

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 760 462**

51 Int. Cl.:

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.04.2016** **PCT/US2016/026119**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.10.2016** **WO16168014**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2016** **E 16716435 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019** **EP 3283079**

54 Título: **Tratamiento dirigido del leiomioma**

30 Prioridad:

14.04.2015 US 201562147104 P

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

14.05.2020

73 Titular/es:

ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US

72 Inventor/es:

BENHADJI, KARIM A.;
MASSARD, CHRISTOPHE y
SORIA, JEAN-CHARLES

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 760 462 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

Tratamiento dirigido del leiomioma

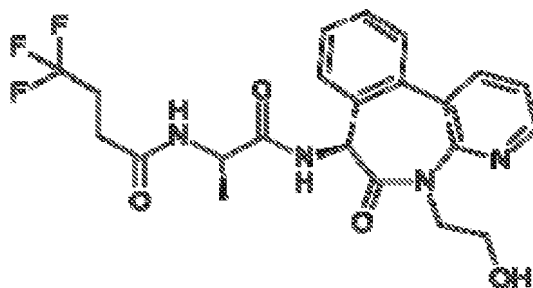
- 5 **[0001]** El leiomioma (o LMS) es un sarcoma agresivo de los tejidos blandos que se deriva de las células del músculo liso, normalmente de origen uterino, gastrointestinal o de tejidos blandos. A menudo, los tumores de LMS son difíciles de tratar. Su pronóstico es malo y las tasas de supervivencia se encuentran entre las más bajas de todos los sarcomas de los tejidos blandos.
- 10 **[0002]** Generalmente, los regímenes de tratamiento incluyen una escisión quirúrgica o una extirpación o resección con amplios márgenes. La terapia de radiación y la quimioterapia (o los tratamientos dirigidos u orientados), como doxorubicina, ifosfamida, gemcitabina y docetaxel, dacarbacina, ecteinascidina y pazopanib, pueden usarse en el preoperatorio -con el objetivo de obtener un amplio margen quirúrgico- o en el postoperatorio -para ralentizar la evolución de la enfermedad sistémica-.
- 15 **[0003]** La señalización Notch es una vía o ruta conservada evolutivamente que desempeña una función fundamental en el desarrollo y la homeostasis tisular de los mamíferos. Los ligandos y receptores Notch contienen dominios transmembranales de un solo paso, se expresan en la superficie celular y, por este motivo, la señalización Notch es especialmente importante porque regula la comunicación entre las células adyacentes que expresan los receptores y los ligandos. Existen cuatro receptores Notch conocidos que se encuentran en humanos y roedores, y se denominan Notch 1 a Notch 4. Los receptores Notch son proteínas heterodiméricas compuestas de dominios intracelulares y extracelulares que se sintetizan inicialmente como un único polipéptido. La interacción receptor-ligando desencadena una serie de escisiones proteolíticas del polipéptido del receptor Notch en las que hay actividad de γ -secretasa. La actividad de γ -secretasa escinde el dominio intracelular Notch de la superficie celular, de manera que se traslada al núcleo para formar un complejo de factor de transcripción. El dominio intracelular Notch (o NICD, por sus siglas en inglés) es la forma activa de la proteína. Las diversas funciones de la señalización Notch incluyen la proliferación, la diferenciación, la apoptosis, la angiogénesis, la migración y la autorrenovación. Estas diversas funciones de la señalización Notch durante el desarrollo y el mantenimiento de los tejidos normales se activan de manera anormal o aberrante en diferentes formas de cáncer. Las funciones oncogénicas de la señalización Notch incluyen la inhibición de la apoptosis y la potenciación de la proliferación celular.
- 20 **[0004]** Recientemente, en WO 2013/016081 se desveló una ruta Notch específica que señala los compuestos inhibidores que presentan actividad contra diversos tipos de tumores.
- 25 **[0005]** Existe una necesidad de contar con agentes terapéuticos que presenten actividad (eficacia) en el tratamiento del LMS. También existe una necesidad de contar con un agente terapéutico alternativo y diferente a los que se usan actualmente para tratar el LMS. El inhibidor Notch 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxoetil]butanamida, o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de esta, es un agente terapéutico alternativo y pone de manifiesto una actividad clínica y terapéutica sorprendente e inesperada contra el LMS.
- 30 **[0006]** La Figura 1 es un patrón representativo de una difracción de rayos X en polvo (DRX) del compuesto del Ejemplo 2.
- 35 **[0007]** Un aspecto de la invención proporciona un compuesto, o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del leiomioma, de manera que el compuesto es 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida.
- 40 **[0008]** Otro aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto, o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del leiomioma, de manera que el compuesto es 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida y de manera que la dosis administrada es de entre 2,5 y 100 mg.
- 45 **[0009]** Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto, o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del leiomioma, de manera que el compuesto es 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida y de manera que la dosis administrada es de entre 10 y 75 mg.
- 50 **[0010]** Otro aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto, o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del leiomioma, de manera que el compuesto es 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida y de manera que la dosis administrada es de entre 25 y 75 mg.
- 55 **[0011]** Otro aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto, o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del leiomioma, de manera que el compuesto es 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida y de

manera que la administración de la dosis se realiza tres veces por semana.

[0012] También se desvela el uso de 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida, o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de esta, para preparar un medicamento para tratar el LMS.

[0013] Otro aspecto de la presente invención proporciona 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida, o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de esta, junto con un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos para tratar el LMS.

[0014] En WO 2013/016081 se explica que el compuesto 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida es un inhibidor Notch. El nombre identifica un compuesto que tiene la siguiente estructura:



Compuesto 1

[0015] Una 'cantidad terapéuticamente eficaz' o una 'cantidad eficaz' quiere decir que la dosis del compuesto 1, o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica que contiene el compuesto, o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, es necesaria para inhibir la señalización Notch en un paciente con MLS y destruye las células diana cancerígenas o ralentiza o detiene el progreso o evolución del cáncer en el paciente. Las dosis previstas del Compuesto 1 -o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este- en un adulto son de entre 2,5 y 100 mg/dosis. Se estima que la mayoría de dosis preferibles son de entre 25 y 75 mg/dosis. En el caso de un paciente de pediatría, las dosis pueden ser más bajas y se prevé que estén basadas en el área de superficie. Un médico determinará la dosis exacta que se requiere para tratar a un paciente y la duración del tratamiento teniendo en cuenta la edad, la fase y la gravedad de la enfermedad, así como las necesidades específicas y la respuesta del paciente en cuestión. Si bien se contempla la administración basada en dosis diarias en los rangos o intervalos mencionados previamente, el régimen de administración puede regularse para que proporcione al paciente un beneficio terapéutico más óptimo y para que controle y mejore los efectos secundarios observados, por ejemplo una enteropatía mucoide (hipersecreción y acumulación de mucosidad en el tracto gastrointestinal) o los síntomas relacionados con la necrosis tumoral. Además de la administración diaria, también pueden ser apropiadas la administración cada dos días (Q2D); la administración cada dos días durante un período de cinco días seguido de dos días sin administración (denominada 'administración T.I.W.') o la administración cada tres días (Q3D). Un régimen de administración 'T.I.W.' (o de tres veces por semana) es preferible durante un ciclo de 28 días, junto con la administración (administración previa, simultánea o posterior al Compuesto 1) según sea necesario de un esteroide -preferiblemente un corticoesteroide y, más preferiblemente, dexametasona- para controlar o mejorar la enteropatía mucoide. Tanto la dosis como el plan de administración, o ciclo, pueden modificarse a discreción del médico debido a la necrosis tumoral u otros factores.

[0016] Se pretende que los términos 'tratamiento', 'tratar' y 'tratado' incluyan todo el espectro de intervención del cáncer que padece el paciente, como la administración del compuesto activo para mitigar, ralentizar o revertir uno o más de los síntomas y para retrasar la evolución del cáncer incluso aunque el cáncer no se elimine realmente. El paciente que se ha de tratar es un mamífero, más particularmente, un humano.

[0017] Preferiblemente, el compuesto de la presente invención se prepara o formula como una composición farmacéutica utilizando un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable y se administra por diversas vías o rutas. Preferiblemente, estas composiciones son de administración oral. Estas composiciones farmacéuticas y los procesos para prepararlas son muy conocidos en este campo. Ver, por ejemplo, 'Remington: the science and practice of pharmacy' (A. Gennaro, et al., eds., 19ª ed., Mack Publishing Co., 1995). En una realización particular, la composición farmacéutica contiene 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida, o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de esta, y un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable. También se desvela una composición farmacéutica que contiene 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-

etil]butanamida, o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de esta, con un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes terapéuticos.

[0018] El compuesto de la presente invención es capaz de reaccionar con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos para formar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables. Estas sales farmacéuticamente aceptables y la metodología habitual para prepararlas son muy conocidas en este campo. Ver, por ejemplo, P. Stahl, et al., 'Handbook of pharmaceutical salts: properties, selection and use', (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, et al., 'Pharmaceutical Salts', Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, n° 1, enero de 1977.

[0019] Tal y como se utiliza en el presente documento, el término 'paciente' significa 'mamífero'; 'mamífero' hace referencia a la clase Mammalia de los vertebrados superiores y el término 'mamífero' incluye -pero no se limita a- los humanos.

[0020] El Compuesto 1, o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, puede prepararse mediante diversos procedimientos que son muy conocidos en este campo, y también mediante los procedimientos que se describen más adelante. Los pasos de síntesis específicos pueden combinarse de diferentes maneras para preparar el Compuesto 1 o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0021] El compuesto 1 se denomina 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-hidroxi-etil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida y también puede denominarse N-[(1S)-2-[[[(7S)-6,7-dihidro-5-(2-hidroxi-etil)-6-oxo-5H-pirido[3,2-a][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]-4,4,4-trifluorobutanamida; asimismo, pueden usarse otros nombres para identificar de forma inequívoca el Compuesto 1.

[0022] Debe entenderse que el Compuesto 1 se representa como un único estereoisómero. Hay dos centros quirales que dan lugar a cuatro estereoisómeros. Tal y como se utilizan en el presente documento, se pretende que las referencias al Compuesto 1 también incluyan las mezclas racémicas que contienen el Compuesto 1. En el presente documento, las denominaciones de Cahn-Ingold-Prelog de (R)- y (S)- se utilizan para referirse a isómeros específicos. Los estereoisómeros específicos pueden prepararse mediante síntesis estereoespecífica utilizando materiales de partida enriquecidos o enantioméricamente puros. Los estereoisómeros específicos de los materiales de partida, los intermediarios o las mezclas racémicas que incluyen el Compuesto 1 pueden resolverse mediante técnicas que son muy conocidas en este campo, como las que se encuentran en 'Stereochemistry of Organic Compounds', E. I. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, 1994) y 'Enantiomers, Racemates, and Resolutions', J., Jacques, A. Collet, y S. H. Wilen (Wiley 1991), y que incluyen la cromatografía sobre fases estacionarias quirales, las resoluciones enzimáticas o la cristalización fraccional o cromatografía de diastereoisómeros o diastereómeros formados para ese propósito, como las sales diastereoméricas. Si bien se contempla que todas las mezclas que contienen el compuesto de la presente invención formen parte de la presente invención, la realización preferida es el Compuesto 1.

[0023] También se ha descubierto que el Compuesto 1 existe en forma de atropisómeros, o confórmers específicos. En soluciones acuosas, un 8-9% del atropisómero 2 (el atropisómero menor o secundario) se detecta mediante ¹H NMR y LC-MS en equilibrio con el atropisómero 1 (el atropisómero mayor o principal) a temperatura ambiente después de 24 horas. En los solventes orgánicos, a temperatura ambiente y después de 24 horas, aproximadamente un 1-2% del atropisómero 2 se detecta mediante ¹H NMR y LC-MS en equilibrio con el atropisómero 1. Si bien se puede detectar mediante un análisis de ¹H NMR y LC-MS, el atropisómero 2 no se puede aislar.

[0024] Los compuestos que se utilizan como materiales de partida o materias primas iniciales en la síntesis del compuesto de la presente invención son muy conocidos y, cuando no están disponibles comercialmente, se pueden sintetizar con facilidad usando las referencias específicas proporcionadas y mediante procedimientos estándares que emplean habitualmente las personas con conocimientos y capacidades comunes en este campo o que se encuentran en textos de referencia generales.

[0025] Los ejemplos de métodos y procedimientos conocidos incluyen aquellos que se describen en textos de referencia generales, como 'Comprehensive Organic Transformations', VCH Publishers Inc, 1989; 'Compendium of Organic Synthetic Methods', Volúmenes 1-10, 1974-2002, Wiley Interscience; 'Advanced Organic Chemistry, Reactions Mechanisms, and Structure', 5ª edición, Michael B. Smith y Jerry March, Wiley Interscience, 2001; 'Advanced Organic Chemistry', 4ª edición, parte B, 'Reactions and Synthesis', Francis A. Carey y Richard J. Sundberg, Kluwer Academic / Plenum Publishers, 2000, etc., y las referencias que se citan en estos documentos.

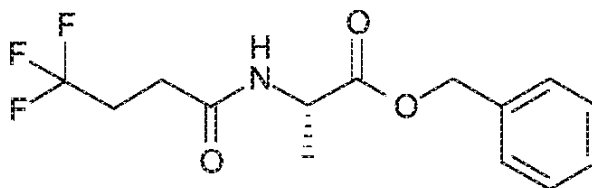
[0026] A los intermediarios y el Compuesto 1 se les asigna un nombre a partir de sus estructuras utilizando un programa de dibujo SymaxDraw versión 3.2 y aplicando de forma coherente los nombres de la IUPAC.

Preparación 1

Bencil (2S)-2-(4,4,4-trifluorobutanoilamino)propanoato

[0027]

QUIRAL



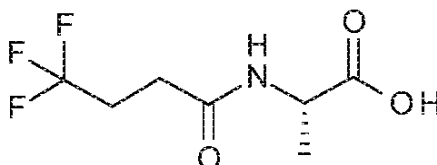
[0028] Añadir de forma sucesiva hidrocloreto de éster de bencilo de L-alanina (7,00 g, 32,5 mmol), diisopropiletilamina (28,30 mL, 162,3 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (7,46 g, 48,7 mmol) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (9,33 g, 48,7 mmol) a una solución de ácido 4,4,4-trifluorobutírico (7,131 g, 48,7 mmol) en diclorometano (162 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y remover durante 20 horas. Añadir una solución acuosa de un 20% de ácido cítrico (150 mL, 162 mmol), mezclar o remover la mezcla durante 5 minutos y separar las capas. Extraer de la fase acuosa con diclorometano (100 mL). Lavar los compuestos orgánicos combinados con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (150 mL), secar con sulfato de magnesio y concentrar. Purificar el residuo mediante cromatografía Flash eluyendo con hexano:acetato de etilo (4:1 a 2:1) para obtener el compuesto del título en forma de sólido blanco (9,22 g, 30,4 mmol, 94%). MS (m/z): 304(M+1); $[\alpha]_{\text{Na}}^{25} = -44,6^\circ$ (c=5,0, metanol).

Preparación 2

Ácido (2S)-2-(4,4,4-Trifluorobutanoilamino)propanoico

[0029]

QUIRAL

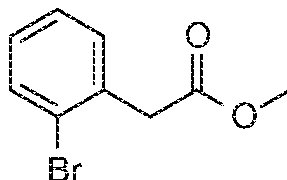


[0030] Añadir paladio/carbono (5%, 1,76 g, 0,8 mmol) en una porción a una solución de bencil (2S)-2-(4,4,4-trifluorobutanoilamino)propanoato (8,80 g, 29 mmol) en metanol (88 mL) a temperatura ambiente. Desgasificar la mezcla (vacío/nitrógeno), rellenar con hidrógeno (una atmósfera) y remover bajo hidrógeno (29 mmol) durante 5 horas. Filtrar con Celite®, aclarar la torta del filtro con metanol y concentrar el filtrado para obtener el compuesto del título en forma de sólido blanco (6,11g, 28,7 mmol, 99%). MS (m/z): 214 (M+1); $[\alpha]_{\text{Na}}^{23} = -24,7^\circ$ (c=5,0, metanol).

Preparación 3

Metil 2-(2-bromofenil)acetato

[0031]

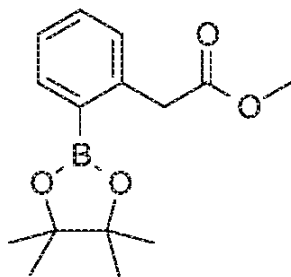


[0032] Añadir dimetilformamida (2,1 mL, 27,3 mmol) seguida de cloruro de tionilo (52,3 mL, 717,8 mmol) durante 7 minutos a una solución de ácido 2-bromofenilacético (150,0 g, 683,6 mmol) en diclorometano (1,50 L) enfriada con un baño de agua a temperatura ambiente. Mezclar o remover la mezcla durante 5 horas, añadir metanol (41,5 mL, 1,0 moles) durante 5 minutos. Aplicar burbujas de nitrógeno a la solución durante la noche. Concentrar para obtener el compuesto del título en forma de aceite incoloro y con un rendimiento cuantitativo (166,0 g, 724,7 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7,57 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,72 (s, 3H).

Preparación 4

Metil 2-[2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetato

[0033]

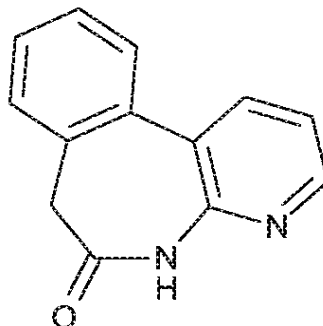


[0034] Desgasificar una suspensión de metil 2-(2-bromofenil)acetato (156,6 g, 684 mmol), bis(pinacolato)diboro (194,9 g, 752 mmol) y acetato de potasio (135,6 g, 1,4 mol) en N-metilpirrolidona (940 mL) con tres ciclos de vacío/nitrógeno. Añadir (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) cloruro (11,4 g, 13,7 mmol) y calentar a 80° C. Después de 15 horas, añadir (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) cloruro (11,4 g, 13,7 mmol) y mezclar o remover a 90° C durante 24 horas. Enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente y verter una mezcla de hielo y agua (3 L) y añadir butiléter de metilo terciario (1L). Remover la mezcla, filtrar a través de una placa de Celite® y separar las capas. Extraer de la fase acuosa con butiléter de metilo terciario (2x500 mL). Lavar los compuestos orgánicos combinados con agua (2x500 mL) y salmuera (500 mL), secar con sulfato de sodio y concentrar. Purificar el residuo mediante cromatografía Flash eluyendo con hexano:acetato de etilo (9:1) para obtener el compuesto del título en forma de sólido blanco (160,6 g, 581,6 mmol, 85%). MS (m/z): 277(M+1).

Preparación 5

5,7-Dihidropirido[2,3-d][3]benzazepin-6-ona

[0035]

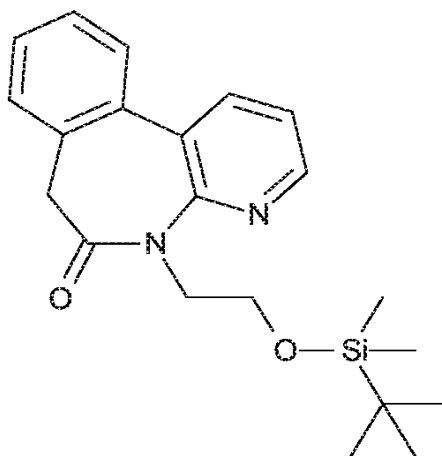


[0036] Añadir carbonato de potasio (235,7 g, 1,71 mol) a una solución de 2-amino-3-bromopiridina (88,5 g, 511,7 mmol) en 1,4-dioxano (550 mL) y agua (550 mL). Desgasificar la mezcla con tres ciclos de vacío/nitrógeno, añadir paladio (II) acetato (6,4 g, 28,4 mmol) y tri-t-butilfosfonio tetrafluoroborato (16,5 g, 56,9 mmol) y remover bajo nitrógeno a 88° C. Añadir una solución de metil 2-[2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetato (157,0 g, 568,5 mmol) en 1,4-dioxano (550 mL) gota a gota durante tres minutos y remover la mezcla a 88° C durante 20 minutos. Enfriar la mezcla hasta 50° C, añadir agua (100 mL) y separar las capas. Extraer de la fase acuosa con acetato de etilo (2x100 mL), secar los compuestos orgánicos combinados con sulfato de sodio y concentrar. Disolver el material concentrado en N-metilpirrolidona (314 mL), enfriar en un baño de hielo y añadir ácido sulfúrico (314 mL, 5,9 mol) gota a gota para mantener una temperatura de aproximadamente 45° C. Mezclar o remover la mezcla a 140° C durante 90 minutos. Enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente, añadir hielo (4 kg) y basificar añadiendo porción a porción de una solución acuosa de un 50% de NaOH hasta que la solución tenga un pH de 7-8. Enfriar la suspensión hasta 10-15° C, filtrar los sólidos y lavar con agua (2 L), hexanos (1 L) y butiléter de metilo terciario (1L). Secar al vacío a 40° C. Tratar el material con una mezcla de reflujo de un 10% de una solución de metanol/diclorometano y filtrar en caliente (x4). Concentrar los filtrados combinados para obtener el compuesto del título en forma de sólido marrón claro (85 g, 404,3 mmol, 71%). MS (m/z): 211(M+1).

Preparación 6

5-[2-(tert-Butil(dimetil)silil)oxietil]-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-6-ona

[0037]



[0038] Añadir carbonato de cesio (186,6 g, 572,7 mmol), (2-bromoetoxi)-tert-butildimetilsilano (88,0 mL, 409,1 mmol) y yoduro de sodio (6,1 g, 40,9 mmol) a una suspensión de 5,7-dihidropirido[2,3-d][3]benzazepin-6-ona (86,0 g, 409,1 mmol) en dimetilformamida (860 mL) y remover a 70° C durante 20 horas. Enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente, verter agua y hielo (100 mL), añadir acetato de etilo (200 mL). Filtrar la mezcla con Celite® y después lavar con acetato de etilo (100 mL). Separar las capas de filtrado, extraer de la fase acuosa con acetato de etilo (2x50 mL). Lavar los compuestos orgánicos combinados con agua (2x100 mL) y salmuera (100 mL), secar con sulfato de sodio y concentrar. Disolver el material en tetrahidrofurano (1,28 L), añadir un captador o 'scavenger' de paladio de Silia® bond (16,7 g) y remover a temperatura ambiente durante 20 horas. Filtrar a través de una placa o almohadilla de sílice, lavar con tetrahidrofurano (200 mL) y concentrar para obtener el compuesto del título (155 g, 420,6 mmol) en forma de aceite marrón claro que cristaliza con un rendimiento cuantitativo. MS (m/z): 369(M+1).

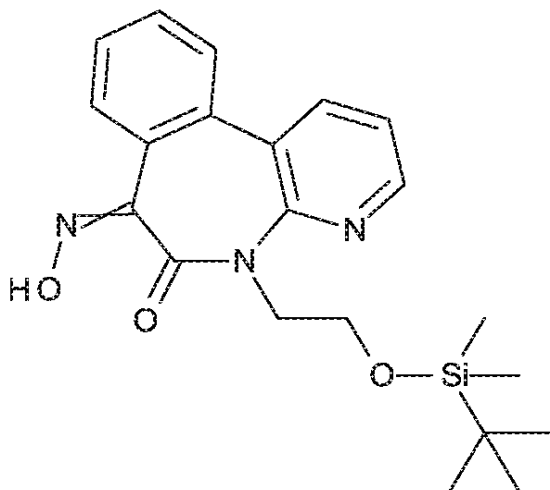
Método 2:

[0039] Calentar una mezcla de 5,7-dihidropirido[2,3-d][3]benzazepin-6-ona (22,5 g, 106,9 mmol) y dimetilformamida (500 mL) a 100° C durante 5 minutos. Enfriar hasta 40° C, añadir carbonato de cesio (104,3 g, 320,1 mmol) y (2-bromoetoxi)-tert-butildimetilsilano (29,9 mL, 138,9 mmol) y remover a temperatura ambiente durante la noche. Calentar a 60° C durante 2 horas aproximadamente y después enfriar a temperatura ambiente. Dividir el residuo entre acetato de etilo (1 L) y agua (3L), extraer de nuevo de la fase acuosa con acetato de etilo (2x500 mL) y lavar los compuestos orgánicos combinados con salmuera (2x500 mL). Secar los compuestos orgánicos combinados con sulfato de sodio y concentrar. Purificar el residuo mediante cromatografía Flash eluyendo con acetato de etilo:hexano (0:100 a 100:0) para obtener el compuesto del título en forma de aceite (39,4 g, 106,9 mmol, 89%). MS (m/z): 369(M+1).

Preparación 7

5-[2-(tert-Butil(dimetil)silil)oxietil]-7-hidroxiimino-pirido[2,3-d][3]benzazepin-6-ona

[0040]



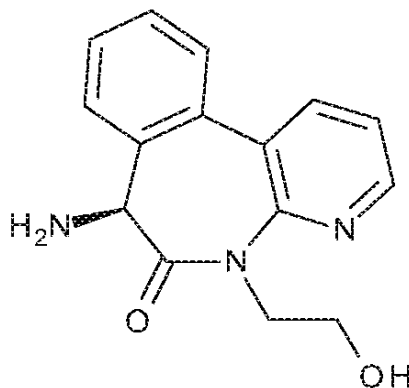
[0041] Añadir potasio 2-metilpropan-2-olato (66,1 g, 588,8 mmol) a una solución de 5-[2-(tert-butil(dimetil)silil)oxietil]-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-6-ona (155,0 g, 420,6 mmol) en tetrahidrofurano (1,6 L) a -5°C y remover durante 10 minutos. Añadir isoamil nitrito (61,9 mL, 462,6 mmol) gota a gota a -5°C y remover durante 10 minutos. Verter agua/hielo (2 L) y extraer con acetato de etilo (3x200 mL). Lavar los compuestos orgánicos combinados con salmuera (200 mL) y secar con sulfato de sodio. Añadir tolueno (1 L) y concentrar (x3) para obtener el compuesto del título en forma de aceite marrón espeso (160,0 g, 402,5 mmol, 96%). MS (m/z): 398(M+1).

Preparación 8

(7S)-7-Amino-5-(2-hidroxietil)-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-6-ona

[0042]

QUIRAL

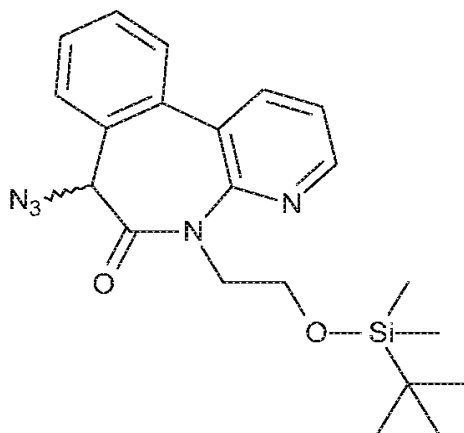


[0043] Añadir ácido trifluoroacético (124,0 mL, 1,64 mol) en varias partes o porciones a una solución de 5-[2-(tert-butil(dimetil)silil)oxietil]-7-hidroxiimino-pirido[2,3-d][3]benzazepin-6-ona (155,0 g, 389,9 mmol) en una mezcla de diclorometano (620 mL) y metanol (310 mL) en un baño de agua a temperatura ambiente. Añadir zinc (76,5 g, 1,2 mol) en varias partes o porciones de manera que la temperatura interna se mantiene a $33-38^{\circ}\text{C}$. Remover durante 15 horas a temperatura ambiente. Filtrar la mezcla con Celite®, lavar con un 10% de metanol / diclorometano (100 mL) y concentrar el filtrado. Añadir diclorometano (0,5 L) y hielo (500 g), remover y basificar con una solución acuosa con un 50% de NaOH. Filtrar los sólidos y separar las capas de filtrado. Extraer de la fase acuosa con diclorometano (2x100 mL) y concentrar los compuestos orgánicos combinados. Mezclar los sólidos en hexano y después filtrar y secar bajo alto vacío para obtener el racemato del compuesto del título en forma de sólido amarillo claro (74,0 g, 274,8 mmol, 71%). Purificar el material en una columna de Chiralpak® AD eluyendo con etanol (0,2% de dimetilamina:acetonitrilo) (0:100 a 100:0) para obtener el compuesto del título (35,0 g, 130 mmol, 33,3%) en forma de sólido blanco. MS (m/z): 270(M+1); $[\alpha]_{\text{Na}}^{25} = +187,83^{\circ}$ (c=6,9, metanol).

Preparación 9

7-Azida-5-[2-(tert-butil(dimetil)silil)oxietil]-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-6-ona

[0044]

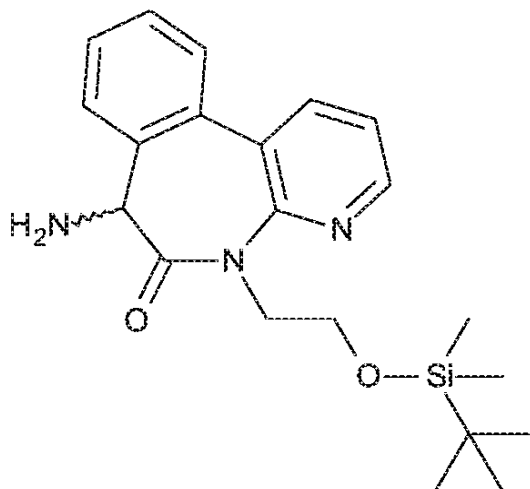


[0045] Lavar hidruro de potasio (aproximadamente 2 cucharadas, un 35% en peso de aceite mineral) con hexanos y decantar para eliminar el aceite, añadir tetrahydrofurano (60 mL) y enfriar hasta -78°C . Secar una solución de 2,4,6-tris(1-metiletil)-benzenosulfonil azida (37,6 g, 121,6 mmol) en tetrahydrofurano (60 mL) con sulfato de sodio durante 45 minutos. Decantar la solución azida en la suspensión híbrida de potasio durante 15 minutos. Extraer el baño frío y dejar que se caliente a temperatura ambiente durante 45 minutos; apartar la solución seca. Enfriar una solución de diisopropilamina (17,0 mL, 121,0 mmol) y tetrahydrofurano (50 mL) hasta -78°C , añadir n-butil litio (52,1 mL, 130,3 mmol) gota a gota durante 5 minutos. Extraer el baño frío y dejar que se caliente durante 15 minutos y después enfriarlo de nuevo hasta -78°C . Canular o entubar en una solución a -78°C de 5-[2-(tert-butil(dimetil)silil)oxietil]-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-6-ona (34,3 g, 93,1 mmol) en tetrahydrofurano (400 mL) durante 5-10 minutos. Remover durante una hora a -78°C y después extraer el baño frío y dejar que se caliente durante 15 minutos (hasta aproximadamente -45°C). Enfriar hasta -78°C y añadir la solución seca de 2,4,6-tris(1-metiletil)-benzenosulfonil azida mediante la cánula durante 5-10 minutos. Extraer el baño y dejar que se caliente a entre -5° y 0°C durante una hora. Enfriar en un baño de hielo/agua y añadir ácido acético (26,7 mL, 465,3 mmol) gota a gota durante 13 minutos. Dejar que se caliente a a temperatura ambiente durante 65 minutos y templar con una solución de bicarbonato sódico saturado (1L). Diluir la reacción con acetato de etilo (600 mL) y agua (2L), separar las capas, extraer de nuevo de la fase acuosa con acetato de etilo (2x400 mL). Lavar los compuestos orgánicos combinados con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturado (500 mL) y salmuera (500 mL), secar con sulfato de sodio y concentrar. Purificar el residuo mediante cromatografía Flash eluyendo con acetato de etilo:hexano (0:100 a 100:0) para obtener el compuesto del título en forma de aceite (39,8 g, 92,3 mmol, 99%). MS (m/z):410(M+1).

Preparación 10

7-Amino-5-[2-(tert-butil(dimetil)silil)oxietil]-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-6-ona

[0046]

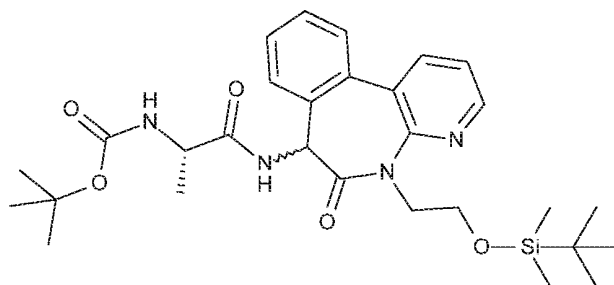


[0047] Añadir paladio/carbono (2,2 g, 1,0 mmol, 5% de carbono) a una solución purgada de nitrógeno de 7-Azida-5-[2-(tert-butyl(dimethyl)silil)oxietil]-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-6-ona (39,8 g, 92,3 mmol) en etanol (923 mL). Vaciar/llevar con hidrógeno tres veces y remover bajo hidrógeno (una atmósfera) a temperatura ambiente durante la noche. Filtrar con Celite®, aclarar con etanol y acetato de etilo y concentrar para obtener el compuesto del título en forma de aceite transparente (36,6 g, 89,9 mmol, 97%). MS (m/z): 384(M+1).

Preparación 11

tert-ButilN-[(1S)-2-[[5-[2-(tert-butyl(dimethyl)silil)oxietil]-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]carbamato

[0048]

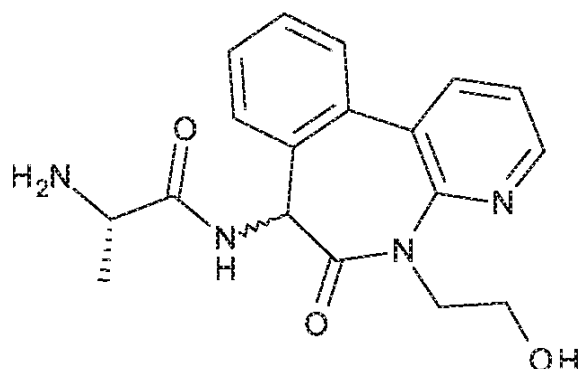


[0049] Enfriar una mezcla de 7-Amino-5-[2-(tert-butyl(dimethyl)silil)oxietil]-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-6-ona (36,3 g, 89,9 mmol), diclorometano (360 mL), trietilamina (16,3 mL, 116,9 mmol), 3-hidroxitriazolo[4,5-b]piridina (15,9 g, 116,9 mmol) y ácido (2S)-2-(tert-butoxicarbonilamino)propanoico (22,5 g, 116,9 mmol) hasta 0° C. Añadir hidrócloruro de 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida (22,4 g, 116,9 mmol) y, después de 5 minutos, dejar que se caliente a temperatura ambiente durante la noche. Lavar con agua (500 mL x2), una solución acuosa de bicarbonato sódico saturado (2 x 300 mL) y salmuera (300 mL), y después secar con sulfato de sodio y concentrar. Purificar el residuo mediante cromatografía Flash eluyendo con alcohol isopropílico:hexano (5:95 a 10:90) para obtener el compuesto del título en forma de espuma blanca (43,14 g, 77,77 mmol, 86,50%). MS (m/z): 555(M+1).

Preparación 12

(2S)-2-Amino-N-[5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]propanamida

[0050]



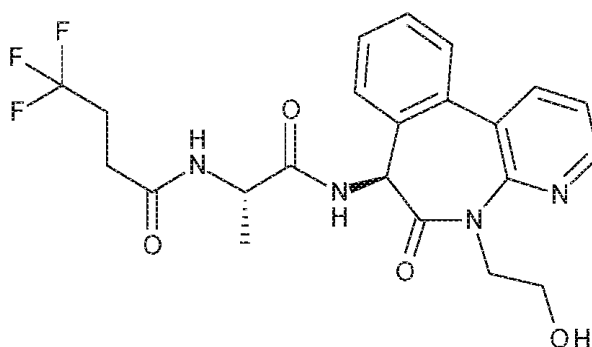
[0051] Añadir ácido trifluoroacético (30 mL, 396,76 mmol) durante 5 minutos a una solución a 0° C de tert-Butil N-[(1S)-2-[[5-[2-(tert-butil(dimetil)silil)oxietil]-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]carbamato (5,56 g, 10,0 mmol) y diclorometano (30 mL) y dejar que se caliente y remover a temperatura ambiente durante 5 horas. Purificar el residuo por cromatografía Flash mediante columnas SCX® (Isolute SCX-2 x6) eluyendo con metanol seguido de acetato de etilo:metanol (2N de amoníaco) (1:1) para obtener el compuesto del título en forma de sólido blanco (3,48 g, 10,2 mmol) con un rendimiento cuantitativo. MS (m/z): 341(M+1).

Ejemplo 1

4,4,4-Trifluoro-N-[(1S)-2-[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida

[0052]

QUIRAL



[0053] Añadir ácido (2S)-2-(4,4,4-trifluorobutanoilamino)propanoico (28,9 g, 135,7 mmol; preparado básicamente tal y como se ha descrito previamente en la Preparación 2) e hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (29,7 g, 155,1 mmol) de forma secuencial a una suspensión de (7S)-7-amino-5-(2-hidroxietil)-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-6-ona (34,8 g, 129,2 mmol) en diclorometano (696 mL) a 0° C y remover durante 5 minutos. Añadir monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (24,7g, 155,1 mmol), dejar que se mezcle durante una hora y, después, calentar a temperatura ambiente. Añadir ácido (2S)-2-(4,4,4-trifluorobutanoilamino)propanoico (0,6 g, 2,6 mmol) y mezclar o remover durante 15 minutos a temperatura ambiente. Añadir agua (600 ml), filtrar el sólido blanco y separar las capas de filtrado. Lavar la capa orgánica con agua (3x200 mL), secar con sulfato de sodio y concentrar para obtener una espuma marrón clara. Mezclar (en 'slurry') el material en un 50% de hexanos de butiléter de metilo terciario (500 mL), filtrar los sólidos y secar bajo alto vacío para obtener 65 g de sólido(s).

[0054] Añadir agua (195 mL) y bicarbonato de potasio (14,0 g, 140,0 mmol) a una solución a 10° C de los sólidos obtenidos previamente (65,0 g, 140,0 mmol) en metanol (195 mL) y remover a temperatura ambiente durante 29 horas. Concentrar y extraer con diclorometano (3x50 mL). Lavar los compuestos orgánicos combinados con agua (3x20 mL), secar con sulfato de sodio y concentrar. Purificar el residuo mediante cromatografía Flash eluyendo con metanol:diclorometano (98:2, 7N en amoníaco). Triturar material a partir del 50% de hexano/butiléter de metilo terciario y, después, triturar a partir del butiléter de metilo terciario (500 ml). Lavar los sólidos con butiléter de metilo terciario (200 mL) y hexano (200 mL) y secar los sólidos bajo alto vacío para obtener el compuesto del título en forma de sólido blanquecino (42,0 g, 90,4 mmol, 65%). MS (m/z): 270(M+1); $[\alpha]_{\text{Na}}^{25} = -153,40^\circ$ (c=5,0, metanol).

Método 2:

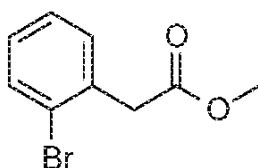
[0055] Añadir hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,50 g, 13,0 mmol) a una mezcla a 0° C de (2S)-2-amino-N-[5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]propanamida (3,4 g, 10,0 mmol),

diclorometano (40 mL), 3-hidroxitriazol[4,5-b]piridina (1,8 g, 13,0 mmol), ácido 4,4,4-trifluorobutanoico (1,9 g, 13,0 mmol) y trietilamina (1,8 mL, 13,0 mmol). Dejar que se mezcle y se caliente a temperatura ambiente durante la noche. Añadir agua (40 mL) y dividir el diclorometano (100 mL) y el agua (50 mL). Separar las capas, extraer de nuevo de la fase acuosa con diclorometano y lavar las capas orgánicas combinadas con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturado (2 x 100 mL). Extraer de nuevo de las capas de bicarbonato con diclorometano (25 mL), secar las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio y concentrar. Purificar el residuo mediante cromatografía Flash eluyendo con metanol (2N de amoníaco):diclorometano (0:100 a 5:95) para obtener 3,77 g de mezcla diastereomérica. El material se purificó en una columna Chiralpak® AD eluyendo con etanol (0,2% de dimetilamina):acetonitrilo (0:100 a 100:0) para obtener el compuesto del título en forma de sólido blanco (1,7 g, 3,7 mmol, 37%). MS (m/z): 465(M+1).

Preparación 13

Metil 2-(2-bromofenil)acetato

[0056]

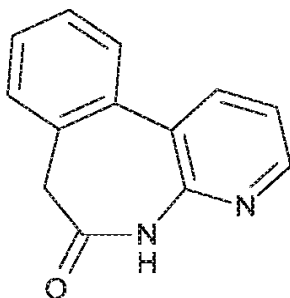


[0057] Combinar ácido 2-bromofenilacético (500,0 g, 2,33 mol) con metanol (5,0 L) bajo un atmósfera de nitrógeno. Añadir ácido sulfúrico concentrado (185,8 mL) gota a gota a 20-35° C y, después, calentar hasta 60-65° C removiendo durante 3-4 horas. Enfriar la mezcla de reacción hasta 45° C y concentrarla bajo una presión reducida y por debajo de 45° C hasta un volumen de aproximadamente 750 mL. Enfriar la mezcla de reacción hasta 10-30° C y añadir diclorometano (2,5 L). Ajustar el pH a 7-8 con hidróxido de sodio (7%, 380,0 mL) y separar las capas. Concentrar la fase orgánica para que se seque bajo una presión reducida y por debajo de 45° C para obtener el compuesto del título (516,5 g, 97,0%) en forma de aceite amarillo.

Preparación 14

5,7-Dihidropirido[2,3-d][3]benzazepin-6-ona

[0058]



[0059] Combinar metil 2-(2-bromofenil)acetato (1,0 kg, 4,36 mol), dioxano (11,0 L) y *N*-metil-2-pirrolidona (7,0 L) removiendo a temperatura ambiente. Añadir bis(pinacolato)diboro (1,2 kg, 4,58 mol) y acetato de potasio (855,9 g, 8,72 moles) a la mezcla y, después, desgasificar la solución haciendo pasar gas nitrógeno a través de la solución durante 2-3 horas. Cargar un aducto de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) dicloruro (71,2 g, 97,2 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y, después, calentar la mezcla de reacción hasta 80-90° C durante 18-20 horas para obtener metil 2-[2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetato en forma de solución que se usa sin aislamiento. Enfriar la mezcla de reacción hasta 15-25° C y añadir 2-amino-3-bromopiridina (675,0 g, 3,90 mol) y una solución de fosfato de potasio tribásico (2,41 kg, 11,3 mol) en agua (3,0 L). Desgasificar la solución haciendo pasar gas nitrógeno a través de la solución durante 2-3 horas y añadir el aducto de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) dicloruro (106,8 g, 130,8 mmol); después, calentar la mezcla de reacción hasta 80-90° C durante 18-40 horas. Enfriar la mezcla de reacción hasta 50-60° C y, lentamente, añadir una solución que consiste en bicarbonato sódico saturado (13,0 L), cloruro sódico saturado (13,0 L) y agua (13,0 L). Remover la mezcla durante 2-3 horas a 50-60° C, enfriar hasta 15-25° C y remover otras 18-20 horas adicionales. Filtrar los sólidos resultantes y lavar la torta del filtro con agua (2 x 2,0 L). Pasar los sólidos a un recipiente de reacción limpio, añadir acetato de etilo (5,0 L) y calentar la mezcla hasta 60-70° C durante 2-3 horas. Enfriar la solución hasta 15-25° C, removerla durante 1-2 horas y filtrar los sólidos resultantes. Lavar la torta del filtro con acetato de etilo (2 x 750 mL) y secar los sólidos resultantes al vacío para obtener el compuesto del título (644,0 g, 68,1%) en forma de sólido.

blanquecino.

Preparación 15

5 5-[2-(tert-Butil(dimetil)silil)oxietil]-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-6-ona

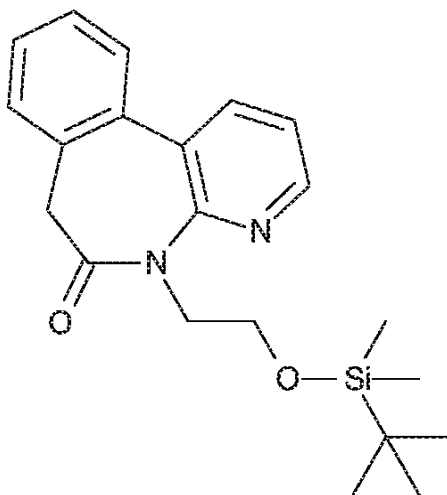
[0060]

10

15

20

25



30

35

[0061] Añadir 5,7-dihidropirido[2,3-d][3]benzazepin-6-ona (33,8 g, 0,16 mol) en acetonitrilo (340,0 mL) y remover a 20-30° C durante 0,5-1 horas. Añadir carbonato de cesio (104,6 g, 0,32 mol) y (2-bromoetoxi)-tert-butildimetilsilano (42,2 g, 0,18 mol) y calentar la mezcla de reacción a 70-80° C durante 18-20 horas. Enfriar la mezcla de reacción a 20-25° C y filtrar con tierra de diatomeas (50,6 g). Lavar la torta del filtro con acetonitrilo (2 x 50,6 mL) y concentrar el filtrado bajo presión reducida para alcanzar un volumen total de aproximadamente 67,5 mL. Añadir tolueno (152 mL) y carbono activo (2,53 g) y calentar la mezcla hasta 60-70° C durante 1-2 horas. Enfriar la mezcla a 25-35° C y filtrar la mezcla de reacción con tierra de diatomeas (50,6 g). Aclarar la torta del filtro con tolueno (17,0 mL) y concentrar bajo presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de aceite marrón claro que cristaliza en reposo (56,8 g, 92,2%).

Preparación 16

40 5-[2-(tert-Butil(dimetil)silil)oxietil]-7-hidroxiimino-pirido[2,3-d][3]benzazepin-6-ona

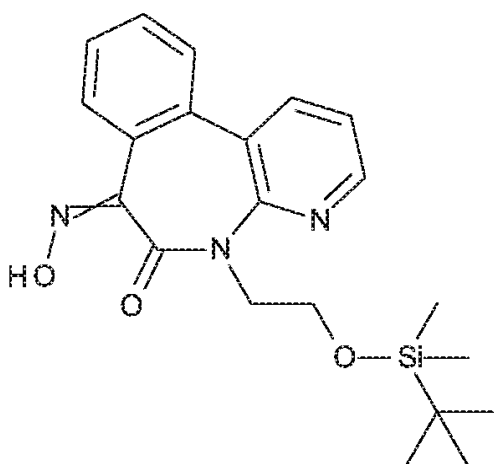
[0062]

45

50

55

60



65

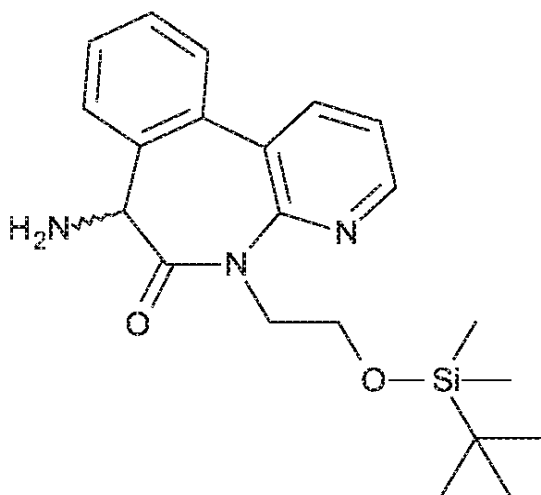
[0063] Combinar 5-[2-(tert-butyl(dimethyl)silil)oxietil]-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-6-ona (30,0 g, 0,08 mol) y tolueno (300,0 mL), enfriar la mezcla de reacción a -10-0° C. Añadir potasio *tert*-butóxido (18,2 g, 0,16 mol) y nitrito de isoamilo (13,34 g, 0,11 mol) y, después, remover remover durante 3-5 horas. Mover la mezcla de reacción a una solución bifásica fría (0-5° C) de acetato de etilo (210 mL) y agua (510 mL) y remover durante 15-30 minutos. Calentar la mezcla de reacción a 15-25° C y separar las capas. Extraer la capa acuosa con acetato de etilo adicional

(120 mL) y metil *tert*-butil éter (120 mL) y combinar las capas orgánicas. Concentrar lo orgánico bajo presión reducida hasta alcanzar una solución con un volumen de aproximadamente 60-90 mL y después añadir tolueno (240 mL) y acetato de etilo (75 mL). Filtrar la solución con gel de sílice (45,0 g), aclarar el gel de sílice con una mezcla de tolueno (210 mL) y acetato de etilo (60 mL), y concentrar el filtrado bajo una presión reducida hasta alcanzar un volumen de aproximadamente 75 mL. Añadir heptano (120 mL), concentrar la mezcla hasta alcanzar un volumen de aproximadamente 60 mL y filtrar los sólidos resultantes. Lavar la torta del filtro con heptano (25 mL) y secar al vacío para obtener el compuesto del título (28,3 g, 72,5%) en forma de sólido amarillo.

Preparación 17

7-Amino-5-[2-(*tert*-butil(dimetil)silil)oxietil]-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-6-ona

[0064]

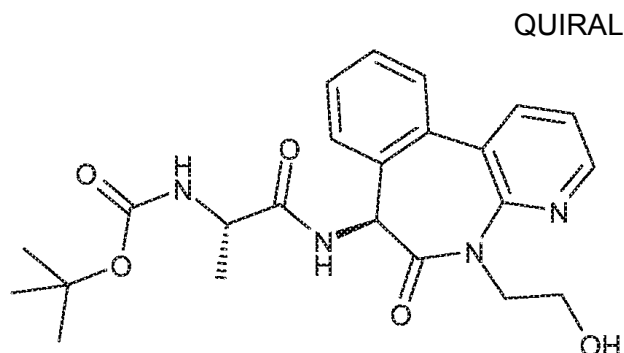


[0065] Combinar 5-[2-(*tert*-butil(dimetil)silil)oxietil]-7-hidroxiimino-pirido[2,3-d][3]benzazepin-6-ona (206,0 g, 0,52 mol) y tetrahidrofurano (2,3 L) en un autoclave bajo una atmósfera de nitrógeno. Añadir níquel Raney (232,0 g, equivalentes de 1,13 peso/peso) a la mezcla de reacción e introducir una atmósfera de nitrógeno (87 psi). Remover la mezcla de reacción a 60-65° C durante 24 horas. Filtrar la mezcla con tierra de diatomeas y lavar el medio filtrante con tetrahidrofurano (500 mL). Concentrar el filtrado para obtener el compuesto del título (196,0 g, 93,2%) en forma de aceite marrón. MS (m/z): 384 (M+1).

Preparación 18

tert-Butil N-[(1S)-2-[[5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]carbamato

[0066]



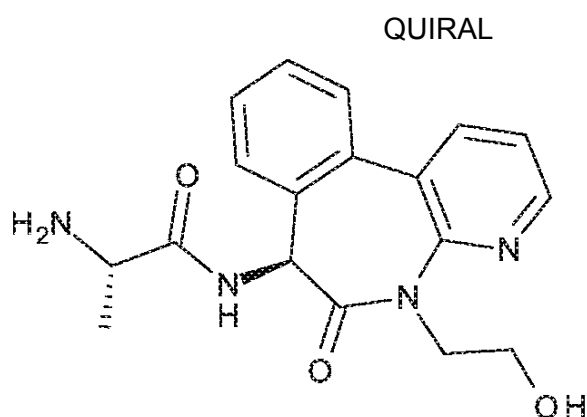
[0067] Combinar 7-amino-5-[2-(*tert*-butil(dimetil)silil)oxietil]-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-6-ona (166,0 g, 0,43 mol), diclorometano (2,2 L), y L-Boc-alanina (106,4 g, 0,56 mol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Añadir hidroxibenzotriazol (1,46 g, 10,8 mmol) y trietilamina (102,5 mL, 0,74 mol) manteniendo la temperatura interna por debajo de 30° C. Añadir 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (128,2 g, 0,67 mol) en partes o porciones y remover durante 16-18 horas a 20-30° C. Purificar la mezcla de reacción mediante cromatografía de gel de sílice (300 g de gel de sílice) eluyendo con diclorometano (498 mL x2). Combinar la solución de diclorometano y lavar con agua (2 x 3,3 L). Concentrar la fase orgánica bajo una presión reducida hasta alcanzar un volumen de entre 300 mL

y 400 mL y añadir acetato de etilo (664,0 mL). Concentrar la mezcla bajo una presión reducida hasta alcanzar un volumen de entre 300-400 mL y añadir acetato de etilo (664 mL). Concentrar la mezcla bajo una presión reducida hasta alcanzar un volumen de entre 300-400 mL y añadir acetato de etilo (1,3 L). Añadir trihidrato de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (149,4 g, 0,47 mol) y remover durante 16-18 horas a 20-30° C. Añadir una solución acuosa de cloruro sódico (20%, 1,6 L), separar las capas y lavar la fase orgánica de nuevo con una solución acuosa de cloruro sódico (20%, 1,6 L). Concentrar lo orgánico hasta alcanzar un volumen aproximado de 800-900 mL y remover la mezcla durante 12-16 horas a 20-30° C. Filtrar los sólidos resultantes y lavar la torta del filtro con acetato de etilo (91,3 mL). Purificar el filtrado con cromatografía de gel de sílice (300 g de gel de sílice) eluyendo con acetato de etilo (2 x 500 mL) para obtener el compuesto del título (82,6 g, 85,2% de, 100% ee, 51,2% de rendimiento) en forma de aceite amarillo. MS (m/z): 441 (M+1).

Preparación 19

(2S)-2-Amino-N-[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]propanamida

[0068]



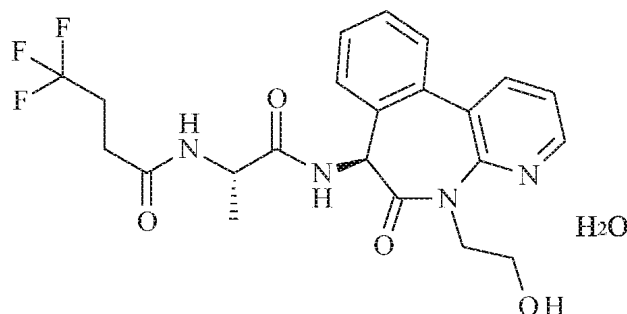
[0069] Combinar *tert*-Butil N-[(1S)-2-[[5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]carbamato (54,0 g, 0,12 mol) y acetonitrilo (212,7 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Añadir ácido hidroclicórico (317,5 mL, 4N, 1,27 mol) gota a gota para mantener la temperatura interna por debajo de 30° C y mezclar o remover la mezcla de reacción durante 16-18 horas a 20-30° C. Añadir agua (324,0 mL) y diclorometano (430 mL) y separar las capas. Desechar la capa orgánica, añadir diclorometano (645 mL) a la fase acuosa y ajustar el pH a aproximadamente 10 usando una solución acuosa de hidróxido de sodio (20%, 252 mL). Separar las capas, extraer la capa acuosa con diclorometano adicional (2 x 430 mL) y combinar las fases orgánicas. Concentrar lo orgánico bajo una presión reducida por debajo de 45° C hasta alcanzar un volumen aproximado de 130-150 mL y añadir tetrahidrofurano (332 mL). Concentrar la solución bajo una presión reducida por debajo de 45° C hasta alcanzar un volumen aproximado de 200-220 mL y añadir tetrahidrofurano adicional (213 mL). Concentrar la mezcla de reacción bajo una presión reducida hasta alcanzar un volumen aproximado de 250-270 mL y calentar a 60-65° C durante 2-3 horas. Enfriar lentamente la mezcla de reacción a 5-15° C y remover durante 5-8 horas. Filtrar los sólidos resultantes y lavar la torta del filtro con acetato de etilo (56 mL). Pasar los sólidos a un recipiente de reacción limpio, añadir acetato de etilo (150 mL) y calentar a 60-65° C durante 2-3 horas; después, enfriar la solución lentamente hasta 5-15° C. Mezclar o remover durante 2-3 horas a esta temperatura y recoger mediante filtración los sólidos resultantes. Lavar la torta del filtro con acetato de etilo (45 mL) y secar los sólidos en un horno bajo una presión reducida y por debajo de 60° C para obtener el compuesto del título (21,0 g, 99,2% de, 100% ee, 51,0% de rendimiento) en forma de sólido blanquecino. MS (m/z): 341 (M+1).

Ejemplo 2

Hidrato de 4,4,4-Trifluoro-N-[(1S)-2-[[7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida

[0070]

QUIRAL



[0071] Combinar (2S)-2-amino-N-[(7S)-5-(2-hidroxietyl)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]propanamida (45,0 g, 132,2 mmol) y dimetilformamida (452,9 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Enfriar a 0-5° C y añadir N-etil-diisopropilamina (77,4 mL, 444,0 mmol), ácido 4,4,4-trifluorobutírico (19,9 g, 139,3 mmol) y monohidrato de hidroxibenzotriazol (22,3 g, 153,1 mmol). Remover la solución durante 5-10 minutos y añadir hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (30,6 g, 159,6 mmol) en una porción. Calentar la mezcla de reacción a 20-25° C y remover durante 1-2 horas. Añadir acetato de etilo (1,4 L) y agua (1,8 L) y remover durante 0,5-1 horas. Separar las fases, lavar la capa orgánica con una solución acuosa de bicarbonato sódico (5%, 1,0 L) y concentrar la solución bajo una presión reducida para obtener un volumen de 200-300 mL. Añadir etanol (522 mL) y concentrar la solución bajo una presión reducida para obtener un volumen de 200-300 mL. Repetir tres veces. Añadir etanol (180 mL) y una solución de un 5% de carbonato de potasio (34,6 mL) y remover durante 0,5-1 horas a 20-25° C. Añadir agua (667 mL) y cristales simientes de hidrato de 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[(7S)-5-(2-hidroxietyl)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida (0,4 g, 0,86 mmol) (los cristales simientes pueden obtenerse a partir de los sólidos obtenidos de los lotes previos del producto, o bien pueden obtenerse usando otros métodos habituales que son muy conocidos y utilizados por las personas versadas en este campo, como la recristalización de una pequeña alícuota) y remover durante 2-3 horas a 20-25° C. Filtrar y lavar dos veces la torta del filtro con una mezcla de etanol (63 mL) y agua (42 mL). Secar los sólidos resultantes en un horno bajo una presión reducida y por debajo de 40° C para obtener el compuesto del título (41,9 g, 99,6% de, 100% ee, 65,3% de rendimiento) en forma de sólido blanco o blanquecino. MS (m/z): 465(M-H₂O+1).

XRPD del Ejemplo 2

[0072] Los patrones de XRPD (o difracción de rayos X por el método de polvo) de sólidos cristalinos se obtienen en un difractómetro de polvo de rayos X Bruker D4 Endeavor que está equipado con una fuente de CuK α (λ = 1,54060 Å) y un detector Vantec y que funciona a 35 kV y 50 mA. La muestra se escanea entre 4 y 40° en 2 θ , con un paso progresivo de 0,0087° en 2 θ y una tasa de escaneo de 0,5 segundos/paso, y con una divergencia de 0,6 mm, unos antídifusores fijos de 5,28 mm y unas ranuras de detección de 9,5 mm. El polvo seco se deposita en un portamuestras de cuarzo y se obtiene una superficie lisa usando una placa de vidrio. En el campo de la cristalografía se sabe que, para cualquier forma de cristal -o forma cristalina- determinada, las intensidades relativas de los picos de difracción pueden variar debido a las orientaciones preferidas que se derivan de factores como la morfología y el hábito cristalino. Cuando están presentes los efectos de la orientación preferida, se modifican las intensidades de los picos, pero las posiciones características de los picos del polimorfo permanecen inalteradas. (Por ejemplo, ver Farmacopea de EE. UU. 33 - Formulario Nacional 28, capítulo <941>, 'Characterization of Crystalline Solids by X-ray Powder Diffraction (XRPD)', oficial, 1 de octubre de 2010 – 1 de febrero de 2011). Asimismo, en el campo de la cristalografía también se sabe que, para cualquier forma de cristal determinada, las posiciones angulares máximas pueden variar ligeramente. Por ejemplo, las posiciones máximas pueden cambiar debido a una variación de la temperatura o la humedad en la que se analice la muestra, el desplazamiento de la muestra o la presencia o ausencia de un estándar interno. En el caso que nos ocupa, una variabilidad de posición máxima de $\pm$ 0,2 en 2 θ tendrá en cuenta estas potenciales variaciones sin entorpecer la identificación inequívoca de la forma cristalina indicada. La confirmación de una forma cristalina puede llevarse a cabo basándose en cualquier combinación única de picos o máximos distintivos (en unidades de ° 2 θ), normalmente los picos más prominentes. El patrón de difracción de la forma cristalina se obtiene a temperatura ambiente (19-25° C) y con una humedad relativa de un 20-60%.

[0073] Así, una muestra preparada del compuesto del Ejemplo 2 se determina mediante un patrón XRPD utilizando radiación de CuK α y tiene los picos de difracción (valores 2-zeta) que se muestran en la Tabla 1 de más abajo. La forma es cristalina y contiene un pico a 22,97 grados en combinación con uno o más de los picos seleccionados de un grupo que incluye 11,96, 18,81, 20,78 y 21,07 grados 2-zeta, con una tolerancia de 0,2 grados para los ángulos de difracción.

Tabla 1: picos de difracción de polvo de rayos X del Ejemplo 2

ES 2 760 462 T3

	Pico o máximo	Ángulo (° 2-Zeta)	% de Intensidad
	1	7,573	0,8
5	2	9,177	2,3
	3	11,96	50,4
10	4	13,063	24,6
	5	14,036	21,5
15	6	14,352	2,9
	7	15,223	32,4
20	8	16,845	15,8
	9	17,12	11,8
25	10	17,828	23,4
	11	18,481	10,6
30	12	18,809	25,3
	13	19,396	11,7
35	14	20,102	28
	15	20,778	44,2
40	16	21,068	63,8
	17	22,713	36,8
45	18	22,967	100
	19	23,407	7,4
	20	23,625	2,4
50	21	24,11	5,3
	22	24,772	49
55	23	25,028	6,5
	24	25,311	11,5
60	25	25,868	1,8
	26	26,586	14,6
65	27	27,979	25,6

Continuación

5	28	28,27	6,6
	29	29,033	3,6
	30	29,54	14,3
10	31	29,9	12,2
	32	30,556	9,9
	33	30,766	11,5
15	34	31,703	1,3
	35	32,186	10,1
	36	33,015	1,4
20	37	33,822	3,4
	38	34,007	2
25	39	34,451	1,1
	40	34,728	0,5
	41	35,381	2,7
30	42	35,601	5,8
	43	36,052	3,2
	44	36,272	3,5
35	45	36,866	7,2
	46	37,73	0,8
40	47	38,232	0,2
	48	38,608	1,2
45	49	39,139	1,5

RMN de estado sólido del Ejemplo 2

50 **[0074]** Se obtienen los espectros de ^{13}C mediante polarización cruzada / giro de ángulo mágico (o CP/MAS por sus siglas en inglés) y RNM (resonancia magnética nuclear de estado sólido o SSNMR, por sus siglas en inglés) usando un espectrómetro de RMN Bruker Avance II de 400 MHz (Lilly tag K299547) que funciona a una frecuencia de carbono de 100,622 MHz y está equipado con una sonda de resonancia triple Bruker 4mm (K299551). Se utiliza una supresión de banda lateral TOSS junto con polarización cruzada usando un desacoplamiento SPINAL 64 (70,8 vatios) y un pulso CP de núcleo-H con forma de RAMP100. Los parámetros de obtención son los siguientes: ancho del pulso de r.f. de protón de 90° de 2,5 μs , tiempo de contacto de 3,5 ms, tiempo de repetición del pulso de 5 s, frecuencia MAS de 10 kHz, tiempo de obtención de 34 ms y el número de escaneos: 10 587. Para los cambios químicos se toma como referencia el adamantano ($\delta = 29,5$ ppm) en un experimento separado. RMN (de estado sólido) de ^{13}C : δ (ppm) 18,65, 27,52, 28,76, 47,66, 49,96, 55,02, 58,88, 122,87, 126,49, 129,73, 131,37, 132,31, 137,28, 145,01, 149,17, 168,53, 170,30, 175,55.

Valoración de Karl Fischer del Ejemplo 2

65 **[0075]** Se obtienen valoraciones de Karl Fischer usando un voltámetro o coulombímetro de 756 KF Brinkmann Methrohm. El estándar de control se determina usando Hydranol® como un estándar de agua por duplicado. La muestra se pasa por triplicado y se registra el porcentaje promedio de agua para determinar la cantidad de agua presente en la muestra. El resultado promedio de la valoración de Karl Fischer del Ejemplo 2 es un 3,9% de agua. El

porcentaje teórico de un equivalente molar de agua en el Ejemplo 2 es de un 3,7%.

[0076] Cada vez más, el cáncer se entiende como un grupo heterogéneo de enfermedades cuyo inicio y evolución están inducidos por el funcionamiento anormal o aberrante de uno o más genes que regulan la reparación del ADN, la estabilidad del genoma, la proliferación celular, la muerte celular, la adhesión, la angiogénesis, la invasión y la metástasis en las células y en los microambientes tisulares. El funcionamiento variable o anormal de los genes 'cancerosos' puede deberse al polimorfismo del ADN que se produce de forma natural, los cambios en el número de copias del genoma (mediante amplificación, delección, pérdida de cromosomas o duplicación), los cambios en la estructura de los genes y los cromosomas (mediante la translocación cromosómica, la inversión u otras reconfiguraciones que provocan una expresión génica descontrolada) y las mutaciones puntuales. Los neoplasmas cancerosos pueden estar inducidos por un funcionamiento génico aberrante y mantenerse por el mismo funcionamiento génico aberrante, o puede que su mantenimiento y evolución se vean agravados por otros funcionamientos génicos aberrantes o anormales adicionales.

[0077] Además de las aberraciones cromosómicas genéticas que se han mencionado anteriormente, cada cáncer también puede incluir modificaciones epigenéticas del genoma, incluyendo la metilación del ADN, la impronta genética y la modificación de histonas por acetilación, metilación o fosforilación. Una modificación epigenética puede desempeñar un papel en la inducción y/o el mantenimiento de la malignidad.

[0078] El diagnóstico de la malignidad cancerosa mediante biopsia, inmunofenotipaje y otras pruebas es muy conocido y se usa habitualmente. Además de las bandas cromosómicas en alta resolución y las tecnologías avanzadas de imagen cromosómica, las aberraciones cromosómicas en los casos sospechosos de cáncer pueden determinarse mediante análisis citogenéticos como FISH o hibridación fluorescente 'in situ', cariotipo, cariotipo espectral (o SKY, por sus siglas en inglés), FISH múltiple (o M-FISH), hibridación genómica comparativa (o CGH, por sus siglas en inglés), matrices de polimorfismo de un solo nucleótido (o 'SNP Chips', en inglés) y otras pruebas de análisis y diagnóstico que son muy conocidas y que utilizan las personas versadas en la materia.

[0079] La imagen -o imagenología- PET/CT del cáncer, junto con los escáneres combinados de tomografía por emisión de positrones (o PET, por sus siglas en inglés) y tomografía computarizada de rayos X (o CT, por sus siglas en inglés), se ha convertido en un elemento estándar del diagnóstico y la clasificación en oncología. La fludesoxiglucosa (^{18}F o FDG), un rastreador o indicador radiomarcado, se usa en la mayoría de los procedimientos de imagen PET/CT. Una de las ventajas de la imagen PET/CT es su capacidad para detectar -en etapas muy tempranas del tratamiento- cambios significativos en el metabolismo de la glucosa o incluso la total interrupción del metabolismo celular neoplásico como sucedáneo o sustituto de la evaluación de la quimiosensibilidad tumoral. Además de para la detección y clasificación del cáncer, la imagen PET/CT se está haciendo cada vez más importante como controlador o indicador cuantitativo de la respuesta individual a una terapia y como herramienta de evaluación para nuevas terapias farmacológicas. Se ha demostrado que los cambios en la acumulación de FDG son útiles como marcadores de imagen para evaluar la respuesta a la terapia. Los criterios RECIST, en los que la respuesta de los tumores a la terapia se ha evaluado tradicionalmente midiendo los cambios de tamaño/dimensiones de los tumores en las imágenes de CT, pueden no indicar una respuesta temprana a la terapia. Los cambios en el tamaño de los tumores como resultado de la terapia pueden requerir un largo período de tiempo para desarrollarse. El parámetro más ampliamente utilizado es el valor de captación estandarizado (o SUV, por sus siglas en inglés); el valor SUV máximo en la región de interés es el SUV_{MAX} y una reducción del SUV_{MAX} se considera generalmente el indicador más fiable de la interrupción de la actividad metabólica.

[0080] El papel oncogénico de Notch se describió por primera vez en la leucemia humana de las células T e incluía una translocación del dominio intracelular Notch 1 a la región promotora de los receptores- β de las células T, lo que provocaba la sobreexpresión del dominio intracelular Notch 1 (Grabher et al., 'Nature Review Cancer', 2006(6):347-359; Weng et al., Science, 2004(306):269-271). La sobreexpresión del dominio intracelular Notch 1 en las células progenitoras hematopoyéticas de los ratones hacía que los ratones presentaran una leucemia linfoblástica aguda de células T similar a la de los humanos. Además de la leucemia linfoblástica aguda de células T, hay cada vez más evidencias de que las señales Notch son oncogénicas en otros cánceres mediante múltiples mecanismos, incluyendo la leucemia linfoblástica aguda, la leucemia mielógena aguda, la leucemia mielógena crónica y la eritroleucemia. La señalización Notch de constitutivos o componentes aberrantes también está implicada en diversas malignidades tumorales sólidas, incluyendo el cáncer de mama, el cáncer de ovarios (Park et al., 'Cancer Research', 2006(66):6312-6318), el melanoma (Gast et al., 'Genes, Chromosomes & Cancer', 2010(49):733-745), el cáncer de pulmón, el cáncer de pulmón de células no pequeñas (Westhoff et al. PNAS, 2009(106):22293-22298), el cáncer de páncreas, el glioblastoma, el cáncer colorrectal, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer cervical, el cáncer de próstata, el cáncer de hígado, el carcinoma de células escamosas (oral), el cáncer de piel y el meduloblastoma (Ranganathan et al., 'Nature Review Cancer', 2011(11):338-351 e información adicional S1 (tabla)). La señalización Notch aberrante puede activarse en sarcomas particulares del tejido blando (Guijarro et al., 'Am J Pathol', 2013(182(6)):2015-2027. Existen informes recientes de inhibidores Notch que se habían analizado solos en estudios clínicos de fase 1 con pacientes con leiomiomas (Pant et al., 'J Clin Oncol', 2012 (30(15)): suplemento del 20 de mayo, resumen 3008; Messersmith et al., 'Clin Cancer Res' (21(1)):60-67), y en combinación con vismodegib, un antagonista de 'Hedgehog', www.clinicaltrials.gov, Identificador: NCT01154452, descargado el 20 de diciembre de 2014. En Pant et al. o Messersmith et al. no se ofrecen datos de respuestas parciales o respuestas totales para los

pacientes de LMS y no se han hallado datos sobre el estudio clínico combinado. La inhibición de la señalización Notch supone un objetivo atractivo para proporcionar beneficios terapéuticos a pacientes de cáncer cuya enfermedad ha sido inducida, mantenida y desarrollada o agravada por la activación aberrante de la vía o ruta de señalización Notch de constitutivos (Shih et al., 'Cancer Research', 2007(67)1879-1882).

Evaluación clínica

[0081] Un estudio sobre el hidrato de 4,4,4-Trifluoro-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida en pacientes con cáncer avanzado o metástasis.

Diseño del estudio

[0082] Este estudio es un estudio multicentro, no aleatorizado, abierto y con aumento de las dosis, seguido de una expansión de la cohorte de dosis orales de hidrato de 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida a pacientes externos con cáncer avanzado o metástasis.

Objetivos del estudio

[0083] El objetivo principal de este estudio es determinar una dosis recomendada de fase 2 de hidrato de 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida que pueda administrarse de forma segura a pacientes con cáncer avanzado o metástasis.

[0084] Los objetivos secundarios del estudio son determinar el perfil de seguridad y toxicidad del hidrato de 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida, tal y como especifican los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (o CTCAE, por sus siglas en inglés) v4.0 del National Cancer Institute (Instituto Nacional del Cáncer o NCI) de EE. UU.; calcular o estimar los parámetros farmacocinéticos (PK) del hidrato de 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida; y documentar cualquier actividad antitumoral observada con el hidrato de 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida.

[0085] Los objetivos exploratorios son explorar el aclaramiento renal y los metabolitos PK del hidrato de 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida en el plasma y la orina; explorar los biomarcadores predictivos relacionados con el hidrato de 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida; explorar los efectos farmacodinámicos (PD) del hidrato de 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida sobre los biomarcadores que indican la actividad Notch (dominio intracelular Notch mediante inmunohistoquímica u otro método alternativo válido), incluyendo la citoqueratina 18 o la Medicina Basada en Reglas ('Rules Based Medicine', en inglés); y explorar la utilidad del escáner de tomografía por emisión de positrones (PET) o la PET/CT para evaluar los efectos del tratamiento con hidrato de 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida.

Fármaco de prueba

[0086] Hidrato de 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida; rango o intervalo de dosis de entre 2,5 y 100 mg, administrado oralmente en forma de cápsulas 3 veces por semana durante un ciclo de 28 días.

[0087] Se suministrará hidrato de 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida en forma de cápsulas en botellas para su consumo oral. Estas cápsulas deberían conservarse a temperatura ambiente, de manera que el rango de temperaturas se indica en la etiqueta.

Duración prevista del tratamiento

[0088] Los pacientes recibirán 2 ciclos (de 28 días cada uno) de hidrato de 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida, a menos que se cumplan uno o más de los criterios para la interrupción o suspensión. Un paciente puede recibir más de 2 ciclos de tratamiento sólo si: 1) no se ha cumplido ninguno de los criterios para la interrupción, y 2) el investigador determina que el paciente está experimentando beneficios clínicos gracias al tratamiento.

[0089] Está previsto un período de seguimiento de corto de plazo (post-interrupción) de 30 días.

Dosificación

[0090] El hidrato de 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida se administrará oralmente tres veces por semana (T.I.W.) durante la fase de aumento de la dosis (Parte A) y la fase de confirmación de la dosis (Parte B).

5 Criterios de evaluación

[0091] Seguridad: CTCAE del NCI, versión 4.0, toxicidades limitantes de dosis (o DLT, por sus siglas en inglés).

10 **[0092]** Bioanalíticas (incluyendo PK y PD): las concentraciones de plasma del hidrato de 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida.

15 **[0093]** Eficacia: dependiendo de la histología, la eficacia se evaluará usando los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (o criterios RECIST, por sus siglas en inglés) v1.1 para tumores sólidos, los criterios revisados para el linfoma maligno, las directrices del grupo de trabajo del NCI para la leucemia linfocítica crónica (LLC o CLL, por sus siglas en inglés) o la evaluación de respuesta en los criterios de neurooncología (RANO) para el glioblastoma. Cada paciente se evaluará mediante una o más de las siguientes pruebas radiológicas para la medición de tumores: escáner de tomografía computarizada (TC o CT) de rayos X; imagen por resonancia magnética (IRM o MRI); radiografía de pecho; escáner PET; valores de captación estandarizados (SUV_{MAX}) de imagen PET/CT.

20 Métodos estadísticos

25 **[0094]** Seguridad: el aumento de la dosis se realizará teniendo en cuenta la seguridad y usando el método 3+3. Los análisis basados en modelos que incorporan las expectativas previas sobre la curva de la toxicidad de la dosis se ajustarán a los datos al final de cada cohorte, que será utilizada por los investigadores y los médicos de investigación clínica de Lilly para determinar el siguiente nivel de dosis. La dosis máxima tolerada se define como la dosis analizada más elevada que tenga menos de un 33% de probabilidades de provocar una DLT durante el Ciclo 1.

30 **[0095]** Eficacia: una parte del estudio tabulará y compendiará los datos de respuesta al tumor.

[0096] Farmacocinética: los parámetros de PK para el hidrato de 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida se analizarán mediante métodos de análisis estándares no compartimentales.

35 **[0097]** Farmacodinámica: se evaluarán todos los datos de PD. Pueden realizarse análisis exploratorios de PK/PD para identificar las relaciones de respuesta a los biomarcadores de exposición.

40 **[0098]** En la Tabla 2 se muestran los datos sobre 3 pacientes con leiomiomasarcoma a los que se administró hidrato de 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida en el ciclo 1 de una prueba clínica en curso. El paciente 1 se trató previamente con cirugía para el leiomiomasarcoma, terapia de radiación y 5 regímenes anteriores de terapias sistémicas dirigidas o terapéuticas. El paciente 2 se trató previamente con cirugía para el leiomiomasarcoma, terapia de radiación, braquiterapia y 3 regímenes anteriores de terapias sistémicas dirigidas o terapéuticas. El paciente 3 se trató previamente con cirugía para el leiomiomasarcoma y 3 regímenes anteriores de terapias sistémicas dirigidas o terapéuticas.

50

55

60

65

Tabla 2

Dosis de fármaco oral inicial (mg) (T.I.W.)	Paciente	Ciclo de tratamiento	Día de estudio de la evaluación de escaneo CT	Hallazgos o resultados del escaneo CT	Respuesta general DCE-US	Respuesta del objetivo
100	1 ^{fn}	1	4	La parte central del tumor se hizo hipodensa	Confirmado	90% de necrosis
75	2	1	2 (48 horas después de una dosis)	La parte central del tumor se hizo hipodensa	Confirmado	80% de necrosis
75	3	1	2	Sin cambios significativos	Sin confirmar	20% de necrosis
La DCE-US es una ultrasonografía mejorada con contraste dinámico. fn: el paciente 1 sólo recibió dos dosis de 100 mg y la dosificación posterior fue de 50 mg y, después, de 25 mg. Posteriormente, el paciente 1 falleció a causa de complicaciones hepáticas cuando aún estaba incluido en la evaluación clínica y estaba recibiendo ciclos adicionales del fármaco o medicamento de prueba.						

[0099] Tanto en el caso del paciente 1 como en el caso del paciente 2, el escaneo CT del hígado que se realizó durante la primera semana de tratamiento mostró que la parte o porción central del tumor se había hecho hipodensa, lo que sugiere necrosis. Esta presunta necrosis se confirmó mediante DCE-US. Los datos preliminares anteriores de los pacientes con leiomiomasarcoma revelan que ambos pacientes presentaron una necrosis significativa, sorprendente e inesperada en su tumor de leiomiomasarcoma. En el caso del paciente 3, no se observó ningún cambio significativo desde el escáner inicial.

[0100] Después de 1 ciclo (28 días), la imagen adicional del escaneo CT confirmó la necrosis en los tres pacientes.

[0101] En la Tabla 3 se muestran los datos sobre 19 pacientes adicionales con leiomiomasarcoma a los que se administró hidrato de 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida en la parte B de una prueba clínica en curso. Los criterios de respuesta de Choi se registraron para un número limitado de pacientes, pero no se muestran en la Tabla 3 (Choi et al, 'J Clin Oncol.', 2007;25:1753-1759).

Tabla 3

Paciente	Primera dosis asignada	Mejor respuesta RECIST	Mejor cambio en el tamaño del tumor (%)	Escaneo PET/CT (cambio en el % de SUVmax)
4	75 mg	PD	23	58
5	75 mg	SD	2	10
6	75 mg	PR sin confirmar	Desconocido (consulta de datos pendiente)	32
7	75 mg	SD	13	-4
8	50 mg	PD	13	-7
9	50 mg	PD	60	
10	50 mg	PD	37	37
11	50 mg	SD	19	-5
12	50 mg	PD	20	-30
13	50 mg	No hubo	Datos no disponibles	
14	50 mg	SD	-13	0
15	50 mg	PD	33	
16	50 mg	PD	24	-11
17	50 mg	PD	Datos no disponibles	
18	50 mg	PD	23	
19	50 mg	No hubo	Datos no disponibles	
20	50 mg	SD	Datos no disponibles	16
21	50 mg	PD	50	
22	50 mg	SD	Datos no disponibles	

[0102] Los datos anteriores sobre pacientes con leiomiomasarcoma, particularmente los SUV_{MAX} de PET/CT, demuestran un efecto clínico beneficioso en los pacientes con tumores de leiomiomasarcoma.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del leiomiosarcoma, de manera que el compuesto es 4,4,4-Trifluoro-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida.

2. Un compuesto, o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, de manera que la dosis administrada es de entre 2,5 y 100 mg.

3. Un compuesto, o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, de manera que la dosis administrada es de entre 10 y 75 mg.

4. Un compuesto, o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, de manera que la dosis administrada es de entre 25 y 75 mg.

5. Un compuesto, o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, de manera que la administración se realiza tres veces por semana ('régimen T.I.W.').

Fig 1A

