met:

25 2-fluoro-N-[(2*R*)-2-hidroxiopropil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il]benzamida (Fórmula I);  
2-cloro-N-[(1*S*)-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il]benzamida (Fórmula III).



Fórmula I



Fórmula II

- 30 ocupan dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1*H*- y 3*H*-imidazol, 1*H*-, 2*H*- y 4*H*- 1,2,4-triazol, 1*H*- y 2*H*- isoindol, y 1*H*- y 2*H*-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma mediante una sustitución apropiada.

- 35 Los compuestos de la invención también incluyen todos los isótopos de átomos que aparecen en los intermedios o compuestos finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

- 40 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, o sus sales, se aíslan sustancialmente. Por "aislado sustancialmente" significa que el compuesto o sal está, al menos parcial o sustancialmente, separado del entorno en el que se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en el compuesto de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 97 %, o al menos aproximadamente el 99 % en peso del compuesto de la invención, o sal del mismo.

- 45 La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos desvelados, en los que el compuesto precursor se modifica convirtiendo un resto de ácido o base existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin

limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos, tales como aminos; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácido carboxílico; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales del precursor formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del precursor que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, pág. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1 977).

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesivos, coherentes con una relación beneficio/riesgo razonable.

#### Usos

En el presente documento se describe un compuesto de la invención para su uso en terapia.

En el presente documento también se describe el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

Los compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidores de c-Met. El tratamiento de una célula (*in vitro* o *in vivo*) que expresa c-Met con un compuesto de la invención puede dar como resultado la inhibición de la vía de señalización ligando/cinasa y la inhibición de los eventos corriente abajo relacionadas con la vía de señalización, tal como la proliferación celular y el aumento de la motilidad celular. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden bloquear y/o alterar los procesos bioquímicos y biológicos que son resultado de la activación de la vía c-Met, incluyendo, pero no limitados a, la activación (por ejemplo, la fosforilación de c-Met) y la señalización (la activación y el reclutamiento de sustratos celulares, tales como Gab1, Grb2, Shc y c-Cbl y la activación posterior de varios transductores de señales incluyendo PI-3 cinasa, PLC- $\gamma$ , STAT, ERK1/2 y FAK) de la cinasa c-Met, la proliferación y la supervivencia celulares, la motilidad celular, la migración y la invasión, la metástasis, la angiogénesis y similares. Por tanto, en el presente documento se describen métodos de inhibición de una vía de señalización cinasa/ligando tal como la vía de señalización HGF/cinasa c-Met en una célula poniendo en contacto la célula con un compuesto de la invención. En el presente documento también se describen métodos de inhibición de la actividad proliferativa de una célula o de inhibición de la motilidad celular poniendo en contacto la célula con un compuesto de la invención.

En el presente documento se describen métodos de tratamiento de enfermedades asociadas a una vía de señalización de cinasa c-Met desregulada, incluyendo la actividad anormal y/o la sobreexpresión de la c-Met, en un individuo (por ejemplo, un paciente) mediante la administración al individuo que necesita dicho tratamiento de una cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. En algunas realizaciones, la cinasa desregulada se sobreexpresa en el tejido enfermo del paciente. En algunas realizaciones, la cinasa desregulada es anormalmente activa en el tejido enfermo del paciente. La desregulación de c-Met y la vía de señalización de HGF/c-Met pretenden incluir la activación de la enzima a través de diversos mecanismos incluyendo, pero no limitados a, la activación autocrina y paracrina dependiente de HGF, la sobreexpresión y la amplificación del gen *c-met*, las mutaciones puntuales, las deleciones, los truncamientos, el reordenamiento, así como el procesamiento anormal del receptor c-Met y los mecanismos de regulación negativos defectuosos.

En algunas realizaciones de la invención, los compuestos de la invención son para su uso en el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer, la aterosclerosis, la fibrosis pulmonar, la fibrosis y la regeneración renales, la enfermedad hepática, el trastorno alérgico, la enfermedad inflamatoria, el trastorno autoinmune, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad cardiovascular o la afección asociada al trasplante de órganos. En realizaciones adicionales, los compuestos de la invención son para su uso en métodos de inhibición del crecimiento tumoral o la metástasis de un tumor en un paciente.

Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse mediante los métodos del presente documento incluyen el cáncer de vejiga, el cáncer de mama, el cáncer del cuello uterino, el cáncer colangiocarcinoma, el cáncer colorrectal, el cáncer de esófago, el cáncer gástrico, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer de riñón, el cáncer de hígado, el cáncer de pulmón, el cáncer nasofaríngeo, el cáncer de ovario, el cáncer de páncreas, el cáncer de próstata, el cáncer de tiroides, el osteosarcoma, el sarcoma sinovial, el rabdomiosarcoma, el HFM/fibrosarcoma, el leiomiomasarcoma, el sarcoma de Kaposi, el mieloma múltiple, el linfoma, la leucemia de linfocitos T en adultos, la leucemia mieloide aguda, la leucemia mieloide crónica, el glioblastoma, el astrocitoma, el melanoma, el mesotelioma o el tumor de Wilm y similares.

Por tanto, en una realización, en el presente documento se proporciona 2-fluoro-N-[(2R)-2-hidroxiopropil-(4-(7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)]benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto.

5 En el presente documento se describe un método de tratamiento del cáncer en un sujeto, que comprende administrar al sujeto 2-cloro-N-metil-4-(7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)]benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de manera que se trate el cáncer.

10 En otra realización, en el presente documento se proporciona 2-cloro-N-[(1S)-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil-(4-(7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)]benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto.

15 En el presente documento se describe un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto N-metil-5-(7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)]piridina-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de manera que se trate el cáncer.

20 En el presente documento se describe un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto N,2-dimetil-4-(7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)]benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de manera que se trate el cáncer.

Por tanto, en una realización, en el presente documento se proporciona 2-fluoro-N-[(2R)-2-hidroxiopropil]-4-(7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)]benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en la inhibición del crecimiento tumoral en un sujeto que lo necesite.

25 En el presente documento se describe un método de inhibición del crecimiento tumoral en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto 2-cloro-N-metil-4-(7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)]benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

30 En otra realización, en el presente documento se proporciona 2-cloro-N-[(1S)-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil-(4-(7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)]benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en la inhibición del crecimiento tumoral en un sujeto que lo necesite.

35 En el presente documento se describe un método de inhibición del crecimiento tumoral en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto N-metil-5-(7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)]piridina-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de manera que se trate el cáncer.

40 En el presente documento se describe un método de inhibición del crecimiento tumoral en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto N,2-dimetil-4-(7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)]benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

45 Como se usa en el presente documento, el término "célula" tiene por objeto referirse a una célula que está *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. En algunas realizaciones, una célula *ex vivo* puede ser parte de una muestra de tejido extirpado de un organismo tal como un mamífero. En algunas realizaciones, una célula *in vitro* puede ser una célula en un cultivo celular. En algunas realizaciones, una célula *in vivo* es una célula viva en un organismo tal como un mamífero.

50 Como se usa en el presente documento, la expresión "poner en contacto" se refiere a la reunión de restos indicados en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" un compuesto de la invención con una proteína cinasa incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, tal como un ser humano, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada de la proteína cinasa.

55 Como se usa en el presente documento, el término "individuo" o "paciente", utilizado indistintamente, se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos o primates y mucho más preferentemente seres humanos.

60 Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que desencadena la respuesta biológica o medicinal que se busca en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, que incluye uno o más de los siguientes: (1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad; (2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno; y (3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología), tal como reducir la gravedad de la enfermedad.

El término "tratado", "tratar" o "tratamiento" incluye la disminución o el alivio de al menos un síntoma asociado a la actividad de la cinasa c-Met, la vía de señalización HGF/cinasa c-Met y/o la actividad proliferativa de una célula. El término "tratado", "tratar" o "tratamiento" tal como se usa en referencia a una enfermedad o afección significa intervenir en dicha enfermedad o afección a fin de prevenir o retardar el desarrollo, prevenir o retardar la progresión, detener la progresión o eliminar la enfermedad o afección.

El término "uso" incluye una cualquiera o más de las siguientes realizaciones de la invención, respectivamente: el uso en el tratamiento de un trastorno; el uso para la fabricación de composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de un trastorno, por ejemplo, en la fabricación de un medicamento; métodos de uso de compuestos de la invención en el tratamiento de estas enfermedades; preparaciones farmacéuticas que tienen compuestos de la invención para el tratamiento de estas enfermedades; y compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de estas enfermedades; según sea apropiado y conveniente, si no se indica lo contrario. En particular, las enfermedades que se tratan y que por tanto se prefieren para el uso de un compuesto de la presente invención se seleccionan entre enfermedades asociadas a la actividad de la cinasa c-Met, la vía de señalización de HGF/cinasa c-Met y/o la actividad proliferativa de una célula, y al cáncer.

#### *Terapia de combinación*

Pueden usarse uno o más agentes farmacéuticos o métodos de tratamiento adicionales tales como, por ejemplo, agentes quimioterápicos, agentes contra el cáncer, agentes citotóxicos o terapias contra el cáncer (por ejemplo, radiación, hormonales, etc.), en combinación con los compuestos y sales de la presente invención para su uso en el tratamiento de las enfermedades, trastornos o afecciones que se describen en el presente documento. Los agentes o terapias pueden ser para la administración junto con los compuestos o sales de la invención (por ejemplo, combinados en una forma de dosificación individual) o los agentes o terapias pueden administrarse simultánea o secuencialmente por vías de administración separadas.

Los agentes contra el cáncer adecuados incluyen los agentes inhibidores de cinasas incluyendo trastuzumab (Herceptin), imatinib (Gleevec), gefitinib (Iressa), clorhidrato de erlotinib (Tarceva), cetuximab (Erbitux), bevacizumab (Avastin), sorafenib (Nexavar), sunitinib (Sutent) e inhibidores de RTK descritos en, por ejemplo, el documento WO 2005/004808, el documento WO 2005/004607, el documento WO 2005/005378, el documento WO 2004/076412, el documento WO 2005/121125, el documento WO 2005/039586, el documento WO 2005/028475, el documento WO 2005/040345, el documento WO 2005/039586, el documento WO 2003/097641, el documento WO 2003/087026, el documento WO 2005/040154, el documento WO 2005/030140, el documento WO C, paclitaxel (Taxol™), mitramicina, desoxico-formicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones (especialmente IFN-a), etopósido y tenipósido.

Otros agentes citotóxicos incluyen navelbino, CPT-11, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, ciclofosfamida, ifosamida y droloxafina.

También son adecuados los agentes citotóxicos tales como epidofilotoxina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de topoisomerasas; procarbazona; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino tales como cis-platino y carboplatino; modificadores de respuesta biológica; inhibidores de crecimiento; agentes terapéuticos antihormonales; leucovorina; tegafur; y factores de crecimiento hematopoyéticos.

Otro agente o agentes contra el cáncer incluyen anticuerpos terapéuticos tales como trastuzumab (Herceptin), anticuerpos contra moléculas coestimuladoras tales como CTLA-4, 4-1BB y PD-1 o anticuerpos contra citocinas (IL-10, TGF- $\beta$ , etc.). Terapias adicionales de anticuerpos incluyen anticuerpos de tirosina cinasas y/o sus ligandos, tales como anticuerpos anti-HGF y/o anticuerpos anti-c-Met. El término "anticuerpo" pretende incluir anticuerpos completos (por ejemplo, monoclonales, policlonales, quiméricos, humanizados, humanos, etc.), así como fragmentos de unión a antígeno de los mismos.

Otros agentes contra el cáncer también incluyen los que bloquean la migración de células inmunitarias tales como los antagonistas de los receptores de quimiocinas, incluyendo CCR2 y CCR4.

Otros agentes contra el cáncer también incluyen los que aumentan el sistema inmunitario tales como adyuvantes o la transferencia de linfocitos T adoptivos.

Otros agentes contra el cáncer incluyen vacunas contra el cáncer, tales como las vacunas de células dendríticas, péptidos sintéticos, ADN y los virus recombinantes.

Los métodos para la administración segura y eficaz de la mayoría de los agentes anteriores son conocidos por los expertos en la materia. Además, su administración se describe en la bibliografía convencional. Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterápicos se describe en el "*Physicians' Desk Reference*" (PDR, por ejemplo, edición de 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ), cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia como si se expusiera en su totalidad.

## Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

5 Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos o sales de la invención pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas que corresponden a una combinación de un compuesto de la invención (o sal del mismo) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y pueden administrarse por una diversidad de vías, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y del área que se trata. La administración puede ser tópica (incluyendo la oftálmica y a las membranas mucosas incluyendo la liberación intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo mediante nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica), ocular, oral o parenteral. Los métodos para la liberación ocular pueden incluir la administración tópica (colirios), la inyección subconjuntival, periocular o intravítrea o la introducción mediante catéter con balón o insertos oftálmicos colocados quirúrgicamente en el saco conjuntival. La administración parenteral incluye la inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; o la administración intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una sola dosis en bolo o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para la administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, pulverizaciones, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables vehículos farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares.

20 La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, uno o más de los compuestos de la invención anterior en combinación con uno o más transportadores farmacéuticamente aceptables. Al preparar las composiciones de la invención, el principio activo normalmente se mezcla con un excipiente, se diluye mediante un excipiente o se incluye dentro de un vehículo de este tipo en forma de, por ejemplo, una cápsula, sobrecito, papelina u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como un vehículo, excipiente o medio para el principio activo. Por tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, sobrecitos, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 10 % en peso de compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

30 En la preparación de una formulación, el compuesto activo puede molerse para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse hasta un tamaño de partícula inferior a 200 de malla. Si el compuesto activo es sustancialmente hidrosoluble, el tamaño de partícula puede ajustarse moliendo para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente 40 de malla.

35 Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metil- y propil-hidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse de manera que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo tras la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

45 Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosis de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, más habitualmente de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg, del principio activo. La expresión "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente aisladas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

50 El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad de compuesto realmente administrada será normalmente determinada por un médico, de acuerdo con las circunstancias pertinentes, incluyendo la afección que se trata, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

60 Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el principio activo se dispersa normalmente de manera uniforme en toda la composición de manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide después en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de, por ejemplo, de 0,1 a aproximadamente 500 mg del principio activo de la presente invención.



- Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o conformarse de otra forma para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y uno de dosificación externo, estando este último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para evitar la disgregación en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Puede usarse una diversidad de materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.
- Las formas líquidas en las que los compuestos y composiciones de la presente invención pueden incorporarse para la administración por vía oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, como así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.
- Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes farmacéuticamente aceptables, acuosos u orgánicos o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se ha descrito anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden aspirarse directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede estar unido a máscaras para cara, una carpa o a una máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones de solución, suspensión o en polvo pueden administrarse por vía oral o nasal desde dispositivos que suministran la formulación de una manera apropiada.
- La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se esté administrando, del propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, del estado del paciente, de la forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la patología que se está tratando, así como del criterio del médico especialista dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente y similares.
- Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales o pueden filtrarse de forma estéril. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal cual o liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuesto normalmente estará entre 3 y 11, más preferentemente de 5 a 9 y mucho más preferentemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, vehículos o estabilizadores anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.
- La dosis terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el que se hace el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente y el criterio del médico prescriptor. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de varios factores que incluyen la dosificación, las características químicas (por ejemplo, la hidrofobia) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una solución tampón fisiológica acuosa que contiene de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10 % p/v del compuesto para la administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosis dependa de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayo *in vitro* o en modelos animales.
- Los compuestos de la invención también pueden formularse en combinación con uno o más principios activos adicionales que pueden incluir cualquier agente farmacéutico tal como agentes antivirales, vacunas, anticuerpos, potenciadores inmunitarios, inmunosupresores, agentes antiinflamatorios y similares.
- Se aprecia, además, que ciertas características de la invención, que por claridad se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. A la inversa, diversas características de la invención que por brevedad se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.
- La invención se describirá con mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la materia reconocerán

fácilmente una diversidad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados. Se descubrió que los compuestos de los Ejemplos son inhibidores de c-Met de acuerdo con uno o más de los ensayos que se proporcionan en el presente documento.

## 5 Ejemplos

A continuación, se proporcionan procedimientos experimentales para los compuestos de la invención. Generalmente, el producto se purificó en una escala preparativa por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) como se indica en los Ejemplos. Las condiciones de la columna de cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa preparativa (RP-HPLC) típicas son como se indica a continuación:

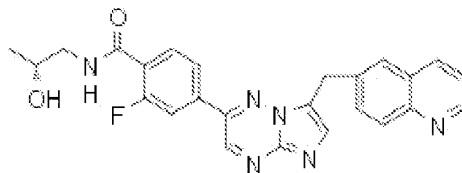
pH = 2 purificaciones: Columna Waters Sunfire™ C<sub>18</sub> 5 Tm, 19 x 100 mm, eluyendo con fase móvil A: TFA al 0,1 % (ácido trifluoroacético) en agua y fase móvil B: TFA al 0,1 % en acetonitrilo; el caudal es 30 ml/m; el gradiente de separación está optimizado para cada compuesto usando el Protocolo de optimización del método específico del compuesto como se describe en la bibliografía ["Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)].

pH = 10 purificaciones: Columna Waters XBridge C<sub>18</sub> 5 Tm, 19 x 100 mm, eluyendo con fase móvil A: NH<sub>4</sub>OH al 0,15 % en agua y fase móvil B: NH<sub>4</sub>OH al 0,15 % en acetonitrilo; el caudal fue 30 ml/m; el gradiente de separación está optimizado para cada compuesto usando el Protocolo de optimización del método específico del compuesto como se describe en la bibliografía ["Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)].

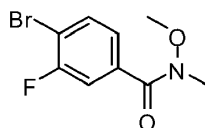
Los isómeros separados se sometieron típicamente a cromatografía líquida-espectrometría de masas analítica (LCMS) para determinar la pureza en las siguientes condiciones: Instrumento; Agilent 1100 series, LC/MSD, Columna: Waters Sunfire™ C<sub>18</sub> 5 Tm, 2,1 x 5,0 mm, Tampones: fase móvil A: TFA al 0,025 % en agua y fase móvil B: TFA al 0,025 % en acetonitrilo; gradiente del 2 % al 80 % de B en 3 min con un caudal de 1,5 ml/min.

### Ejemplo 1

2-Fluoro-N-[(2R)-2-hidroxiopropil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Etapa 1: 4-Bromo-3-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida



acetonitrilo; el caudal es 30 ml/m; el gradiente de separación está optimizado para cada compuesto usando el Protocolo de optimización del método específico del compuesto como se describe en la bibliografía ["Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)].

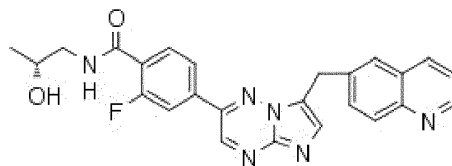
pH = 10 purificaciones: Columna Waters XBridge C<sub>18</sub> 5 Tm, 19 x 100 mm, eluyendo con fase móvil A: NH<sub>4</sub>OH al 0,15 % en agua y fase móvil B: NH<sub>4</sub>OH al 0,15 % en acetonitrilo; el caudal fue 30 ml/m; el gradiente de separación está optimizado para cada compuesto usando el Protocolo de optimización del método específico del compuesto como se describe en la bibliografía ["Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)].

Los isómeros separados se sometieron típicamente a cromatografía líquida-espectrometría de masas analítica (LCMS) para determinar la pureza en las siguientes condiciones: Instrumento; Agilent 1100 series, LC/MSD, Columna: Waters Sunfire™ C<sub>18</sub> 5 Tm, 2,1 x 5,0 mm, Tampones: fase móvil A: TFA al 0,025 % en agua y fase móvil B: TFA al 0,025 % en acetonitrilo; gradiente del 2 % al 80 % de B en 3 min con un caudal de 1,5 ml/min.

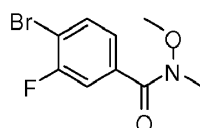
Los ejemplos marcados con un asterisco (\*) se incluyen por referencia.

## Ejemplo 1

2-Fluoro-N-[(2R)-2-hidroxiopropil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



5

*Etapa 1: 4-Bromo-3-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida*

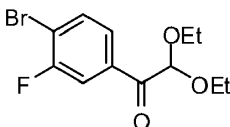
10

Se añadió lentamente cloruro de oxalilo (38,1 ml, 450 mmol) a una mezcla de ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (49,3 g, 225 mmol) (Alfa Aesar, Cat. n.º B25475) en diclorometano (300 ml). Posteriormente, se añadió N,N-dimetilformamida (1,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a temperatura ambiente reducida, y se vertió en hielo agua. El precipitado se filtró y se lavó con agua, y el sólido se secó al vacío durante una noche para obtener 8,1 g del producto deseado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo 3 veces. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron para dar 2,2 g más del producto deseado (10,3 g en total).

15

*Etapa 4: 1-(4-Bromo-3-fluorofenil)-2,2-dietoxietanona*

20

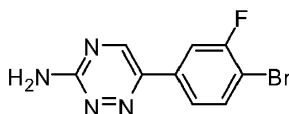


A una mezcla de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-2,2-dihidroxiacetona y 4-bromo-3-fluorofenil(oxo)acetaldehído (producto en bruto de la Etapa 3, 7,0 g, 28 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadieron ortoformiato de etilo (12 ml, 70 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (200 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración a presión reducida dio el producto deseado que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

*Etapa 5: 6-(4-Bromo-3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina*

30



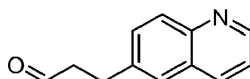
Una mezcla de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-2,2-dietoxietanona (Etapa 4, 15,2 g, 50 mmol), bicarbonato de aminoguanidina (10,2 g, 75 mmol) y hidróxido potásico (6,6 g, 100 mmol) en etanol (200 ml) y agua (4 ml) se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se lavó con acetonitrilo y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (100 ml), se lavó con agua y salmuera, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (50 ml). A la solución se le añadió ácido clorhídrico 0,2 N (50 ml). La mezcla resultante se calentó a 110 °C durante 8 h y se enfrió con un baño de hielo-agua. El precipitado que se formó se recogió por filtración y se lavó con isopropanol para dar el producto deseado. (5,5 g, 41 %) LCMS: (M+H) = 286,8/288,8. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,60 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,3, 7,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H).

35

40

*Etapa 6: 3-Quinolin-6-ilpropanal*

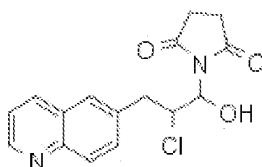
45



Se evacuó tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (480 mg, 0,52 mmol) (Aldrich, Cat. n.º 328774) y tri-*tert*-butil-fosfonio tetrafluoroborato (300 mg, 1,0 mmol) en un matraz y se cargó de nuevo con nitrógeno (2 veces). Se añadió 1,4-

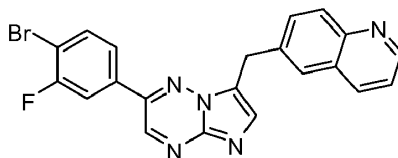
dioxano (31 ml) seguido de la adición consecutiva de 6-bromoquinolina (7,2 g, 35 mmol) (TCI, Cat. n.º B2015), 2-propen-1-ol (4,7 ml, 69 mmol) y N-ciclohexil-N-metil-ciclohexanamina (8,9 ml, 42 mmol). El recipiente de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno (2 veces). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 24 h. A la mezcla de reacción se le añadió éter dietílico (30 ml), después se filtró y se lavó con éter dietílico. El extracto orgánico se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0-50 %) para proporcionar el producto deseado. (~55 %) LCMS (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 186,0; (M+H<sub>2</sub>O+H)<sup>+</sup>: m/z = 204,0.

*Etapas 7: 1-(2-(Cloro-1-hidroxi-3-quinolin-6-ilpropil)pirrolidin-2, 5-diona*



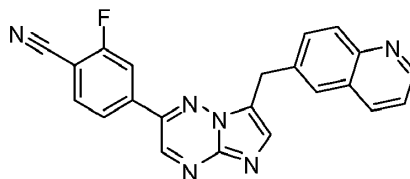
A una solución de 3-quinolin-6-ilpropanal (Etapa 6, 2,3 g, 0,012 mol) en cloroformo (5 ml) enfriada a 0 °C se le añadió L-prolina (0,4 g, 0,004 mol). Después, a la mezcla se le añadió N-clorosuccinimida (1,74 g, 0,0130 mol) a 0 °C. La reacción se calentó a t.a. y se agitó durante una noche. La reacción era una suspensión espesa. El sólido se filtró y se lavó con cloroformo para dar el producto puro (2 g, 50,5 %). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,90 (dd, J = 4,0, 2,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,4, 4,0 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,95 (ddd, J = 9,4, 8,0, 3,1 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 14,3, 3,1 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 14,3, 8,0 Hz, 1H), 2,75 (s, 4H).

*Etapas 8: 6-[2-(4-Bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]metilquinolina*



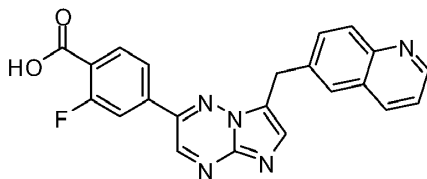
Una mezcla de 6-(4-bromo-3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (Etapa 5, 200 mg, 0,743 mmol) y 1-(2-cloro-1-hidroxi-3-quinolin-6-ilpropil)pirrolidin-2,5-diona (Etapa 7, 284 mg, 0,892 mmol) en alcohol isopropílico (7,4 ml) y agua (0,11 ml) en un tubo cerrado herméticamente se calentó a 105 °C durante 5 d. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con alcohol isopropanílico, y se secó al vacío para dar el producto deseado (180 mg, 55 %) LCMS (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 433,9/436,0.

*Etapas 9: 2-Fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzonitrilo*



Se añadieron sucesivamente cianuro de cinc (131 mg, 1,11 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (35 mg, 0,038 mmol) (Aldrich, Cat. n.º 328774), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis-(difenilfosfina) (78,5 mg, 0,136 mmol) (Aldrich, Cat. n.º 526460), y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (0,22 ml, 1,4 mmol) a una mezcla de 6-[2-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]metilquinolina (Etapa 8, 480 mg, 1,10 mmol) en N,N-dimetilformamida (8,7 ml) en un tubo para microondas. El tubo se cerró herméticamente, y se desgasificó tres veces y se calentó a 160 °C en irradiación por microondas durante 500 s. La mayor parte del disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración y se concentración proporcionaron un residuo que se purificó sobre una columna de gel de sílice con metanol en diclorometano (0-6 %) para dar el producto deseado. (90 %) LCMS (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 381,0.

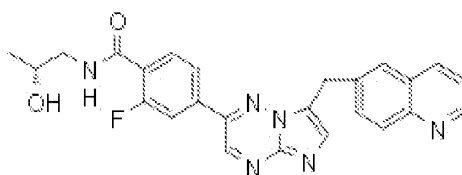
## Etapa 10: Ácido 2-fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico



5 Se agitó 2-fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzonitrilo (Etapa 9, 750 mg, 2 mmol) en una solución concentrada de ácido clorhídrico (5,0 ml, 53 mmol) y agua (1,0 ml) a 105 °C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con agua y se filtró para proporcionar el producto en bruto en forma de la sal HCl que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. LCMS (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 400,0.

10

## Etapa 11: 2-Fluoro-N-[(2R)-2-hidroxiopropil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



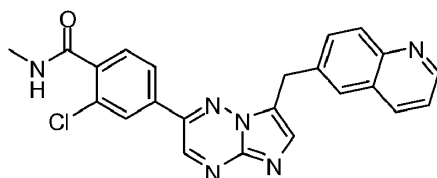
15 Una mezcla de sal HCl del ácido 2-fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico (180,0 mg, 0,381 mmol, Etapa 10) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (220 mg, 0,50 mmol) (Aldrich, Cat. n.º 226084) en N,N-dimetilformamida (9,0 ml) se agitó a t.a. durante 3 min. Después, se añadió lentamente (2R)-1-aminopropan-2-ol (57 mg, 0,76 mmol) seguido de trietilamina (318,7 µl, 2,287 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h, y después se añadió agua. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetonitrilo acuoso. El precipitado se disolvió en una solución acuosa 1 N de HCl, y después se secó por liofilización para dar el producto deseado en forma de la sal HCl. LCMS (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 457,3. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,30 (s, 1H), 9,20 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 1,09 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

25

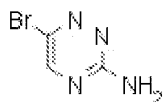
El enantiómero S puede hacerse de acuerdo con el procedimiento anterior usando (2S)-1-aminopropan-2-ol o por racemización del producto y la separación de los enantiómeros usando técnicas de separación quiral convencionales (por ejemplo, una columna quiral).

## 30 Ejemplo 2

## 2-Cloro-N-metil-4-(7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)benzamida



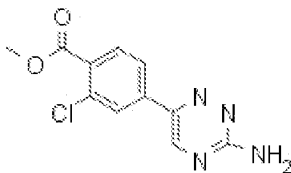
## 35 Etapa 1: 6-Bromo-1,2,4-triazin-3-amina



40 A una suspensión de 1,2,4-triazin-3-amina (3,84 g, 40,0 mmol) (Aldrich, Cat. n.º 100625) en acetonitrilo (40 ml) se le añadió agua (60 ml) y se agitó hasta que se formó una solución transparente. A esta solución se le añadió N-bromosuccinimida (7,48 g, 42,0 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. El baño de refrigeración se retiró, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se enfrió a 0 °C (baño de hielo-agua). Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 g) y se agitó durante 10 min. Las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (4 g, 57,15 %). LCMS (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 175,2/177,2.

45

## Etapa 2: 4-(3-Amino-1,2,4-triazin-6-il)-2-clorobenzoato de metilo



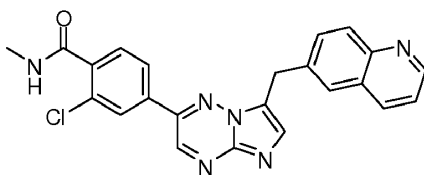
5 A una mezcla de 6-bromo-1,2,4-triazin-3-amina (Etapa 1, 1,0 g, 5,7 mmol) y ácido [3-cloro-4-(metoxicarbonil)fenil]borónico (1,5 g, 6,8 mmol) (VMR, Cat. n.º 100013-404) en 1,4-dioxano (22 ml) se le añadió una solución de fosfato potásico (2,4 g, 11 mmol) en agua (5,1 ml). La mezcla se desgasificó mediante purga de nitrógeno durante 10 min. A la mezcla se le añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,20 g, 0,17 mmol) y se desgasificó de nuevo con nitrógeno. La mezcla se agitó y se calentó a 82 °C (un baño de aceite) durante 1 h. La mezcla se enfrió a t.a., se diluyó con agua, se agitó durante 30 min, y se formó un sólido de color gris. El sólido se aisló por filtración, se aclaró varias veces con agua, y se secó al aire. Después, el sólido se trituró secuencialmente con hexanos, diclorometano-hexanos (1:1), y hexanos para proporcionar el producto deseado (840 mg, 55,54 %). LCMS (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 264,9/267,0.

15 El enantiómero S puede hacerse de acuerdo con el procedimiento anterior usando (2S)-1-aminopropan-2-ol o por racemización del producto y separación de los enantiómeros usando técnicas de separación quiral convencionales (por ejemplo, una columna quiral).

## \*Ejemplo 2

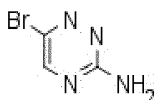
20

## 2-Cloro-N-metil-4-(7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)benzamida



## Etapa 1: 6-Bromo-1,2,4-triazin-3-amina

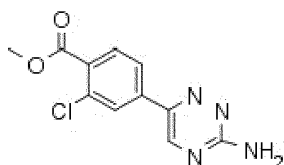
25



30 A una suspensión de 1,2,4-triazin-3-amina (3,84 g, 40,0 mmol) (Aldrich, Cat. n.º 100625) en acetonitrilo (40 ml) se le añadió agua (60 ml) y agitó hasta que se formó una solución transparente. A esta solución se le añadió N-bromosuccinimida (7,48 g, 42,0 mmol) a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. El baño de refrigeración se retiró, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se enfrió a 0 °C (baño de hielo-agua). Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 g) y se agitó durante 10 min. Las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (4 g, 57,15 %). LCMS (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 175,2/177,2.

35

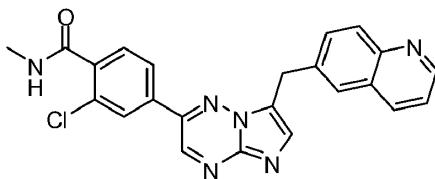
## Etapa 2: 4-(3-Amino-1,2,4-triazin-6-il)-2-clorobenzoato de metilo



40

A una mezcla de 6-bromo-1,2,4-triazin-3-amina (Etapa 1, 1,0 g, 5,7 mmol) y [3-cloro-4-

## Etapa 5: 2-Cloro-N-metil-4-(7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)benzamida

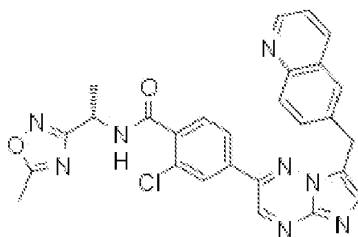


5 Se agitaron ácido 2-cloro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico (Etapa 4, 5,0 mg, 0,012 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)triperirrolidinofosfonio (10,0 mg, 0,020 mmol) (Aldrich, Cat. n.º 226084) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) a t.a. durante 3 min. Después, se añadió lentamente Metilamina 2,0 M en tetrahidrofurano (0,012 ml, 0,023 mmol) a 0 °C seguido de trietilamina (6,4 µl, 0,046 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h., y se purificó por RP-HPLC (pH = 2) para proporcionar el producto deseado en forma de la sal trifluoroacetato (TFA). LCMS (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 429,3.

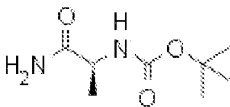
## Ejemplo 3

## 2-Cloro-N-[(1S)-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida

15

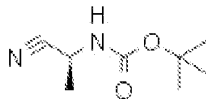


## Etapa 1: [(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo



20 A una solución agitada de ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propanoico (1 g, 0,005 mol) en THF a 0 °C se le añadió 4-metilmorfolina (0,588 g, 0,00581 mol) seguido de la adición gota a gota de cloroformiato de isobutilo (0,794 g, 0,00581 mol) durante 2 min. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después de lo cual se vertió rápidamente en la reacción una solución de hidróxido de amonio al 30 % en peso (12,0 ml, 0,0925 mol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional (800 mg, 80 %). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12,40 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,88 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,20 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

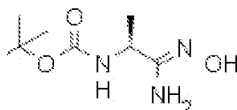
## Etapa 2: [(1S)-1-cianoetil]carbamato de terc-butilo



35 A una solución agitada de [(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo (Etapa 1, 0,7 g, 0,004 mol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadieron 343 mg de cloruro cianúrico (0,00186 mol) de una única vez. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice con EtOAc en hexano (30-50 %) para producir el producto deseado (400 mg, 63 %). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7,74 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,35 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

40

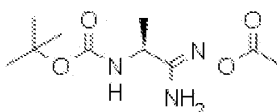
## Etapa 3: [(1S,2Z)-2-amino-2-(hidroxiimino)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo



5 A una mezcla de [(1S)-1-cianoetil]carbamato de terc-butilo (Etapa 2, 250 mg, 1,5 mmol) en etanol (3 ml) se le añadieron trietilamina (0,41 ml, 2,9 mmol) y hidroxilamina (58 mg, 1,8 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto en bruto deseado (300 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,94 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,01 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,15 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

10

## Etapa 4: {(1S,2Z)-2-[(acetiloxi)imino]-2-amino-1-metiletil}carbamato de terc-butilo

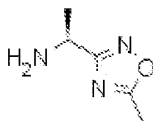


15 A una mezcla de [(1S,2Z)-2-amino-2-(hidroxiimino)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (Etapa 3, 100 mg, 0,5 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) enfriada a 0 °C se le añadió trietilamina (0,10 ml, 0,74 mmol). Después, a la mezcla se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (42 mg, 0,54 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la reacción se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (DCM), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto deseado (100 mg, 82,8 %) que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 4,05 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,20 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

20

## Etapa 5: (1S)-1-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etanamina

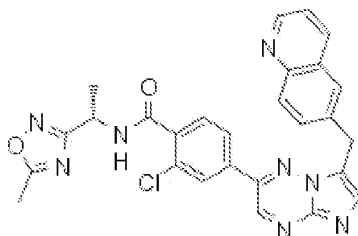
25



30 A una solución de {(1S,2Z)-2-[(acetiloxi)imino]-2-amino-1-metiletil}carbamato de terc-butilo (Etapa 4, 80 mg, 0,3 mmol) en etanol (3 ml) se le añadió una solución de acetato sódico trihidrato (49 mg, 0,36 mmol) en agua (1 ml). La mezcla se calentó a 85 °C durante 3 h. El etanol se evaporó; se añadió agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (1 ml). A la solución se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml). Después de agitar 30 min, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto deseado en forma de sal TFA que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

35

## Etapa 6: 2-Cloro-N-[(1S)-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



40

45 A una solución de ácido 2-cloro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico (50 mg, 0,1 mmol, Ejemplo 2, Etapa 4) en N,N-dimetilformamida (2 ml, 20 mmol) se le añadieron hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (68 mg, 0,18 mmol) (Aldrich, Cat. n.º 226084) y N,N-diisopropiletilamina (42 µl, 0,24 mmol). Después de agitar la solución durante 15 min, se añadió sal TFA de (1S)-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etanamina (18 mg, 0,14 mmol, Etapa 5) y se agitó durante una noche. La mezcla se purificó por RP-HPLC (pH = 10) para dar el producto deseado que se purificó adicionalmente por RP-HPLC (pH = 2) para proporcionar el producto puro deseado en forma de la sal TFA. LCMS (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 525,0/427,0. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,22 (s, 1H), 8,98 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 9,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,04 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90 (dd, J

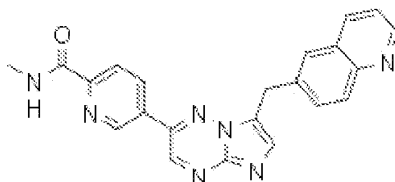


= 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,24 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,51 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

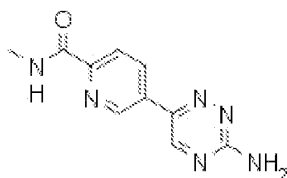
5 En enantiómero R puede hacerse de acuerdo con el procedimiento anterior usando (1R)-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etanamina o por racemización del producto y separación de los enantiómeros usando técnicas de separación quiral convencionales (por ejemplo, una columna quiral).

#### Ejemplo 4

10 N-Metil-5-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]piridin-2-carboxamida

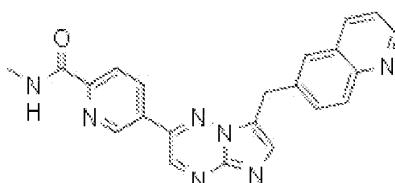


15 *Etapa 1: 5-(3-Amino-1,2,4-triazin-6-il)-N-metilpiridin-2-carboxamida*



20 Una mezcla de N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxamida (200 mg, 0,80 mmol) (VWR, Cat. n.º 200068-640), 6-bromo-1,2,4-triazin-3-amina (130 mg, 0,76 mmol, Ejemplo 2, Etapa 1), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (40 mg, 0,04 mmol) y carbonato potásico (0,32 g, 2,3 mmol) en tolueno (1,3 ml), etanol (0,66 ml) y agua (0,66 ml) se calentó a 120 °C durante 1,5 h. La mezcla se filtró y se lavó con metanol. El filtrado se purificó por RP-HPLC (pH = 10) para proporcionar el producto deseado (80 mg, 45,54 %). LCMS (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 231,4; LCMS (M+H+H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>: m/z = 249,3.

25 *Etapa 2: N-Metil-5-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]piridin-2-carboxamida*



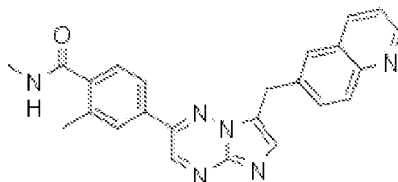
30 Una mezcla de 5-(3-amino-1,2,4-triazin-6-il)-N-metilpiridin-2-carboxamida (Etapa 1, 6,5 g, 0,022 mol) y 1-(2-cloro-1-hidroxi-3-quinolin-6-ilpropil)pirrolidin-2,5-diona (8,71 g, 0,0273 mol, Ejemplo 1, Etapa 7) en 1,2-etanodiol (100 ml) se agitó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró. La mezcla se neutralizó a pH = 10 con metilamina en una solución de THF (2,0 M), y después se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice con MeOH al 5 % en diclorometano para proporcionar el producto deseado que se contaminó con parte del material de partida. El producto se disolvió en MeOH al 10 % en diclorometano, y se concentró hasta un volumen de aproximadamente 2 ml. El sólido resultante se filtró, se lavó con MeOH (2 ml) para proporcionar el producto puro (4,50 g, 50 %). El producto se trató con HCl 2 N (acuoso) y acetonitrilo, y se secó por liofilización para dar el producto deseado en forma de la sal HCl. LCMS (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 396,4. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9,40 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,20 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,0, 5,5 Hz, 1 H), 4,76 (s, 2H), 2,81 (s, 3H).

35

40

## Ejemplo 5

N,2-Dimetil-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



5

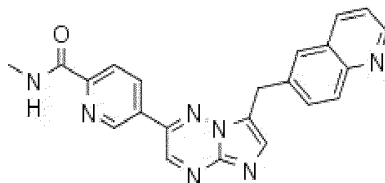
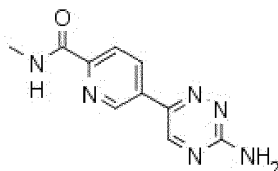
8,14 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,04 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,51 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

10 El enantiómero R puede hacerse de acuerdo con el procedimiento anterior usando (1R)-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etanamina o por racemización del producto y separación de los enantiómeros usando técnicas de separación quiral convencionales (por ejemplo, una columna quiral).

## \*Ejemplo 4

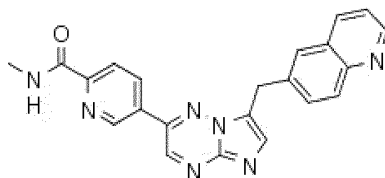
15

N-Metil-5-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]piridin-2-carboxamida

20 *Etapa 1: 5-(3-Amino-1,2,4-triazin-6-il)-N-metilpiridin-2-carboxamida*

25 Una mezcla de N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxamida (200 mg, 0,80 mmol) (VWR, Cat. n.º 200068-640), 6-bromo-1,2,4-triazin-3-amina (130 mg, 0,76 mmol, Ejemplo 2, Etapa 1), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (40 mg, 0,04 mmol) y carbonato potásico (0,32 g, 2,3 mmol) en tolueno (1,3 ml), etanol (0,66 ml) y agua (0,66 ml) se calentó a 120 °C durante 1,5 h. La mezcla se filtró y se lavó con metanol. El filtrado se purificó por RP-HPLC (pH = 10) para proporcionar el producto deseado (80 mg, 45,54 %). LCMS (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 231,4; LCMS (M+H+H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>: m/z = 249,3.

30

*Etapa 2: N-Metil-5-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]piridin-2-carboxamida*

35 Una mezcla de 5-(3-amino-1,2,4-triazin-6-il)-N-metilpiridin-2-carboxamida (Etapa 1, 6,5 g, 0,022 mol) y 1-(2-cloro-1-hidroxi-3-quinolin-6-ilpropil)pirrolidin-2,5-diona (8,71 g, 0,0273 mol, Ejemplo 1, Etapa 7) en 1,2-etanodiol (100 ml) se agitó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró. La mezcla se neutralizó a pH = 10 con metilamina en una solución de THF (2,0 M), y después se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice con MeOH al 5 % en diclorometano para proporcionar el producto deseado que se contaminó con parte del material de partida. El producto se disolvió en MeOH al 10 % en diclorometano, y se concentró hasta un volumen de aproximadamente 2 ml. El sólido resultante se filtró, se lavó con MeOH (2 ml) para proporcionar el producto puro (4,50 g, 50 %). El producto se trató con HCl 2 N (acuoso) y acetonitrilo, y se secó por liofilización para dar el producto deseado en forma de la sal HCl. LCMS (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 396,4. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9,40 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,20 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,26 (d, J =

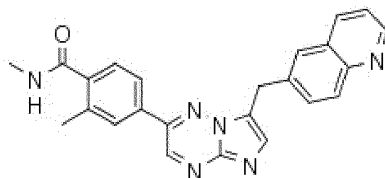
40

8,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,0, Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,0, 5,5 Hz, 1 H), 4,76 (s, 2H), 2,81 (s, 3H).

\*Ejemplo 5

5

N,2-Dimetil-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



10 *Etapas 1: 4-Bromo-N,2-dimetilbenzamida*

Se purificó por RP-HPLC (pH = 2) para proporcionar el producto deseado (150 mg) en forma de la sal TFA. LCMS (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 409,3, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 9,64 (s, 1H), 9,21 (d, J = 5,0, 1H), 9,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,32 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 9,0, 5,0, Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,86 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

15

Ejemplo A

Ensayos de enzima cinasa c-Met *in vitro*

20

Los compuestos de la invención se exploraron *in vitro* para determinar su capacidad de inhibir la actividad de la cinasa c-Met. Los valores de CI<sub>50</sub> para la inhibición de la cinasa c-Met se determinaron como se describe en la bibliografía, con algunas modificaciones (Wang, X. *et al.*, *Mol Cancer Ther.* 2003, 2(11):1085-1092; Calic, M. *et al.*, *Croatica Chemical ACTA.* 2005, 78(3):367-374). Brevemente, se usó proteína de fusión del dominio catalítico de c-Met marcada con histidina (Invitrogen, n.º PV3143) para el ensayo. Las mediciones de CI<sub>50</sub> se basaron en el grado de fosforilación de la poli Glu-Tyr (Sigma-Aldrich, n.º P0275) que se aplicó como recubrimiento (0,01 mg/pocillo) en microplacas de 96 pocillos (R&D Systems, n.º DY990). La reacción se realizó en 50 µl de una solución que contenía HEPES 50 mM (pH 7,5), MnCl<sub>2</sub> 10 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 0,5 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 100 µM, ATP 5 µM (Cell Signaling Technology, n.º 9804 ) y diluciones en serie del compuesto de ensayo. La reacción se prolongó durante 25 minutos a 30 °C. Después de finalizada la reacción, se desecharon los contenidos de las placas. Después, las placas se lavaron con TBS-T (250 µl/pocillo, 5 veces) y después se bloquearon con TBS-T que contenía BSA al 1 % durante 2 horas. El contenido de las placas se desechó y después se añadieron 100 µl (por pocillo) de anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con peroxidasa (Sigma, n.º A5964) diluido (1:60.000) en TBS-T que contenía BSA al 1 % y se incubaron durante 1 hora. Las placas se lavaron con TBS-T (250 µl/pocillo, 5 veces) seguido de la reacción de color usando 100 µl (mezcla 1:1) de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y tetrametilbenzidina (R&D Systems, n.º DY999). La reacción se detuvo en minutos con 100 µl de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 N. La densidad óptica se midió inmediatamente usando un lector de microplacas a 450 nm con corrección de longitud de onda a 540 nm. Los valores de CI<sub>50</sub> se calcularon con el software GraphPad Prism. El intervalo lineal (es decir, el período de tiempo durante el cual la tasa se mantuvo equivalente a la tasa inicial) se determinó para la cinasa y se realizaron determinaciones de CI<sub>50</sub> dentro de este intervalo.

30

35

40

Wang, X., *et al.* *Potent and selective inhibitors of the Met [hepatocyte growth factor/scatter factor (HGF/SF) receptor] tyrosine kinase block HGF/SF-induced tumor cell growth and invasion.* *Mol. Cancer Ther.* 2003, 2(11):1085-1092.

Calic, M., *et al.* *Flavonoids as inhibitors of Lck and Fyn kinases.* *Croatica Chemica ACTA.* 2005, 78(3):367-374.

45

Los resultados de CI<sub>50</sub> para los compuestos de la invención se muestran a continuación:

Compuesto	CI <sub>50</sub>
Fórmula I	0,1-1,0 nM
Fórmula II	0,1-1,0 nM
Fórmula III	0,1-1,0 nM
Fórmula IV	0,1-1,0 nM
Fórmula V	0,1-1,0 nM

## Ejemplo B

## Ensayos de proliferación/supervivencia celular

5 Pueden obtenerse estirpes celulares que representan diversos cánceres humanos (SNU-1 y SUN-5 gástrico, A549 y NCI-H441 de pulmón, U-87 glioblastoma, HT-29 de colon, 786-O de riñón, PC-3 pancreático) de la American Type Culture Collection y mantenerse de forma habitual en medios y condiciones de cultivo recomendados por la ATCC. La densidad celular óptima utilizada en el ensayo de proliferación/supervivencia puede predeterminarse para estirpes celulares individuales. Los compuestos se exploran para determinar su capacidad de inhibir la

10 proliferación/supervivencia celular y se determinan los valores de  $CI_{50}$ . A continuación se presentan los protocolos de muestra para los ensayos de proliferación/supervivencia celular de SNU-5 y SNU-1. Las células SNU-5 y SNU-1 se siembran en placas de cultivo celular de 96 pocillos a 4000 células/pocillo y 2000 células/pocillo, respectivamente, en los medios apropiados que contienen SFB al 2 % y se complementan con diluciones en serie de compuestos individuales en un volumen final de 100  $\mu$ l/pocillo. Después de 72 horas de incubación, se añaden 24  $\mu$ l de reactivo CellTiter 96® Aqueous One Solution (Promega, n.º G3581) a cada pocillo (concentración final = 333  $\mu$ g/ml) y las

15 placas se incuban durante 2 horas más en una incubadora a 37 °C. La densidad óptica se mide en el intervalo lineal usando un lector de microplacas a 490 nm con corrección de longitud de onda a 650 nm. Los valores de  $CI_{50}$  se calculan con el software GraphPad Prism. Para los ensayos de proliferación usando células A549, NCI-H441, T-87, HT-29, 786-0 y PC-3, a las células primero se las priva de alimento durante 48 horas en condiciones de suero pobre (SFB al 0,1-0,5 % en medio de cultivo apropiado), después, se tratan con diferentes concentraciones de compuestos durante 2 horas. Después de tratar las células con HGF (50 ng/ml) (R&D, n.º 294-HGN) durante 24 horas, se añade reactivo CellTiter 96® Aqueous One Solution y las placas se incuban durante 2 horas. Los resultados se registran con un lector de placas.

## Ejemplo C

## Ensayos de fosforilación de c-Met basados en células

El efecto inhibitorio de los compuestos sobre la fosforilación de c-Met en estirpes celulares pertinentes (estirpes celulares SNU-5 de cáncer gástrico, A549 y NCI-H441 de cáncer de pulmón, U-87 de glioblastoma, HT-29 de cáncer de colon, 786-S de cáncer de riñón y PC-3 de cáncer de páncreas y la estirpe celular HUVEC) pueden evaluarse mediante el análisis de inmunotransferencia y ensayos de fosforilación de c-Met basados en ELISA. Las células se cultivan en medios de cultivo apropiados y se tratan con diversas concentraciones de compuestos individuales. Para las células SNU-5, HT-29, 786-0, las células se cultivan en medios apropiados complementados con SFB al 0,2 % o al 2 % y se tratan con compuestos durante 3-4 horas. Se preparan extractos de proteínas de células enteras usando reactivos y un protocolo (n.º FNN0011) obtenidos de Biosource International con ligeras modificaciones. Brevemente, los extractos de proteína se hacen mediante incubación en tampón de lisis con inhibidores de proteasa y fosfatasa [HEPES 50 mM (pH 7,5), NaCl 100 mM,  $MgCl_2$  1,5 mM, glicerol al 10 %, Triton X-100 al 1 %, ortovanadato de sodio 1 mM, fluoruro de sodio 1 mM, aprotinina (2  $\mu$ g/ml), leupeptina (2  $\mu$ g/ml), pepstatina A (2  $\mu$ g/ml) y fluoruro de fenilmetilsulfonilo (1 mM)] a 4 °C. Se eliminan los restos celulares de los extractos de proteína por centrifugación a 14.000 x g durante 20 minutos. Para las células A549, H441, U-87 y PC-3, a las células se las priva de suero (SFB al 0,2 %) durante al menos 24 horas, después, se pretratan con diversas concentraciones de compuestos durante 1 hora. Se preparan extractos de células enteras después de que las células se trataran con HGF (50 ng/ml) durante 10 minutos.

## Análisis de inmunotransferencia

Se obtienen anticuerpos pertinentes de fuentes comerciales: anticuerpos policlonales de conejo que incluían anti-c-Met humana (Santa Cruz Biotechnology, n.º sc-161) y anti-c-Met fosforilada (Biosource International, pY1230/4/5 y pY1003). Para la inmunotransferencia, se resuelven 10-20  $\mu$ g de extractos de proteínas de las condiciones de tratamiento individual por electroforesis en gel de SDS-PAGE al 10 % y se electrotransfieren a una membrana de nitrocelulosa (o PVDF). La membrana se bloquea en PBS que contiene leche al 3 % y Tween-20 al 0,1 % durante 1 hora y después se incuba con anticuerpos anti-c-Met primarios en solución de bloqueo durante 1 hora. Después de 3 lavados, la membrana se incuba con anticuerpos secundarios de conjugados con rábano rusticano apropiados durante 1 hora. Después del lavado final, la mancha de transferencia se incuba con reactivo de detección de quimioluminiscencia durante 5 minutos y se expone a película de rayos X. Las imágenes se exploran, se cuantifican y se corrigen con c-Met total y se calculan los valores de  $CI_{50}$ . Los compuestos que tienen una  $CI_{50}$  de 10  $\mu$ M o menos se consideran activos.

60 La tasa inicial se determinó para la cinasa y las determinaciones de  $CI_{50}$  se realizaron dentro de este intervalo.

Wang, X., et al. *Potent and selective inhibitors of the Met [hepatocyte growth factor/scatter factor (HGF/SF) receptor] tyrosine kinase block HGF/SF-induced tumor cell growth and invasion. Mol. Cancer Ther.* 2003, 2(11):1085-1092.

65 Calic, M., et al. *Flavonoids as inhibitors of Lck and Fyn kinases. Croatica Chemica ACTA.* 2005, 78(3):367-374.

Los resultados de  $CI_{50}$  para los compuestos de la invención se muestran a continuación (los compuestos marcados con un asterisco (\*) se incluyen por referencia):

Compuesto	$CI_{50}$
Fórmula I	0,1-1,0 nM
*Fórmula II	0,1-1,0 nM
Fórmula III	0,1-1,0 nM
*Fórmula IV	0,1-1,0 nM
*Fórmula V	0,1-1,0 nM

## 5 Ejemplo B

### Ensayos de proliferación/supervivencia celular

10 Pueden obtenerse estirpes celulares que representan diversos cánceres humanos (SNU-1 y SUN-5 gástrico, A549 y NCI-H441 de pulmón, U-87 glioblastoma, HT-29 de colon, 786-O de riñón, PC-3 pancreático) de la American Type Culture Collection y mantenerse de forma habitual en medios y condiciones de cultivo recomendados por la ATCC. La densidad celular óptima utilizada en el ensayo de proliferación/supervivencia puede predeterminarse para estirpes celulares individuales. Los compuestos se exploran para determinar su capacidad de inhibir la proliferación/supervivencia celular y se determinan los valores de  $CI_{50}$ . A continuación se presentan los protocolos de muestra para los ensayos de proliferación/supervivencia celular de SNU-5 y SNU-1. Las células SNU-5 y SNU-1 se siembran en placas de cultivo celular de 96 pocillos a 4000 células/pocillo y 2000 células/pocillo, respectivamente, en los medios apropiados que contienen SFB al 2 % y se complementan con diluciones en serie de compuestos individuales en un volumen final de 100  $\mu$ l/pocillo. Después de 72 horas de incubación, se añaden 24  $\mu$ l de reactivo CellTiter 96® AQueous One Solution (Promega, n.º G3581) a cada pocillo (concentración final = 333  $\mu$ g/ml) y las placas se incuban durante 2 horas más en una incubadora a 37 °C. La densidad óptica se mide en el intervalo lineal usando un lector de microplacas a 490 nm con corrección de longitud de onda a 650 nm. Los valores de  $CI_{50}$  se calculan con el software GraphPad Prism. Para los ensayos de proliferación.

15

20

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que se selecciona entre:

- 5        2-fluoro-N-[(2R)-2-hidroxiopropil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida; y  
 2-cloro-N-[(1S)-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida;

y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los mencionados.

- 10       2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-cloro-N-[(1S)-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15       3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-fluoro-N-[(2R)-2-hidroxiopropil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 20       5. Un método *in vitro* de inhibición de la actividad proliferativa de una célula que comprende poner en contacto dicha célula con un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición del crecimiento tumoral.

- 25       7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de la metástasis tumoral.

- 30       8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada a la desregulación de la vía de señalización HGF/c-MET.

- 35       9. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicha enfermedad es cáncer, aterosclerosis, fibrosis pulmonar, fibrosis y regeneración renales, enfermedad hepática, trastorno alérgico, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune, enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardiovascular, o una afección asociada al trasplante de órganos.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un cáncer.

- 40       11. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho cáncer es un carcinoma, un sarcoma musculoesquelético, un sarcoma de tejido blando o una neoplasia hematopoyética.

- 45       12. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho cáncer es cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer del cuello uterino, cáncer colangiocarcinoma, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer nasofaríngeo, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, osteosarcoma, sarcoma sinovial, rabdomiosarcoma, HFM/fibrosarcoma, leiomiomasarcoma, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, linfoma, leucemia de linfocitos T del adulto, leucemia mielógena aguda, leucemia mielóide crónica, glioblastoma, astrocitoma, melanoma, mesotelioma o tumor de Wilms.